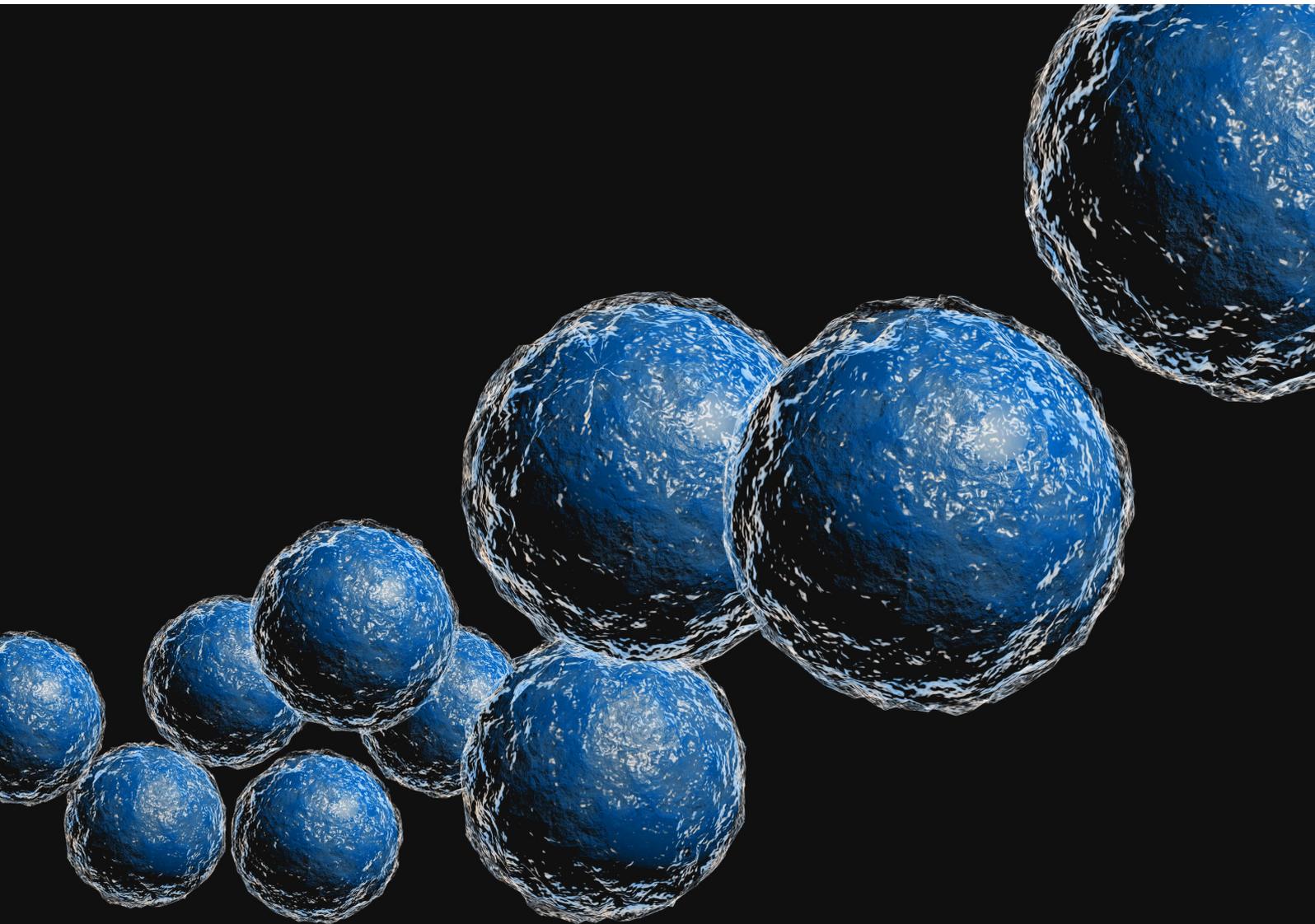


# BELADEN VON ALLOGRAFTS MIT ANTIBIOTIKA



**D**ie Infektionsprophylaxe und die Therapie von Infektionen werden u.a. mit antibiotikabeladenen Knochenzementen und anderen Trägermaterialien durchgeführt. Für die lokale Antibiose sind je nach Indikation unterschiedliche Materialien notwendig, um eine gezielte und damit effiziente Freisetzung des Wirkstoffs zu gewährleisten. In der Literatur wird die Wirksamkeit und die Dauer der Freisetzung, die für eine erfolgreiche Therapie erforderlich sind, durchaus kontrovers diskutiert. Dabei werden insbesondere die Beladung von Allografts mit Antibiotika und deren Verwendung als lokale Antibiotikaträger thematisiert.<sup>1,2,3</sup>

Um eine Übersicht der Möglichkeiten zur Beladung von Allograft C+TBA mit Antibiotika zu geben, werden die Handhabung von Allograft C+TBA in diesem Zusammenhang aufgezeigt und entsprechende Publikationen angeführt.

### Debridement

Die lokale Freisetzung der Antibiotika und ihre minimale bakterizide Konzentration (MBC) beziehungsweise die minimale Hemmkonzentration (MHK) sind für die erfolgreiche Therapie chronischer Knocheninfektionen unverzichtbar – insbesondere vor dem Hintergrund des zunehmend multi-resistenten Bakterienspektrums.<sup>4</sup>

Die lokale Antibiotikabehandlung von Knocheninfektionen kann nur ein adjuvantes Therapiemittel sein, um die Krankheitserreger mittels einer gezielten Wirkstoffanwendung zu eliminieren, ohne eine wesentliche systemische Belastung zu verursachen.<sup>5</sup> Die grundlegende Voraussetzung für einen Behandlungserfolg ist jedoch die adäquate chirurgische Behandlung mit extensivem, möglicherweise mehrmaligem Debridement, Jet-Lavage und multiplen Gewebeentnahmen. Jahrelange klinische Erfahrung und wissenschaftliche Untersuchungen in diesem Zusammenhang haben gezeigt, dass das Einheilen des allogenen Knochengewebes, trotz hoher lokaler Antibiotikaspiegel, nicht gefährdet ist.<sup>1,7</sup> Außerdem verbessern die antibiotikabeladenen Allografts das lokale Milieu im Transplantatbereich, was den körpereigenen Gewebezellen eine bessere Chance verschafft, das sogenannte „race for the surface“<sup>8</sup> gegen die konkurrierenden pathogenen Mikroorganismen zu gewinnen.

Neueren Erkenntnissen folgend, lassen sich allerdings nur durch Maßnahmen der radikalen chirurgischen Therapie und der gezielten Antibiose gute klinische Ergebnisse erreichen und können als Benefit für die Patienten angesehen werden.<sup>5,6,9</sup>

### Antibiogramm

Aus dem infizierten Bereich sollte eine Probenentnahme erfolgen, zwecks mikrobiologischer Untersuchung und Bestimmung der Empfindlichkeit oder Resistenz der Bakterien gegenüber den getesteten Antibiotika (Antibiogramm).<sup>6</sup>

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.<sup>3</sup>

### Rehydration von Allograft C+TBA

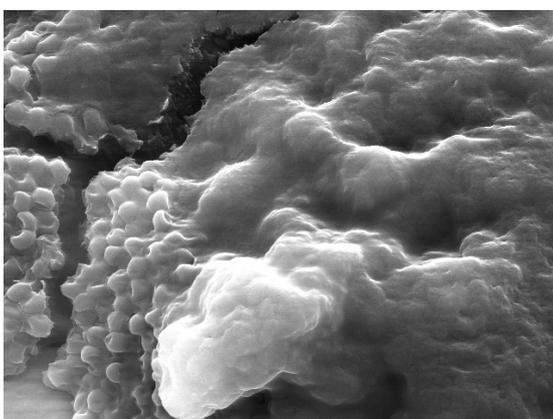
Allograft C+TBA wird vor der Anwendung rehydriert. Dieser Prozess ist in der Regel nach zehninütigem Einlegen des Transplantats in 0,9%ige Salzlösung, Ringerlösung, Blut oder Antibiotikallösung abgeschlossen.<sup>10</sup>

Dabei werden Knochenmaterial 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 Allograft absorbiert werden kann. Darüber hinausgehende Dosierungen sind frei in der flüssigen Phase. Es ist zu erwarten, dass diese zu einer hohen initialen Antibiotikakonzentration führen.<sup>11</sup>

Antibiotikum	Löslichkeit in Wasser [g/ml]
Vancomycin	0.1
Tobramycin	0.08

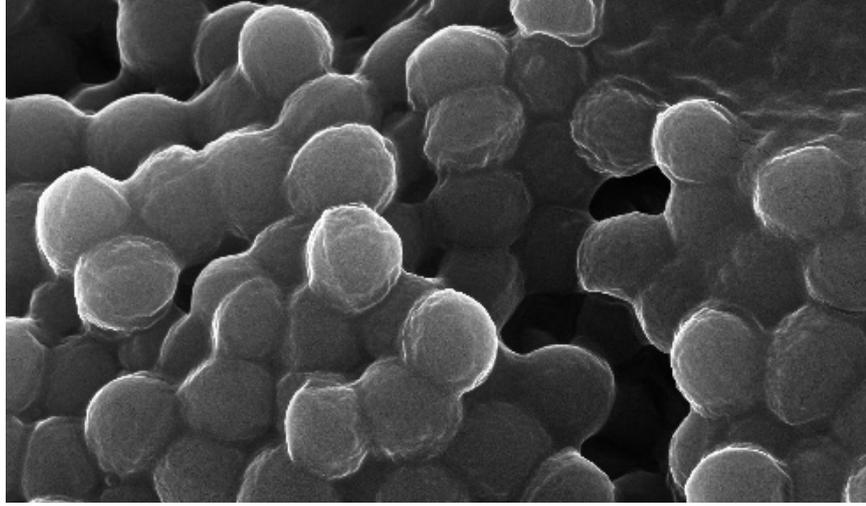


*Staphylokokkus epidermidis*  
Aufnahme:  
Labor für experimentelle  
Unfallchirurgie Universität  
Giessen, 2014  
Prof. V. Alt, Prof. R. Schnettler

### Beladen mit Antibiotika

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

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



*Methicillinresistenter Staphylokokkus epidermidis mit Biofilmbildung*  
Aufnahme: Labor für experimentelle Unfallchirurgie Universität Giessen, 2014,  
Prof. V. Alt, Prof. R. Schnettler

### Mischung nach Winkler et al., 2000<sup>12</sup>

Antibiotikum (AB)	Menge AB [g]	Menge Wasser [ml]	Konzentration [g/l]
Vancomycin	1	10	100
Tobramycin*	0.8	10	80

\* Tobramycin und Gentamicin gehören der gleichen Antibiotika Gruppe der Aminoglycoside an.

### Mischung nach Witso et al., 2000<sup>13</sup>

Antibiotikum (AB)	Menge AB [g]	Menge Wasser [ml]	Konzentration [g/l]
Benzyloxacillin	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 Behandlung von implantatassoziierten Infektionen und Osteomyelitis ist für die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt nach wie vor eine große Herausforderung. Biofilm-assoziierte Bakterien weisen eine zunehmend geringer werdende Suszeptibilität gegenüber den bekannten Antibiotika auf.

Eine vor kurzem veröffentlichte In-vitro-Studie<sup>14</sup> zeigt, dass sich durch die Behandlung eines Staphylococcus epidermidis Biofilms mit verschiedenen Glycopeptiden der Gesamtbiofilmmanteil erhöht und dass die eingesetzten Antibiotika

(Vancomycin, Teicoplanin, Oxacilin, Rifampicin und Gentamicin) keinen ausgeprägten bakteriziden Effekt haben.

Kombiniert man jedoch Vancomycin oder Teicoplanin mit Rifampicin neutralisiert sich der Anteil des Biofilms von Staphylokokkus epidermidis und die bakterizide Wirkung wird positiv beeinflusst.

Es bleibt festzustellen, dass Glycopeptidantibiotika alleine keine bakterizide Wirkung auf die biofilmproduzierenden Staphylokokkus epidermidis zeigen. Die Kombination mit Rifampicin führt zu einer Abtötung der Bakterien.<sup>5,6,9</sup>

## LITERATUR

- 1 BUTTARO, Martin A., et al.  
High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties.  
*Acta orthopaedica*, 2005, 76th volume, no. 3, p. 336-340
- 2 BUTTARO, M. A.; PUSO, R.; PICCALUGA, F.  
Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty  
TWO-STAGE REVISION RESULTS.  
*Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 2005, 87th volume, no. 3, p. 314-319
- 3 MCLAREN, Alex C.  
Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections.  
*Clinical orthopaedics and related research*, 2004, 427th volume, p. 101-106
- 4 SCHNETTLER, Reinhard, STEINAU, Hans-Ulrich.  
Septic Bone and Joint Surgery. 2010
- 5 ALT, Volker; SCHNETTLER, Reinhard et al.  
Rifampicin–fosfomycin coating for cementless endoprostheses: Antimicrobial effects against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).  
*Acta biomaterialia*, 2014, 10th volume, no. 10, p. 4518-4524
- 6 ALT, Volker; FRANKE, Jörg; SCHNETTLER, Reinhard.  
Local delivery of antibiotics in the surgical treatment of bone infections.  
*Techniques in Orthopaedics*, 2015, 30th volume, no. 4, p. 230-235
- 7 BUTTARO, Martin, et al.  
Incorporation of vancomycin-supplemented bone allografts.  
*Acta orthopaedica Scandinavica*, 2003, 74th volume, no. 5, p. 505-513
- 8 SUBBIAHDOSS, Guruprakash, et al.  
Microbial biofilm growth vs. tissue integration: “The race for the surface” experimentally studied.  
*Acta biomaterialia*, 2009, 5th volume, no. 5, p. 1399-1404
- 9 KRAUS, R; SCHIEFER, U; SCHNETTLER, R.  
In Septic bone and joint surgery, edited by Reinhard Schnettler, Hans-Ulrich Steinau Thieme. Thieme, 2010
- 10 CTBA, Gebrauchs- und Fachinformation
- 11 WITSØ, Eivind, et al.  
High local concentrations without systemic adverse effects after impaction of netilmicin-impregnated bone.  
*Acta Orthopaedica Scandinavica*, 2004, 75th volume, no. 3, p. 339-346
- 12 WINKLER, Heinz, et al.  
In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bonegrafts.  
*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000, 46th volume, no. 3, p. 423-428
- 13 WITSØ, Eivind, et al.  
Cancellous bone as an antibiotic carrier.  
*Acta Orthopaedica Scandinavica*, 2000, 71th volume, no. 1, p. 80-84
- 14 CLAESSENS, Jolien, et al.  
Inefficacy of vancomycin and teicoplanin in eradicating and killing *Staphylococcus epidermidis* biofilms in vitro.  
*International journal of antimicrobial agents*, 2015, 45th volume, no. 4, p. 368-375