

Introduzione

L'uso di spaziatori antibiotici per il trattamento two stage delle infezioni periprotetiche (PPJI) dell'anca, del ginocchio e della spalla, è considerata il gold-standard in Europa e Nord America. La logica dell'utilizzo di uno spaziatore di cemento antibiotico, è di mantenere una maggiore concentrazione locale di antibiotico rispetto alla concentrazione raggiungibile con la somministrazione endovenosa dello stesso, nel periodo di tempo necessario per controllare o eradicare l'infezione. I vantaggi dell'utilizzo di uno spaziatore articolato sono rappresentati da una migliore funzionalità dell'arto durante l'intervallo tra il primo e il secondo stage e sul mantenimento di un'adeguata tensione dei tessuti molli. Solo pochi studi hanno valutato l'eluizione di antibiotici da spaziatori cementati in vitro e in vivo.

Lo scopo di questo studio è valutare se l'eluizione della gentamicina dal cemento è influenzata dal timing di applicazione della polvere dell'antibiotico stesso.

E' stato studiato, inoltre, l'effetto sinergico della vancomicina e della tobramicina sull'eluizione della gentamicina.



Materiali e Metodi

Questo studio sperimentale in vitro ha confrontato le proprietà di eluizione di diverse formulazioni di gentamicina da spaziatori in cemento per anca, ginocchio e spalla disponibili in commercio. Sono stati preparati quattro diversi modelli sperimentali. Cinque diversi spaziatori sono stati preparati per ciascun modello e per ogni articolazione. Abbiamo confrontato quattro diverse formulazioni di spaziatori cementati:

- Spacer # 1: è stato preparato con cemento osseo antibiotico premiscelato (3 confezioni da 40 gr di G3A, G-21 San Possidonio, MO);
- Spacer # 2: è stato preparato aggiungendo al cemento osseo (3 confezioni di G3, G-21 San Possidonio, MO) la gentamicina in polvere;
- Spacer # 3: è stato preparato come spacer # 2 ma è stato conservato per due mesi prima di iniziare l'esperimento, in modo da simulare uno spaziatore preformato;
- Spacer # 4, è stato preparato per valutare l'effetto sinergico di più antibiotici pertanto contiene oltre alla gentamicina, 1 gr di tobramicina e 1 gr di vancomicina per ognuna delle tre confezioni di cemento (G3, G-21 San Possidonio, MO)

La concentrazione di gentamicina è stata valutata in sette diversi intervalli di tempo: T0 = 0h, T1 = 1h, T2 = 24h, T3 = 1W, T4 = 2W, T5 = 1M, T6 = 3M e T7 = 6M.

L'eluizione della gentamicina è stata valutata utilizzando una soluzione buffer nella quale si immergevano gli spacer negli intervalli di tempo sopra elencati; l'analisi statistica è stata condotta mediante il software Prism 7.0 e utilizzando il T-student test.

Risultati

Spacer #2, in cui la polvere di gentamicina è stata aggiunta al cemento osseo al momento della preparazione dello spaziatore, ha mostrato un'eluizione di gentamicina più elevata ad ogni intervallo di tempo osservato. Spacer #1, in cui la polvere di gentamicina è stata premiscelata con il cemento osseo ha mostrato una eluizione di gentamicina maggiore rispetto allo spacer #3 (che simulava un preformato). Infine, l'aggiunta di diversi antibiotici al cemento osseo aumenta l'eluizione della gentamicina (come dimostrato dal modello sperimentale spacer #4).

Spacer	Spacer 1	Spacer 2	Spacer 3	Spacer 4
T0 = 0h	0	0	0	0
T1 = 1h	2.87	5.27	2.09	11.2
T2 = 24h	3.46	6.77	2.95	15.5
T3 = 1w	5.45	7.2	3.83	18.4
T4 = 2w	5.51	7.6	5.34	19.6
T5 = 1m	5.67	8.6	5.9	20.3
T6 = 3 m	5.94	8.96	6.49	20.9
T7 = 6 m	7.09	11.1	7.24	33.9

Tabella 1: rilascio della gentamicina nel tempo dai diversi modelli di spaziatori di anca

Spacer	Spacer 1	Spacer 2	Spacer 3	Spacer 4
T0 = 0h	0	0	0	0
T1 = 1h	4.56	7.05	2.92	17.4
T2 = 24h	5.26	8.41	4.16	20.4
T3 = 1w	6.29	9.72	4.82	23.6
T4 = 2w	8.38	10.38	5.68	25.4
T5 = 1m	9.49	11.1	7.56	25.6
T6 = 3 m	11.92	14.09	11.18	31.3
T7 = 6 m	16.46	16.03	13.86	34.2

Tabella 2: rilascio della gentamicina nel tempo dai diversi modelli di spaziatori di ginocchio

Spacer	Spacer 1	Spacer 2	Spacer 3	Spacer 4
T0 = 0h	0	0	0	0
T1 = 1h	1.25	1.54	0.94	6.01
T2 = 24h	1.47	1.84	1.2	6.76
T3 = 1w	1.89	2.7	1.7	7.29
T4 = 2w	2.36	3.11	2.36	7.43
T5 = 1m	2.52	3.36	3.04	7.55
T6 = 3 m	3.24	3.7	3.52	7.75
T7 = 6 m	4.35	4.45	4.33	7.98

Tabella 3: rilascio della gentamicina nel tempo dai diversi modelli di spaziatori di spalla

Conclusioni

È stata osservata un'eluizione di gentamicina più elevata quando lo spaziatore è stato preparato al momento dell'intervento chirurgico rispetto allo spaziatore preformato.

Il nostro studio *in vitro* ha dimostrato che l'effetto sinergico, ottenuto mediante l'aggiunta di uno o più antibiotici, determina un aumento dell'eluizione della gentamicina.

Bibliografia

- Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2730-2736. doi:10.1007/s11999-012-2358-8
- Grosso MJ, Kozaily E, Cacciola G, Parvizi J. Characterizing Femoral and Acetabular Bone Loss in Two-Stage Revision Total Hip Arthroplasty for Infection. *J Arthroplasty.* 2021 Jan;36(1):311-316. doi: 10.1016/j.arth.2020.07.024. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32771289.
- Khanna A, Carter B, Gill I. Two-Stage Revision Hip Arthroplasty with or without the Use of an Interim Spacer for Managing Late Prosthetic Infection: A Systematic Review of the Literature. *Orthop Surg.* 2021 Feb 7. doi: 10.1111/os.12875. Epub ahead of print. PMID: 33554443.
- Hasandooost L, Rodriguez O, Alhalawani A, Zaizal P, Schemitsch EH, Waldman SD, Papini M, Towler MR. The Role of Poly(Methyl Methacrylate) in Management of Bone Loss and Infection in Revision Total Knee Arthroplasty: A Review. *J Funct Biomater.* 2020 Apr 10;11(2):25. doi: 10.3390/jfb11020025. PMID: 32290191; PMCID: PMC7353497.
- Bitsch R. G., Kretzer J. P., Vogt S., Büchner H., Thomsen M. N., Lehner B. Increased antibiotic release and equivalent biomechanics of a spacer cement without hard radio contrast agents. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2015;83(2):203-209. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.019
- Holtom PD, Warren CA, Greene NW, Bravos PD, Ressler RL, Shepherd L, McPherson EJ, Patzakis MJ. Relation of surface area to in vitro elution characteristics of vancomycin-impregnated polymethylmethacrylate spacers. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 1998 Mar;27(3):207-10. PMID: 9544362.
- Cacciola G, De Meo F, Cavaliere P. Mechanical and elution properties of G3 Low Viscosity bone cement loaded up to three antibiotics. *J Orthop.* 2018 Sep 6;15(4):1004-1007. doi: 10.1016/j.jor.2018.08.035. PMID: 30237670; PMCID: PMC6143749
- Anagnostakos K, Fink B. Antibiotic-loaded cement spacers - lessons learned from the past 20 years. *Expert Rev Med Devices.* 2018 Mar;15(3):231-245. doi: 10.1080/17434440.2018.1435270. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29382247