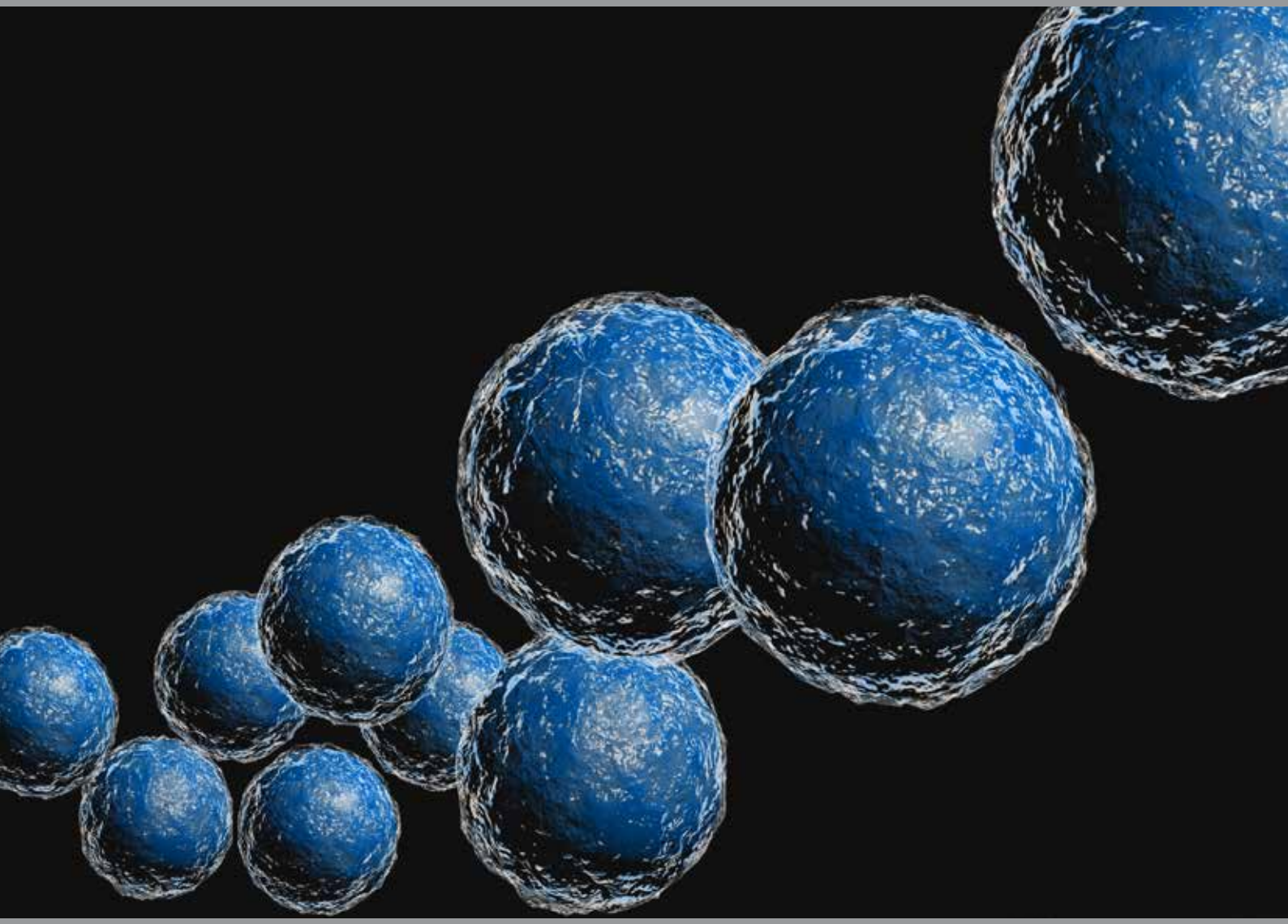
JOINTLY
BUILDING BRIDGES

C+TBA
austria

Beladung von Allografts mit

ANTIBIOTIKA



Zweistufige Revision

Die lokale Prophylaxe und Therapie von Knocheninfektionen werden mit antibiotikabeladenen Trägern durchgeführt. Ein aggressives Débridement – ähnlich Tumorchirurgie – des infizierten und nekrotischen Knochens, der Weichteile und etwaigen Fremdmaterials wird meist in einer zweistufigen Revision durchgeführt. Die biologische Belastung durch die Erreger zu reduzieren und die Wirksamkeit des Immunsystems der Patienten und der Antibiotika gegen überlebende Erreger zu verbessern ist Ziel der Behandlung. Im Folgenden wird die Beladung von Allografts mit Antibiotika und deren Freisetzung im Detail beschrieben.[1, 2, 3]

Chirurgisches Verfahren

Infektionen des muskuloskelettalen Systems gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen in der orthopädischen und unfallchirurgischen Versorgung. Die wichtigste Behandlungsmaßnahme und der Ausgangspunkt für das Defektmanagement ist das radikale chirurgische Débridement des infizierten und nekrotischen Gewebes sowie die vollständige Entfernung von etwaigem Fremdmaterial.
Der nach dem Débridement entstandene Defekt muss aufgefüllt werden, um die Ansammlung von Exsudat und Hämatom zu minimieren und somit ggf. noch vorhandenen Bakterien kein Umfeld für Vermehrung zu bieten.
Lokale PMMA-Antibiotikakügelchen, die eine bis zu 1000-fach höhere lokale Konzentrationen erreichen können als die systemische Therapie alleine, sind eine Methode des temporären Defektmanagements. Nach Entfernung der PMMA-Antibiotikakügelchen wird der Defekt mit Antibiotika-getränkten Allografts final aufgefüllt.
Die lokale antibiotische Behandlung von Knocheninfektionen kann nur eine adjuvante Therapie sein, die keine signifikante systemische Belastung verursacht.[4, 5]
Langjährige klinische Erfahrungen und wissenschaftliche Studien haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass die Heilung des Gewebes um das allogene Knochenmaterial trotz hoher lokaler Antibiotikakonzentrationen nicht gefährdet ist.[1, 7, 15]
Darüber hinaus verbessern mit Antibiotika beladene Allotransplantate das lokale Milieu im Transplantationsgebiet, wodurch körpereigene Gewebezellen eine bessere Chance haben, den sogenannten „Wettlauf um die Oberfläche“ gegen konkurrierende pathogene Mikroorganismen zu gewinnen. [8]

Antibiogramm

Eine Biopsie aus dem infizierten Bereich zur mikrobiologischen Untersuchung und Bestimmung der Empfindlichkeit oder Resistenz der Bakterien gegenüber den getesteten Antibiotika (Antibiogramm) ist erforderlich.[6]
Nach neueren Erkenntnissen können gute klinische Ergebnisse nur mittels radikalem chirurgischem Débridement und gezielter Antibiose erreicht werden.[5, 6, 9]
Die Wahl der Therapie auf der Grundlage eines Antibiogramms für die betreffende Patientin/den betreffenden Patienten liegt ausschließlich in der Verantwortung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes. Die nachfolgende Darstellung und die Liste der Optionen für die lokale Antibiose dienen als unverbindliche Entscheidungshilfe.[3]

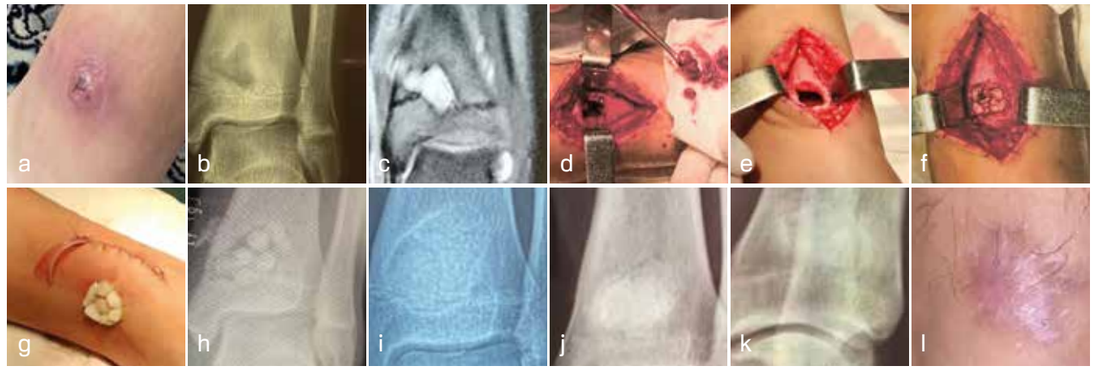
Rehydratation von Allograft C⁺TBA

Allograft C⁺TBA wird vor der Anwendung rehydriert. Dieser Prozess ist in der Regel nach zehnminütigem Einlegen des Transplantats in 0,9%ige NaCl-Lösung, Ringerlösung, Blut oder Antibiotikalösung abgeschlossen.[10]
Dabei werden Knochengewebe und Lösung (ml) im Verhältnis 1:1 gemischt.

Löslichkeit verschiedener Antibiotika in Wasser

Die maximale Ladung des Allografts ist durch die Löslichkeit der Antibiotika begrenzt, weil nur eine bestimmte Menge der Lösung vom allogenen Knochengewebe absorbiert werden kann. Darüber hinausgehende Dosierungen sind frei in der flüssigen Phase. Es ist zu erwarten, dass diese zu einer hohen initialen Antibiotikakonzentration führen.[11]

ANTIBIOTIKA	LÖSLICHKEIT IN WASSER [g/ml]
Vancomycin	0.1
Tobramycin	0.08



Hämatogene bakterielle Osteomyelitis, 12-jähriger Junge, Fistel, Röntgenbild, MRT (a, b, c); radikales Débridement, Kügelchenimplantation, exzidierte Fistel, Wundverschluss in Schichten (d, e, f, g); Röntgenbild nach Kügelchenimplantation – Revision in der ersten Stufe (h); Röntgenbild nach der Implantation von allogenem C⁺TBA-Granulat (zwei Wochen später) – Revision der zweiten Stufe (i); Röntgenkontrolle nach 18 Monaten (j, k); klinischer Befund nach 1 Jahr (l)

Beladen von Allografts mit Antibiotika

Die Allografts werden im Verhältnis 1:1 mit einer Antibiotikalösung getränkt. Diese wird mit Wasser für Injektionszwecke (WFI) und dem jeweiligen Antibiotikum, das zuvor im Rahmen des Antibiogramms ausgetestet wurde, hergestellt.

Die nachfolgenden Tabellen geben die Mengen zur Herstellung von 10 ml Antibiotikalösungen wieder, die anschließend für die Rehydrierung von 10 ml Allograft C⁺TBA verwendet werden können.

Mischung nach Winkler et al., 2000[12]

ANTIBIOTIKUM (AB)	AB [g]	WASSER [ml]	KONZ. [g/l]
Vancomycin	1	10	100
Tobramycin*	0.8	10	80

** Tobramycin und Gentamicin gehören der gleichen Antibiotikagruppe der Aminoglycoside an.*

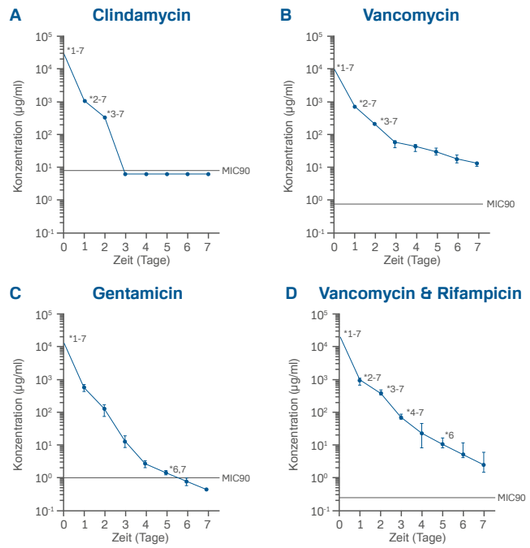
Mischung nach Witsø et al., 2000[13]

ANTIBIOTIKUM (AB)	AB [g]	WASSER [ml]	KONZ. [g/l]
Benzylpenicillin	1	10	100
Cefalotin	1	10	100
Clindamycin	1.5	10	150
Netilmicin	1	10	100
Vancomycin	0.5	10	50
Ciprofloxacin	0.02	10	2
Rifampicin	0.6	10	60

Die Therapie von Implantat-assoziierten Infektionen und Osteomyelitis stellt eine große Herausforderung dar. Biofilm-assoziierte Bakterien weisen eine zunehmend geringer werdende Empfindlichkeit gegenüber den bekannten Antibiotika auf.
Eine vor kurzem veröffentlichte In-vitro-Studie zeigte, dass sich durch die Behandlung eines *Staphylococcus epidermidis* Biofilms mit verschiedenen Glycopeptiden der Gesamtbiofilmanteil erhöht und dass die eingesetzten Antibiotika (Vancomycin, Teicoplanin, Oxacillin, Rifampicin und Gentamicin) keinen ausgeprägten bakteriziden Effekt hatten.[14]
Kombinierte man jedoch Vancomycin oder Teicoplanin mit Rifampicin, neutralisierte sich der Anteil des Biofilms von *Staphylokokkus epidermidis* und die bakterizide Wirkung wurde positiv beeinflusst.[5, 6, 9]

Allograft C⁺TBA als Antibiotikum-Träger: Eine In-vitro- und In-vivo-Studie

Eine neuere Studie, die in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Innsbruck, der Technischen Universität Berlin, der Universität Niš und der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt wurde, hatte zum Ziel, die Wirksamkeit von Allograft C⁺TBA als Träger für Antibiotika zu untersuchen. Die Studie zeigt, dass die Technik der Rehydrierung der Allograft-Blöcke in antibiotischen Lösungen sowohl wirksam als auch leicht umsetzbar ist. Es wurde festgestellt, dass eine 10-minütige Rehydratationsdauer für eine wirksame Abgabe ausreicht, ohne die mechanische Stabilität und das Einwachsen des Allograft C⁺TBA in den Knochen zu beeinträchtigen.
In der vorliegenden Studie wurde die Freisetzung von vier verschiedenen Antibiotika untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Antibiotikafreisetzung aus Allograft C⁺TBA Blöcken sowohl in vitro als auch in vivo mehrere Tage lang oberhalb der minimalen Hemmkonzentration aufrechterhalten werden konnte.[15] Darüber hinaus wurde beobachtet, dass der Knocheneinbau in die Allotransplantate ungehindert verlief.[15]



In-vitro-Freisetzungskinetik von allogenen Knochenblöcken, die mit Antibiotika beladen sind, bis zu sieben Tage nach der Inkubation in Clindamycin (A), Vancomycin (B), Gentamicin (C) und Vancomycin in Kombination mit Rifampicin (D). Die Konzentration von Vancomycin und Vancomycin in Kombination mit Rifampicin, Gentamicin und Clindamycin in den Knochenblöcken lag sieben, fünf bzw. zwei Tage lang über der MIC90. Signifikante Unterschiede (p 0,05) im Vergleich zu anderen Zeitpunkten sind mit einem Stern (*) und dem zugehörigen Zeitpunkt gekennzeichnet.[15]

Der Studie zufolge kann Allograft C⁺TBA als praktikable Option für die Verabreichung von Antibiotika bei orthopädischen Eingriffen und Revisionseingriffen dienen.[15]

LITERATUR

1 Buttaro MA, et al.
High active local levels of vancomycin without nephro-toxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. Acta orthopaedica. 2005;76(3):336-340.

2 Buttaro MA, Pusso R, Piccaluga F.
Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty - two stage revision results. JBJS, British Volume. 2005;87(3):314-319.

3 Mclaren AC.
Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. Clinical orthopaedics and related research. 2004;427:101-106.

4 Schnettler R, Steinau H-U.
Septic Bone and Joint Surgery. 2010.

5 Alt V, Schnettler R, et al.
Rifampicin-fosfomycin coating for cementless endoprostheses: Antimicro bial effects against methicillin-sensitive staphylococcus aureus (MSSA) and methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA). Acta biomaterialia. 2014;10(10):4518-4524.

6 Alt V, Franke J, Schnetter R.
Local delivery of antibiotics in the surgical treatment of bone infections. Techniques in Orthopaedics. 2015;30(4):230-235.

7 Buttaro M, et al.
Incorporation of vancomycin-supplemented bone allografts. Acta orthopaedica Scandinavica. 2003;74(5)505-513.

8 Subbiahdoss G, et al.
Microbial biofilm growth vs. tissue integration: "The race for the surface" experimentally studied. Acta biomaterialia. 2009;5(5):1399-1404.

9 Kraus R, Schiefer U, Schnetler R.
In Septic bone and joint surgery, edited by Schnettler R, Steinau H-U. Thieme, 2010.

10 C+TBA, Package leaflet and summary of product characteristics.

11 Witsø E, et al.
High local concentrations without systemic adverse effects after impaction of netilmicin-impregnated bone. Acta orthopaedica scandinavica. 2004;75(3)339-346.

12 Winkler H, et al.
In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bonegrafts. J. Antimicrob. Chemother. 2000;46(3):423-428.

13 Witsø E, et al.
Cancellous bone as an antibiotic carrier. Acta Orthopaedica Scandinavica. 2000;71(1):80-84.

14 Claessens J, et al.
Inefficacy of vancomycin and teicoplanin in eradicating and killing staphylococcus epidermidis biofilms in vitro. Int. J. Antimicrob. Agents. 2015;45(4):368-375.

15 Coraça-Huber DC, Schnettler R, et.al.
Lyophilized human bone allograft as an antibiotic carrier: an in vitro and in vivo study, Antibiotics. 2022;11(969):2-16.
Verfügbar von https://doi.org/10.3390/antibiotics11070969.

Antibiotika V3.0/01-2023

Cells + Tissuebank Austria gemeinnützige GmbH

Magnesitstraße 1
A-3500 Krems an der Donau

+43 2732-76954-0
+43 2732-76954-60

office@ctba.at
www.ctba.at