

ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική

Τοπική Απελευθέρωση Αντιβιοτικών από Οστικά Μοσχεύματα

Μεταπτυχιακός Φοιτητής: Νικόλτσιος Αθανάσιος
Επιβλέπων: Δρόσος Γεώργιος, Ορθοπαιδικός Χειρουργός,
Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής Δ.Π.Θ.

Η Δομή της Εργασίας

- ❖ Οστικά Μοσχεύματα και Υποκατάστατα
- ❖ Οστικές Λοιμώξεις
- ❖ Φορείς Αντιβίωσης για την Τοπική Απελευθέρωση
- ❖ Οστικά Μοσχεύματα με Αντιβιώσεις που απελευθερώνονται τοπικά

Οστικά Μοσχεύματα και Υποκατάστατα

➤ Ληφθέντα Οστικά Μοσχεύματα

Αυτογενή οστικά μοσχεύματα: ο «Χρυσός κανόνας»

Αναρροφούμενος μυελός των οστών

Αλλογενή οστικά μοσχεύματα

Απομεταλλωμένη οστική μεσοκυττάρια ουσία

➤ Οστικά Υποκατάστατα Βασισμένα Σε Αυξητικούς Παράγοντες

Οστική μορφογενετική πρωτεΐνη και άλλοι παράγοντες

Πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια

➤ Οστικά Υποκατάστατα Βασισμένα Σε Κύτταρα

Μεσεγχυματικά κύτταρα (MSCs)

Κολλαγόνο

Γονιδιακή θεραπεία

➤ Κεραμικά Οστικά Υποκατάστατα

Υδροξυαπατίτης ασβεστίου και τριφωσφορικό ασβέστιο

Βιοενεργό κρύσταλλο και βιοενεργά κεραμικά

Θειικό ασβέστιο

➤ Οστικά Υποκατάστατα Βασισμένα Σε Πολυμερή

➤ Λοιπά Οστικά Υποκατάστατα

Κοραλλοειδής υδροξυαπατίτης του ασβεστίου

Ιδιότητες Οστικών Μοσχευμάτων και Υποκατάστατων τους

- **Οστεοκαθοδήγηση**
- **Οστεοεπαγωγή**
- **Οστεογένεση**

Θεωρώντας τα αυτογενή οστικά μοσχεύματα ως ιδανικά, οι ιδιότητες των υπόλοιπων οστικών μοσχευμάτων και των υποκατάστατων τους αξιολογούνται σε σύγκριση με τα αυτογενή οστικά μοσχεύματα.

Ληφθέντα Οστικά Μοσχεύματα και Οστικά Υποκατάστατα

Τα Αυτογενή Οστικά Μοσχεύματα

- Συνδυάζουν όλες τις ιδιότητες
- Η λήψη τους γίνεται από την λαγόνια ακρολοφία

Αλλογενή οστικά μοσχεύματα

- Λαμβάνονται κυρίως από πτωματικούς δότες
- Περιλαμβάνουν τις ιδιότητες της οστεοεπαγωγής και της οστεοκαθοδήγησης

Οστικές Λοιμώξεις

Οστεομυελίτιδα

- Οστεομυελίτιδα από τοπική διασπορά μιας λοίμωξη
- Οστεομυελίτιδα που οφείλεται σε αγγειακή ανεπάρκεια και διαβητικό πόδι
- Οστεομυελίτιδα συσχετιζόμενη με επιμολυσμένη πρόθεση
- Άλλοι τύποι οστεομυελίτιδας
- Αιματογενής οστεομυελίτιδα
- Σπονδυλική οστεομυελίτιδα
- Σκελετική φυματίωση

Σηπτική Αρθρίτιδα

Οστεομυελίτιδα από τοπική διασπορά μιας λοίμωξης

- Προκαλείται από την τοπική διασπορά μιας λοίμωξης, λόγω ενός τραύματος, μιας οστικής επέμβασης ή μίας αρθρικής αντικατάστασης
- Μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία και μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε οστό

Οστεομυελίτιδα συσχετιζόμενη με επιμολυσμένη πρόθεση

- Εμφανίζεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια, λόγω των αυξημένων ορθοπαιδικών επεμβάσεων με προθέσεις
- Στη φυσική εξέταση παρουσιάζεται ως ασταθή άρθρωση

Σηπτική Αρθρίτιδα

- Ορίζεται η λοίμωξη της άρθρωσης, που προκαλείται από την εγκατάσταση παθογόνων μικροοργανισμών μέσα στην άρθρωση είτε με την κυκλοφορία από μια εστία λοίμωξης είτε άμεσα από την τοπική επέκταση μίας λοίμωξης
- Η τυπική κλινική εικόνα της περιλαμβάνει τοπικά πόνο, οίδημα, αύξηση της θερμοκρασίας και περιορισμό της κινητικότητας της προσβαλλόμενης άρθρωσης

Φορείς για την Τοπική Απελευθέρωση Αντιβίωσης

- Πολυμεθυλμεθακρυλικό οξύ (οστικό τσιμέντο)
- Πρωτεϊνούχα Υλικά
- Οστικά Μοσχεύματα Και Υποκατάστατα
- Συνθετικά Πολυμέρη

Πολυμεθυλμεθακρυλικό Οξύ (PMMA)

- Αποτελεί το παραδοσιακό υλικό, που χρησιμοποιείται στην ορθοπαιδική ως φορέας αντιβίωσης
- Χρησιμοποιείται σε μορφή αλυσίδας χαντρών
- Μειονεκτήματα του αποτελούν η ανάπτυξη θερμότητας κατά την διάρκεια του πολυμερισμού, όταν χρησιμοποιείται ως τσιμέντο και η συστηματική τοξικότητα από την απορρόφηση των μονομερών

Οστικά Μοσχεύματα με Αντιβιώσεις που απελευθερώνονται τοπικά

Σκοπός Της Μελέτης Είναι Να Παρουσιάσει

- Τα οστικά μοσχεύματα ως ικανούς φορείς αντιβιοτικών
- Ότι τα οστικά μοσχεύματα με αντιβίωση δεν επηρεάζουν την οστική αποκατάσταση
- Τα οστικά μοσχεύματα με αντιβίωση ως μια ασφαλή επιλογή στις αναθεωρήσεις των ολικών αρθροπλαστικών και στα οστικά ελλείμματα της κνήμης με λοίμωξη

Υλικά-Μέθοδοι In Vitro Ερευνών (1/5)

- Μελετήθηκε η απελευθέρωση της βενζυλοπενικιλίνης, της κεφαλοτίνης, της δικλοξακιλλίνης, της κλινδαμυκίνης, της νετιλμυκίνης, της βανκομυκίνης, της σιπροφλοξαζίνης και της ριφαμπικίνης από ανθρώπινα οστικά σπογγώδη μοσχεύματα in vitro.
- Μελετήθηκε η απελευθέρωση της βενζυλοπενικιλίνης, της κεφαλοτίνης, της κλινδαμυκίνης, της νετιλμυκίνης, της βανκομυκίνης, της σιπροφλοξαζίνης και της ριφαμπικίνης από ανθρώπινο σπογγώδες κατατεμαχισμένο οστό in vitro και μετά την εισαγωγή του ανθρώπινου σπογγώδους ενδομυϊκά σε αρουραίους.

Υλικά-Μέθοδοι In Vitro Ερευνών (2/5)

- Μελετήθηκε η απελευθέρωση της τομπραμυκίνης και της βανκομυκίνης από ανθρώπινα και βοδινά, σπογγώδη ή φλοιώδη, οστικά μοσχεύματα
- Μελετήθηκε η επίδραση της θερμοκρασίας αποθήκευσης των ανθρώπινων οστικών μοσχευμάτων στην απελευθέρωση της κεφαζολίνης και της βανκομυκίνης
- Μελετήθηκε η επίδραση της συγκέντρωσης των αντιβιοτικών στο υγρό που εμποτίζεται το οστό, της διάρκειας εμποτισμού, του pH του υγρού που εμποτίζεται το οστό, του βαθμού κατατεμαχισμού του οστού και του συνδυασμού των αντιβιοτικών κατά την διάρκεια της επεξεργασίας των οστικών μοσχευμάτων με τα αντιβιοτικά στην απελευθέρωση της νετιλμυκίνης και της βανκομυκίνης από το ανθρώπινο σπογγώδες οστό

Υλικά-Μέθοδοι In Vivo Ερευνών (3/5)

- Μελετήθηκε η επίδρασης της τομπραμυκίνης, που απελευθερώνεται από τα οστικά μόσχευματα, στην οστική αποκατάσταση
- Μελετήθηκε η πιθανή νεφρική ή αιθουσιαία τοξικότητα της νετιλμυκίνης, που απελευθερώνεται από οστικά μόσχευματα σε 20 ασθενείς με άσηπτη χαλάρωση της πρόθεσης του ισχίου ή του γόνατος
- Μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού πρωτοκόλλου δύο σταδίων στις λοιμώξεις των ολικών αρθροπλαστικών του ισχίου με την αφαίρεση των προθέσεων και την παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών στο πρώτο στάδιο και με την εισαγωγή των νέων προθέσεων μαζί με οστικό μόσχευμα με βανκομυκίνη στο δεύτερο στάδιο

Υλικά-Μέθοδοι In Vivo Ερευνών (4/5)

- Μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού πρωτοκόλλου δύο σταδίων στις λοιμώξεις των καταγμάτων της κνήμης με οστικό έλλειμμα με την εισαγωγή αλυσίδας χαντρών PMMA με αντιβίωση στο πρώτο στάδιο και με την εισαγωγή σπογγώδους οστικού μόσχευματος με την κατάλληλη αντιβίωση για τον παθογόνο μικροοργανισμό ή χωρίς αντιβίωση στο δεύτερο στάδιο. Η μελέτη της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού πρωτοκόλλου περιλάμβανε την σύγκριση δύο ομάδων, όπου στην ομάδα I εισήχθη οστικό μόσχευμα με αντιβίωση και στην ομάδα II εισήχθη οστικό μόσχευμα χωρίς αντιβίωση

Υλικά-Μέθοδοι In Vivo Ερευνών (5/5)

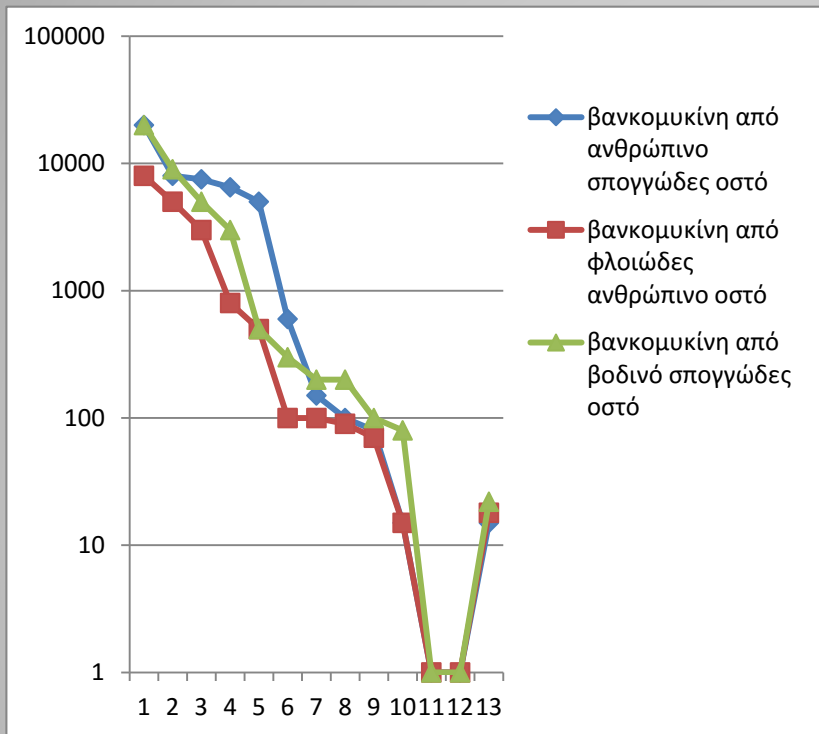
- Μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού πρωτοκόλλου δύο σταδίων με την εισαγωγή αλυσίδας χαντρών PMMA με αντιβίωση κατάλληλη για το παθογόνο μικροοργανισμό και στην συνέχεια με την εισαγωγή οστικών αυτομοσχευμάτων με βανκομυκίνη στις λοιμώξεις των καταγμάτων της κνήμης με οστικό έλλειμμα

Αποτελέσματα In Vitro Ερευνών

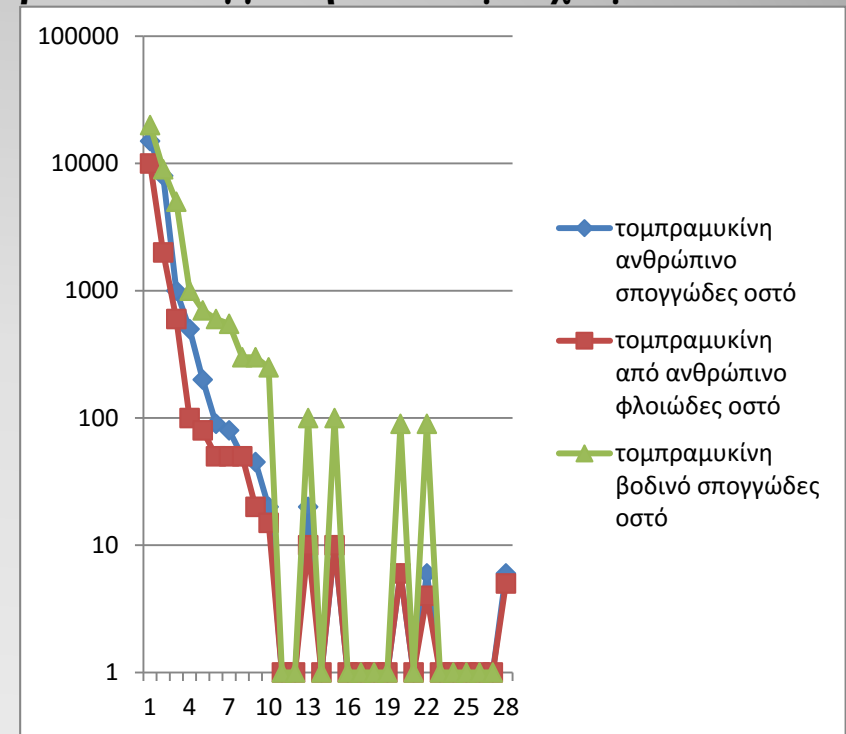
- Η αντιβίωση με την πιο παρατεταμένη και με την μεγαλύτερη ποσότητα που απελευθερώθηκε από τα οστικά μοσχεύματα ήταν η ριφαμπικίνη
- Η αντιβίωση με τις μεγαλύτερες τιμές απελευθέρωσης στην έρευνα με την εμφύτευση των οστικών μοσχευμάτων με αντιβίωση πρώτα σε ζώα ήταν η ριφαμπικίνη

Αποτελέσματα In Vitro Ερευνών

Η απελευθέρωση της βανκομυκίνης από ανθρώπινα, σπογγώδη ή φλοιώδη, και από βοδινά σπογγώδη οστικά μοσχεύματα

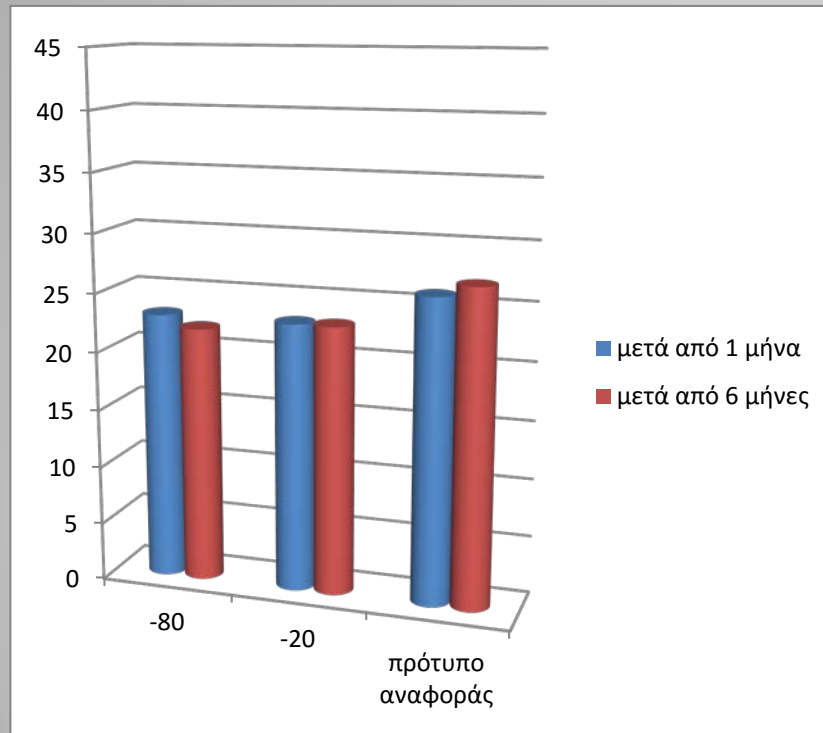


Η απελευθέρωση της τομπραμυκίνης από ανθρώπινα, σπογγώδη ή φλοιώδη, και από βοδινά σπογγώδη οστικά μοσχεύματα

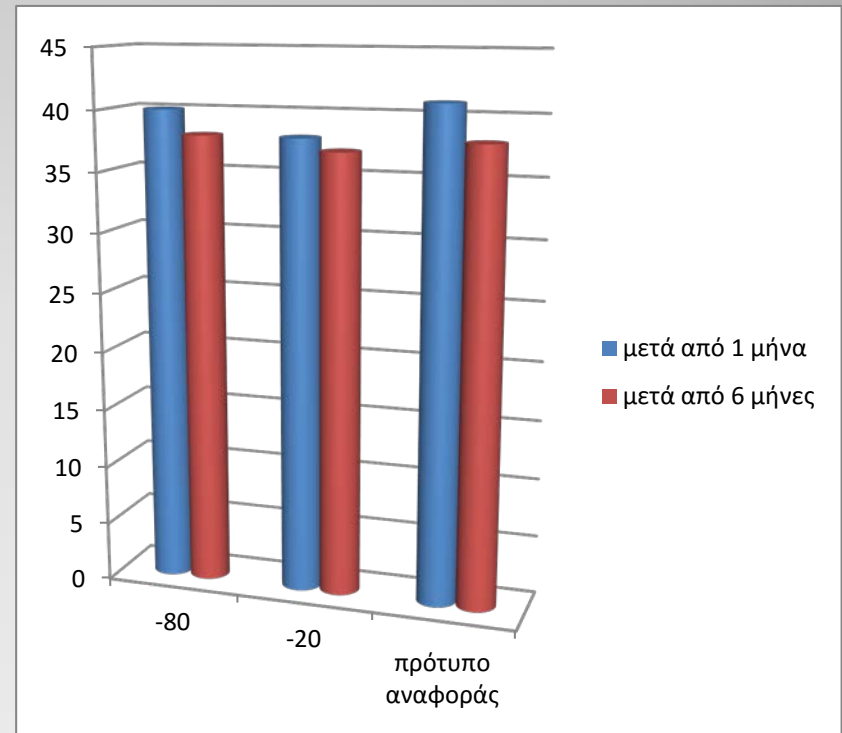


Αποτελέσματα In Vitro Ερευνών

Η επίδραση της θερμοκρασίας αποθήκευσης των ανθρώπινων οστικών μοσχευμάτων στην απελευθέρωση της βανκομυκίνης



Η επίδραση της θερμοκρασίας αποθήκευσης των ανθρώπινων οστικών μοσχευμάτων στην απελευθέρωση της κεφαζολίνης



Αποτελέσματα In Vitro Ερευνών

Η επίδραση των διάφορων μεταβλητών κατά την επεξεργασία των οστικών μοσχευμάτων με νετιλμυκίνη και βανκομυκίνη έχει τα εξής αποτελέσματα:

- η αύξηση της συγκέντρωσης των αντιβιοτικών στον διάλυμα εμποτισμού αυξάνει τον διαχωρισμό και των δύο υπό μελέτη αντιβιοτικών
- η χρονική παράταση του εμποτισμού στο διάλυμα αντιβίωσης αυξάνει τον διαχωρισμό μόνο της νετιλμυκίνης
- όσον αφορά το pH του διαλύματος εμποτισμού η οξύτητα μειώνει την απελευθέρωση των αντιβιοτικών από τα οστικά μοσχεύματα
- ο μεγάλος βαθμός κατατεμαχισμού του οστού αυξάνει μόνο της απελευθέρωση της νετιλμυκίνης
- ο συνδυασμός των δύο αντιβιοτικών στο διάλυμα εμποτισμού επηρεάζει την απελευθέρωση μόνο της βανκομυκίνης μειώνοντας την

Αποτελέσματα In Vivo Ερευνών

Επίδραση της τομπραμυκίνης, που απελευθερώνεται από οστικά μοσχεύματα, μετά τη μελέτη μικροακτινογραφιών και της δυσκαμψίας των οστών, δεν ανιχνεύτηκε στην οστική αποκατάσταση

Από την μελέτη για την πιθανή νεφρική ή αιθουσιαία τοξικότητα της νετιλμυκίνης, που απελευθερώνεται από οστικά μοσχεύματα προκύπτει ότι:

- μετεγχειρητική αύξηση της κρεατινίνης στον ορό παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή αιτία της οποίας ήταν η υποβολαιμία
- κάποια μεταβολή στο δεύτερο ακουόγραμμα σε σύγκριση με το πρώτο δεν παρουσιάστηκε, εκτός από ένα ασθενή, όπου η μεταβολή οφειλόταν σε ωτοσκλήρυνση

Αποτελέσματα In Vivo Ερευνών

- Στο θεραπευτικό πρωτόκολλο δύο σταδίων για τις λοιμώξεις των ολικών αρθροπλαστικών του ισχίου σε σύνολο 30 περιπτώσεων 25 αποκαστάθηκαν πλήρως, 1 επαναμολύνθηκε, 1 έπαθε περιπροθετικό κάταγμα, σε 2 εξαρθρώθηκε το ισχίο και 1 πέθανε από άγνωστους λόγους
- Το θεραπευτικό πρωτόκολλο δύο σταδίων για τις λοιμώξεις των καταγμάτων της κνήμης με οστικό έλλειμμα στην περίπτωση της εισαγωγής οστικών μοσχευμάτων με αντιβίωση ήταν 100% και 95,6% επιτυχές για οστική αποκατάσταση και αποτροπή επαναλοίμωξης αντίστοιχα, και στην περίπτωση της εισαγωγής οστικών μοσχευμάτων χωρίς αντιβίωση ήταν 98% και 82% επιτυχές για οστική αποκατάσταση και αποτροπή επαναλοίμωξης αντίστοιχα

Αποτελέσματα In Vivo Ερευνών

- Το θεραπευτικό πρωτόκολλο δύο σταδίων με εισαγωγή οστικών μοσχευμάτων με βανκομυκίνη για τις λοιμώξεις των καταγμάτων της κνήμης με οστικό έλλειμμα ήταν 100% και 72% επιτυχές για αποτροπή επαναλοίμωξης και οστική αποκατάσταση αντίστοιχα

Συζήτηση

- ❖ Η πλήρης αφαίρεση από το οστικό μόσχευμα των μαλακών μορίων, που το περιβάλλουν, και του μυελού των οστών αυξάνει την διαθέσιμη επιφάνεια για απορρόφηση αντιβίωσης

Συζήτηση

- Τα θετικά αποτελέσματα της δύο σταδίων αναθεώρησης της ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου με λοίμωξη αποδίδονται πρώτον στον εκτεταμένο και ριζικό χειρουργικό καθαρισμό, δεύτερον στον προσδιορισμό των παθογόνων μικροοργανισμών και στην συστηματική χορήγηση αντιβίωσης και τέλος στη χρήση αλλομοσχευμάτων με βανκομυκίνη

Συζήτηση

- Ο συνδυασμός αντιβίωσης και τσιμέντου μειώνει την ανθεκτικότητα του τσιμέντου
- Αν και η συστηματική χορήγηση αντιβίωσης αποτελεί βασικό παράγοντα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης στις ολικές αρthroπλαστικές του ισχίου, η περιορισμένη παροχή αίματος στην περιοχή των μολυσμένων ιστών έχει ως αποτέλεσμα την χαμηλή τοπική συγκέντρωση της αντιβίωσης

Συμπεράσματα

- Τα κατατεμαχισμένα σπογγώδη οστά μπορούν να λειτουργήσουν ως φορείς αποθήκευσης και εν συνεχεία απελευθέρωσης της βενζυλοπενικιλίνης, της δικλοξακιλλίνης, της κεφαλοτίνης, της νετλμυκίνης, της κλινδαμυκίνης, της βανκομυκίνης, της σιπροφλοξαζίνης και της ριφαμπικίνης
- Η τομπραμυκίνη και η βανκομυκίνη με επαρκής προετοιμασία του οστικού μοσχεύματος είναι κατάλληλα αντιβιοτικά για την αποτελεσματική θεραπεία των οστικών λοιμώξεων

Συμπεράσματα

- Η θερμοκρασία αποθήκευσης δεν επηρεάζει την απελευθέρωση των αντιβιοτικών από τα οστικά μοσχεύματα και συγκεκριμένα της βανκομυκίνης και της κεφαζολίνης
- Η αύξηση της συγκέντρωσης των αντιβιοτικών στον διάλυμα εμποτισμού αυξάνει τον διαχωρισμό των αντιβιοτικών και όσον αφορά το pH του διαλύματος εμποτισμού η οξύτητα μειώνει την απελευθέρωση των αντιβιοτικών από τα οστικά μοσχεύματα.

Συμπεράσματα

- Τα οστικά μοσχεύματα με τομπραμυκίνη δεν επηρεάζουν την οστική αποκατάσταση
- Τα οστικά μοσχεύματα με νετιλμυκίνη είναι ασφαλή και με επίπεδα νετιλμυκίνης στο αίμα πολύ πιο χαμηλά από αυτά που είναι τοξικά
- Η αναθεώρηση δύο σταδίων της ολικής αρthroπλαστικής του ισχίου με τον ριζικό χειρουργικό καθαρισμό στο πρώτο στάδιο και με την εισαγωγή οστικών αλλομοσχευμάτων με βανκομυκίνη στο δεύτερο στάδιο αποτελεί μία επιλογή, όπου δημιουργούνται οι κατάλληλες προϋποθέσεις για την αποφυγή επαναλοιμώξεων και περιπτώσεων «αστοχίας των υλικών»

Συμπερασματα

- Το θεραπευτικό πρωτόκολλο των δύο σταδίων με την εισαγωγή οστικών μοσχευμάτων με αντιβίωση βάση του αντιβιογράμματος είναι πιο αποτελεσματικό στην οστική αποκατάσταση και στην αντιμετώπιση της λοίμωξης σε σύγκριση με αυτό των δύο σταδίων με την εισαγωγή οστικών μοσχευμάτων χωρίς αντιβίωση για τα κατάγματα της κνήμης με οστικό έλλειμμα
- Το θεραπευτικό πρωτόκολλο των δύο σταδίων με την εισαγωγή οστικών μοσχευμάτων με βανκομυκίνη είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της λοίμωξης και στην οστική αποκατάσταση για τα κατάγματα της κνήμης με οστικό έλλειμμα

Ευχαριστώ