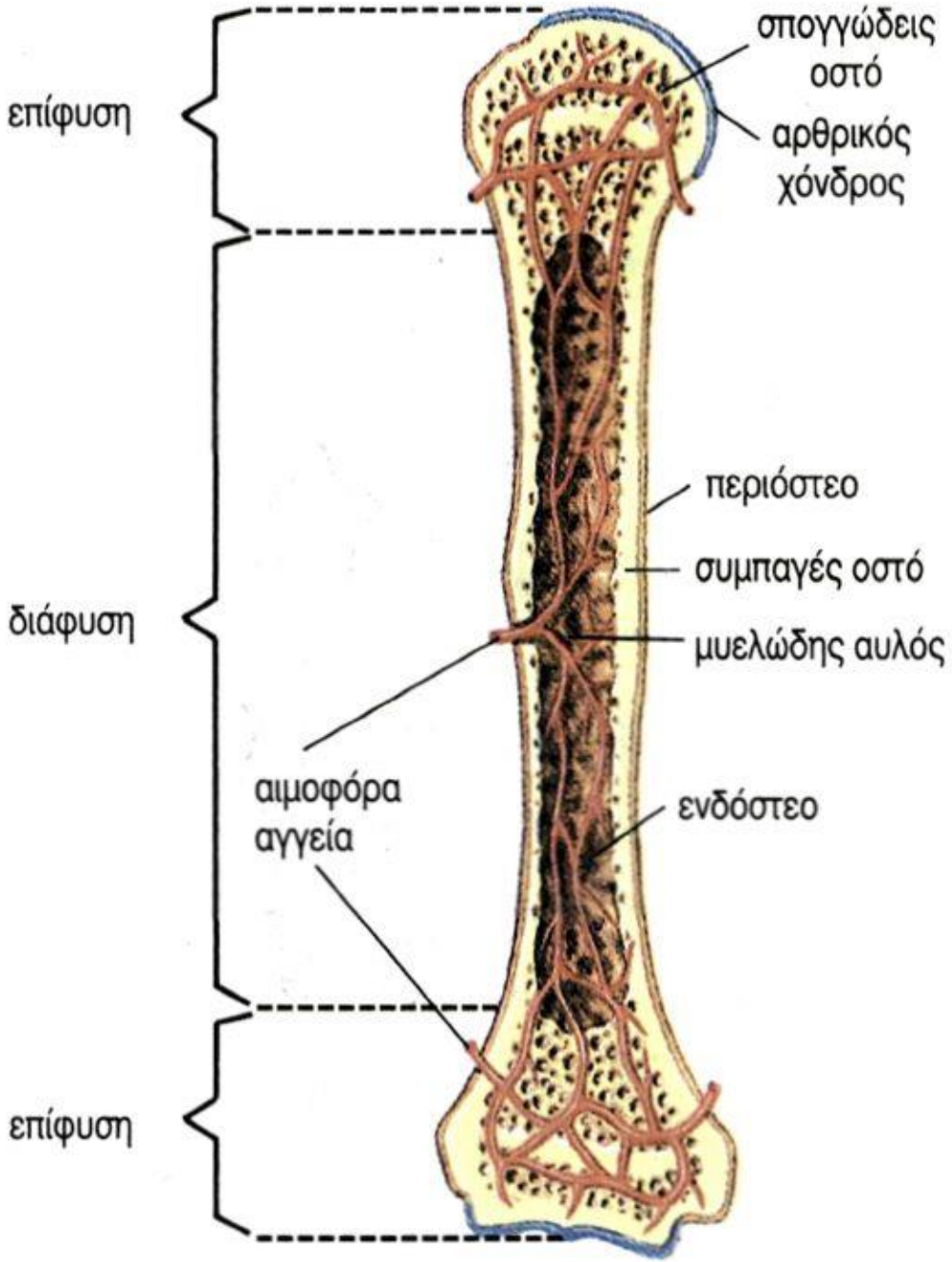
# Συστήματα απελευθερώσεως αντιβιοτικών

Μεταπτυχιακό Λοιμώξεων

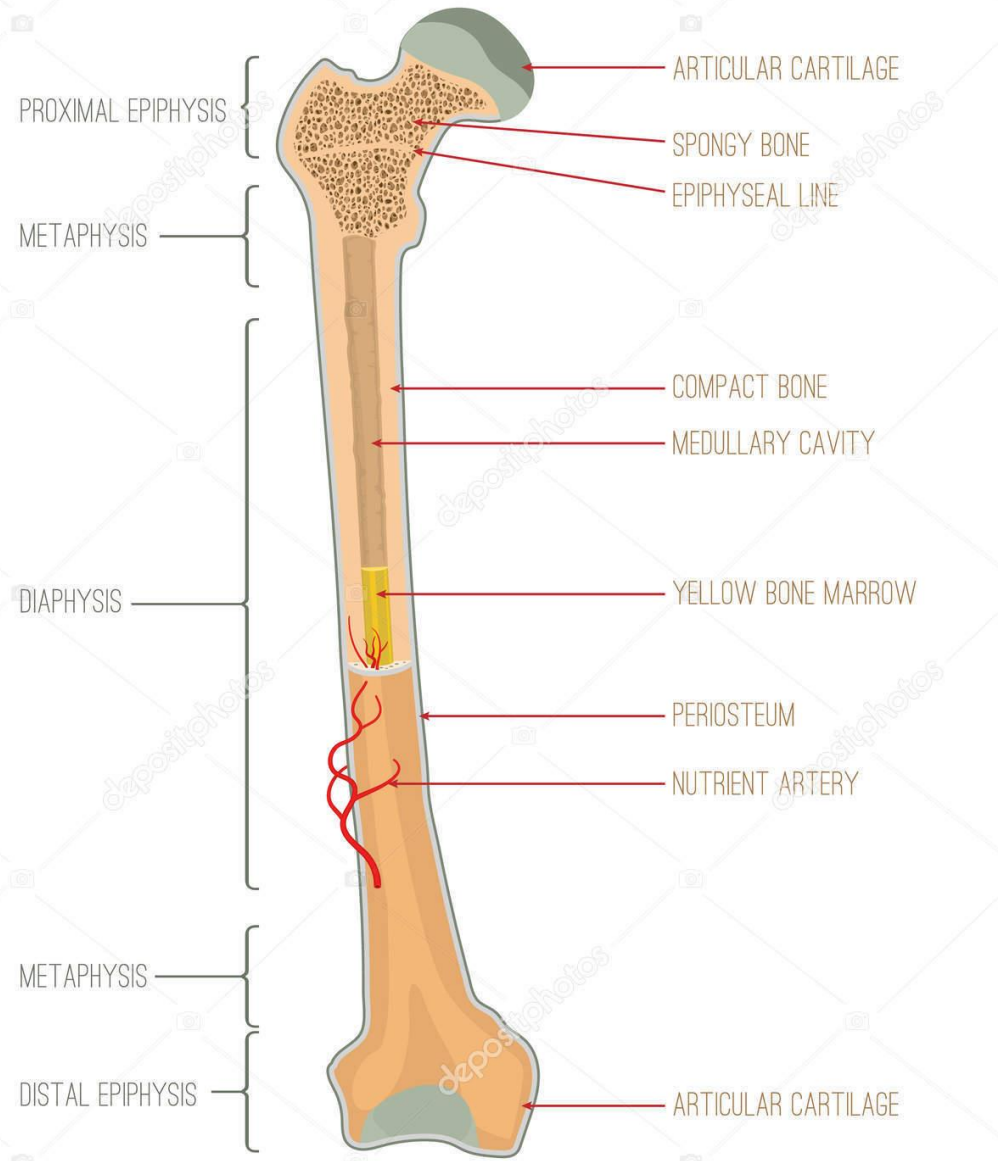
Κ.Κανελλακοπούλου

# Η θεραπεία των οστικών λοιμώξεων είναι εξαιρετικά δύσκολη

**Γιατί ;;;**




# FEMUR BONE STRUCTURE




depositphotos
Image ID: 183809990 | www.depositphotos.com

# Δυσκολίες θεραπείας οστικών λοιμώξεων

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

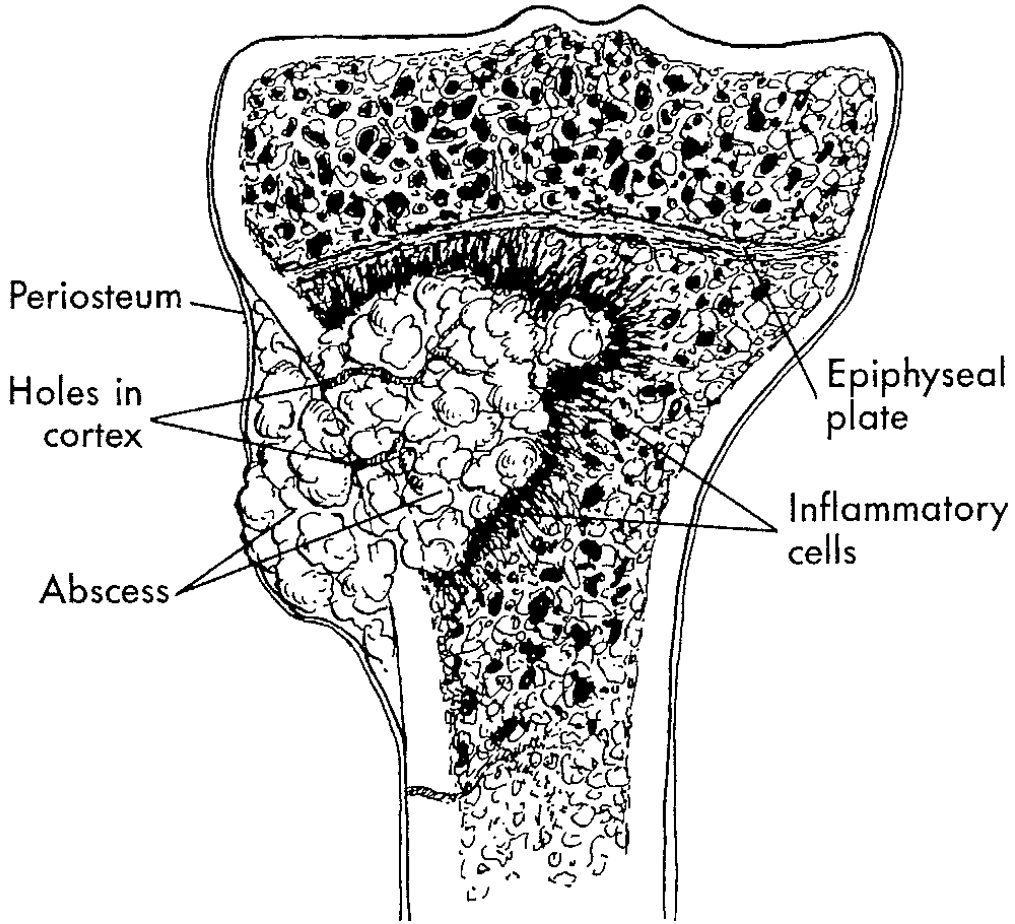
- Καταστροφή του περιοστέου που σημαίνει νέκρωση του αντιστοίχου τμήματος του οστού και τα ακόλουθα
- Υποπεριοστικό απόστημα
- Απόλυμα οστού (**sequestra**)

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

# Δυσκολίες θεραπείας οστικών λοιμώξεων

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

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


Periosteum
Holes in cortex
Abscess
Epiphyseal plate
Inflammatory cells

# Biofilms

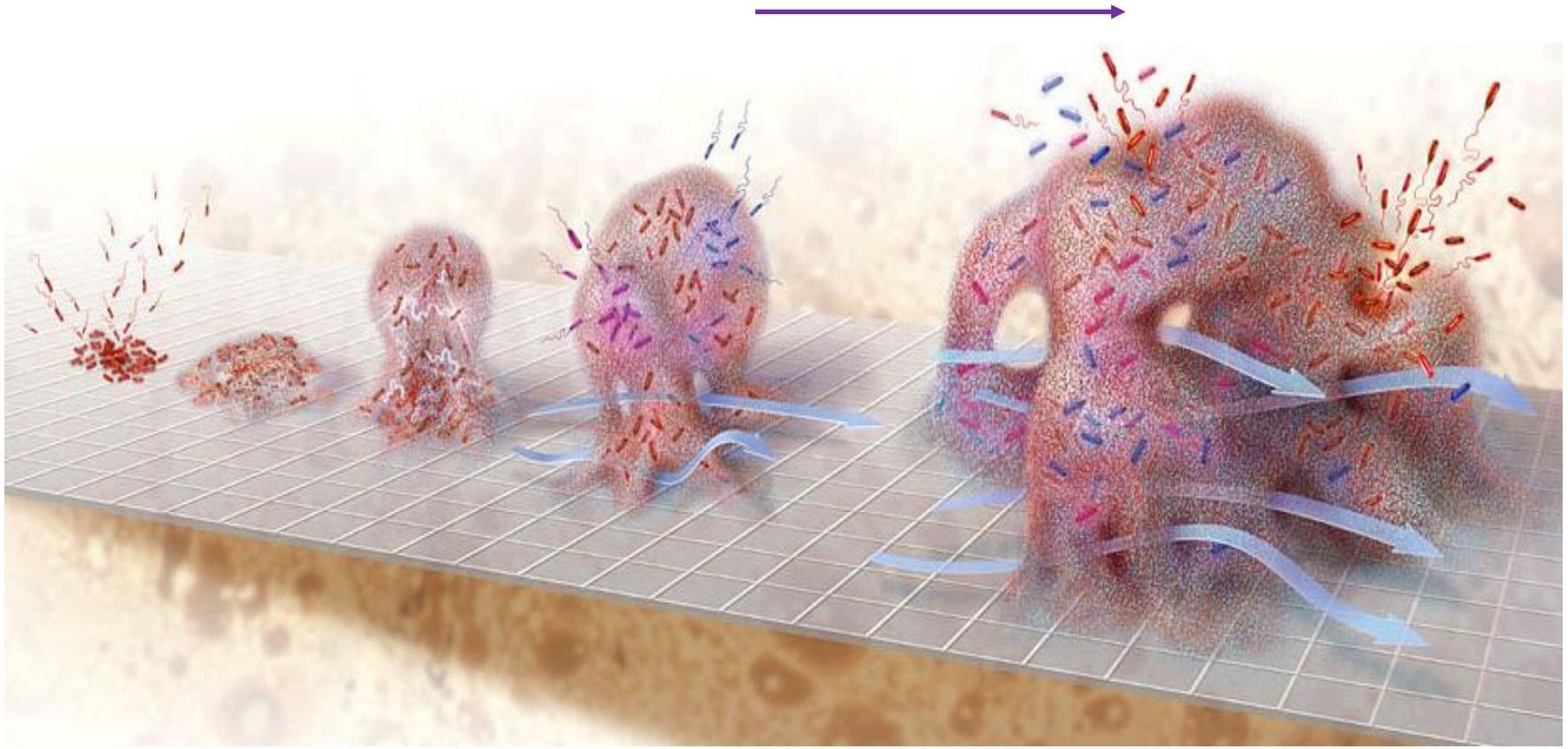
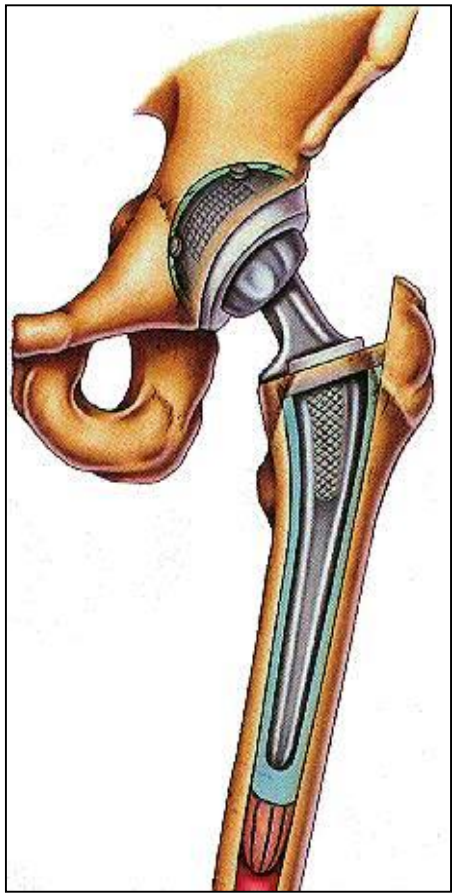
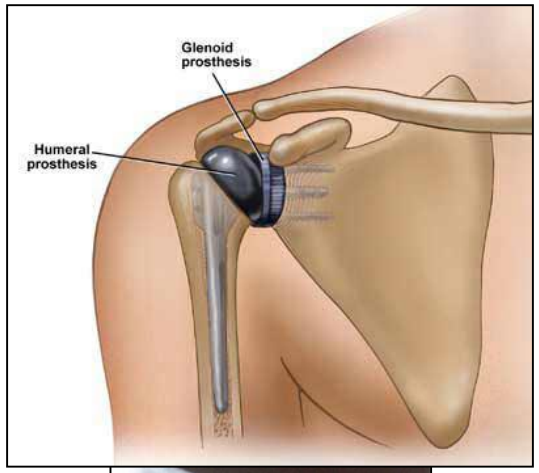
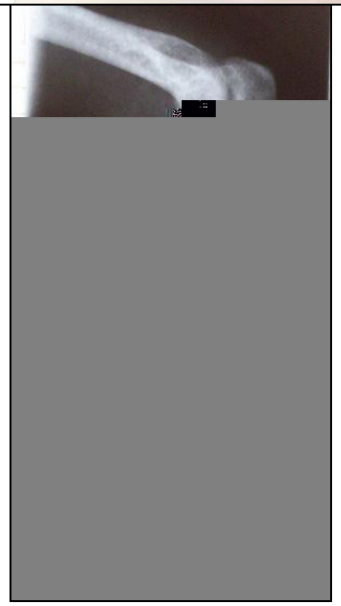


Illustration by Keith Kasnot, Scientific American 2001

# ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ (ΠΡΟΘΕΣΕΙΣ)





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

# Πού αποσκοπεί η θεραπεία μεσω συστημάτων απελευθερώσεως 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 τοξικότητος

# 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 χώρον που συνέβη η λοίμωξη
- Κατάλληλη διάρκεια αγωγής

# Συνήθη βακτηριακά αίτια χρόνιας οστεομυελίτιδας.

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

- *Coagulase negative Staphylococci (CNS)* 20-43%
- *Staphylococcus aureus* 12-25%

} >50% Gram +

- Πολυμικροβιακές 10-19%
- Gram-αρνητικά βακτηρίδια 3-11%
- *Streptococcus* spp 8-10%
- Αναερόβια βακτήρια πχ *P.acnes* (TJA ώμου έως 17%) 2-10%
- *Enterococcus* spp 3-7%
- *Candida* sp, *Brucella* sp, *Mycobacterium* sp, *P.acnes* 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

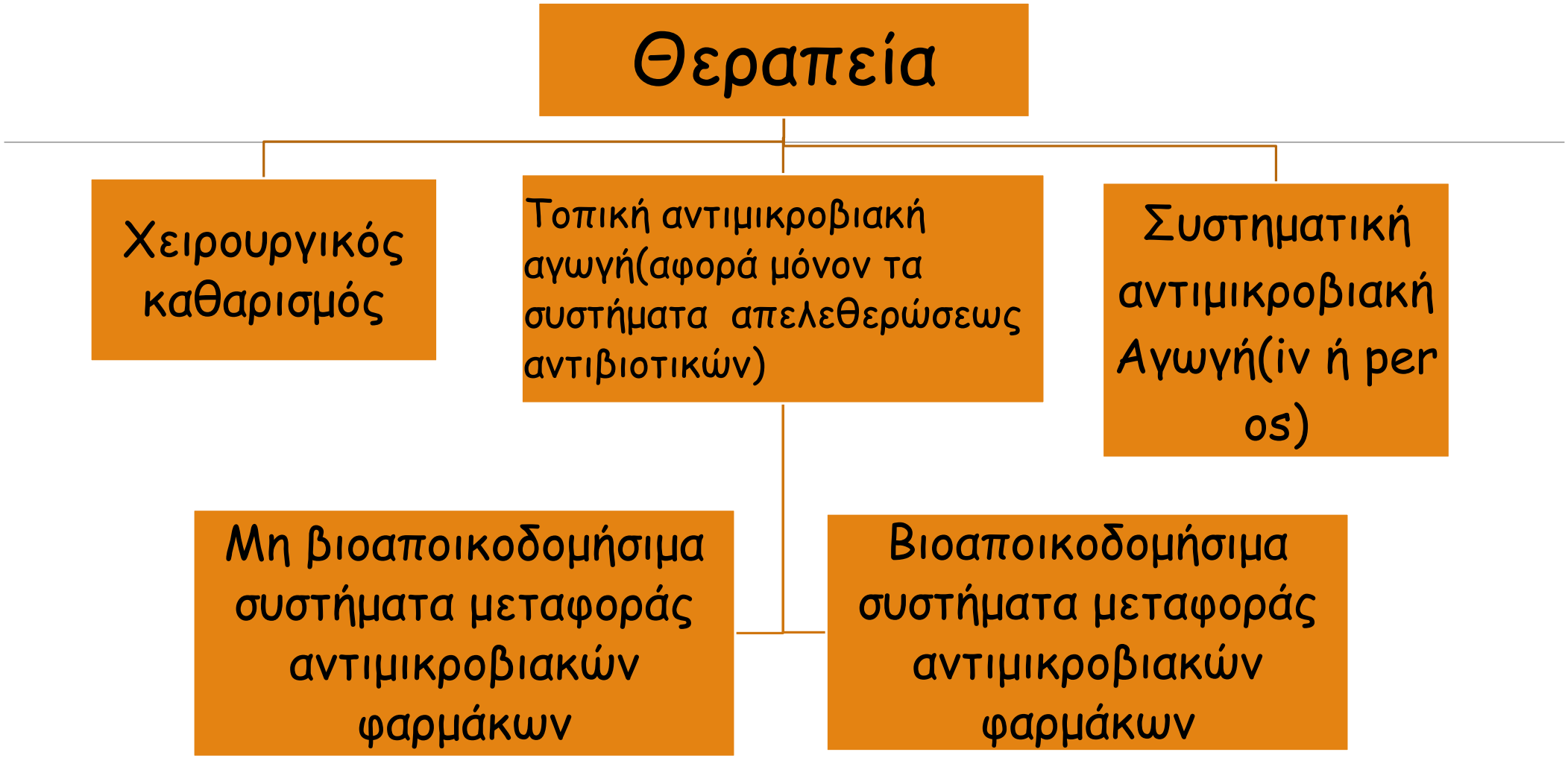
*MRSA*

- Βανκομυκίνη iv
- **Τεϊκοπλανίνη iv ή im**
- **Λινεζολίδη p.oεϊs ή iv**
- **Δαπτομυκίνη**

+

*Ανάλογα με το αντιβιόγραμμα*

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


Θεραπεία
Χειρουργικός καθαρισμός
Τοπική αντιμικροβιακή αγωγή(αφορά μόνον τα συστήματα απελεθερώσεως 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 PMMA σφαίρίδια, ποικίλα «τσιμέντα»)**

**ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ**

**(πολυμερή γαλακτικού,Θειϊκό ασβέ-στιο,φωσφορικό ασβέστιο,θρόμβοι ινώδους)**

Δεδομένα

- In vitro
- Πειραματικά
- κλινικά

# ΕΠΕΞΗΓΉΣΕΙΣ

Το θειϊκό ασβέστιο αποκαλείται και stimulant ή plaster of paris

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

Το γαλακτικό οξυ πολυμερίζεται και επιτυγχάνονται έτσι πολυμερή ποικίλου μοριακού βάρους

# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΤΟΠΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

(Kanellakopoulou & Giamarellos-Bourboulis. *Drugs* 2000, 59: 1423

## πλεονεκτήματα-μειονεκτήματα

### ΜΗ ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ

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

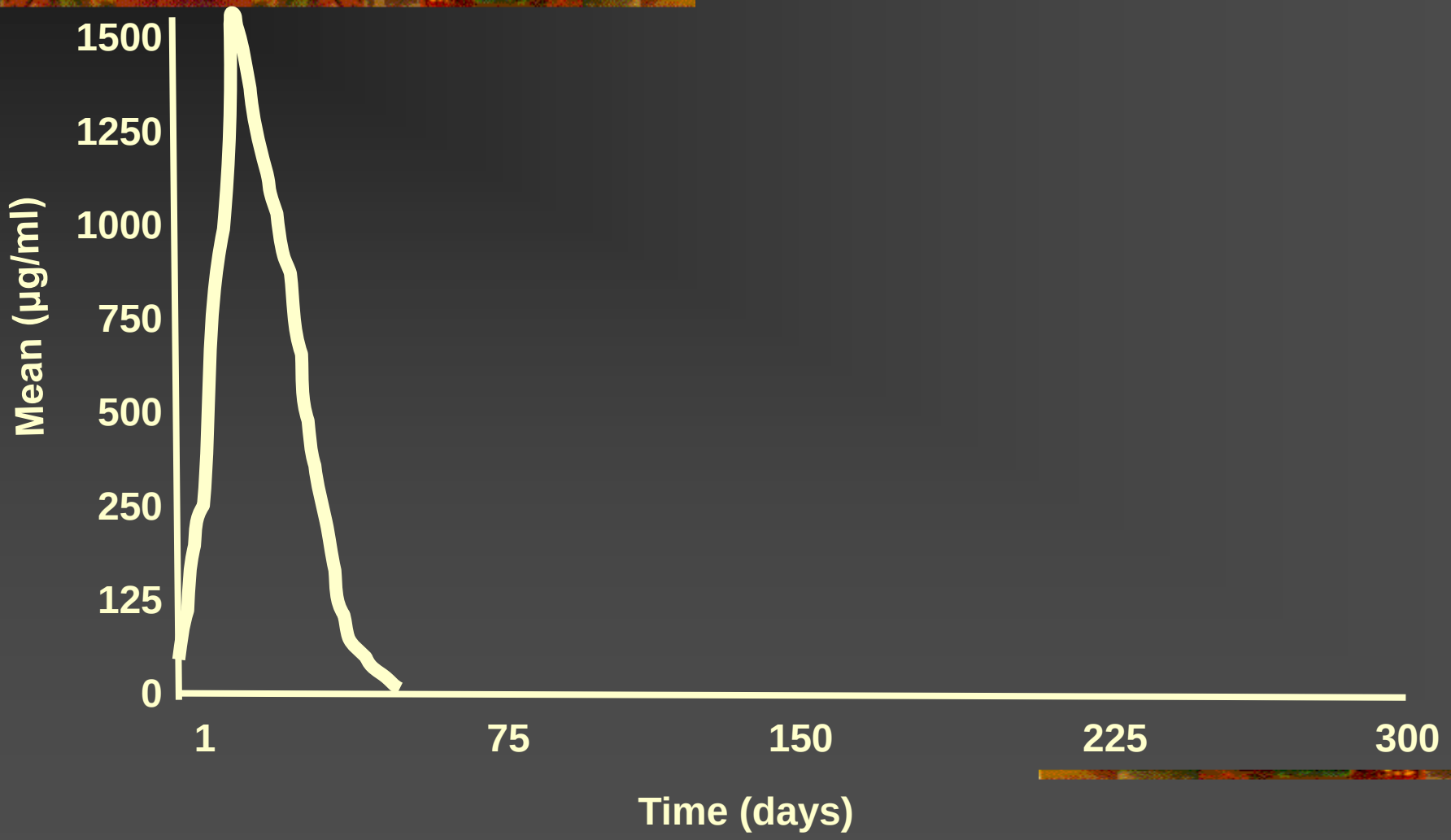
### ΒΙΟΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΙΜΑ

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

# In vitro μελέτες

# ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟ :
# IN VITRO ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

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



# Απελευθέρωση δαπτομυκίνης-μοξιφλοξασίνης –φουσιδικού οξέος από CaSo4(stimulant or plaster of Paris)

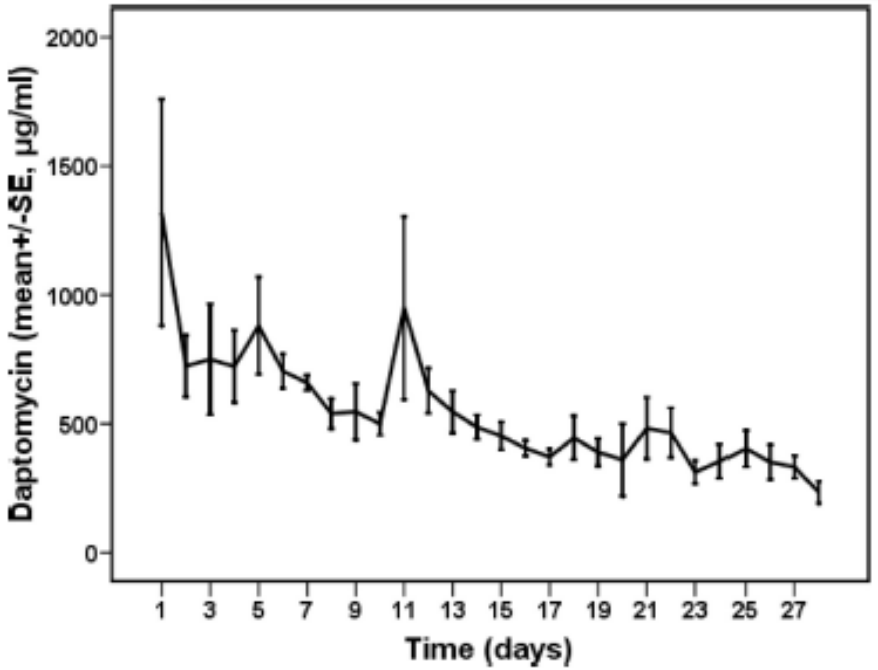
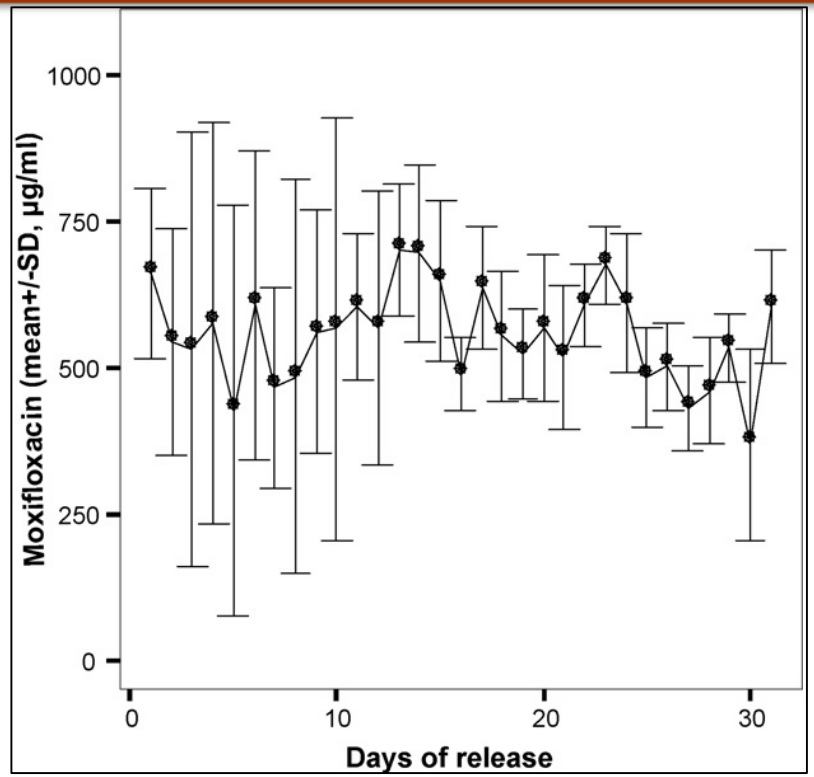
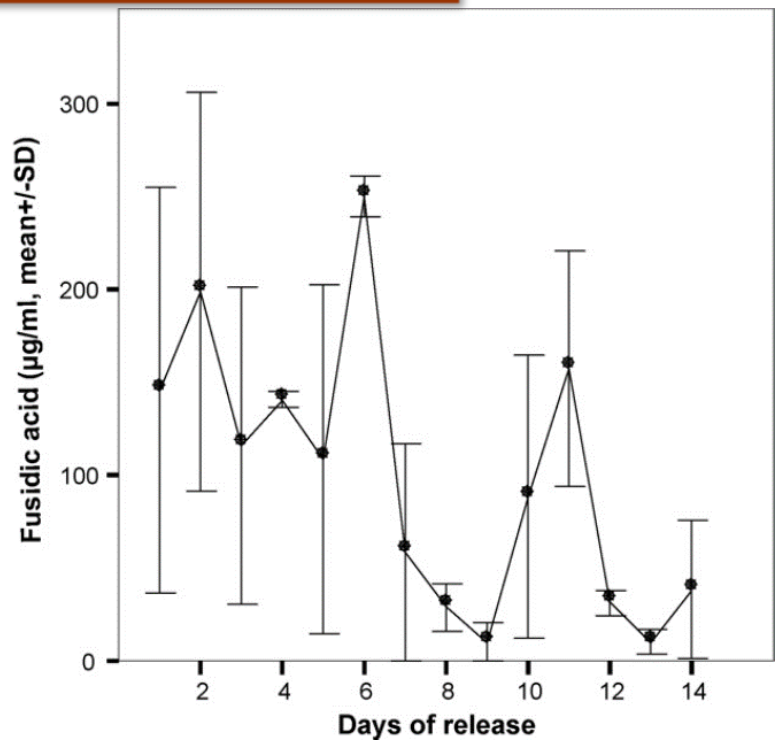



FIG. 1. Elution of daptomycin by Stimulan.

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



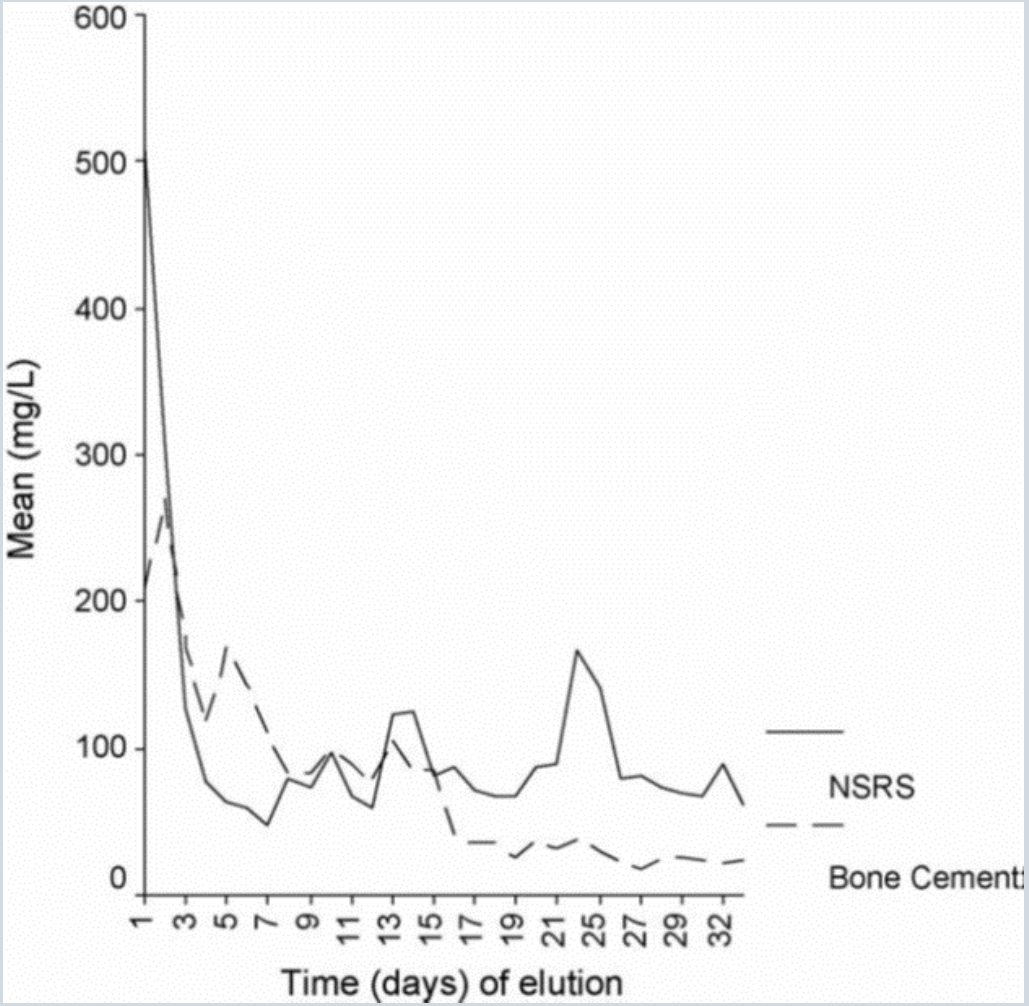




Elution of moifloxacin and fusidic acid by StimulanTM. S.D., standard deviation

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

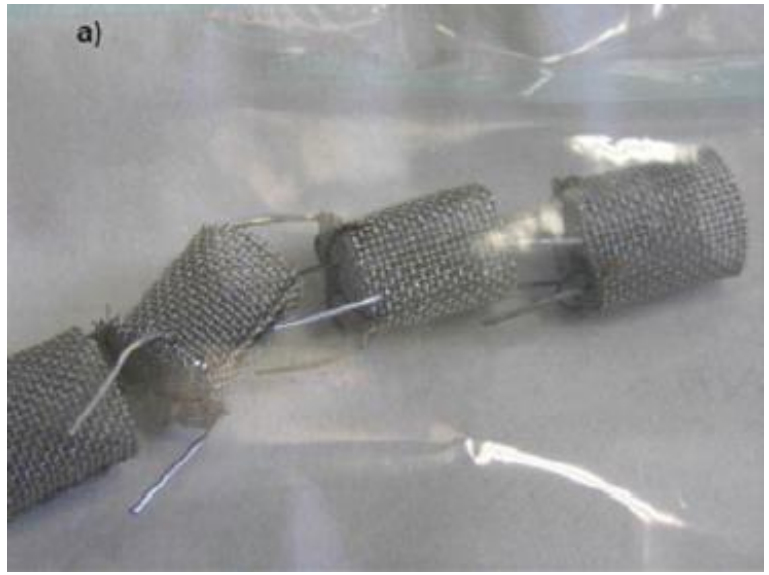
# Elution of moxifloxacin from Norian skeletal repair system (NSRS)and acrylic bone cement on the first 33 consecutive days

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



# ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ: ΕΜΒΑΠΤΙΣΜΟΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΟΣΤΟΥ

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



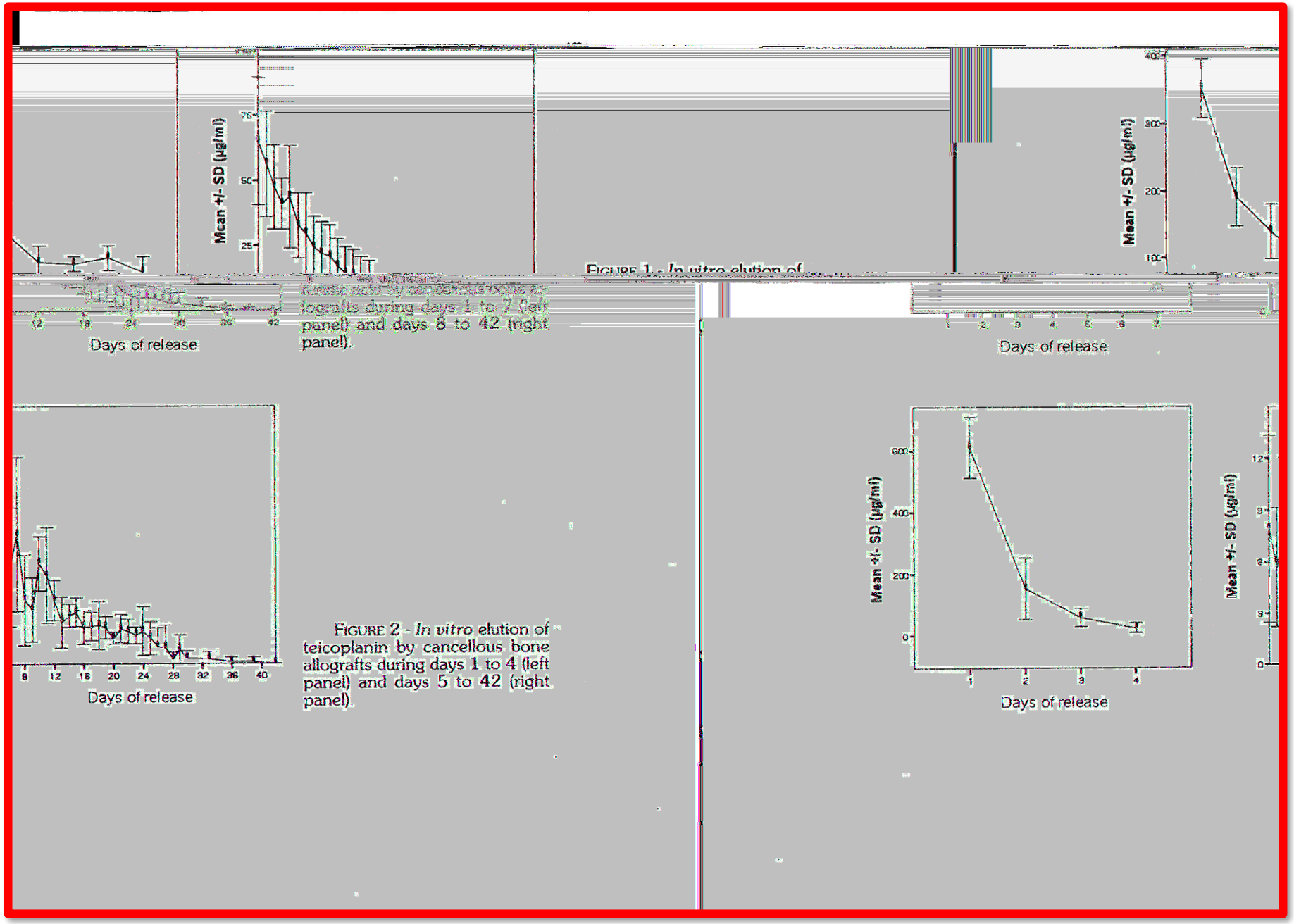
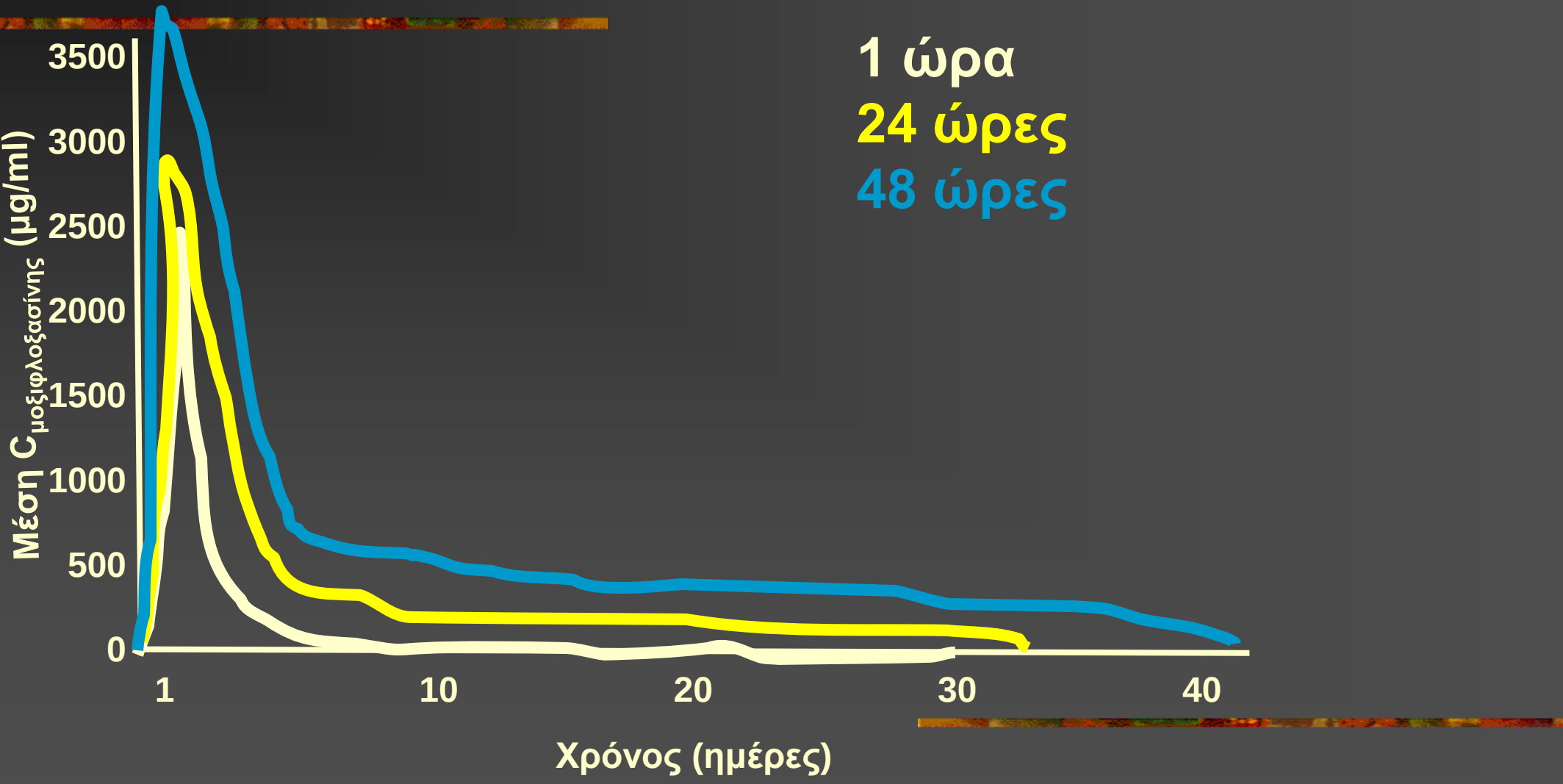



FIGURE 1 - *In vitro* elution of [illegible] allografts during days 1 to 2 (left panel) and days 8 to 42 (right panel).

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)

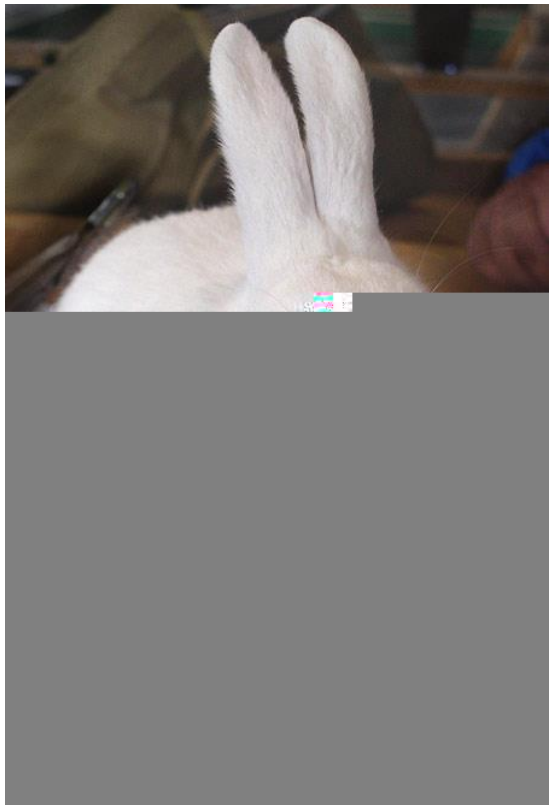


# In vitro απελευθέρωση αντιβιοτικών

Συμπερασματικά: όι συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών που απελευθερώνονονται από όλα τα συστήματα τοπικής αποδεσμεύσεως είναι εξαιρετκά 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.

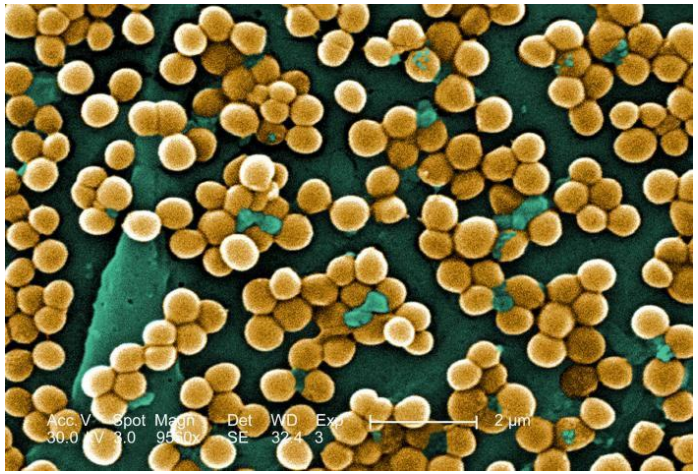
• Κλιματιζόμενος χώρος με Θ ~ 20°C.

• 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 (MICς)




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

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1ο ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Πρόκληση πειραματικής οστεομυελίτιδας

2ο ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ (21 μέρες μετά το 1ο )

Χειρουργικός καθαρισμός: Ομάδες Α,Β,Γ,Δ

Έναρξη θεραπείας : Ομάδες Β,Γ,Δ

3ο ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Ευθανασία

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

## 1ο Χειρουργείο
## Πρόκληση πειραματικής οστεομυελίτιδας

Πρόκληση οστεομυελίτιδας στην άνω μετάφυση της δεξιάς κνήμης βάσει των μοντέλων πειραματικής οστεομυελίτιδας κατά Norden[1] και Andriole[2] με μικρές τροποποιήσεις.


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

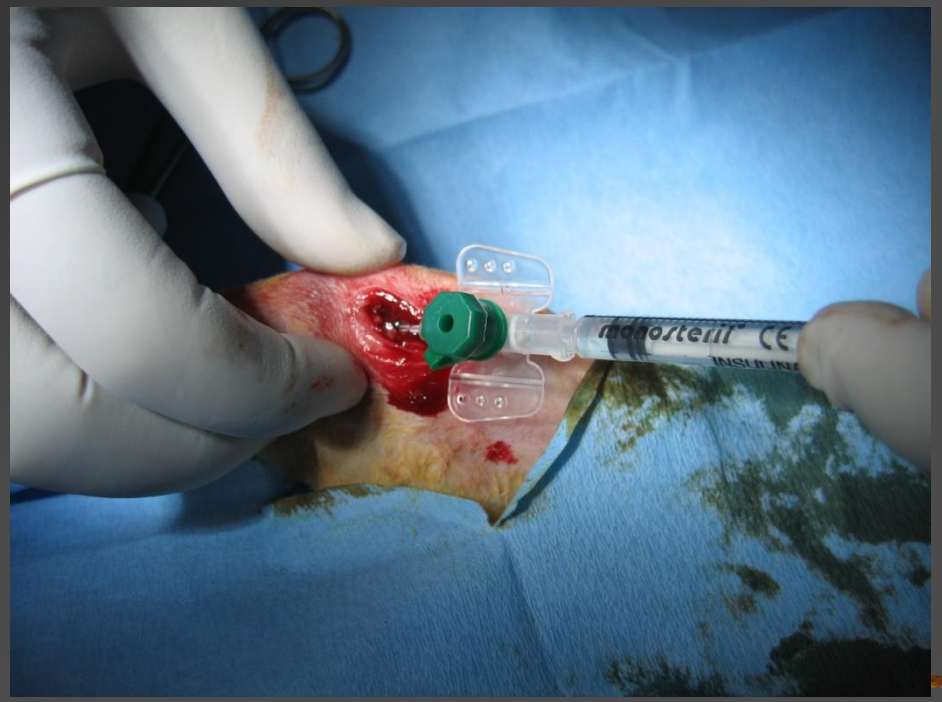
2. Andriole VT, Nagel DA, Southwick WO. A paradigm for human chronic osteomyelitis. JBJS(Am). 1973; 55A: 1511-15.

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

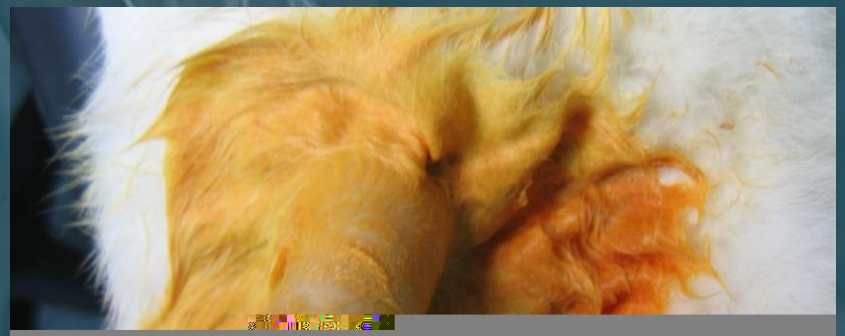
## 1ο Χειρουργείο
## Πρόκληση πειραματικής οστεομυελίτιδας

Έκπλυση μυελικού αυλού με φυσιολογικό ορό

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

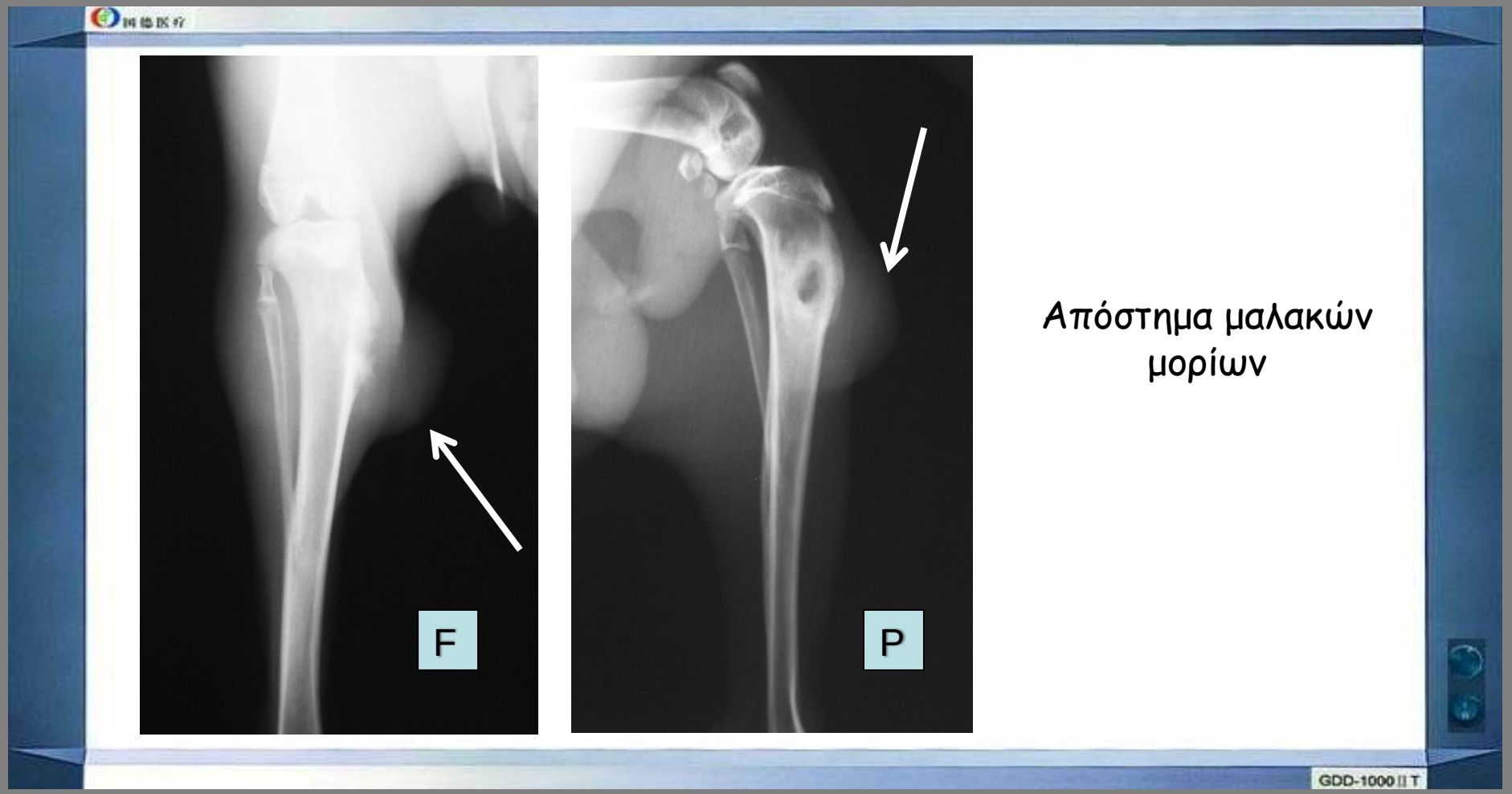


# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ



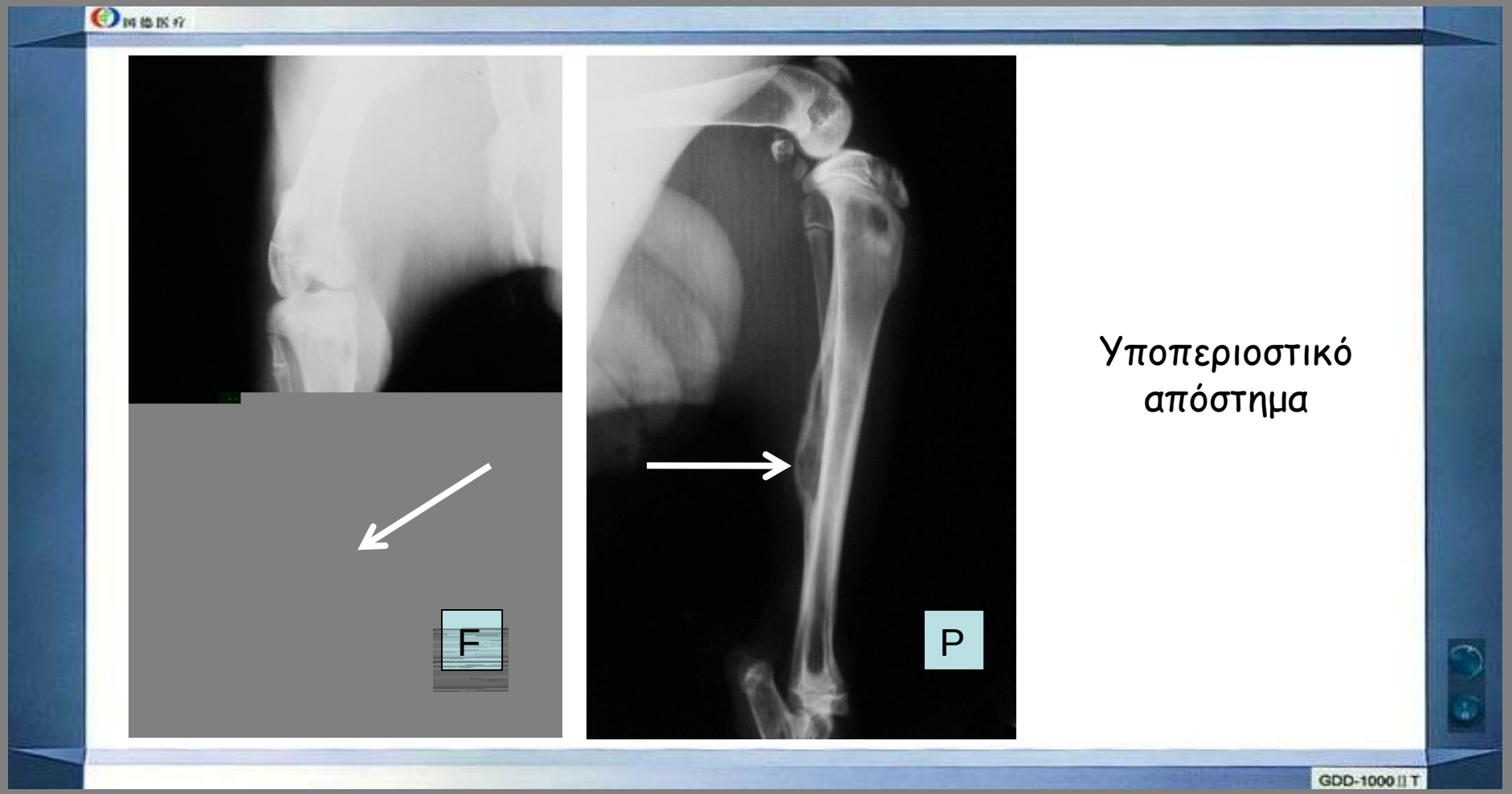
Απόστημα μαλακών μορίων στη θέση πρόκλησης της πειραματικής οστεομυελίτιδας

# ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



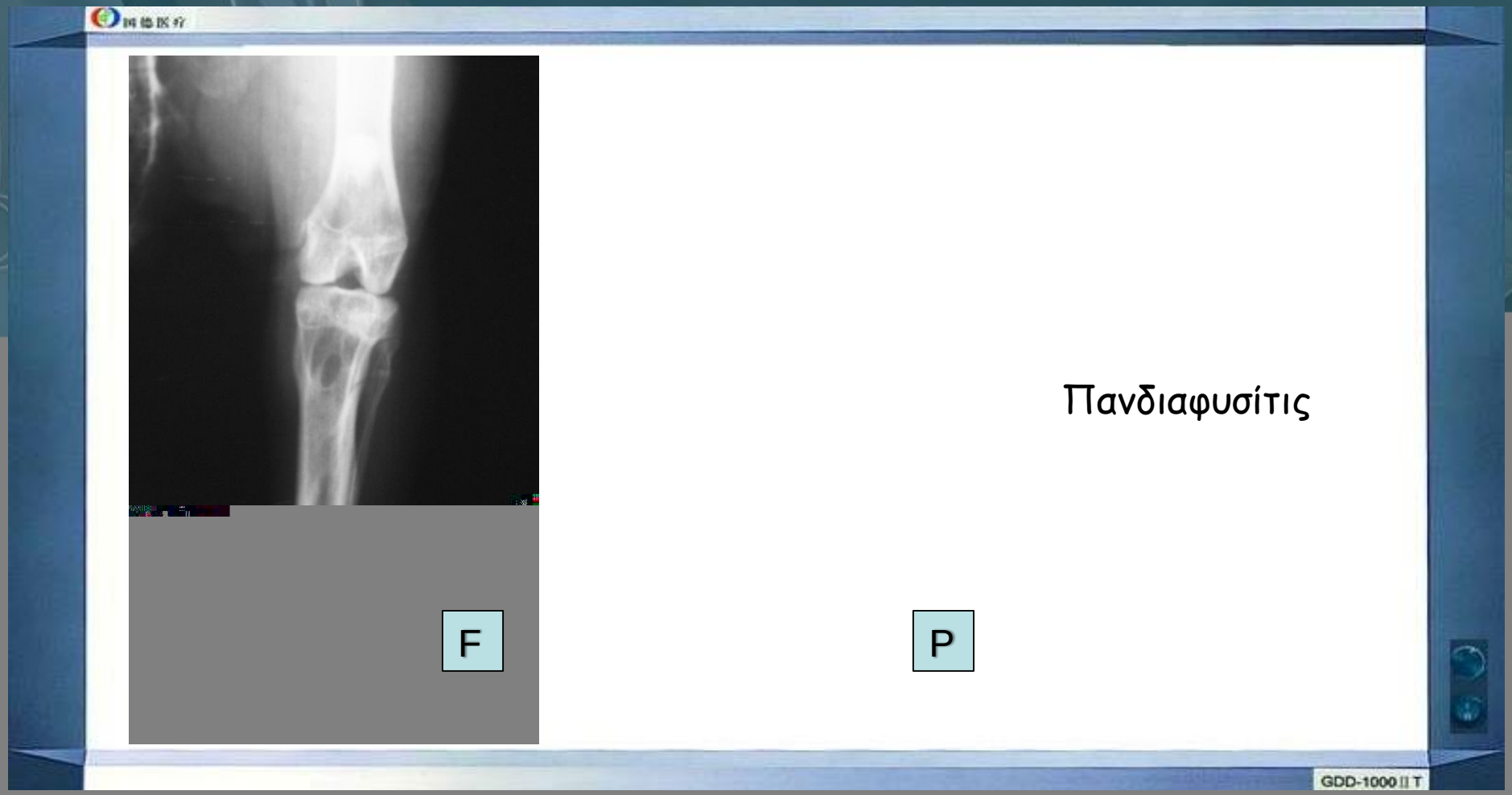

Απόστημα μαλακών μορίων

# ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ




Υποπεριοστικό απόστημα

# ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



2ο χειρουργείο

# ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

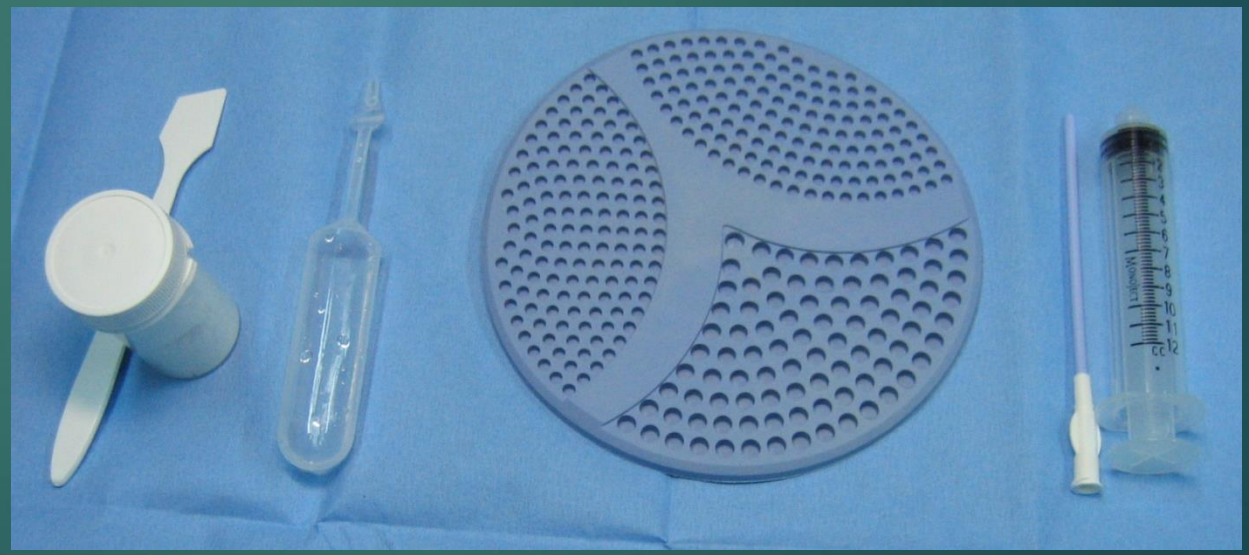
**: του συστήματος μεταφοράς αντιβιοτικού**

**21 ΗΜΕΡΕΣ**

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Παρασκευή συστήματος τοπικής αποδέσμευσης αντιβιοτικού

Σκόνη αντιβιοτικού

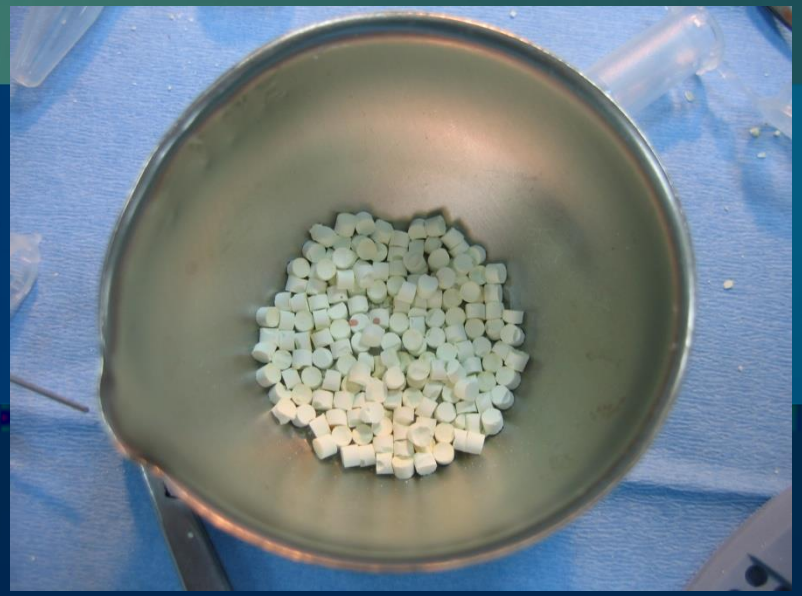


Συσκευασία φορέα θειικού ασβεστίου Stimulan® Kit

# ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Παρασκευή συστήματος τοπικής αποδέσμευσης αντιβιοτικού

Διαδικασία παρασκευής



Έτοιμα κυλινδρικά εκμαγεία

Κύλινδροι Γαλακτικού οξέος

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ

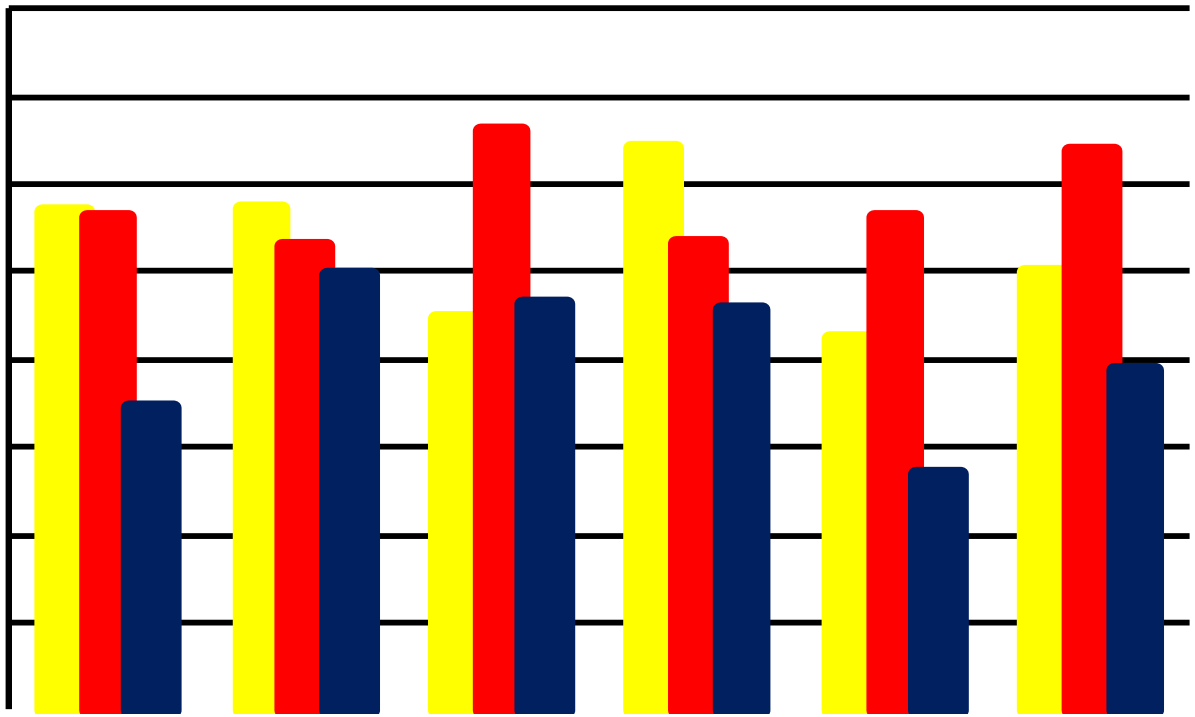
Πύον μέσα από τον μυελικό αυλό της πάσχουσας κνήμης κατά τη δεύτερη χειρουργική επέμβαση σε ζωικό πρότυπο

3ο χειρουργείο

# ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

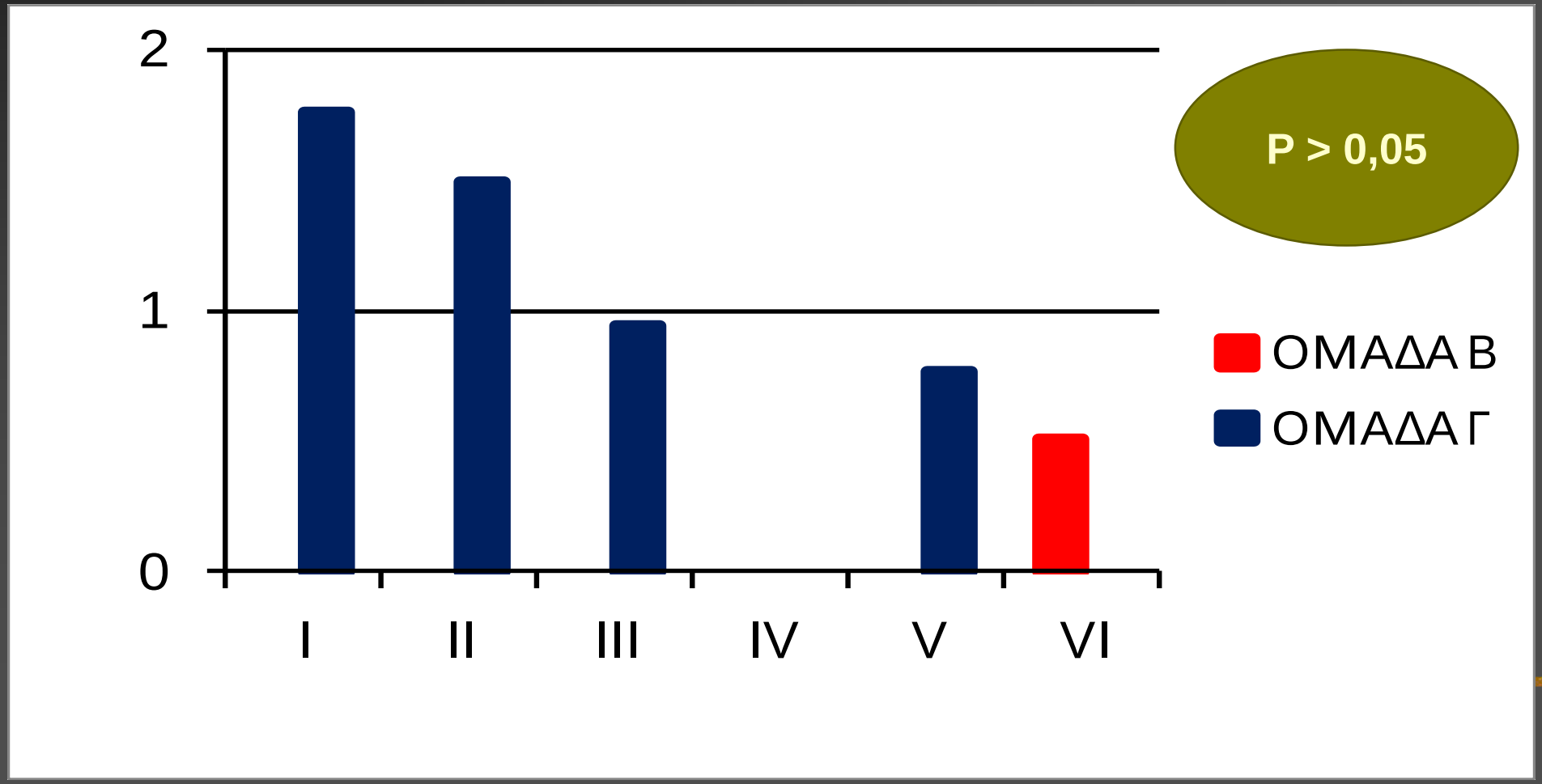
# Ποσοτικές καλλιέργειες - 2ο χειρουργείο

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

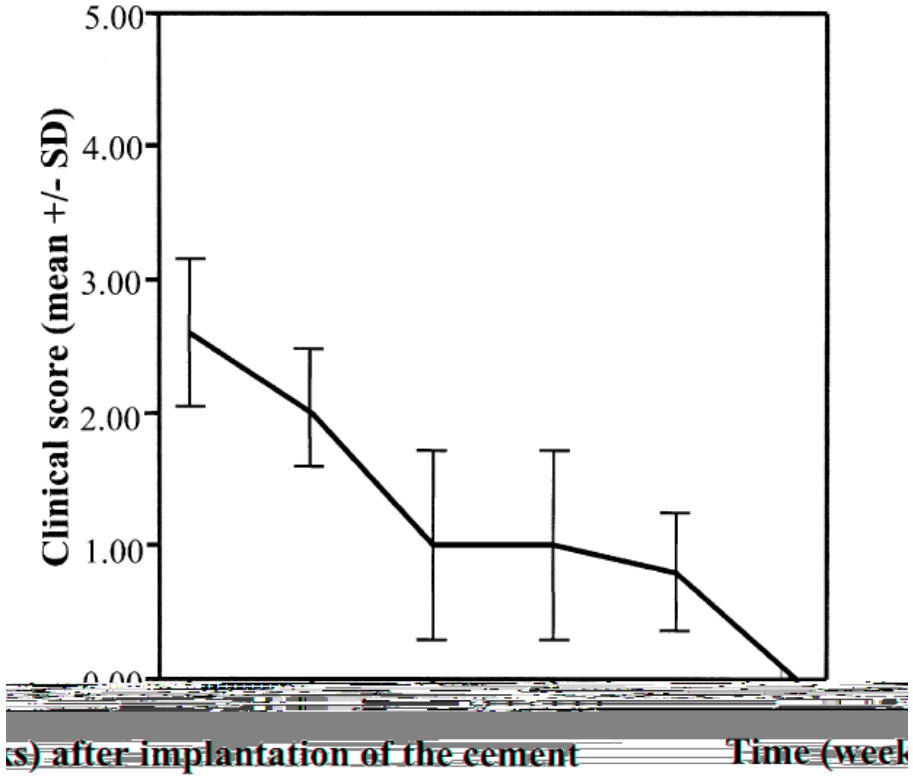


# Σύγκριση ομάδων Β (τοπική θεραπεία) και Γ (παρεντερική θεραπεία) στην ευθανασία

Δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά



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




the clinical performance scores of the substantial clinical improvement after im-
releasing teicoplanin

**Fig 1.** Changes of
treated rabbits show
plantation of cement

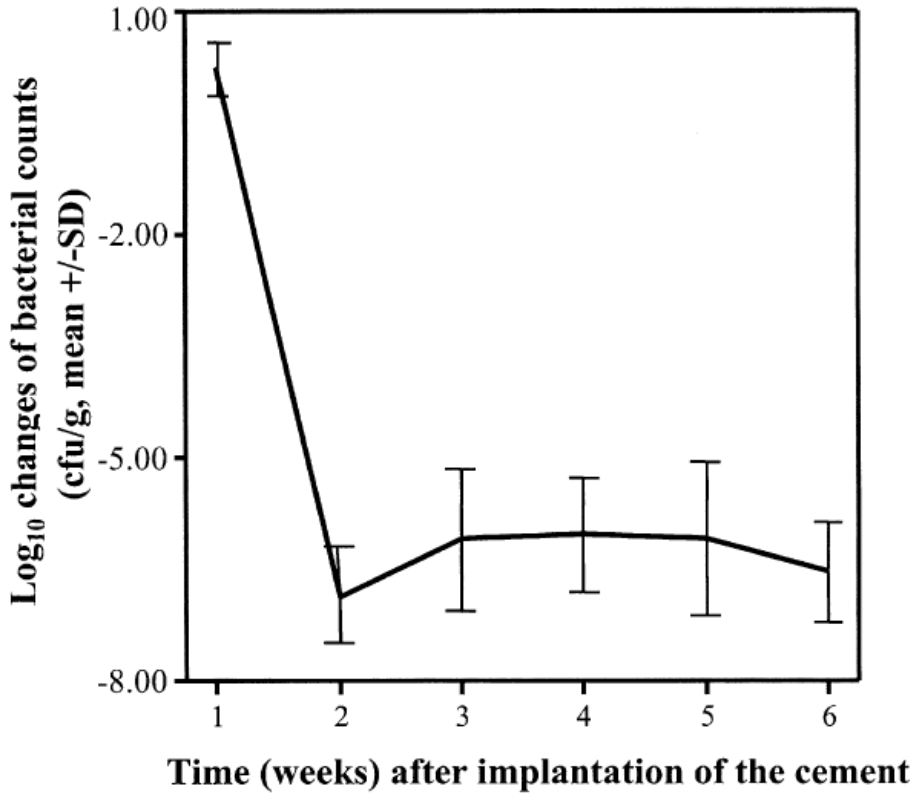
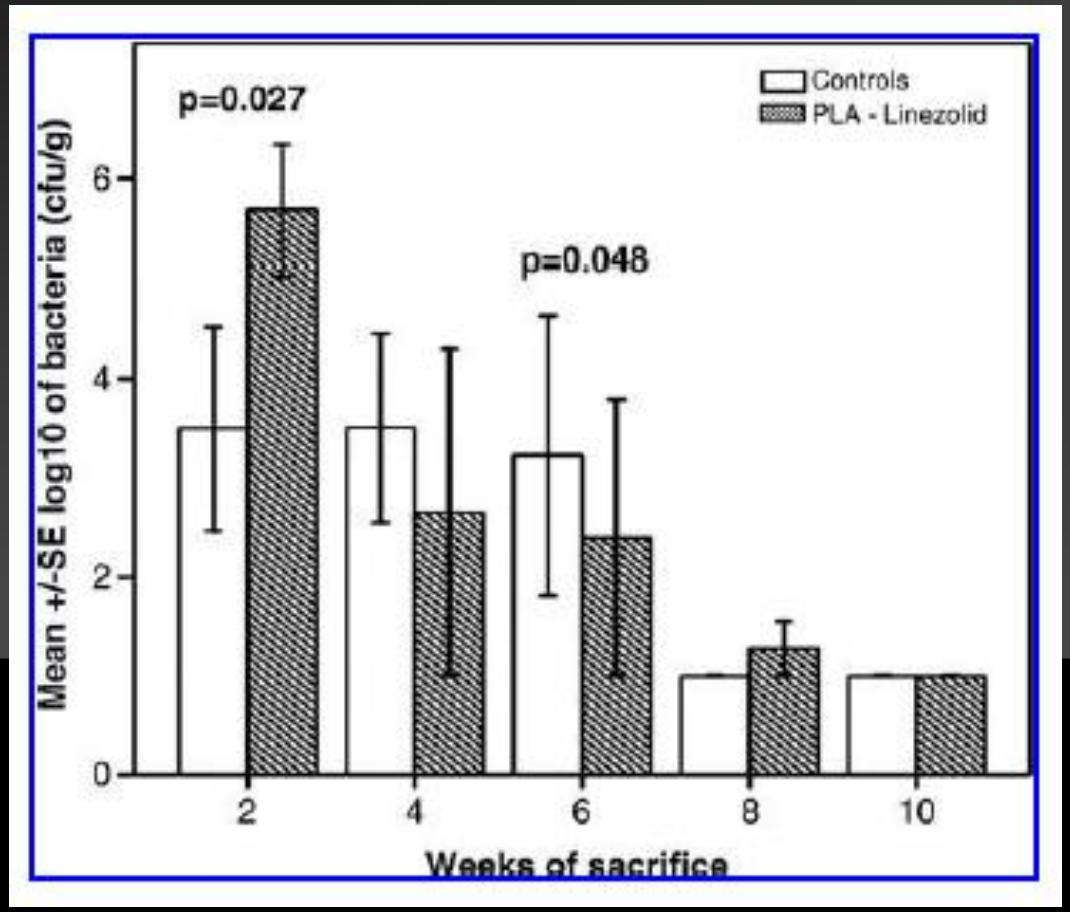
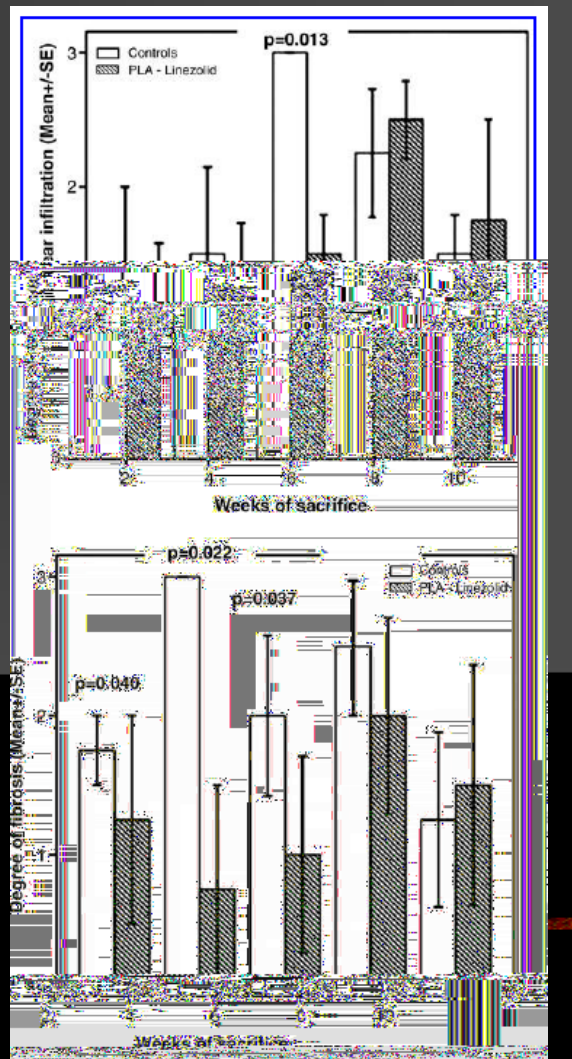



**Fig 2.** Changes of the bacterial counts isolated from bony segments show bacterial eradication after implantation of cement releasing teicoplanin.

# ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΛΙΝΕΖΟΛΙΔΗΣ

(Tsiolis P, et al. *Surg Infect* 2011, 12: 131)



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

Στην διεθνή βιβλιογραφία περιλαμβάνονται περιπτώσεις επιτυχούς θεραπείας απο πολυαανθεκτική *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 απαελευθερώσεως αντιβιοτικών είναι εξαιρετικά υψηλές σε όλα τα ζωϊκά πρότυπα και υπερβαίνουν τις MICs των [illegible] και της [illegible] για >40 ημέρες(μεγάλη AUC)
- Με την χρήση συστημάτων τοπικής απελευθερώσεως αντιβιοτικών ,τα επίπεδα στην συστηματική κυκλοφορία είναι μη ανιχνευνέσιμα
- Τα βιοαποικοδομήσιμα συστήματα πλεονεκτούν διότι δεν απαιτούν χειρουργική αφαίρεση

# Συμπερασματικά

- Τα ποσοστά θεραπείας με τοπική αποδέσμευση τόσον τα κλινικά όσον 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**