

# Συστήματα απελευθέρωσης αντιβιοτικών

---

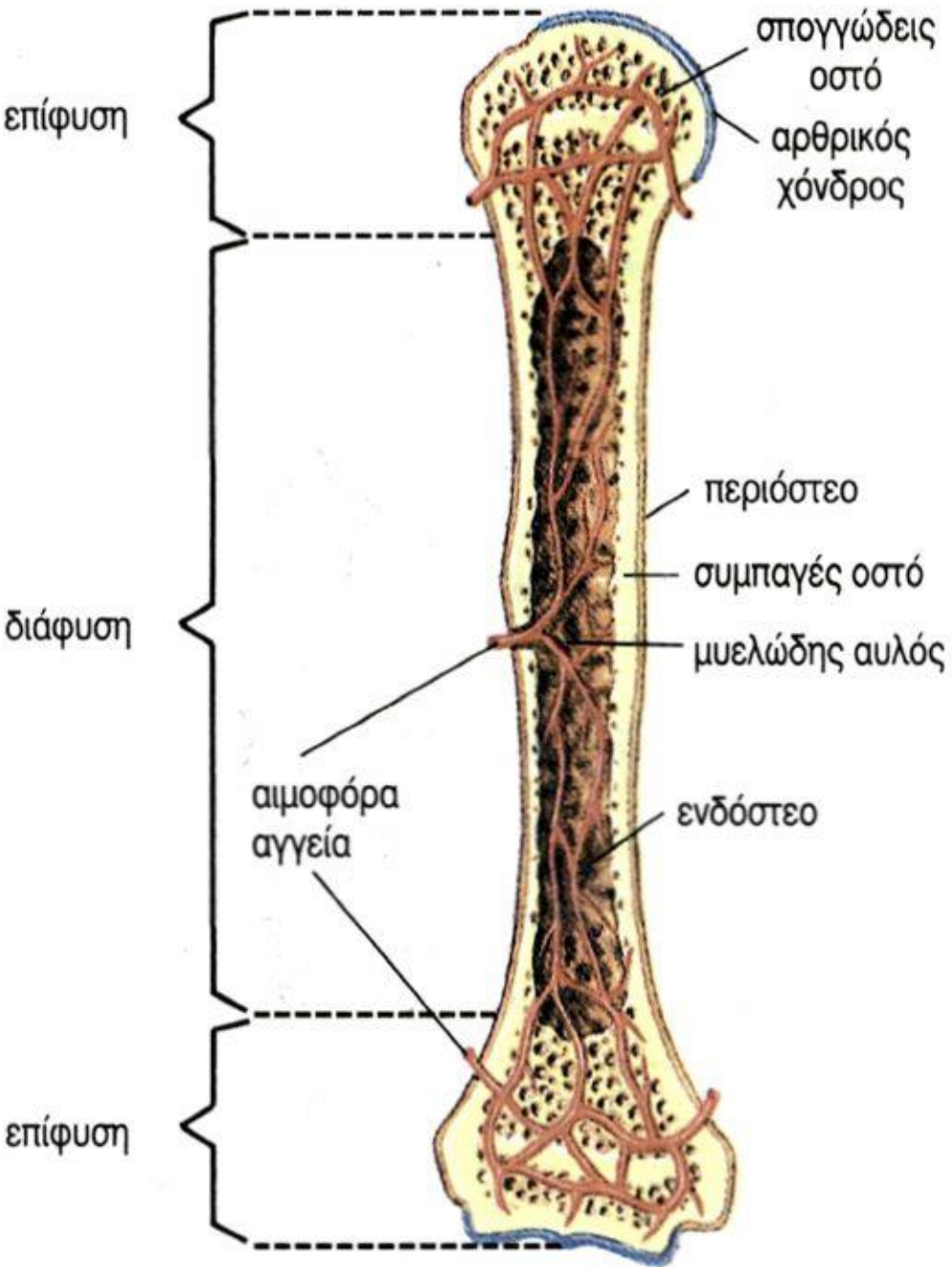
Μεταπτυχιακό Λοιμώξεων

Κ.Κανελλαιοπούλου

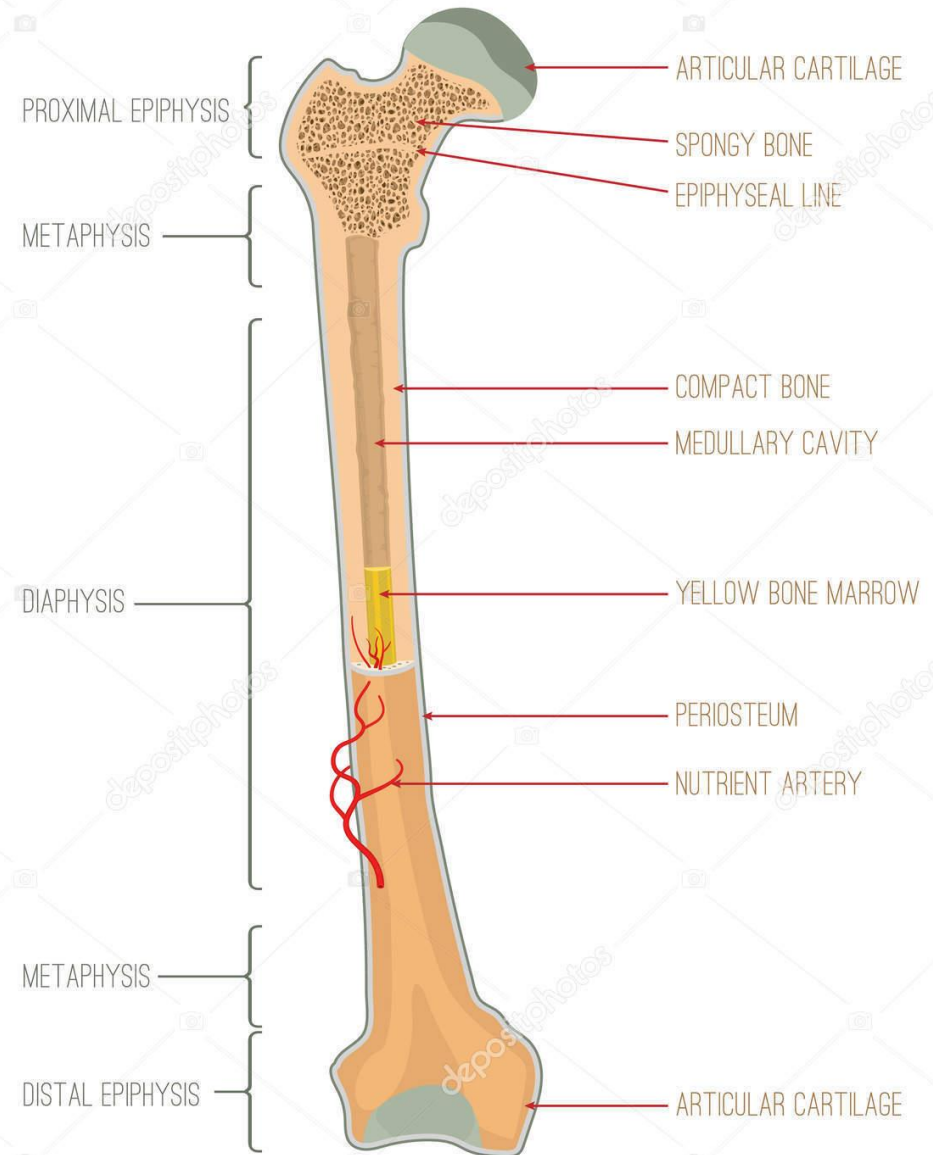
Η θεραπεία των οστικών λοιμώξεων είναι  
εξαιρετικά δύσκολη

---

**Γιατί ;;;**



# FEMUR BONE STRUCTURE



# Δυσκολίες Θεραπείας οστικών λοιμώξεων (ελλιπής αιμάτωση)

- Το οστόν τρέφεται μόνον από το περίοστεον και το ενδόστεον →  
Επομένως όλα τα αντιβιοτικά φθάνουν στο οστόν μέσω του περι-  
ενδοστέου με μικρή διαπερατότητα αντιμικροβιακών στο  
οστόν (Low bone/serum concentration ratio)

# Δυσκολίες Θεραπείας οστικών λοιμώξεων

Στην οστική φλεγμονή επισυμβαίνει θρόμβωση των αγγείων του περι-ενδοστέου με συνέπειες:

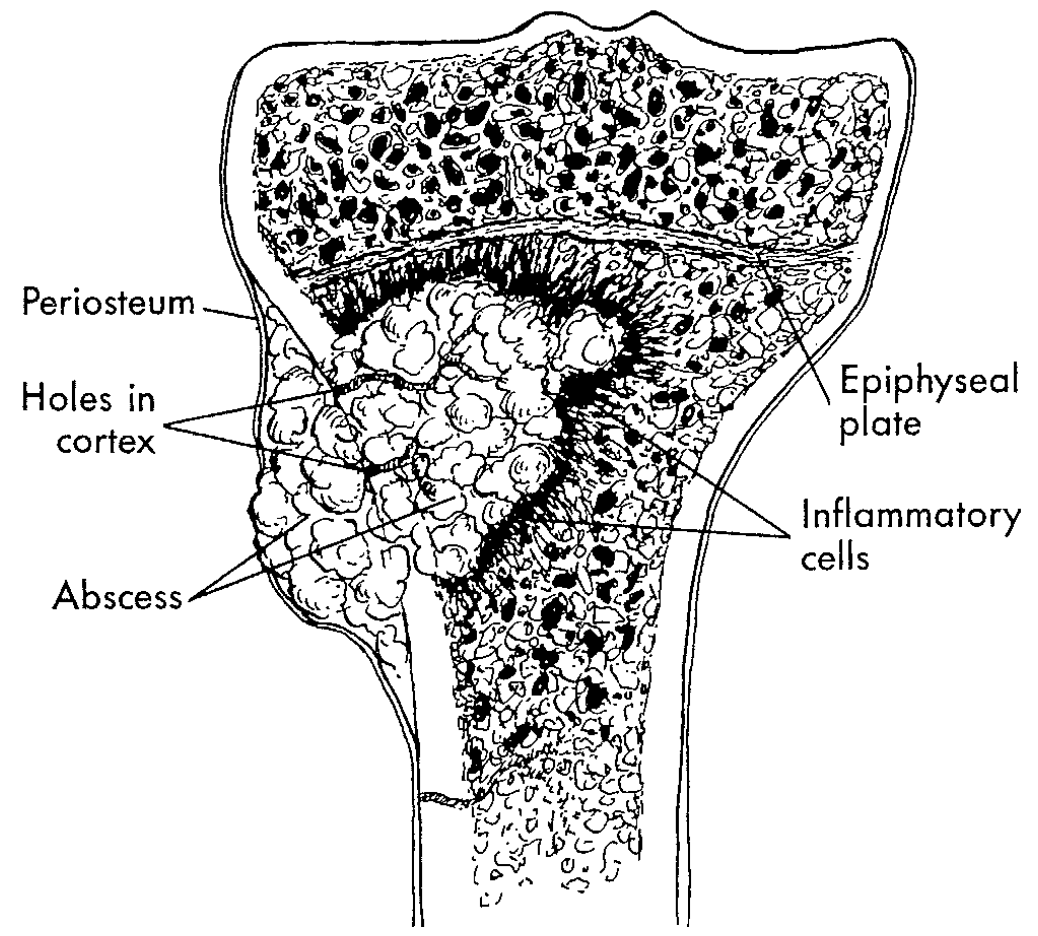
- Καταστροφή του περιostίου που σημαίνει νέκρωση του αντιστοιχείου τμήματος του οστού και τα ακόλουθα
- Υποπεριοστικό απόστημα
- Απόλυμα οστού (*sequestra*)

Τοπικές συνθήκες που εμποδίζουν την συγκέντρωση των αντιβιοτικών στην εστία της λοίμωξης

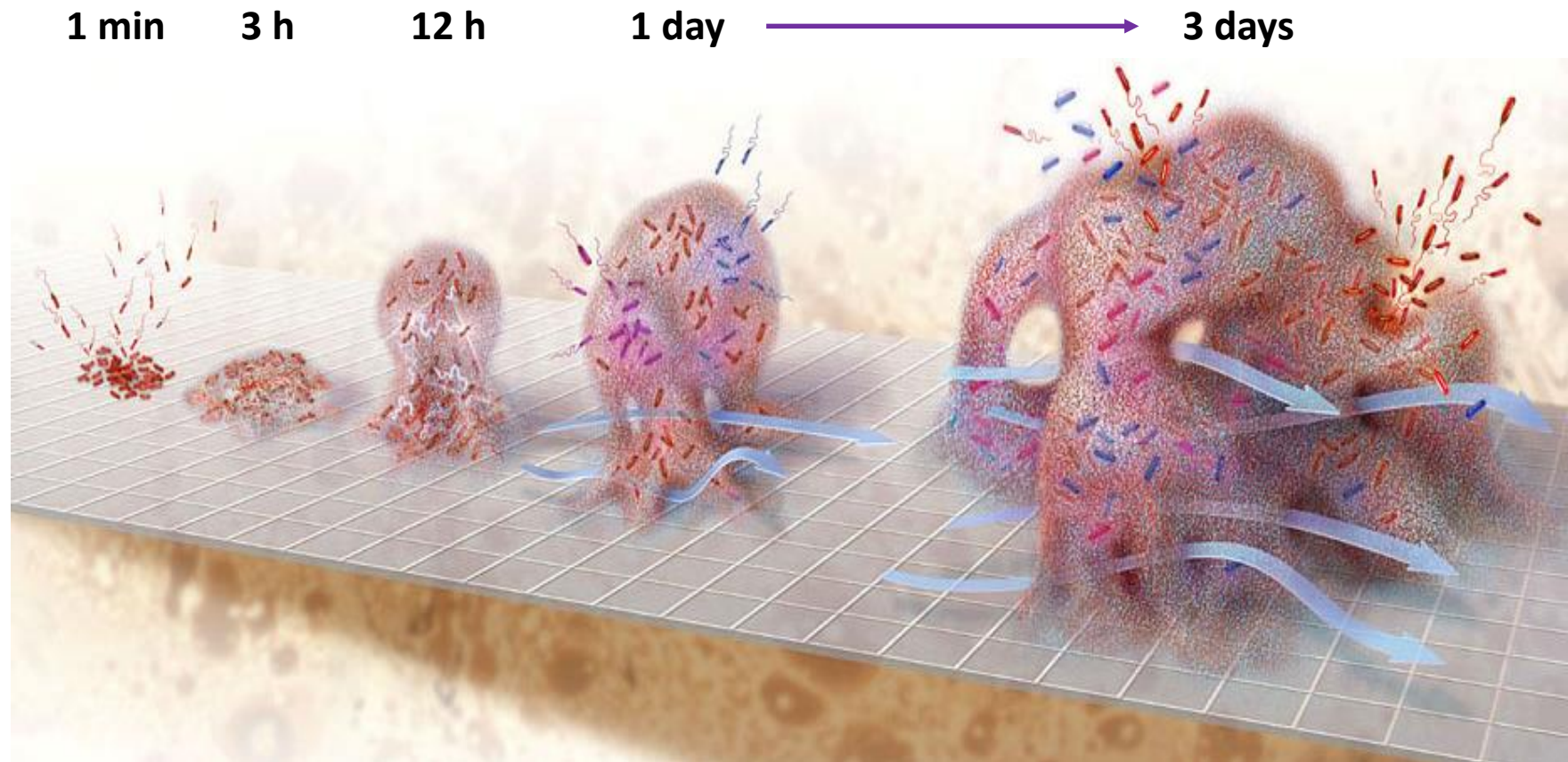
# Δυσκολίες Θεραπείας οστικών λοιμώξεων

- Σχηματισμός βιομεμβράνης (Biofilm) ιδίως Παρουσία ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων
- Παρουσία ξενων σωμάτων :αρθροπλαστικές ,υλικά οστεοσυνθέσεως

Τοπικές συνθήκες που εμποδίζουν την συγκέντρωση των αντιβιοτικών στην εστία της λοίμωξης

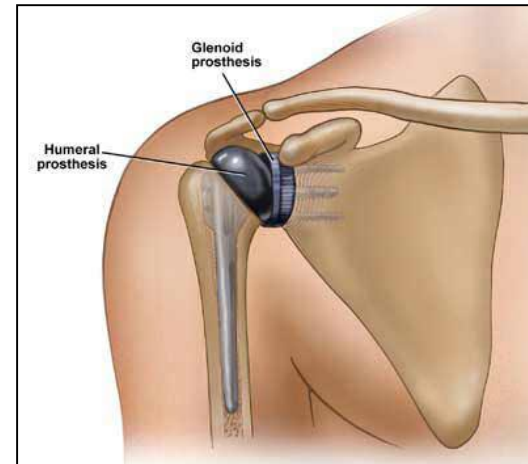
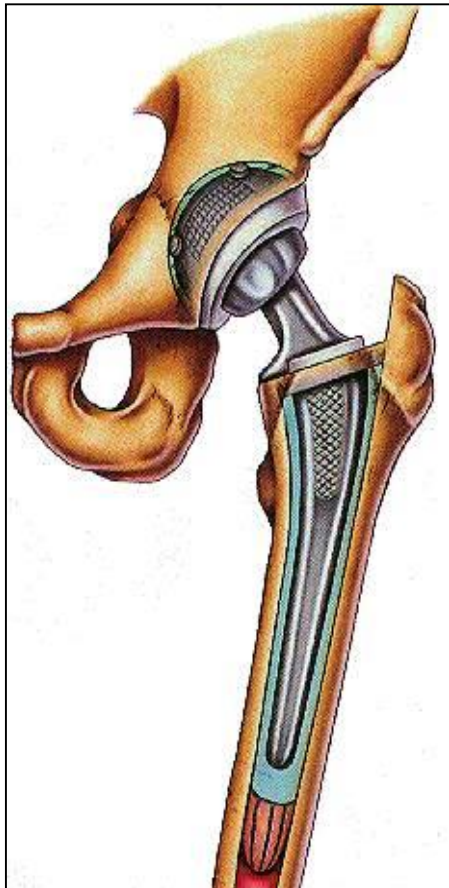


# Biofilms






# ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ (ΠΡΟΘΕΣΕΙΣ)



Όλες αυτές οι δυσκολίες οδήγησαν στην  
ανάγκη τοπικής αγωγής με την χρήση  
συστημάτων απελευθέρωσης αντιβιοτικών

# Πού αποσκοπεί η θεραπεία μέσω συστημάτων απελευθέρωσης αντιβιοτικών

- Οι Buchholds και Engeldbrecht το 1970 εφήρμοσαν την τοπική αγωγή με απελευθέρωση αντιβιοτικού από πολυμεθυλομεθακρυλικό τσιμέντο PMMA στο οποίο είχε ενσωματωθεί αντιβιοτικό (κατά κανόνα γενταμικίνη-βανκομυκίνη)  
Αποσκοπούσε:
- Στην μεγάλη συγκέντρωση αντιβιοτικών στην εστία της λοιμώξεως με την προσδοκία καλλιτέρων θεραπευτικών αποτελεσμάτων.
- Στην μείωση του χρόνου συστηματικής αγωγής (iv ή per os επι 6 εβδομάδες-έως 6 μήνες)  και της τοξικότητας

# Αρχές Αντιμικροβιακής Αγωγής

---

- Το κατάλληλο αντιμικροβιακό φάσμα για τα παθογόνα της συγκεκριμένης λοιμώξεως
- Η φαρμακοκινητική στο πάσχον διαμέρισμα από την λοίμωξη:πρέπει να επιτυγχάνονται οι μέγιστες επιτρεπτές πυκνότητες και πολλαπλάσιες των MICs
- Καλή βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση p.o αντιβιοτικών
- Η επιδημιολογία της αντοχής στον χώρο που συνέβη η λοίμωξη
- Κατάλληλη διάρκεια αγωγής

## Συνήθη βακτηριακά αίτια χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Βακτήριο	Απομόνωση
<i>Staphylococcus aureus</i>	50-70 %, το συνηθέστερο παθογόνο
Coagulase negative staphylococci	30-50%, σε παρουσία ξένων σωμάτων
Gram (-) αερόβια (π.χ. <i>Escherichia coli</i> )	25%, σε νοσοκομειακή λοίμωξη ή επιμολυσμένο επιπλεγμένο κάταγμα
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50%, σε μετατραυματική οστεομυελίτιδα(π.χ. πάτημα καρφίου), σε χρήστες IV ουσιών
<i>Salmonella</i> sp.	20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
Αναερόβια	5% του συνόλου, μικτές λοιμώξεις

## ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΑΙΤΙΑ ΣΕ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ

• <i>Coagulase negative Staphylococci (CNS)</i>	20-43%	} >50% Gram +
• <i>Staphylococcus aureus</i>	12-25%	
• Πολυμικροβιακές	10-19%	
• Gram-αρνητικά βακτηρίδια	3-11%	
• <i>Streptococcus spp</i>	8-10%	
• Αναερόβια βακτήρια πχ <i>P.acnes</i> (ΤΙΑ ώμου έως 17%)	2-10%	
• <i>Enterococcus spp</i>	3-7%	
• <i>Candida sp, Brucella sp, Mycobacterium sp, P.acnes</i>	σπάνια*	
• Μη ανίχνευση παθογόνου	8-19%	

- \*πιθανή αύξηση συχνότητας εξαιτίας χρήσης anti-TNF για RA

Το *Propionibacterium acnes* είναι ιδιαίτερα συχνό σε λοιμώξεις αρθροπλαστικών ώμου

*Widmer A.F, Clin Infect Dis 2001;33:94-106*

*Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: Γιαμαρέλλου Ε, Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, 2009*

# ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

## MSSA

- Κλοξακιλλίνη
- Δικλοξακιλλίνη
- Κλινδαμυκίνη
- Ριφαμπικίνη(+) ίν

## MRSA

- Βανκομυκίνη iv
- Τεϊκοπλανίνη iv ή im
- Λινεζολίδη p.οείs ή iv
- Δαπτομυκίνη

+

*Ανάλογα με το αντιβιογράμμα*

- Σιπροφλοξασίνη-Μοξιφλοξασίνη
- Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη
- τετρακυκλίνη
- Κλινδαμυκίνη
- Φουσιδικό οξύ
- Ριφαμπικίνη

# Θεραπεία

Χειρουργικός  
καθαρισμός

Τοπική αντιμικροβιακή  
αγωγή(αφορά μόνον τα  
συστήματα απελευθέρωσης  
αντιβιοτικών)

Συστηματική  
αντιμικροβιακή  
Αγωγή(iv ή per  
os)

Μη βιοαποικοδομήσιμα  
συστήματα μεταφοράς  
αντιμικροβιακών  
φαρμάκων

Βιοαποικοδομήσιμα  
συστήματα μεταφοράς  
αντιμικροβιακών  
φαρμάκων



# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΠΙΚΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΕΩΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

(Kanellakopoulou & Giamarellos-Bourboulis. *Drugs* 2000, 59: 1223)

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΒΙΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ  
ΚΑΙ Η ΜΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

ΜΗ-ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ  
(πχ ΡΜΜΑ σφαίριδια,  
ποικίλα «τσιμέντα»)

ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ  
(πολυμερή γαλακτικού,θειϊκό ασβέ-  
στιο,φωσφορικό  
ασβέστιο,θρόμβοι ινώδους)

Δεδομένα

- In vitro
- Πειραματικά
- κλινικά

## ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ

```
graph TD; A[ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ] --> B[Το θειϊκό ασβέστιο αποκαλείται και stimulant ή plaster of paris]; A --> C[Το φωσφορικό ασβέστιο (υδροξυαπατίτης) χρησιμεύει ως ικρίωμα του πάσχοντος οσσιτη ιστού και αποκαλείται επίσης Norian skeletal repair system (NSRS)]; A --> D[Το γαλακτικό οξύ πολυμερίζεται και επιτυγχάνονται έτσι πολυμερή ποικίλου μοριακού βάρους];
```

Το θειϊκό ασβέστιο αποκαλείται και stimulant ή plaster of paris

Το φωσφορικό ασβέστιο (υδροξυαπατίτης) χρησιμεύει ως ικρίωμα του πάσχοντος οσσιτη ιστού και αποκαλείται επίσης Norian skeletal repair system (NSRS)

Το γαλακτικό οξύ πολυμερίζεται και επιτυγχάνονται έτσι πολυμερή ποικίλου μοριακού βάρους

# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΠΙΚΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΕΩΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

(Kanellakopoulou & Giamarellos-Bourboulis. *Drugs* 2000, 59: 1223)

## πλεονεκτήματα-μειονεκτήματα

```
graph TD; A[πλεονεκτήματα-μειονεκτήματα] --> B[ΜΗ ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ]; A --> C[ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ];
```

### ΜΗ ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ

- Δεν αποικοδομούνται άρα απαιτείται χειρουργικά η αφαίρεση του (μειονέκτημα )
- Μεγάλη κλινική εμπειρία (πλεονέκτημα)

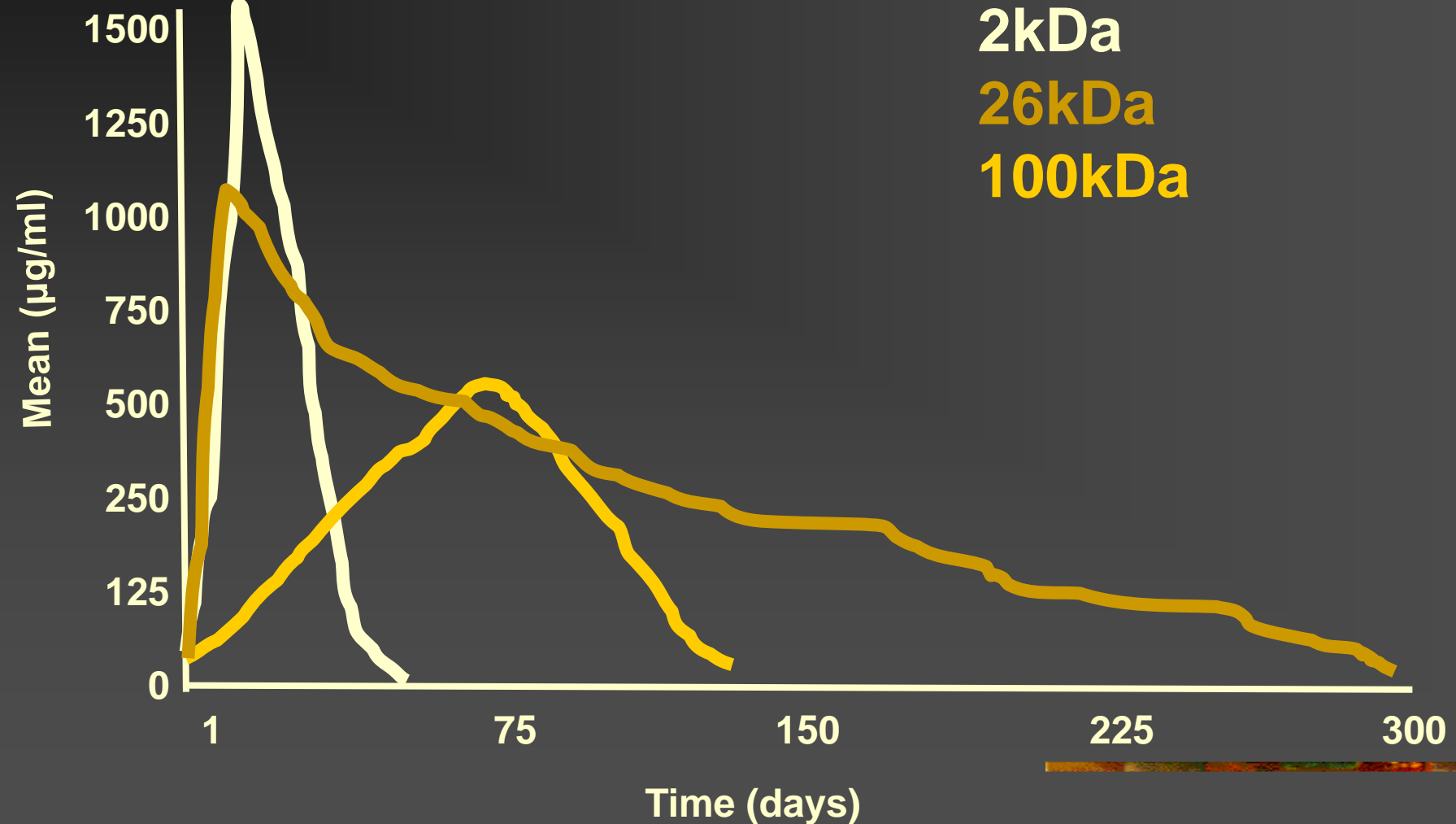
### ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ

- Απορροφώνται και δεν απαιτείται χειρουργική αφαίρεση(πλεονέκτημα)
- πτωχή κλινική εμπειρία (μειονέκτημα)

In vitro μελέτες

# ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ: IN VITRO ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

(Kanellakopoulou K. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43: 714)



# Απελευθέρωση δαπτομυκίνης-μοξιφλοξασίνης –φουσιδικού οξέος από CaSo<sub>4</sub>(stimulant or plaster of Paris)

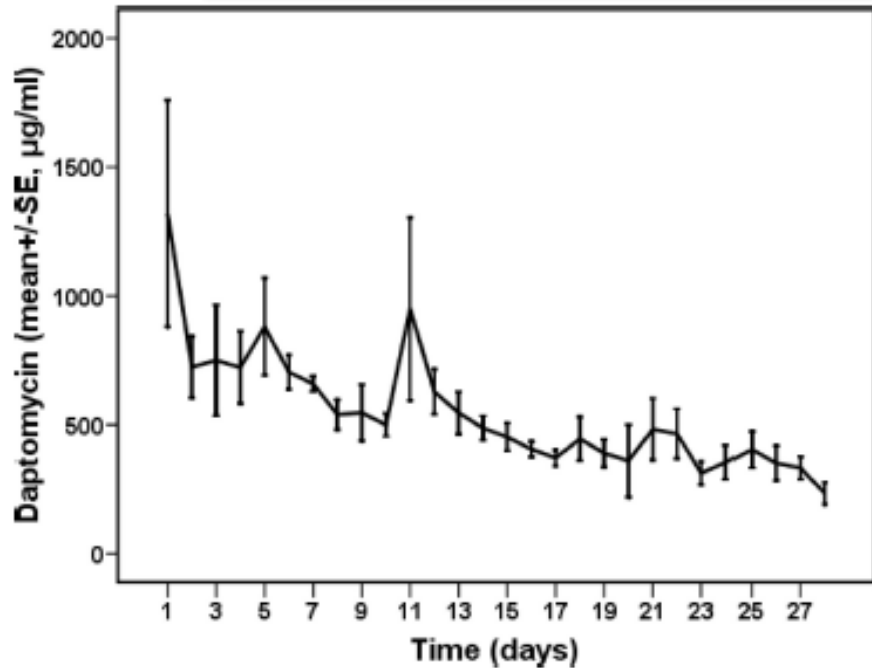
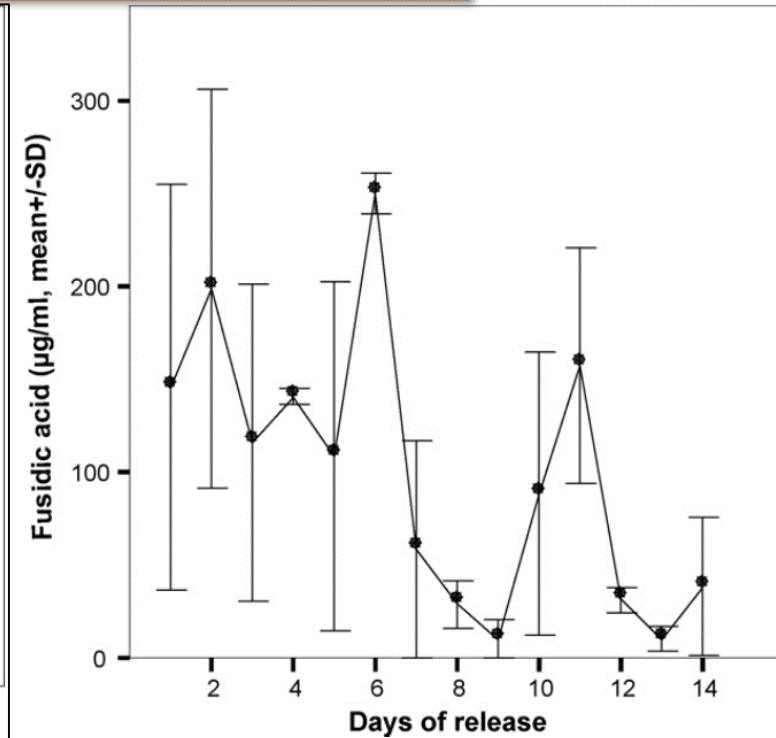
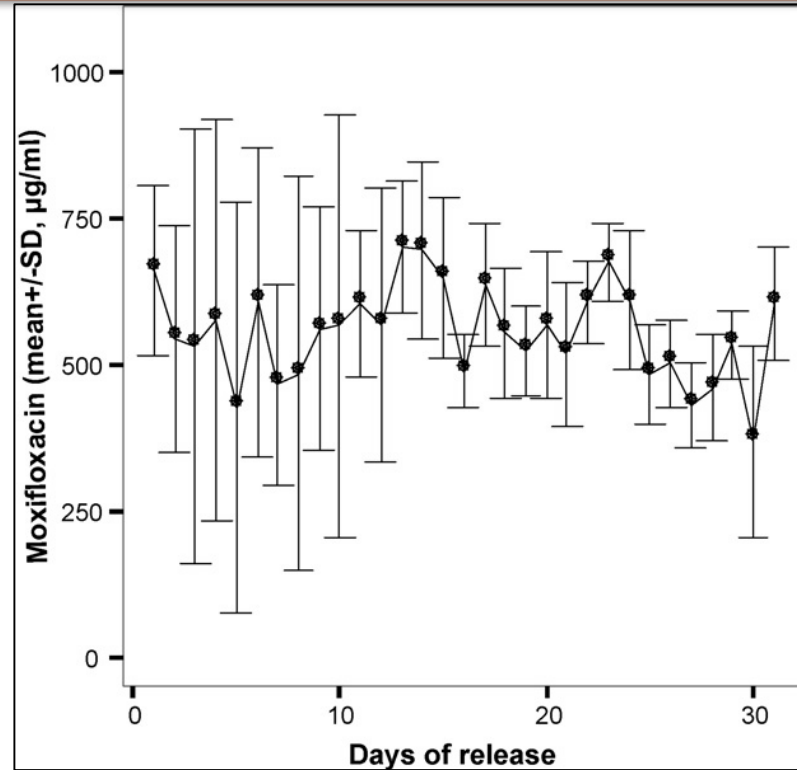


FIG. 1. Elution of daptomycin by Stimulan.



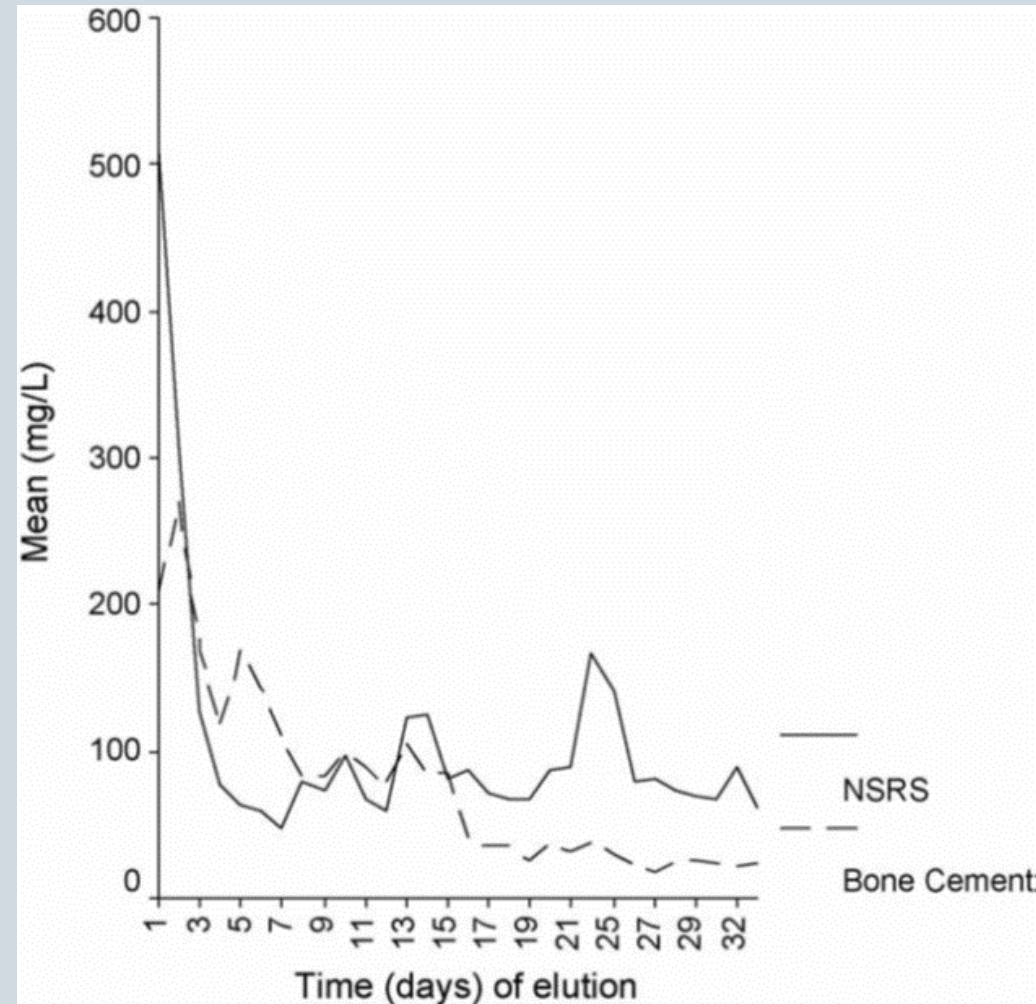
Elution of moxifloxacin and fusidic acid by Stimulan<sup>TM</sup>. S.D., standard deviation

*K.Kanellakopoulou et al A A C, July 2009, p. 3106–3107*

*P.Panagopoulos et al International Journal of Antimicrobial Agents 32 (2008) 485–487*

# Elution of moxifloxacin from Norian skeletal repair system (NSRS) and acrylic bone cement on the first 33 consecutive days

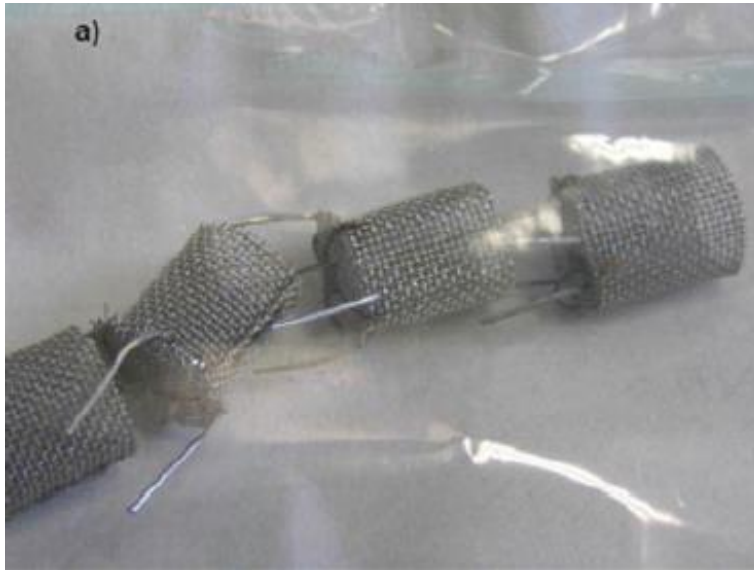
*K. Kanellakopoulou et al. I.J. Antimicrob Agents 28 (2006) 217–220*



# ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ: ΕΜΒΑΠΤΙΣΜΟΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΟΣΤΟΥ

(Kanellakopoulou K, et al. *J Biomed Mater Res* 2010, 92A: 52)

---





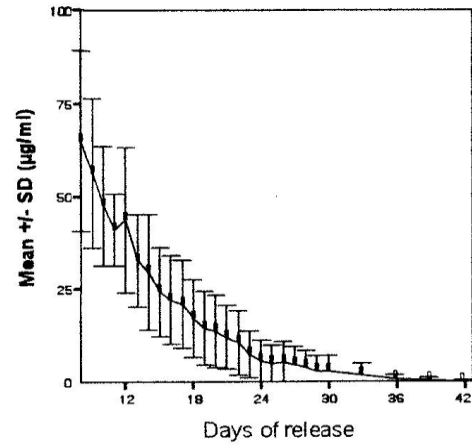
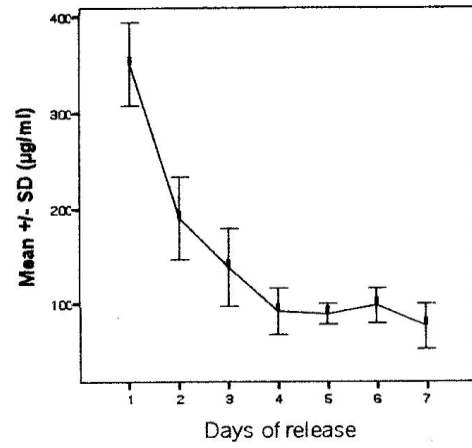


FIGURE 1 - *In vitro* elution of fusidic acid by cancellous bone allografts during days 1 to 7 (left panel) and days 8 to 42 (right panel).

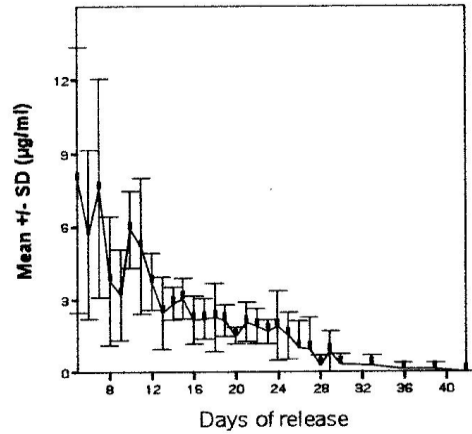
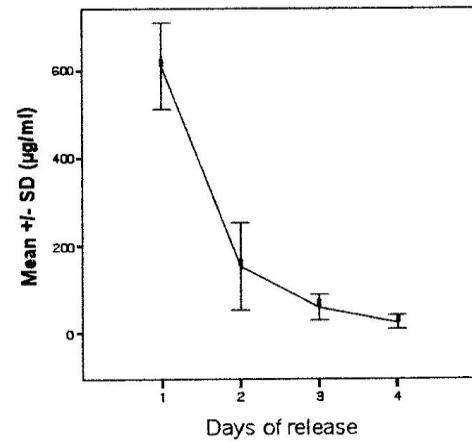
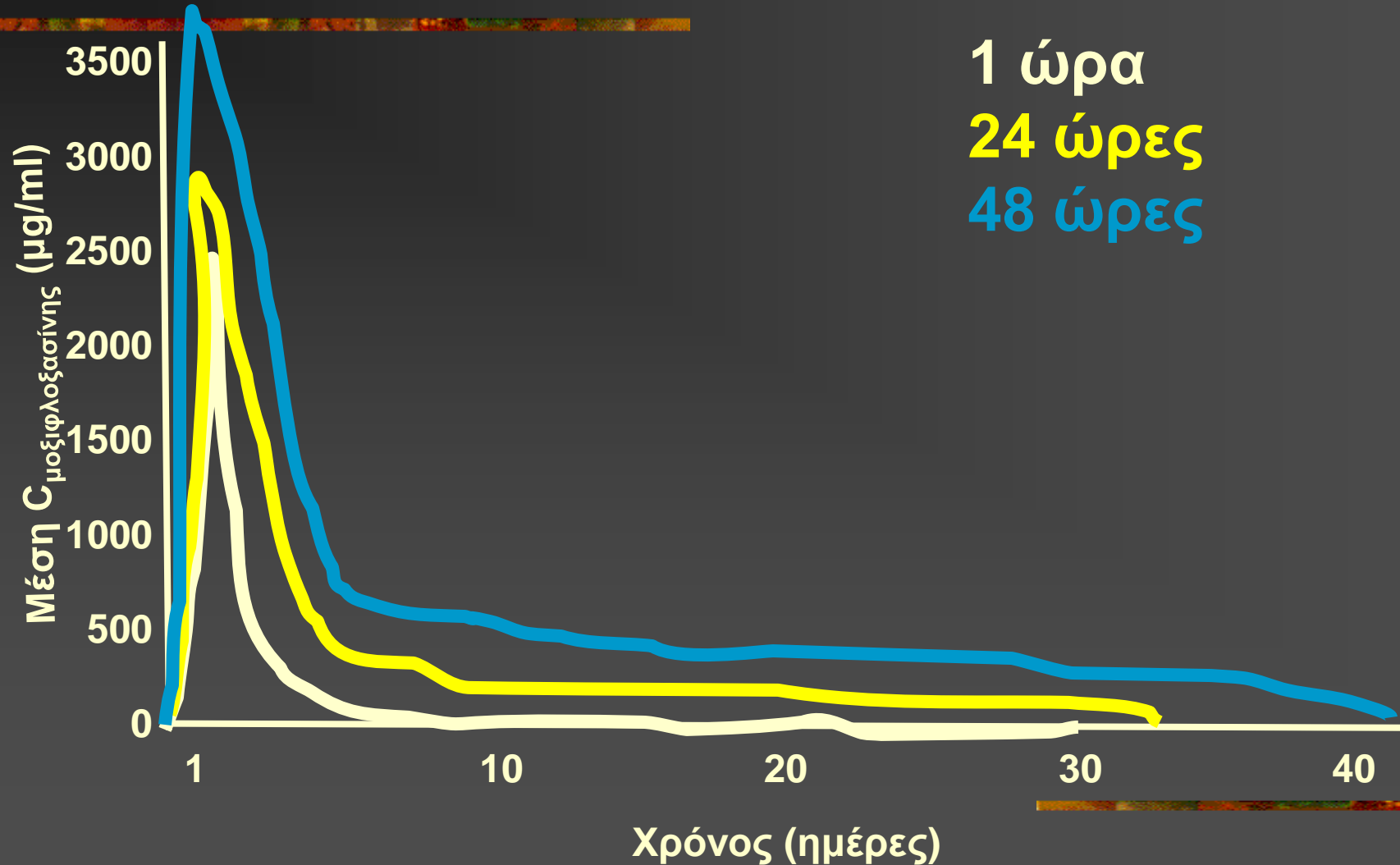


FIGURE 2 - *In vitro* elution of teicoplanin by cancellous bone allografts during days 1 to 4 (left panel) and days 5 to 42 (right panel).

# ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΜΟΞΙΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ

(Kanellakopoulou K, et al. *J Biomed Mater Res* 2010, 92A: 52)



# In vitro απελευθέρωση αντιβιοτικών

---

Συμπερασματικά: όι συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών που απελευθερώνονται από όλα τα συστήματα τοπικής αποδεσμεύσεως είναι εξαιρετικά υψηλά (πλην της τεϊκοπλανίνης)πολλαπλασίως υψηλότερα των MICs των παθογόνων και για μεγάλο χρονικό διάστημα (μήνες)

---

Μελέτες με ζωϊκά πρότυπα

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

---



New Zealand Rabbit

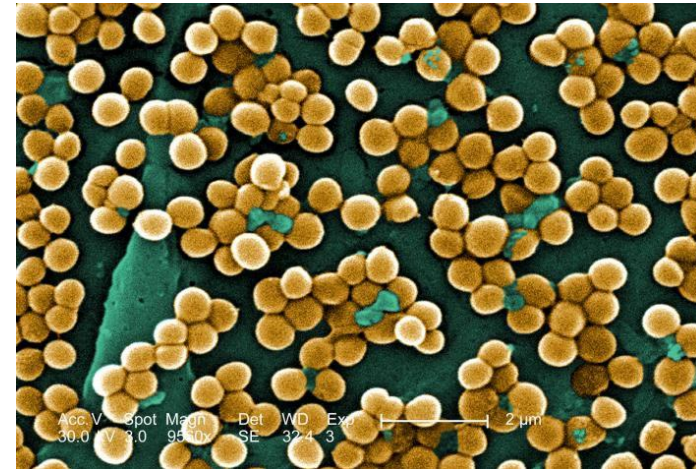
Θαλάμου για 10 ημέρες προ του χειρουργείου.

- Κλιματιζόμενος χώρος με  $\Theta \sim 20^{\circ}\text{C}$ .
- Ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή και νερό εκτός από τις τελευταίες 10 ώρες προ της επεμβάσεως.

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

## Παρασκευή ενοφθαλμίσματος

Κλινικό στέλεχος *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) ή *pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητο στο υπό μελέτη αντιβιοτικό (MICs)



Αραίωση στο 0,5 της κλίμακας McFarland. Το τελικό ενοφθάλμισμα περιείχε  $10^8$  cfu/ml.

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

## 1° ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Πρόκληση πειραματικής οστεομυελίτιδας

## 2° ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ (21 μέρες μετά το 1°)

Χειρουργικός καθαρισμός: Ομάδες Α, Β, Γ, Δ

Έναρξη θεραπείας : Ομάδες Β, Γ, Δ

## 3° ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Ευθανασία

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

## 1<sup>ο</sup> Χειρουργείο Πρόκληση πειραματικής οστεομυελίτιδας

Πρόκληση οστεομυελίτιδας στην άνω μετάφυση της δεξιάς κνήμης βάσει των μοντέλων πειραματικής οστεομυελίτιδας κατά Norden<sup>1</sup> και Andriole<sup>2</sup> με μικρές τροποποιήσεις.

*. Norden CW, Kennedy E. Experimental osteomyelitis. A description of the model. J Infect Dis. 1970; 122: 410-18.*

*2. Andriole VT, Nagel DA, Southwick WO. A paradigm for human chronic osteomyelitis. JBJS(Am). 1973; 55A: 1511-15.*

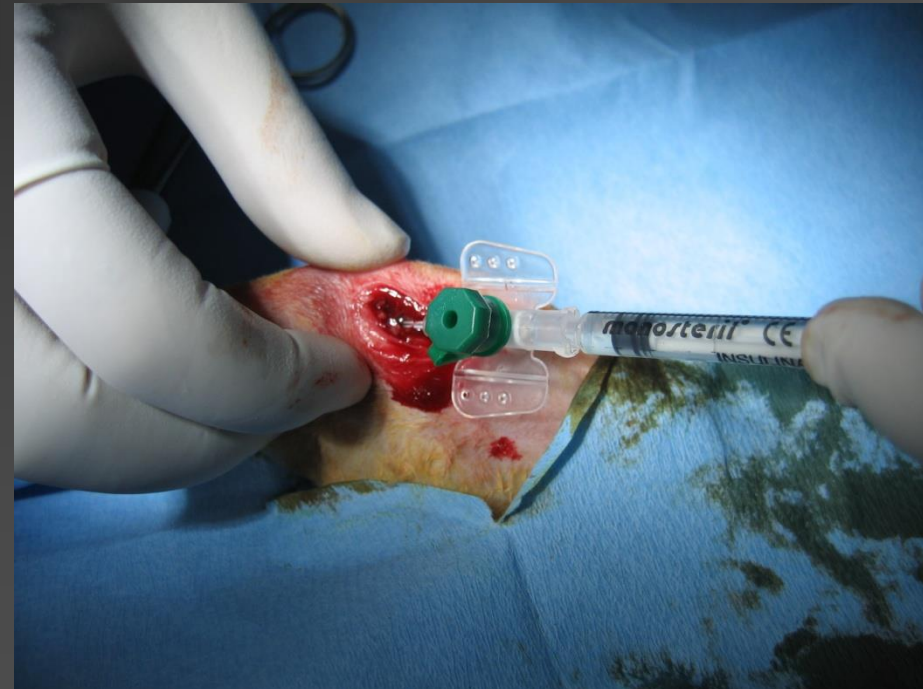


# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

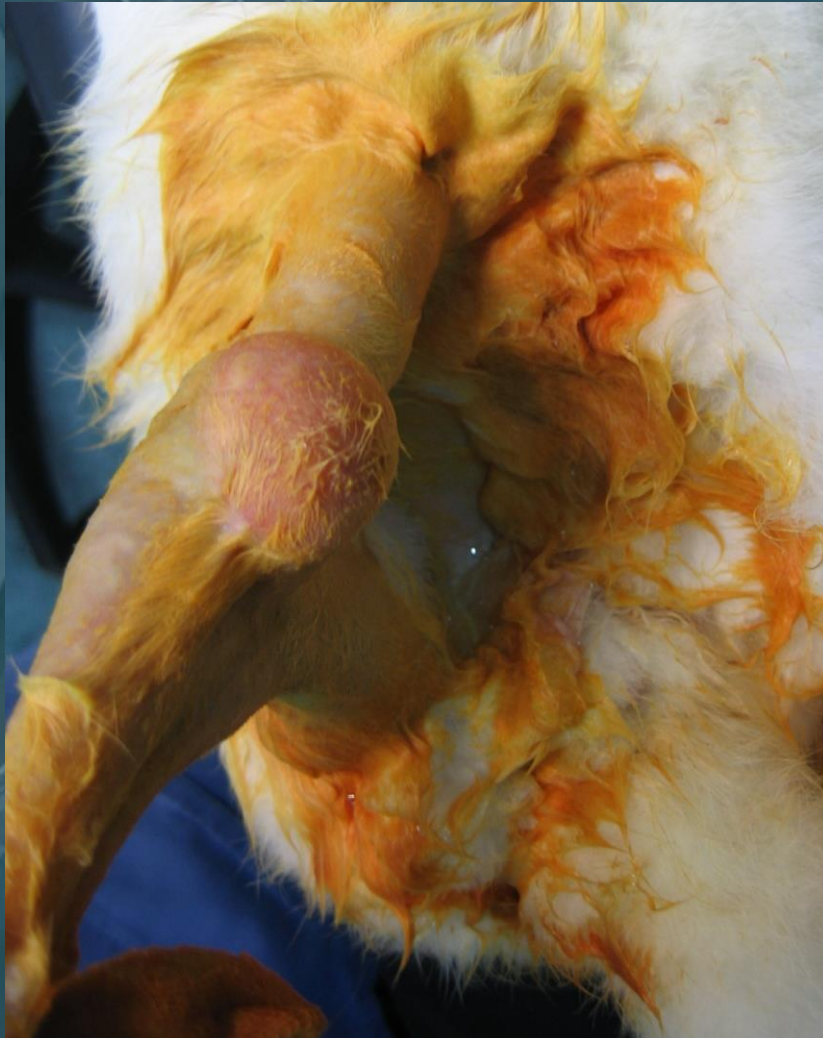
## 1<sup>ο</sup> Χειρουργείο Πρόκληση πειραματικής οστεομυελίτιδας

Έκπλυση μυελικού αυλού με  
φυσιολογικό ορό

Έγχυση του μικροβιακού  
ενοφθαλμίσματος MRSA  
(0,1 ml συγκέντρωσης  $10^8$   
cfu/ml)

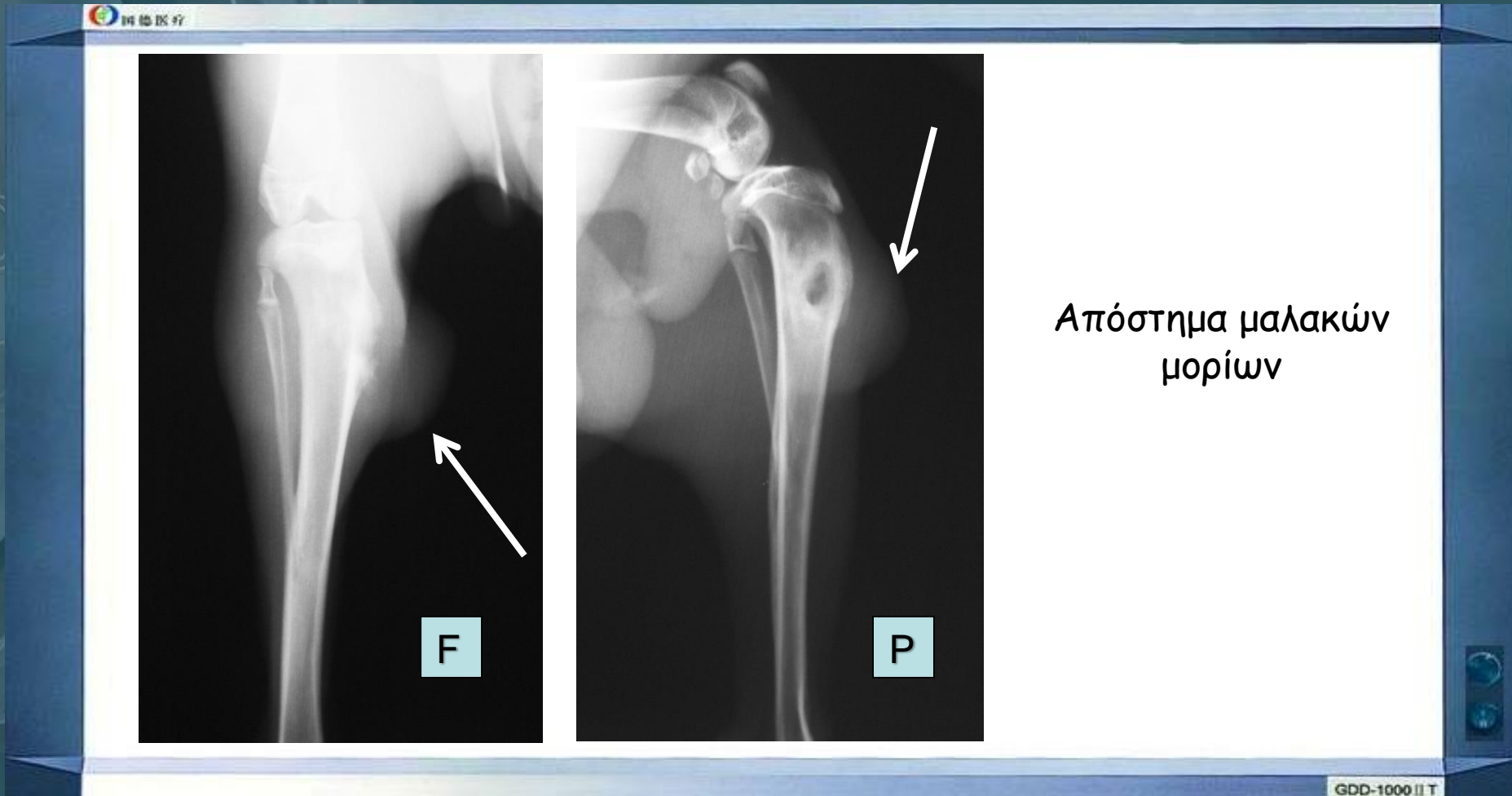


# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ



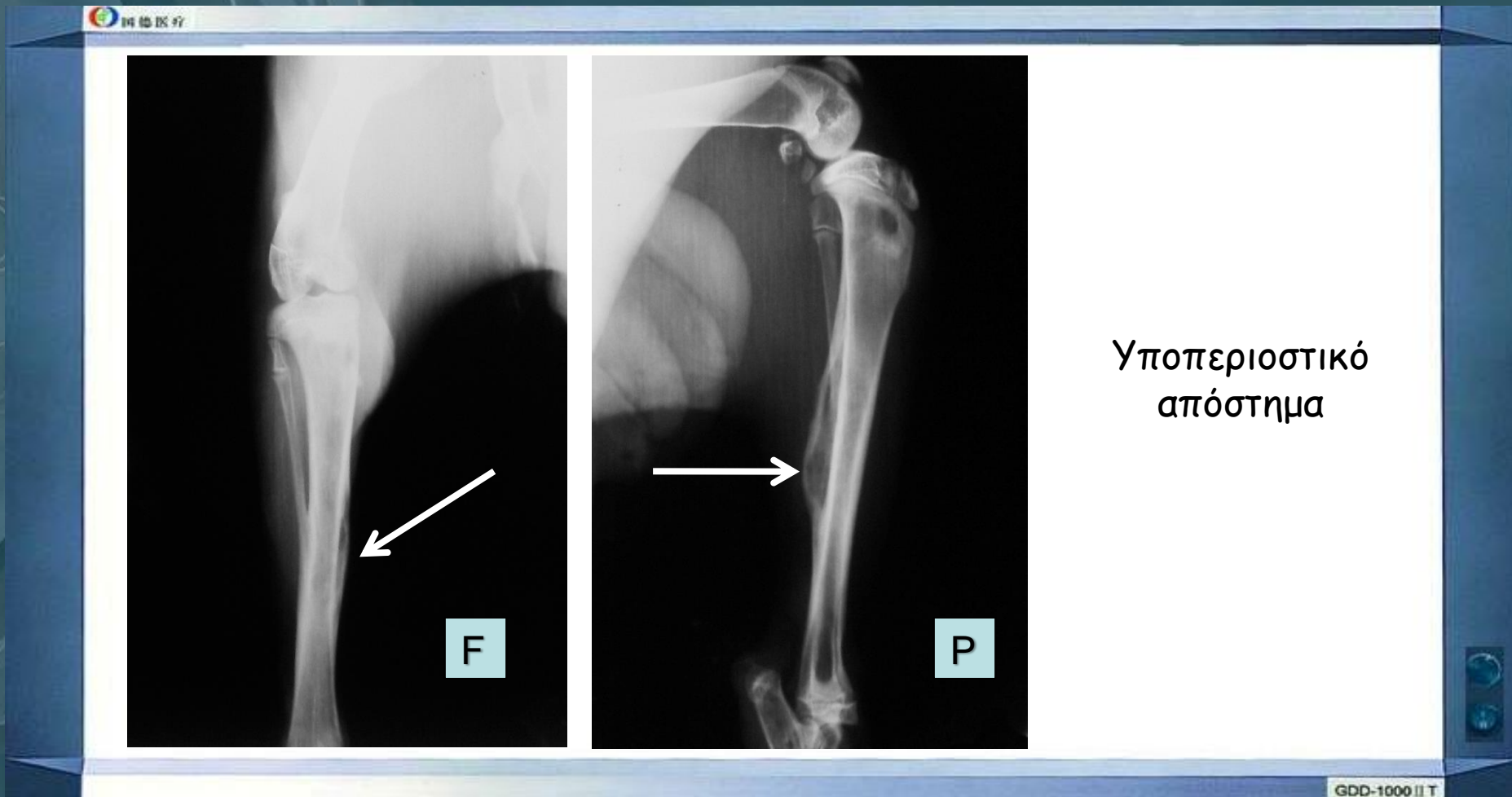
Απόστημα μαλακών μορίων  
στη θέση πρόκλησης της  
πειραματικής  
οστεομυελίτιδας

# ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



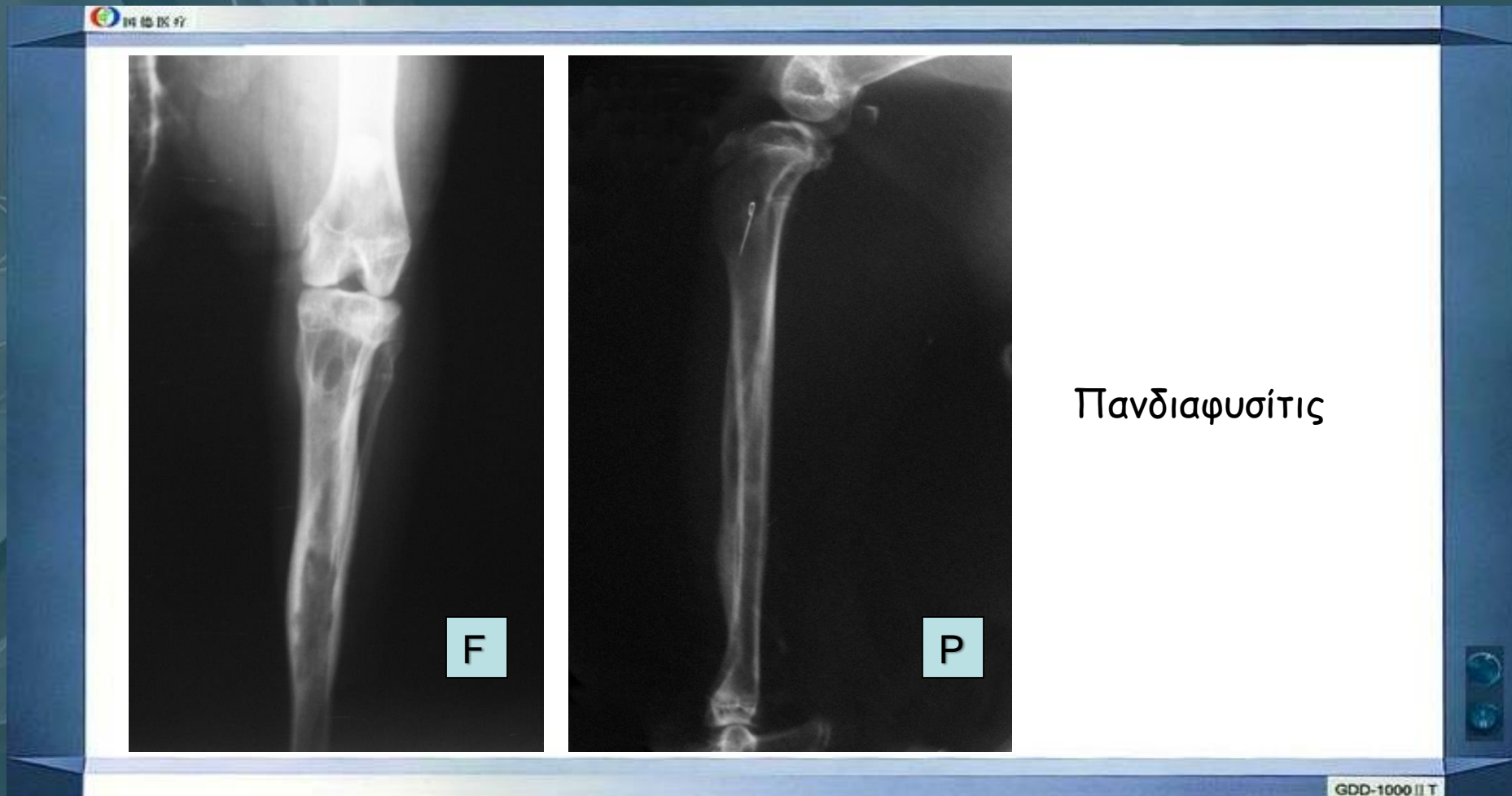
Απόστημα μαλακών  
μορίων

# ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



Υποπεριοστικό  
απόστημα

# ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



2ο χειρουργείο

## ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

: ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ  
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ

21 ΗΜΕΡΕΣ

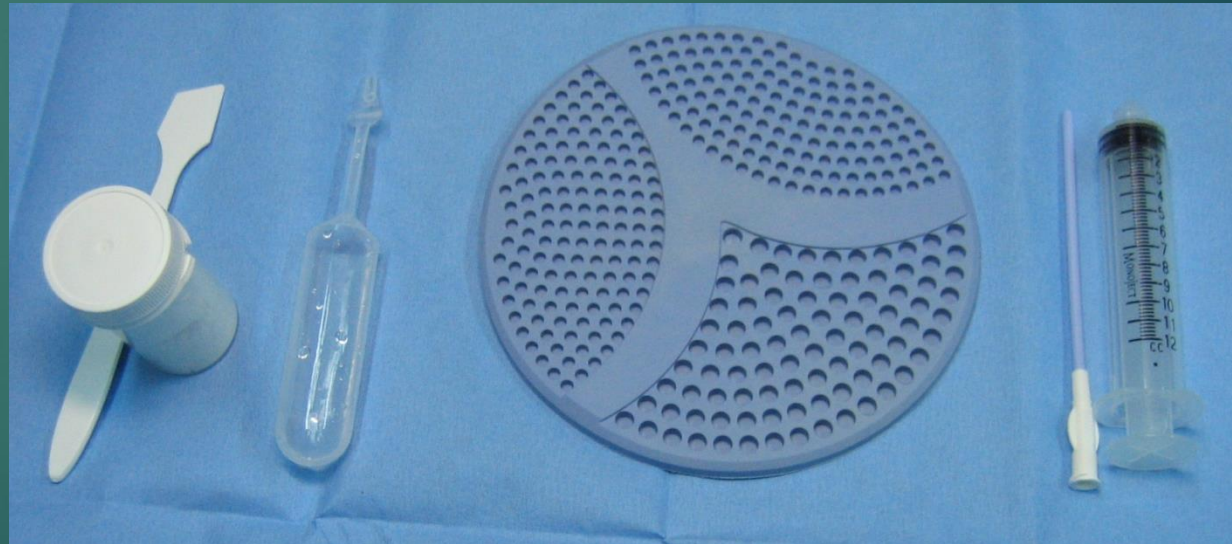


# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Παρασκευή συστήματος τοπικής  
αποδέσμευσης αντιβιοτικού



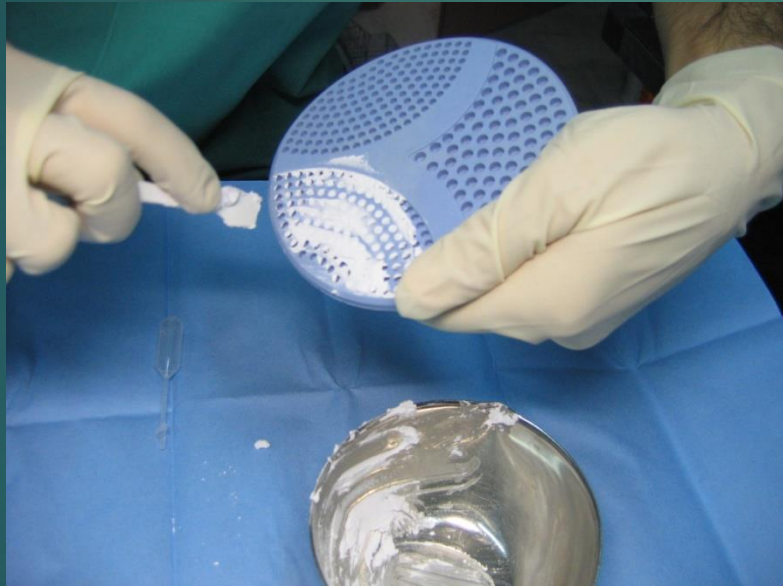
Σκόνη αντιβιοτικού



Συσκευασία φορέα θειικού ασβεστίου Stimulan®  
Kit

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Παρασκευή συστήματος τοπικής  
αποδέσμευσης αντιβιοτικού



Διαδικασία παρασκευής



Έτοιμα κυλινδρικά εκμαγεία

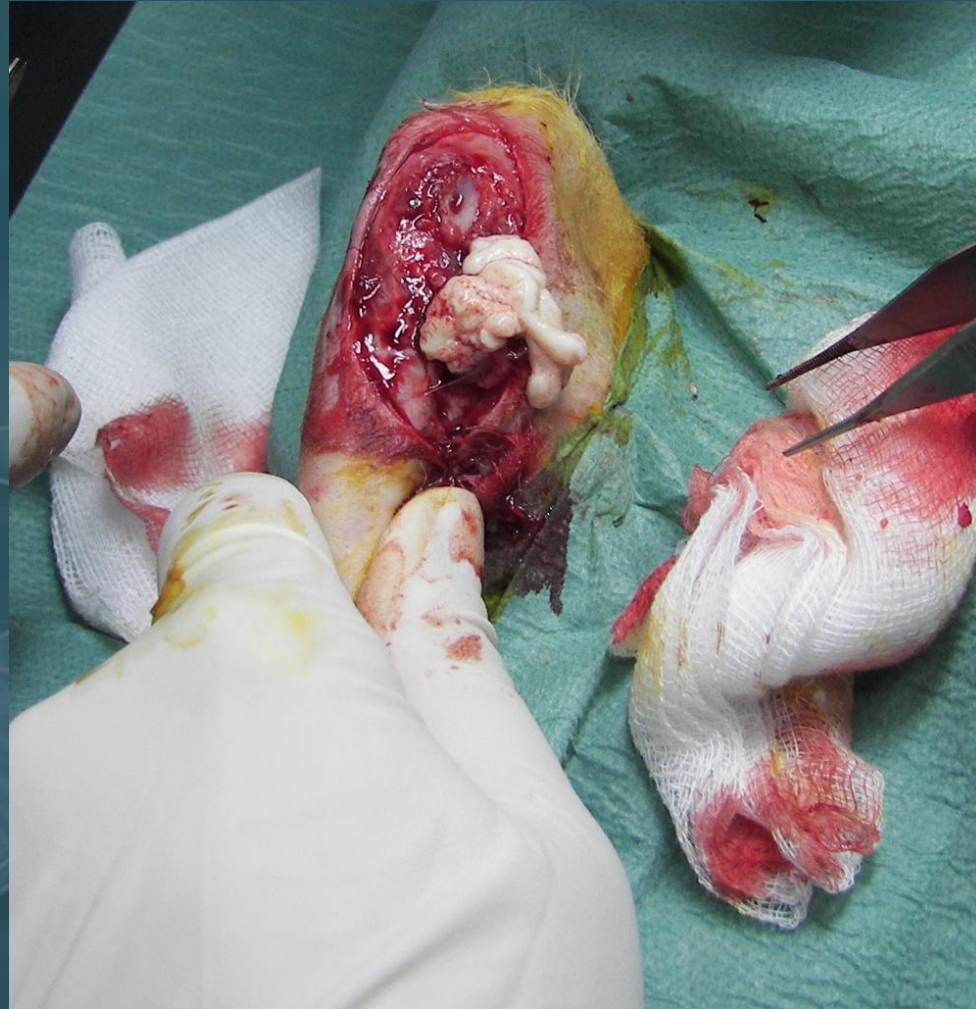


Κύλινδροι Γαλακτικού  
οξέος



# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ

Πύον μέσα από τον μυελικό αυλό  
της πάσχουσας κνήμης κατά τη  
δεύτερη χειρουργική επέμβαση σε  
ζωικό πρότυπο



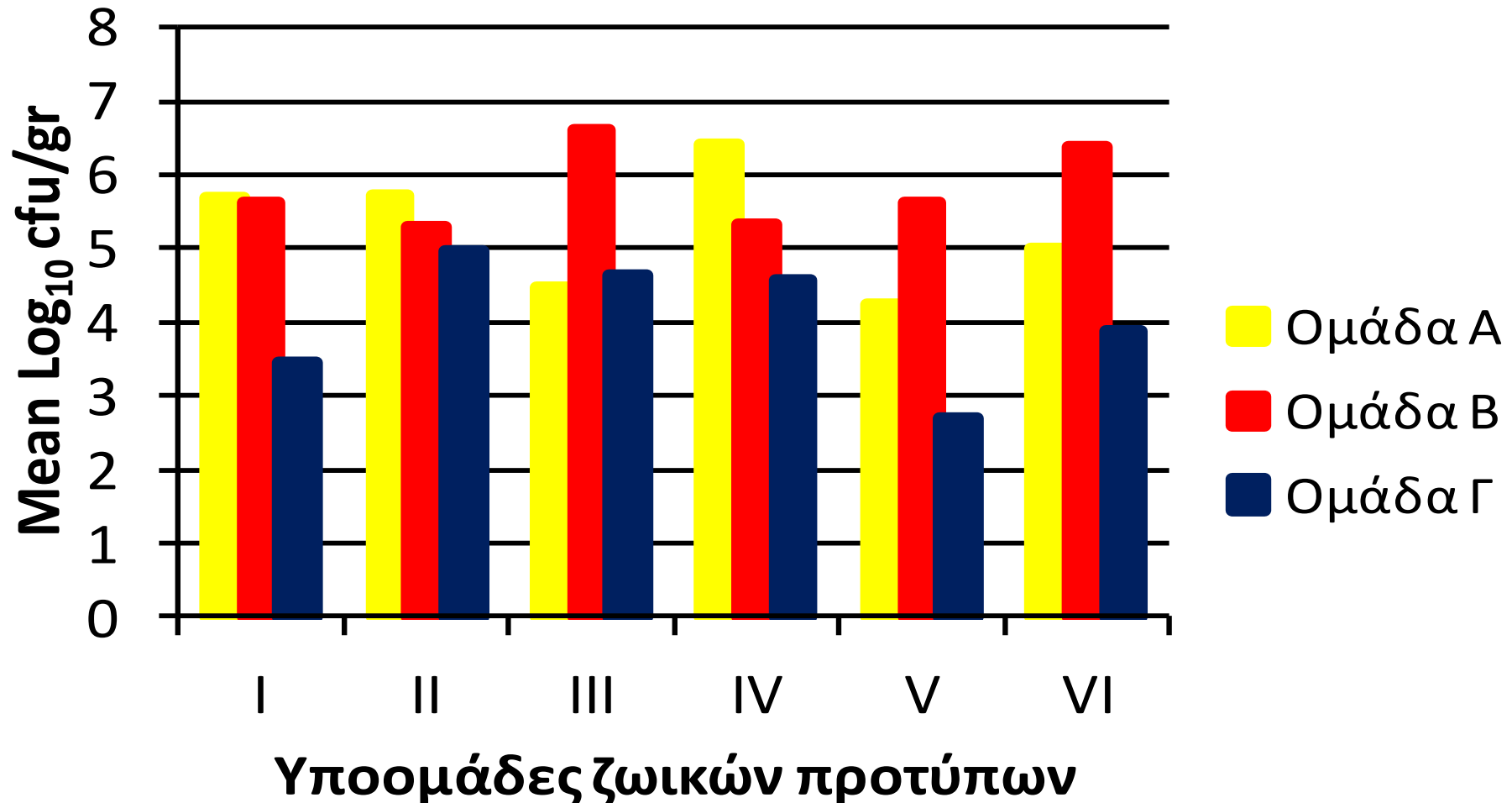
3<sup>ο</sup> χειρουργείο

## ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ



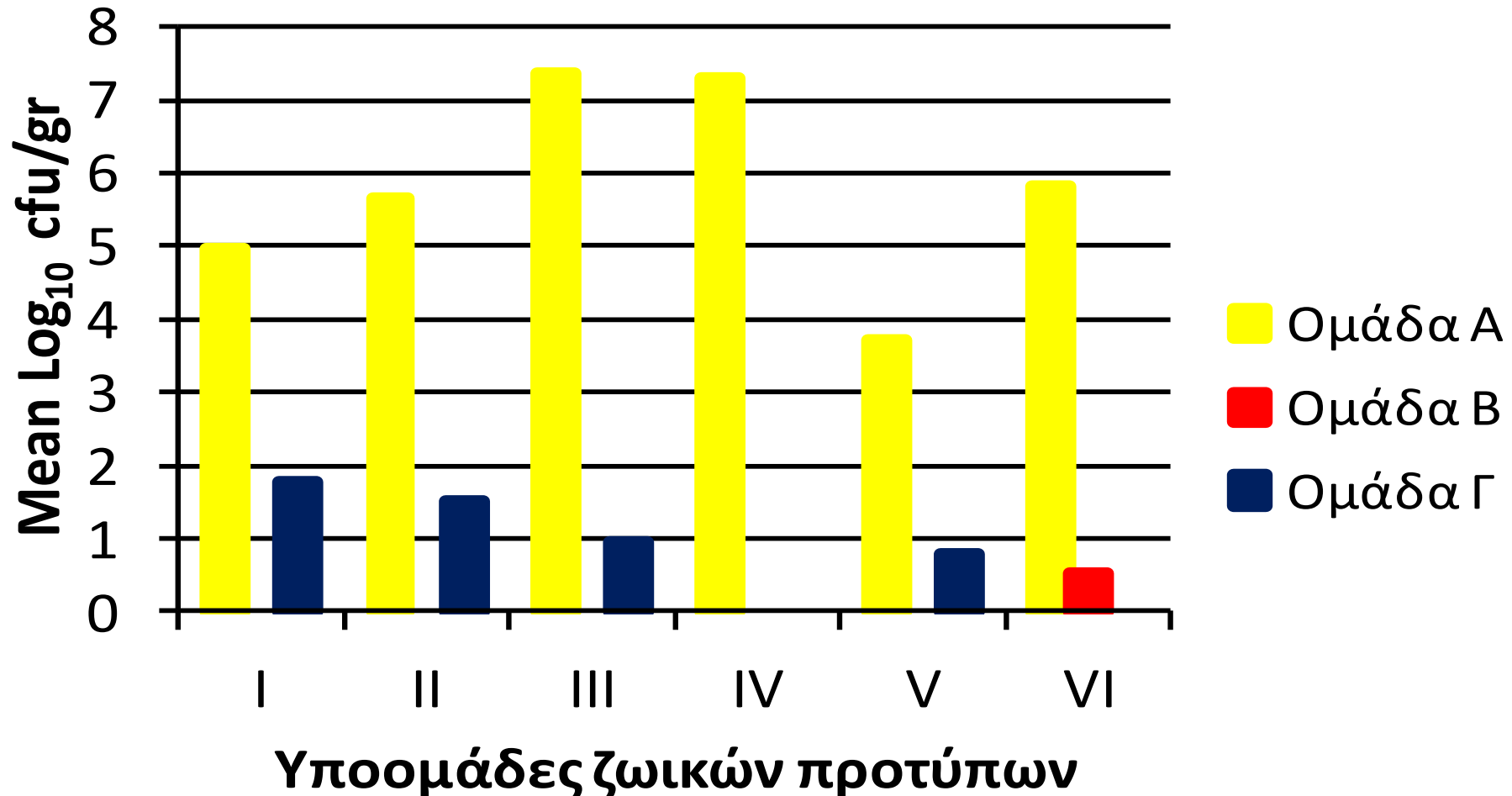
# Ποσοτικές καλλιέργειες - 2<sup>ο</sup> χειρουργείο

Ομάδες Α (μάρτυρες), Β (τοπική θεραπεία),  
Γ (παρεντερική θεραπεία)



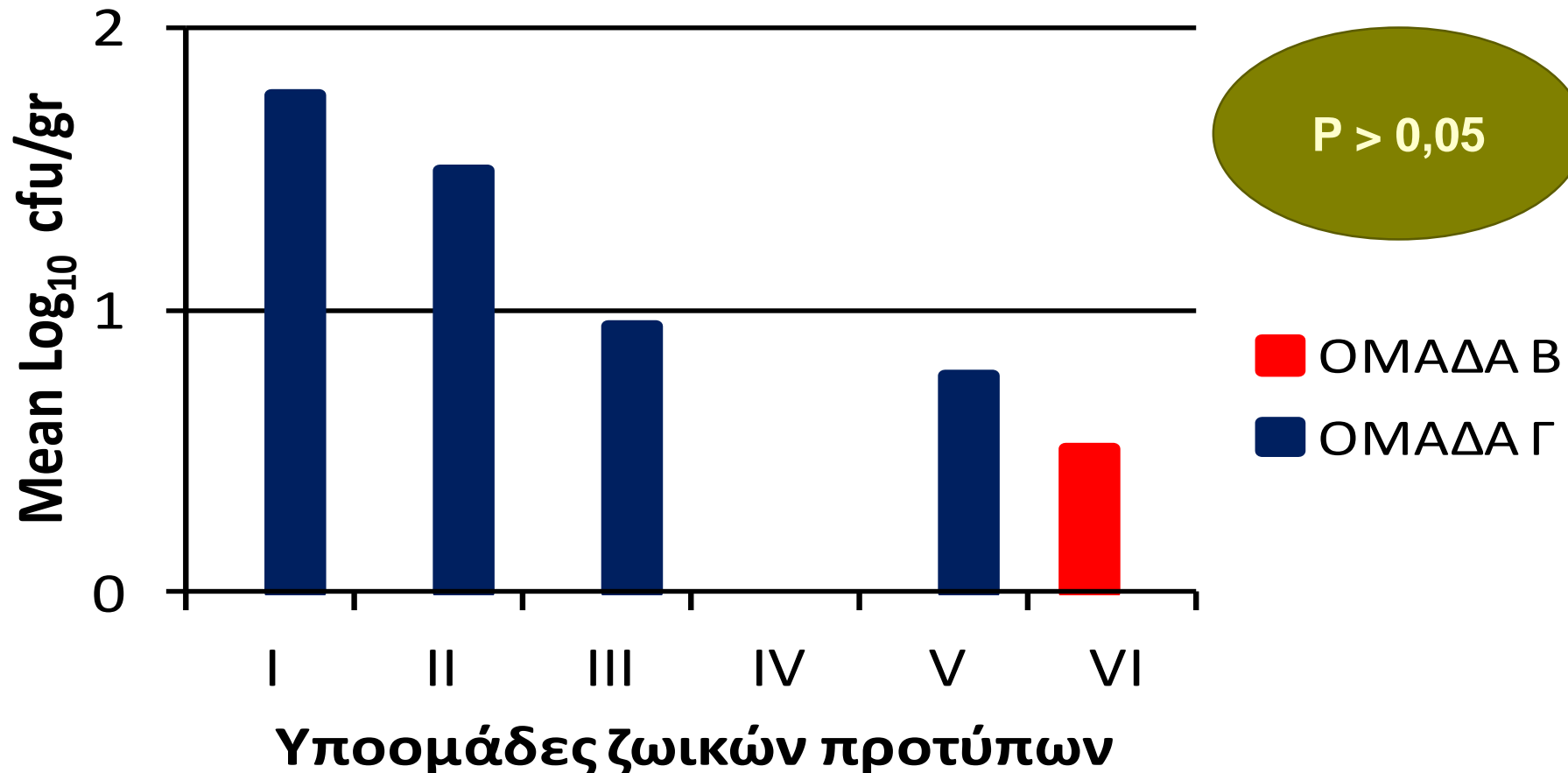
# Ποσοτικές καλλιέργειες - Ευθανασία

Ομάδες Α (μάρτυρες), Β (τοπική θεραπεία),  
Γ (παρεντερική θεραπεία)



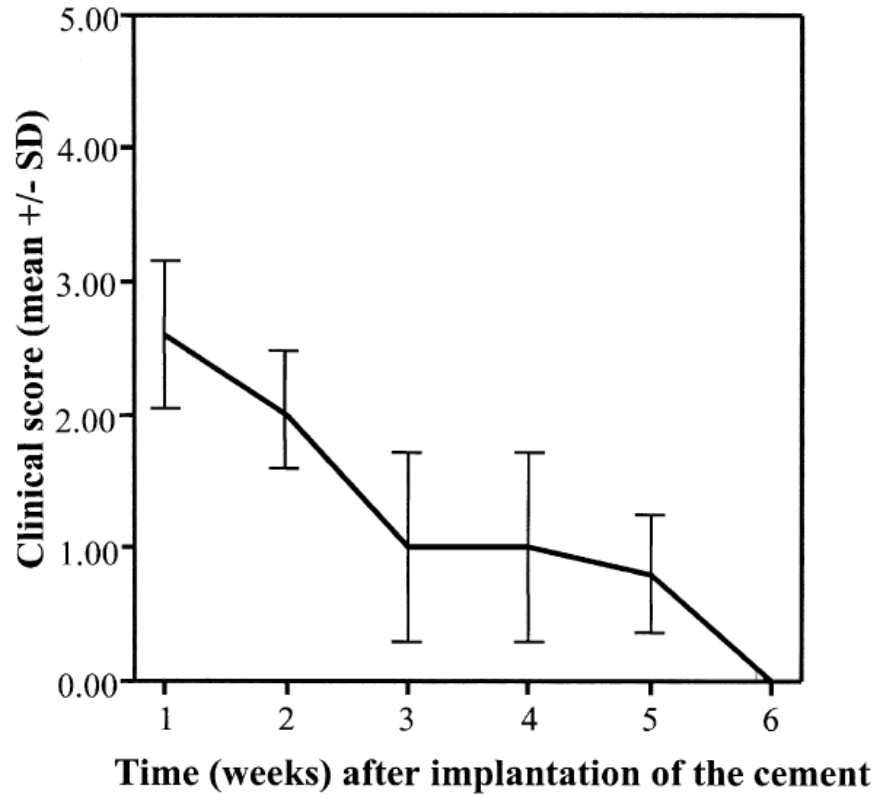
# Σύγκριση ομάδων Β (τοπική θεραπεία) και Γ (παρεντερική θεραπεία) στην ευθανασία

Δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά

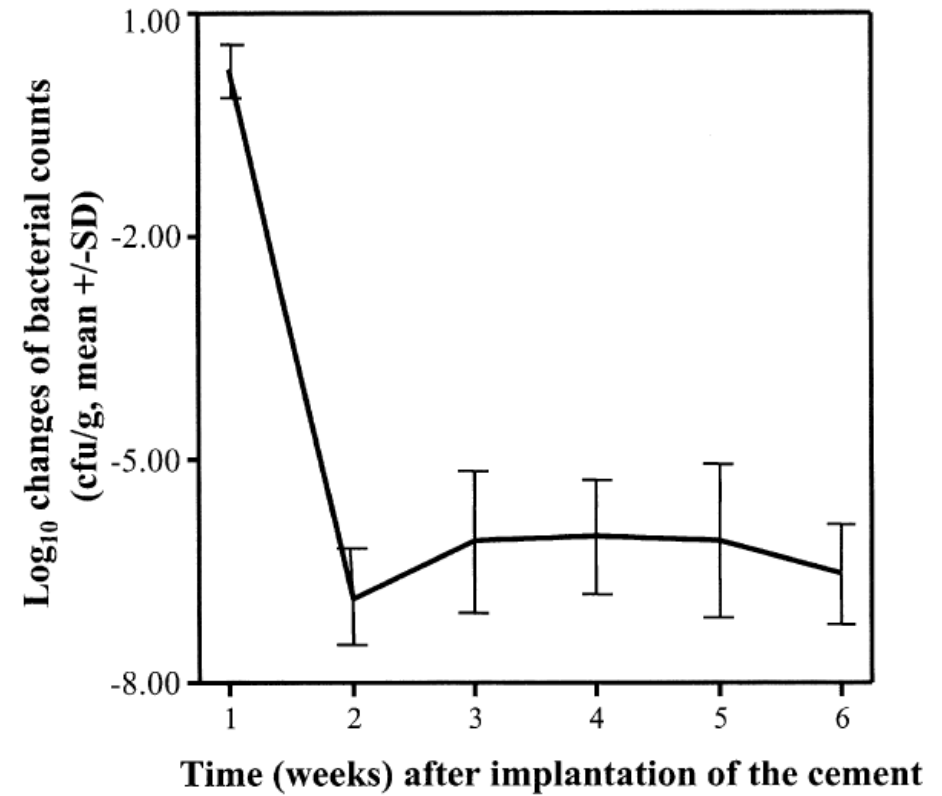


# ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ:ΘΕΪΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΚΑΙ ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ

*J. Lazaretto* *et al* CLIN ORTHOP AND RELATED RESEARCHN 423, pp. 253–2582004

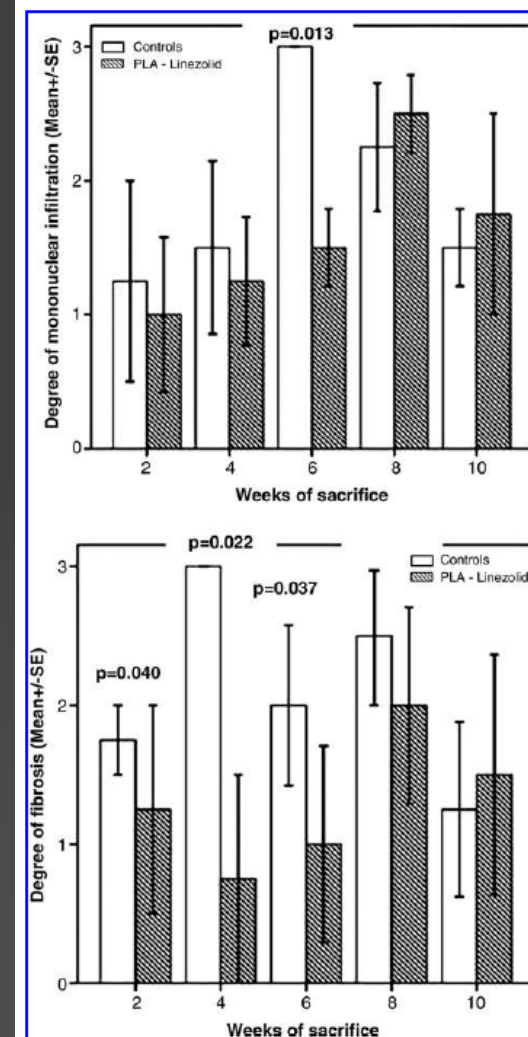
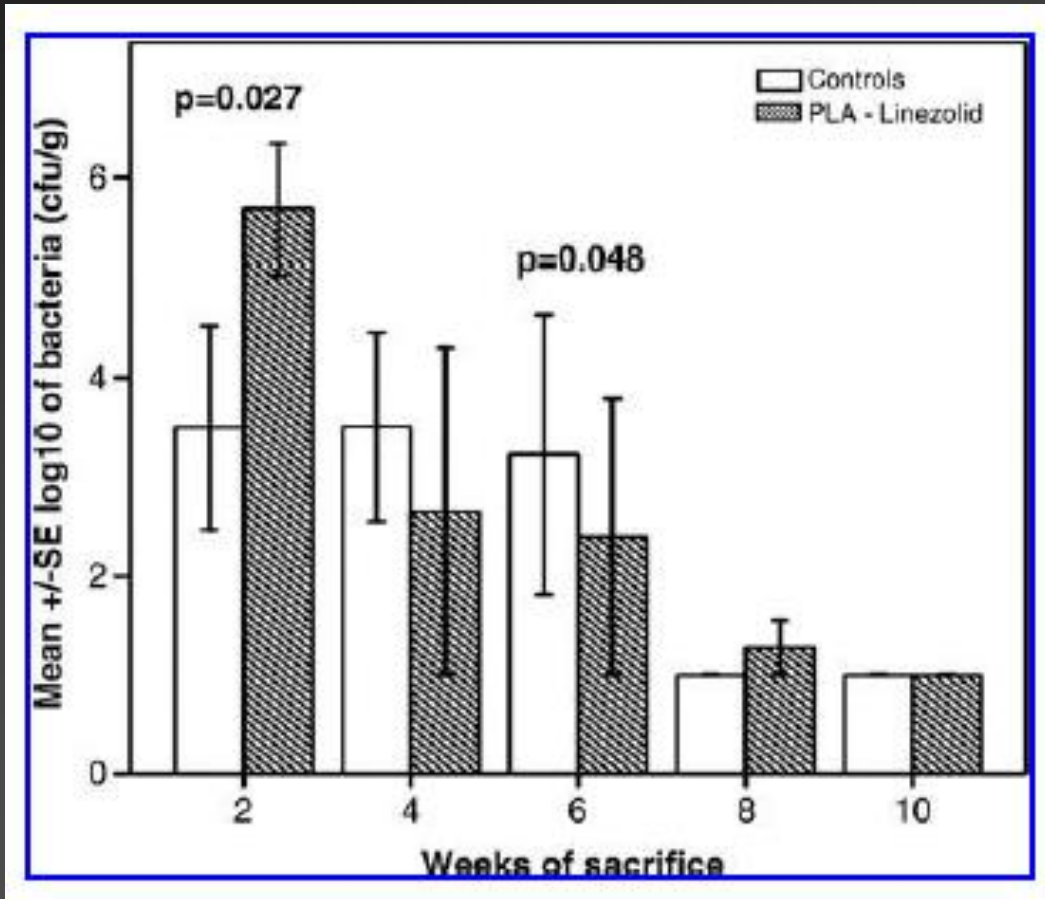


**Fig 1.** Changes of the clinical performance scores of the treated rabbits show substantial clinical improvement after implantation of cement releasing teicoplanin.



**Fig 2.** Changes of the bacterial counts isolated from bony segments show bacterial eradication after implantation of cement releasing teicoplanin.

# ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗΣ (Tsiolis P, et al. *Surg Infect* 2011, 12: 131)





# ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΡΜΜΑ

(Kanellakopoulou & Giamarellos-Bourboulis. *Drugs* 2000, 59: 1223)

	Λοίμωξη	N ασθενών	% επιτυχής έκβαση	Έτη παρακολούθησης
Garvin et al.	Πρόθεση ισχίου	40	95	1.5
Hanssen et al.	Πρόθεση ισχίου	183	84.2	8
Whiteside	Πρόθεση γόνατος	33	96.9	2
Raut et al.	Πρόθεση γόνατος	86	89.6	4.3
Cho et al.	Χρ. οστεομυελίτιδα	31	87	3

# Και με τα πολυανθεκτικά τί γίνεται; Υπάρχει Τοπική Θεραπεία οστεομυελίτιδος από πολυανθεκτικά μικρόβια

---

Στην διεθνή βιβλιογραφία περιλαμβάνονται περιπτώσεις επιτυχούς θεραπείας απο πολυανθεκτική *P.aeruginosa* με κολιμυκίνη ενσωματωμένη σε πολυμεθυλομεθακρυλικό τσιμέντο

*SURG INFECTIONS CASE REPORTS*  
*Volume 2.1, 2017 (PMMA)*

# Συμπερασματικά

---

- Οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών στα οστά με συστήματα απελευθέρωσης αντιβιοτικών είναι εξαιρετικά υψηλές σε όλα τα ζωικά πρότυπα και υπερβαίνουν τις MICs των *s.aureus* και της *pseudomonas aeruginosa* για >40 ημέρες(μεγάλη AUC)
- Με την χρήση συστημάτων τοπικής απελευθέρωσης αντιβιοτικών ,τα επίπεδα στην συστηματική κυκλοφορία είναι μη ανιχνεύσιμα
- Τα βιοαποικοδομήσιμα συστήματα πλεονεκτούν διότι δεν απαιτούν χειρουργική αφαίρεση

# Συμπερασματικά

---

- Τα ποσοστά θεραπείας με τοπική αποδέσμευση τόσο τα κλινικά όσο και τα πειραματικά πλεονεκτούν διότι μπορούν να μειώσουν την διάρκεια συστηματικής αγωγής επομένως και των παρενεργειών.
- Τα κλινικά δεδομένα με βιοαποικοδομήσιμα συστήματα τοπικής θεραπείας είναι περιορισμένα.

*Επομένως υπάρχει πρόσφορο έδαφος κλινικών ερευνών*