

Ortopedide lokal antibiyotik uygulamaları

Uzm.Dr. Gonca FİDAN

- ▶ Kemik ve eklem enfeksiyonları tedavisi en zor ve pahalı
 - ▶ Kronikleşmeye yatkınlık
 - ▶ Tedaviye direnç
 - ▶ İmplantlar; yabancı cisim sorunu
- ▶ Osteomyelit, protez enf. IV antibiyoterapi yaygın
 - ▶ Uzun süre hospitalizasyon
 - ▶ Yüksek konsantrasyona bağlı sistemik yan etkiler
 - ▶ Biyoyararlanım sekestre olmuş kemik nedeni ile düşük

tarihçe

Lokal antibiyotikler

- ▶ İlk kez 1972 yılında Buchholtz tarafından enfekte total kalça protezinde kullanılmış
- ▶ Avrupada yaygın; Amerikada FDA 2003 yılından itibaren onay

Antibiyotik seçimi

- ▶ Bakterisit olması
- ▶ Geniş antibakteriyel spektrum
- ▶ Düşük direnç gelişimi
- ▶ Toz halinde olması
- ▶ Yüksek ısıda kimyasal/farmakolojik kararlı olması
- ▶ Suda çözülebilmesi

Antibiyotik salan lokal sistemler

- ▶ **Biyoparçalanabilir olmayan antibiyotik taşıyıcı sistemler**
(kemik çimentosunun antibiyotikle karıştırılması)
 - ▶ Akrik kemik çimentosu-Polimetilmetakrilat (PMMA)
 - ▶ gentamisin, tobramisin, vankomisin ve teikoplanin
 - ▶ İlk 2 gün yüksek salınım, etken madde salınımı 6 hf.ya kadar
 - ▶ Termostabil antibiyotik elverişli
 - ▶ Salınım bitince sabit kalan çimento → 2. cerrahi
- ▶ **Biyoparçalanabilir antibiyotik taşıyıcı sistemler**
 - ▶ kemik greftleri (kadavradan)
 - ▶ kemik grefti yerine geçen maddeler (kalsiyum sülfat)
 - ▶ protein bazlı doğal polimerler (kollajen, albumin)
 - ▶ sentetik polimerler (polianhidrid, polilaktid)

Carrier System	Antibiotic Released	References
Non-biodegradable		
1. Bone cement	Gentamicin	Baker & Greenham, 1988; Buchholz et al, 1984
	Vancomycin	Kuechle et al, 1990
	Cefazolin	Marks et al, 1976
	Ciprofloxacin	Tsourvakas et al, 2009
2. Bone cement beads	Gentamicin	Buchholz et al, 1984; Mendel et al, 2005
	Tobramycin	Seligson et al, 1993
	Cefuroxime	Mohanty et al, 2003
	Vancomycin	Chohfi et al, 1998
Biodegradable		
1. Plaster of Paris pellets	Gentamicin Santschi & McGarvey, 2003	
	Teicoplanin	Dacquet et al, 1992
2. Collagen-Sponge	Gentamicin	Ruszczak & Friess, 2003
3. Fibrin-sealant	Cefazolin	Tredwell et al, 2006
	Ciprofloxacin	Tsourvakas et al, 1995
4. Hydroxyapatite blocks	Vancomycin	Shirtliff et al, 2002
5. Polylactide/polyglycolide implants	Gentamicin	Garvin et al, 1994b
	Ciprofloxacin	Koort et al, 2008
	Vancomycin	Calhoun & Mader, 1997
6. Dilactate polymers	Fluoroquinolones	Dounis et al, 1996; Kanellakopoulou et al, 1999
7. Cancellous bone	Vancomycin, Ciprofloxacin	Witso et al, 2000
8. Calcium Sulfate	Tobramycin	Nelson et al, 2000
9. Calcium phosphate cement	Teicoplanin	Lazarettos et al, 2004

Biyoparçalanabilir olmayan antibiyotik taşıyıcı sistemler

- ▶ PMMA iki çeşit
 - ▶ antb emdirilmiş kemik çimentosu (artroplastide)
 - ▶ Antb emdirilmiş çimento boncuk zincirleri (kas-iskelet sistemi hst.da)
- ▶ Spacerlar hazır/cerrahın elle hazırladığı
- ▶ Tobramisin ile yapılan bir çalışmada elle hazırlanan %36 daha az dayanıklı[°]

[°]W. A. Jiranek, A. D. Hanssen, and A. S. Greenwald, "Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement," Journal of Bone and Joint Surgery. Series A, vol. 88, no. 11, pp. 2487-2500, 2006.

PMMA da kullanılan antibiyotiđin etkinliđini ° ;

- ▶ Yüzey alanı (boncukların ebatı)
 - ▶ Gentamisin içeren boncuklar genelde 30 boncuk içeren zincirler şeklinde
 - ▶ Lokal olarak konsantrasyonları MİK değerinin çok üzerinde olan 300 µg/mL e kadar ulaşır*
- ▶ Kullanılan antibiyotik ve sayısı
- ▶ Karıştırılma tekniği
- ▶ İmplantasyondan sonra ne kadar kalacağı
- ▶ Boncukların etrafındaki sıvının karakteri etkiler

° Jourdan M. Cancienne, M. Tyrrell Burrus, Applications of Local Antibiotics in Orthopedic Trauma. Orthop Clin N Am 46 (2015) 495-510

* Barth RE, Vogely HC, Hoepelman AI, Peters EJ. 'To bead or not to bead?' Treatment of osteomyelitis and prosthetic joint-associated infections with gentamicin bead chains. Int J Antimicrob Agents 2011; 38: 371-375 [PMID: 21549570 DOI:10.1016/j.ijantimicag.2011.03.008]

- ▶ PMMA dan antibiyotik salımı bifazik
- ▶ Çoğunlukla antibiyotik vücut sıvısıyla temasından sonra etkin madde tüm olarak salınır
- ▶ Cerrahiden sonraki ilk 24-72 sa. salınım en yüksek
- ▶ Kontrollü salınım için gentamisin 2 farklı form
 - ▶ gentamisin sülfat yüksek başlangıç konsantrasyonu
 - ▶ gentamisin kobefat tuzu suda az çözünür, uzun süreli etki

- ▶ Çimentoda kullanılacak antibiyotik kültür sonucuna göre belirlenmeli
- ▶ En çok kullanılan gentamisin tobramisin ve teikoplanin*
- ▶ Gentamisin en sık; zayıf alerjen, uzun süreli etki, konsantrasyon bağımlı
- ▶ Teikoplanin gram (+) etkinlik; max. 1600 mg/40gr spacer**
- ▶ Yüksek miktarda antibiyotik. → çimentonun dayanıklılığını azaltıp kırılma riski
- ▶ Protez enfeksiyonlarında en sık etken *S.aureus.* ; Vankomisin salınımı düzensiz ve hızlı

*Kuehn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. Orthop Clin North Am 2005;36:17-28

**Gogus A, Akman S, Antibiyotikli kemik çimentosunun 0 ve 15. günlerde mekanik dayanımı: Surgical Simplex P kemik çimentosu ve teikoplanin ile biyomekanik çalışma. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica 2002;36:1:63-67

Tablo 1. Spacer içinde kullanılabilir mevcut olan antibiyotik ve anti-fungaller^[3]

Antibiyotik Grubu	Antibiyotik Tipi	Etkin olduğu organizmalar	40 gr çimento (gr)
Aminoglikosit	Tobramisin	Gram-negatif bakteriler (örn; <i>Pseudomonas</i>)	1-4,8
Aminoglikosit	Gentamisin	Gram-negatif bakteriler <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> ve özellikle <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ayrıca aerobik bakteriler (zorunlu/fakültatif olmayan anaeroplara)	0,25-4,8
Sefalosporin, 1. nesil	Sefazolin	Gram-pozitif enfeksiyonlar, sınırlı Gram-negatif etkisi	1-2
Sefalosporin, 2. nesil	Sefuroksim	Azalmış Gram-pozitif etkisi, artmış Gram-negatif etkisi	1,5-2
Sefalosporin, 3. nesil	Seftazidim	Gram-negatif bakteriler, özellikle <i>Pseudomonas</i>	2
Sefalosporin, 4. nesil	Sefotaksim	Gram-negative bakteriler, <i>Pseudomonas</i> 'a karşı etkinlik yok	2
Sefalosporin, 5. nesil	Seftaroiln	Gram-negatif bakteriler, <i>Pseudomonas</i> 'a karşı etkinli yok	2-4
Fluoroquinolon	Siprofloksasin	Gram-negatif organizmalar <i>Enterobacteriaceae</i> 'ları da içine alan etkinlik	0,2-3
Glycopeptit	Vankomsin	Gram-pozitif bakteriler, metisilin-dirençli organizmalar dahil	0,5-4

Linkosamid	Klindamisin	Gram-pozitif koklar, anaeroblar	1-2
Makrolid	Eritromisin	Aerobik Gram-pozitif koklar ve basiller	0,5-1
Polimiksin	Kolistin	Gram-negatif	0,24
β -laktam	Piperasilin-mevcut değil Piptazobaktam	Gram-negatif bakteriler (özellikle <i>Pseudomonas</i>), Enterobakteriler ve anaeroplara	4-8
β -laktam	Aztreonam	Sadece Gram-negatif bakteriler	4
β -laktamaz inhibitör	Tazobaktam	Gram-negatif bakteriler (özellikle <i>Pseudomonas</i>), enterobakteriler ve anaeroplara Piperacillin ile kombine	0,5
Oksazolidinonlar	Linezolid	Çoklu ilaç dirençli Gram-pozitif koklar (örn; MRSA)	1,2
Karbapenem	Meropenem	Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler, anaeroplara, <i>Pseudomonas</i>	0,5-4
Lipopeptid	Daptomisin	Sadece Gram-pozitif organizmalar	2
Antifungaller	Amfoterisin	Çoğu mantarlar	200
Antifungal	Vorikanazol	Çoğu mantarlar	300-600 mg

Uygun olmayan antibiyotikler

- ▶ Flukloksasilin
 - ▶ Kloramfenikol
 - ▶ Tetrasiklin
 - ▶ Rifampisin
- termostabil deęiller
- Çimentonun sertleřmesini birkaç gün geciktirir

Webb, J. C., & Spencer, R. F. (2007). The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *Bone & Joint Journal*, 89-B(7), 851-857. Accessed December 25, 2016.

Antibiyotik dozu

- ▶ Akut enf. Varlığında yüksek doz → 40 gr çimentonun içine >2 gr (ort.6-8 gr)*
- ▶ İlk implantta profilaksi amaçlı ALBC kullanılacaksa < 2gr
- ▶ Yetersiz dozda protez kaybına yada antib. direnç gelişimine neden olabilir
- ▶ İn vitro kombinasyon tedavisi **
 - ▶ *S. aureus*, *S.epidermidis*, *Enterococcus faecalis* ve MRSA
 - ▶ Vankomisin, teikoplanin, gentamisin tekli/ ikili
 - ▶ Bakterisidal etki ikili tedavide daha uzun süre
 - ▶ Gentamisin+teikoplanin sinerjistik etkisi vankomisin+gentamisinden daha iyi bakterisidal aktivite

*J. G. E. Hendriks, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, and H.J. Busscher, "Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection," *Biomaterials*, vol. 25, no. 3, pp. 545-556, 2004.

**Alessandro Bistolfi, Giuseppe Massazza, Enrica Verné, et al., "Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review," *ISRN Orthopedics*, vol. 2011, Article ID 290851, 8 pages, 2011. doi:10.5402/2011/290851

Antibiotic-loaded	Duration of release	Peak of release ($\mu\text{g/ml}$)	Study
PMMA	(days)	/day of peak	
Gentamicin	56	318.6/1	Hoff et al, 1981
Tobramycin	220	>250/1	Mader et al, 1997
Clindamycin	220	>250/1	Mader et al, 1997
Vancomycin	12	>200/1	Mader et al, 1997
Cefazolin	28	250/1	Adams et al, 1992
Penicillin	91	199.5/1	Hoff et al, 1981
Ciprofloxacin	360	80.8/1	Tsourvakas et al, 2009
Amikacin	5	200/1	Kuechle et al, 1990

Table 2. Characteristics of the in-vitro elution of different antibiotics from PMMA bone cement

Sağ tibia osteomyeliti, PMMA boncukları



Kronik periprostetik enfeksiyonlar

▶ Altın standart iki aşamalı cerrahi

▶ Enfekte implantın çıkarılması

▶ Yeterli debridman

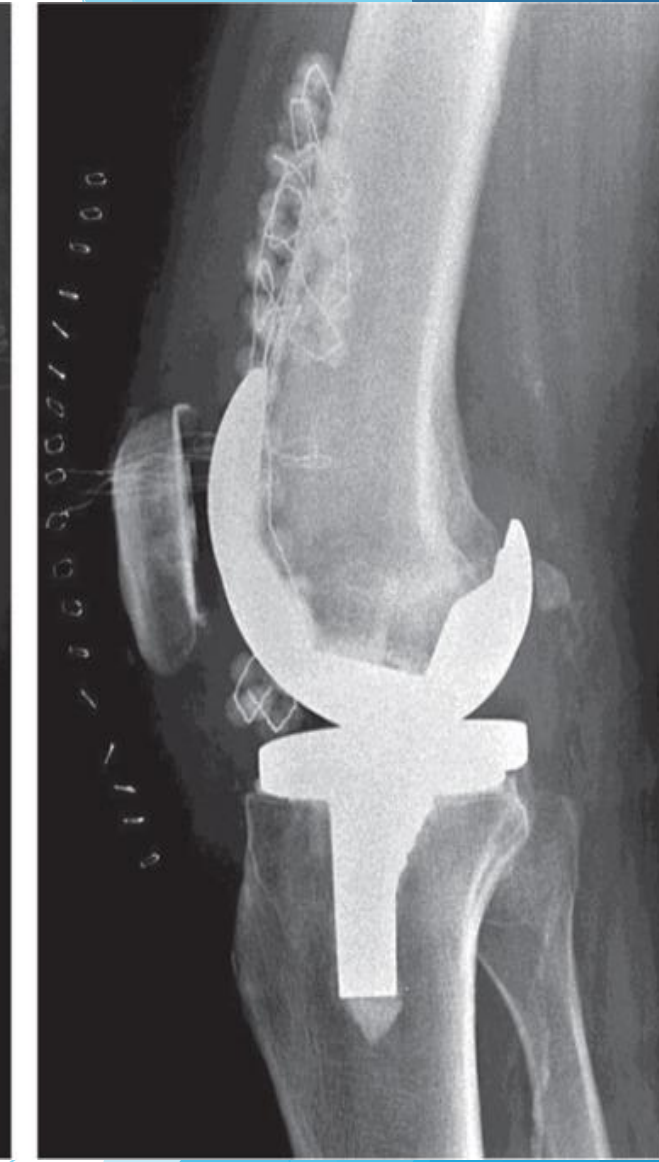
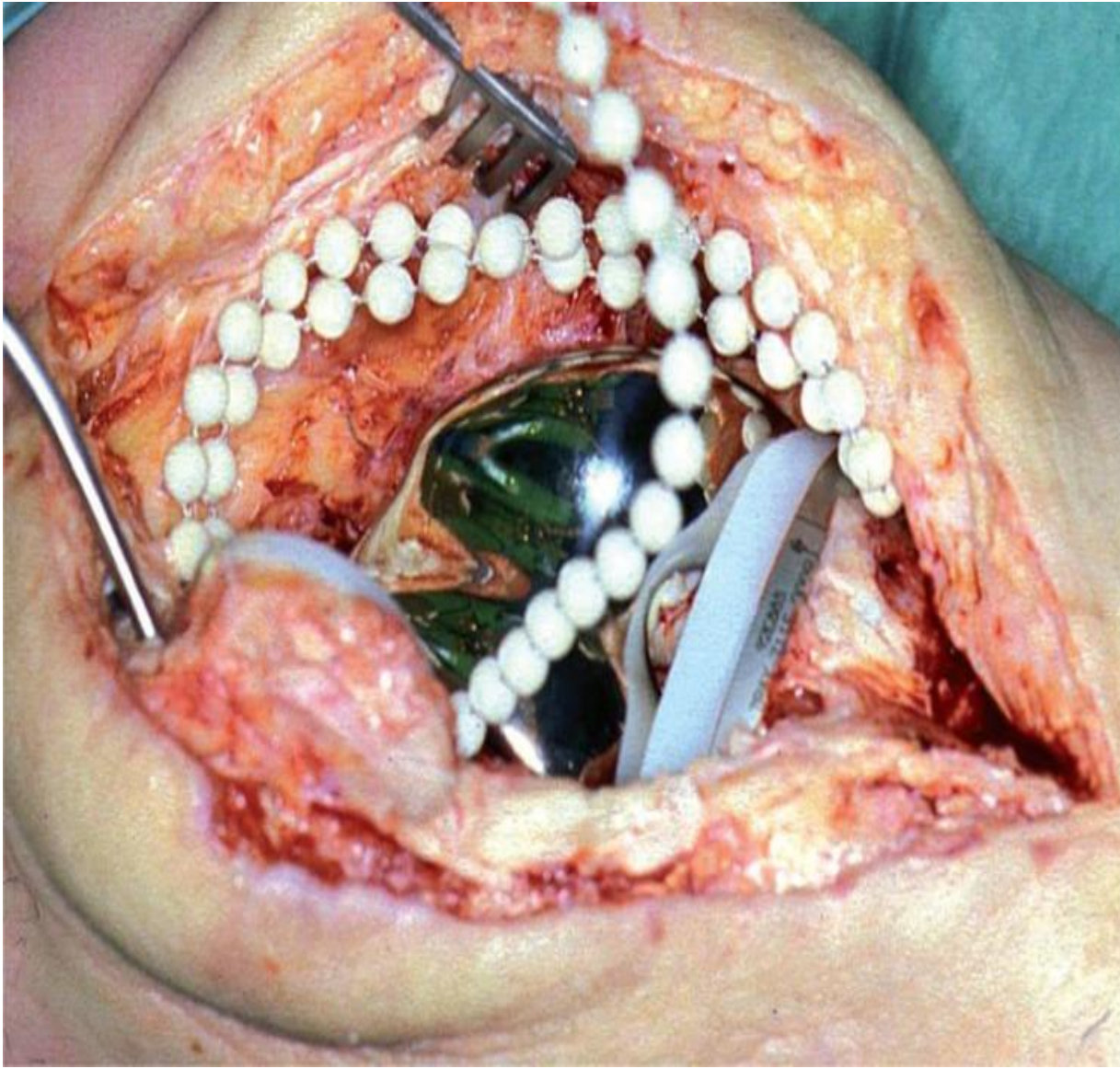
▶ Lokal antibiyotik tedavisi

▶ Sistemik antibiyotik tedavisi

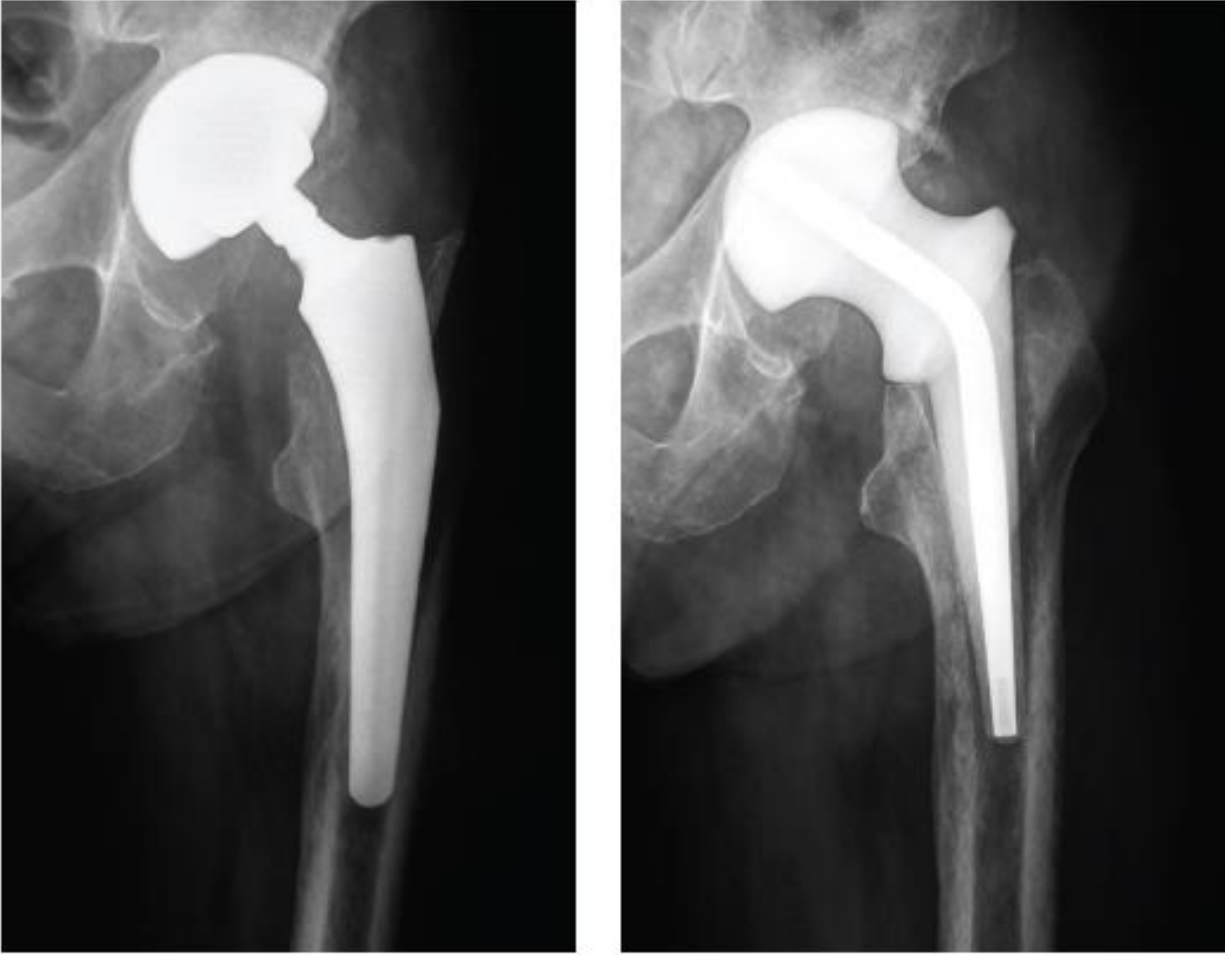
▶ Enfeksiyonun eradikasyonu; reimplantasyon



Spacerlar, boncuklar ve biyo-emilebilir materyaller



Gentamicin-PMMA zincirleri total diz protez yenileme operasyonunda kullanılmış. 2 hf. Sonra çıkarılmak üzere suprapatellar bursaya yerleştirilmiş.



Kronik protez enfeksiyonu gelişmiş total kalça protezi ve protezin yerine spacer implante edildikten sonraki hali

- ▶ En iyi etki için antibiyotik çimento içerisinde homojen olarak dağılması
- ▶ Birden fazla antibiyotik diğerlerinde salınımını etkiler, gözeneklilik artar*
- ▶ Operasyon maliyetini artırır

*Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. J Arthroplasty 1998;13(3):331-8.

Direnç gelişimi

- ▶ Protez enfeksiyonlarında artan antibiyotik direnç gelişimini, antibiyotik yüklü kemik çimentoları ile ilişkilendiren yayınlar mevcut*
- ▶ Antibiyotik ilk salınımda MİK değerinin altına inerse dirençli suşlar gelişebilir
- ▶ Antibiyotik boncukları biyomateryal yüzeyi görevi görüp bakterilerin yapışmasını sağlayıp antibiyotik direnci oluşturabilir**
- ▶ Bu yüzden profilakside rutin kullanılması önerilmez

*Hanssen A.D. 2004. Prophylactic use of anti-biotic bone cement. An emerging standard-in opposition. J Arthroplasty, 19(4), Suppl 1:73-77

**Neut D., van der Belt H., Stokroos L., van Hom JR, van der Mei HC., & Busscher HJ. (2001). Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. Journal Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 47, No 6, (July 2001), pp. 885-891, ISSN 0305-7453

Lokal ve sistemik kullanım

- ▶ Sistemik antibiyotik tedavisine antibiyotikli kemik çimentosu eklendiği zaman daha başarılı
- ▶ Sistemik antibiyoterapi ile
 - ▶ kombine edilmiş vakalarda başarı oranı %97;
 - ▶ kombine edilmeyen çalışmada ise %86 *
- ▶ Lokal antibiyotik konsantrasyonu sistemik konsantrasyonun 200 katına kadar yükselebilir
- ▶ Bu yüksek konsantrasyon antibiyotiğe dirençli patojenlerin dahi öldürülmesini sağlar*

*Cienry G., 3rd.: Chronic Osteomyelitis: results of treatment. Instr. Course Lect. 39:495-508, 1990

*Simplex-tobramisin / Palacos-gentamisin

- ▶ P. Aeruginosa nın 22 hastaneden elde edilen 100 klinik izolatın test edilen suşlarında
- ▶ Simplex-tobramisin % 98 başarı
- ▶ Palacos-gentamisin % 93 başarı
- ▶ Bu çalışmada tobramisin gentamisinden 2-8 kat daha iyi antibakteriyel aktivite

**Daptomisini PMMA kemik çimentosunda kullanan ilk çalışmada

- ▶ Metisilin dirençli stafilokok suşlarının neden olduğu protez enf.lu 22 hasta
- ▶ İlk basamakta 14 gün iv daptomisin+ 4 g daptomisin/40 g PMMA çimentosu
- ▶ 2. basamakta 1 g daptomisin/40 g PMMA çimentosu
- ▶ ort. 2.8 yıllık takip süresinde 100 % enfeksiyon kontrolü sağlanmış

*C. P. Scott and P. A. Higham, "Antibiotic bone cement for the treatment of Pseudomonas aeruginosa in joint arthroplasty: comparison of tobramycin and gentamicin-loaded cements," Journal of Biomedical Materials Research. Part B, vol. 64, no. 2, pp. 94-98, 2003.

**Kuo F., Yen S., Methicillin-resistant Staphylococcal periprosthetic joint infections can be effectively controlled by systemic and local Daptomycin. BMC Infectious diseases (2016) 16:44

Yan etki

- ▶ Lokal vankomisin kullanılan 6701 hastanın bulunduğu 16 çalışmanın derlemesinde
 - ▶ sadece 23 komplikasyon bildirilmiş
 - ▶ 19 hastada kültür negatif seroma
 - ▶ 2 hastada geçici işitme kaybı ile sonuçlanan ototoksisite
 - ▶ 1 hastada nefropati
 - ▶ 1 hastada da anafilaktik reaksiyon sonucu dolaşım kollapsı
- ▶ Vankomisin ve Tobramisin 10,000 mg/L. üzerinde osteoblast hücre ölümü

Fleischman A.N., Austin M.S, Local Intra-wound Administration of Powdered Antibiotics in Orthopaedic Surgery. Journal of Bone and Joint Infection 2017; 2(1): 23-28. doi: 10.7150/jbji.16649

Biyoparçalanabilir antibiyotik taşıyıcı sistemler*

- ▶ Yüksek lokal bakterisidal konsantrasyonlara sahip
- ▶ İmplantın cerrahi olarak çıkarılmasına gerek kalmaz
- ▶ Ölü boşlukları doldurur
- ▶ Kemik greftlerinin netilmisin, vankomisin , klindamisin, rifampisin ve tobramisin için taşıyıcı olarak kullanılabildiği invitro ve invivo gösterilmiş

- ▶ 36 hastaya tibianın farklı bölümlerine iliak süngerimsi kemik grefti yapılmış
- ▶ Kemik greftine piperasilin ve vankomisin emdirilmiş
- ▶ 5 ay sonra kemik kaynaşması olduktan sonra hiç bir hastada enf. gelişmemiş*

- ▶ Kalsiyum sülfat ve kalsiyum fosfat vb. allojenik kemik greftine üstünlüğü; hastalık geçişine neden olmaz
- ▶ Dozlar kesinlik kazanmamış en sık 1g vankomisin yada 1.2g tobramisin /25 g kalsiyum sülfat

*Chan YS., Ueng SW., Wang CJ., Lee SS., Chao EK. ,& Shin CH. (1998). Management of small infected tibial defects with antibiotic-impregnated autogenous cancellous bone grafting. Journal of Trauma, Vol. a5, No 4, (October 1998), pp. 758-764, ISSN 0022-5282

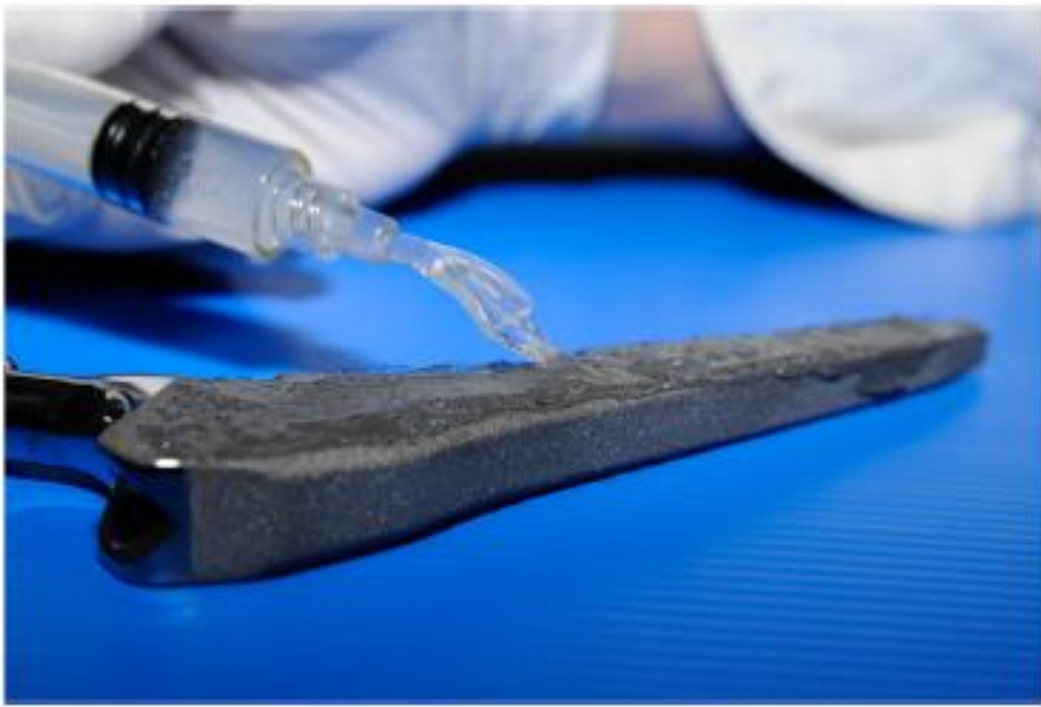


Fig. 1 "Defensive Antibacterial Coating", DAC® (Novagenit Srl, Mezzolombardo, Italy): a fast-resorbable hydrogel coating, composed of covalently linked hyaluronan and poly-D,L-lactide, is spread onto a cementless hip prosthesis. The hydrogel is loaded intra-operatively with one or more antibiotics that are released within 48 to 72 h, providing antibacterial and antibiofilm protection to the implant



Fig. 2 a Radiographic antero-posterior view of sequelae of a septic hip arthritis (*S. aureus*) in a 52-year-old female patient. **b** Teicoplanin 5% loaded DAC® hydrogel is applied on the sanded titanium surface of a standard cementless hip prosthesis, both on the stem and **c** in the acetabulum component that may be press-fit inserted according to a normal procedure (*arrow* indicates some hydrogel squeezed out during cup insertion). **d** Control after 12 months shows optimal bone osteointegration (*arrows*). The patient is pain- and infection-free

Ratlarda yapılan bir alışmada

- ▶ Paslanmaz K-telleri sol tibiaya implante edilirken %10 oranında fosfomisin ve gentamisin ile karıştırılmış Poly(D,L-Lactide) ile kaplanmış
- ▶ Sol tibia kavitesi iine MRSA (10^3 CFU/10 μ l) suspansiyonu enjekte edilmiş
- ▶ K-telleri geri çıkartılıp TSB ve 5% koyun kanlı agara ekilmiş
- ▶ Gentamisinde üreme 10^3 CFU, fosfomisinde 10^5 CFU
- ▶ Gentamisin x-ray ve histopatolojik bulgularda da daha koruyucu etkinlikte
- ▶ Poly(D,L-Lactide) içine fosfomisin eklenmesi ratlarda implant iliřkili enf. modelinde proflaksiyi etkilemezken, gentamisin proflaktik olarak etkili

- ▶ İnvitro olarak sentetik polimerlerden OPF/SMA adlı ko-polimer hidrojel filmler vankomisin salan sistem olarak başarılı bulunmuş*;
- ▶ Bu sistem cerrahi yara yeri enf.da da kullanılabilir
- ▶ Biyoparçalanabilir sistemler halen gelişim aşamasında
- ▶ Geri çıkartılma gereği bulunmadığından ileride ortopedik lokal antb. kullanımlarına yeni bir yaklaşım olacak
- ▶ Ancak en çok kabul gören halen PMMAlar**

*Gustafson CT, Boakye-Agyeman F, Brinkman CL, Reid JM, Patel R, Bajzer Z, et al. (2016) Controlled Delivery of Vancomycin via Charged Hydrogels. PLoS ONE 11(1): e0146401. doi:10.1371/journal.pone.0146401

**Nelson CL. (2004). The current status of material used for depot delivery of drugs. Clinical Orthopaedics Related Research, Vol. 427, (October 2004), pp. 72-78, ISSN 0009-921X

teşekkürler