

ΤΟΠΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΠΟ
ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΟΣΤΙΚΩΝ
ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Φανή Λαλίδου,
Φαρμακοποιός

οστεομυελίτιδα

- ❖ Λοίμωξη του μυελού των οστών
- ❖ Έχει καθιερωθεί να αναφέρεται σε λοιμώξεις ολόκληρου του οργάνου

(Waller G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R. (2012). Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. Dtsch Arztebl Int, 109, 257-264.)

οστεομυελίτιδα

ταξινόμηση

- Οξεία
- Υποξεία
- Χρόνια

οστεομυελίτιδα

χρόνια

- ❖ Εξελισσόμενη νεκρωτική διαδικασία που οδηγεί στο σχηματισμό sequestrum και συριγγίων
- (Sia IG, Berbari EF. (2006). Infection and musculoskeletal conditions: osteomyelitis. Best Pract Res Clin Rheumatol, 20, 1065-1081.)
- ❖ Χειρουργικός καθαρισμός-πρώτης γραμμής θεραπεία

οστεομυελίτιδα

Ταξινόμηση ανάλογα με το μηχανισμό μικροβιακής σποράς

- Αιματογενής
- Μετατραυματική
- Μετεγχειρητική
- Οστεομυελίτιδα σχετιζόμενη με το διαβητικό πόδι

Θεραπεία

Θεραπεία

Οξεία αιματογενής

- ❖ Σπάνια απαιτείται χειρουργικός καθαρισμός
- ❖ Δεν υπάρχει ομοφωνία στα πρωτόκολλα χορήγησης αντιβιοτικών
- ❖ Συνήθως 4-6 εβδομάδες

Θεραπεία

Χρόνια

- ❖ Ο σχολαστικός χειρουργικός καθαρισμός δε θα πρέπει να σταματήσει εάν οι καλλιέργειες δε βγουν αρνητικές
(Parsons B, Strauss E. (2004). Surgical management of chronic osteomyelitis. Am J Surg. 188, 57-66.)
- ❖ Ανεπαρκής καθαρισμός έχει συσχετιστεί με ανθεκτικές μορφές οστεομυελίτιδας

Θεραπεία

χρόνια

- ❖ Παράλληλα χορήγηση παρεντερικής θεραπείας με αντιβιοτικά
- ❖ Β-λακτάμες, λινκοσαμίδες, φθοριοκινολόνες
- ❖ 2 εβδομάδες παρεντερική και κατόπιν 4 εβδομάδες per os.

(Parsons B, Strauss E. (2004). Surgical management of chronic osteomyelitis. Am J Surg. 188, 57-66.)



Τοπική χορήγηση αντιβιοτικού

Τοπική χορήγηση αντιβιοτικού

- ❖ Η προσβεβλημένη περιοχή είναι δυσπρόσιτη στα συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά λόγω της βλάβης που έχει υποστεί στην αιμάτωση.

Βιομεμβράνες (biofilms)

- ❖ Προστατεύουν τα βακτήρια από τα αντιβιοτικά
- ❖ Οι μικροοργανισμοί εμφανίζονται με παραλλαγμένο φαινότυπο
- ❖ Χαμηλός μεταβολικός ρυθμός και κυτταρική διαίρεση
- ❖ Εξωτερικό περίβλημα από βιοπολυμερές
- ❖ MIC 10-100 φορές ↑

Biofilm

ϕHalby N, Bjornsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O.(2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*, **35**, 322-332.

Τοπική χορήγηση αντιβιοτικού

- ❖ Για να επιτευχθούν συγκεντρώσεις μεγαλύτερες της MIC τα συστηματικώς χορηγούμενα αντιβιοτικά θα πρέπει να φτάσουν σε τοξικά επίπεδα

Συστήματα τοπικής αποδέσμευσης αντιβιοτικού

Πολυμεθυλμεθακρυλικό (PMMA)

πλεονεκτήματα	μειονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Οι συγκεντρώσεις στον ορό κυμαίνονται σε τέτοια επίπεδα που δε θέτουν τον ασθενή σε κίνδυνο ❖ Μηχανική υποστήριξη και αντιμικροβιακή δράση ταυτόχρονα ❖ Πλεονεκτήματα συστημάτων τοπικής αποδέσμευσης αντιβιοτικού 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Μη βιοαπορροφήσιμο-απαιτείται 2^η επέμβαση για την αφαίρεση ❖ Χαμηλή αποδέσμευση αντιβιοτικού για μεγάλο χρονικό διάστημα ❖ Ανεπαρκή κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η συγκεκριμένη θεραπεία υπερισχύει σε αποτελεσματικότητα της συστηματικής θεραπείας ❖ Αντίδραση πολυμερισμού-εξώθερμη αντίδραση

Εναλλακτικά συστήματα τοπικής αποδέσμευσης αντιβιοτικών

Οστικά μοσχεύματα	Αυτόλογα ή αλλομοσχεύματα
Προϊόντα πρωτεϊνικής φύσης	Κολλαγόνο, ζελατίνη, ανθρώπινο ινωδογόνο και θρομβίνη, αλβουμίνη
Συνθετικά πολυμερή	πολύ-λακτικό οξύ (PLA), το πολύ-γλυκολικό οξύ (PGA), το πολυλακτίδο-συν-γλυκολίδιο (PLGA), η πολυκαπρολακτόνη, το πολυυδροξυβουτυρικό-συν-υδροξυβαλερικό (PHBV), πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο με σταυροειδές δεσμούς (PDMS).
Υποκατάστατα οστικών μοσχευμάτων	Ενώσεις φωσφορικού ασβεστίου, Plaster of Paris, ανθρακικό ασβέστιο



Υποκατάστατα οστικών μοσχευμάτων

Υποκατάστατα οστικών μοσχευμάτων

- ❖ Πορώδη υλικά με βάση το ασβέστιο
- ❖ Παρουσιάζουν οστεοκαθοδηγητικές ιδιότητες.
- ❖ Σχεδιάστηκαν ούτως ώστε να μιμούνται την μικρο-δομή και τις ιδιότητες των οστών

Υποκατάστατα οστικών μοσχευμάτων

Προσθήκη αντιβιοτικού

- ❖ Ανάμιξη της κόλλας του υλικού με το αντιβιοτικό
- ❖ Εμβύθιση του οστικού υποκατάστατου σε διάλυμα αντιβιοτικού
- ❖ Εμπορικά διαθέσιμα προφορτωμένα με αντιβιοτικό

Ενώσεις φωσφορικού ασβεστίου

Ενώσεις φωσφορικού ασβεστίου

- ❖ 34 in vitro studies
- ❖ 7 animal studies
- ❖ 5 clinical trials
- ❖ Αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν
βανκομυκίνη, αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά,
κινολόνες, κεφαλοσπορίνες

Ενώσεις φωσφορικού ασβεστίου

In vitro

- ❖ Βασικό χαρακτηριστικό η προσπάθεια να επιμηκυνθεί το χρονικό διάστημα αποδέσμευσης συγκεντρώσεων ανώτερων της MIC

Ενώσεις φωσφορικού ασβεστίου

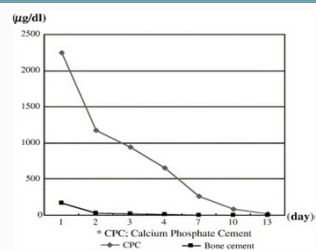
In vitro

- ❖ Το πορώδες και οι χημικές ιδιότητες του φορέα επηρεάζουν το προφίλ αποδέσμευσης του φαρμάκου
- ❖ Εκρηκτική αρχική αποδέσμευση φαρμάκου που εξομαλύνεται στη συνέχεια.
- ❖ Ισοδύναμα αποτελέσματα με PMMA

Ενώσεις φωσφορικού ασβεστίου

In vitro

Antibiotic:
VCM

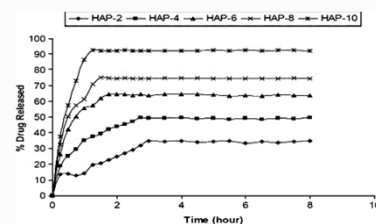


*Sasaki T, Ishibashi Y, Katano H, Nagumo A, Toh S. (2005) In vitro elution of vancomycin from calcium phosphate cement. J Arthroplasty, 20, 1055-1059

υδροξυαπατίτης

In vitro

Antibiotic:
ceftriaxone



Al-Sokanee ZN, Toabi AA, Al-Assadi MJ, Alassadi EA. (2009). The drug release study of ceftriaxone from porous hydroxyapatite scaffolds. AAPS Pharm Sci Tech, 10, 772-779.

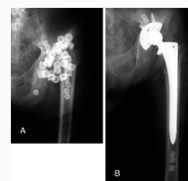
Clinical trials

“ All the patients who suffered deep infection were treated successfully by revision THA after the infection had been controlled using antibiotic-loaded HA blocks.”

- Takigami I, Ito Y, Ishimaru D, Ogawa H, Mori N, Shimizu T, Terabayashi N, Shimizu K. (2010). Two-stage revision surgery for hip prosthesis infection using antibiotic-loaded porous hydroxyapatite blocks. Arch Orthop Trauma Surg, 130, 1221-1226.

Clinical trials

“Any antibiotics can be selected to correspond to the sensitivities of the wound pathogens.”

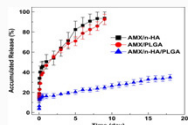


- Sudo A, Hasegawa M, Fukuda A, Uchida A. (2008). Treatment of infected hip arthroplasty with antibiotic-impregnated calcium hydroxyapatite. J Arthroplasty, 23, 145-150.

Συνθέσεις φωσφορικών με πολυμερή υλικά

"nano-hydroxyapatite (n-HA) particles loaded with a model drug, amoxicillin (AMX) were dispersed into poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) solution"

"significantly reduced burst-release profile, good cytocompatibility, improved mechanical durability, as well as the remained antibacterial activity"



• Zheng F, Wang S, Wen S, Shen M, Zhu M, Shi X. (2013). Characterization and antibacterial activity of amoxicillin-loaded electrospun nano-hydroxyapatite/poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers. *Biomaterials*, **34**, 1402-1412

Ενώσεις θειικού ασβεστίου



Θειικό ασβέστιο

- ❖ Η μορφή που ενδιαφέρει την ορθοπαιδική είναι το Plaster of Paris ($\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$)
- ❖ Λειτουργεί ως οστεοκαθοδηγητικό ικρίωμα

Θειικό ασβέστιο

- ❖ 10 in vitro studies
- ❖ 6 animal studies
- ❖ 9 clinical studies
- ❖ Αντιβιοτικά που μελετήθηκαν: δαπτομυκίνη, βανκομυκίνη, αμινογλυκοσιδικά, τείκοπλανίνη, κεφαλοσπορίνες, κινολόνες,



ΘΕΙΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ



Ακτινογραφικά δεδομένα 6 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση στα οποία διακρίνεται η σταδιακή θραύση των σφαιριδίων θειικού ασβεστίου

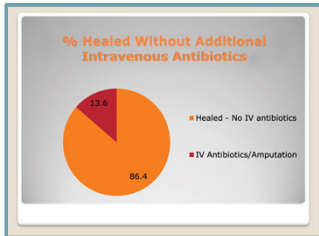
ΘΕΙΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Clinical trials

Retrospective

323 patients

VCM+ gentamicin



♦ Gauland C.(2011). Managing lower-extremity osteomyelitis locally with surgical debridement and synthetic calcium sulfate antibiotic tablets. Adv Skin Wound Care, 24, 515-523.

ΘΕΙΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Clinical trials

Retrospective

Debridement
40 patients

Debridement+
osteosef-T
25 patients

2 weeks
systemic
antibiotics

"A better healing rate was observed when Osteosef T® was used"

"insufficient ability by Osteosef T® to stimulate bone regeneration"

♦ Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. (2007). Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteosef T pellets. Acta Orthop Belg. 73, 239-243.

ΘΕΙΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Clinical trials

30 patients

tobramycin

- ♦ **A prospective, randomized clinical trial**
- ♦ Impregnated bioabsorbable bone substitute VERSUS standard antibiotic impregnated cement beads
- ♦ Equivalent results



♦ McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, Schemitsch EH (2010) A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion. J Orthop Trauma, 24, 483-490.

ευχαριστώ

