

**Oberflächenaktive Beschichtungen zur
Vermeidung von Biofilmen auf
Implantaten**

materials valley, 24. Februar 2011, Hanau





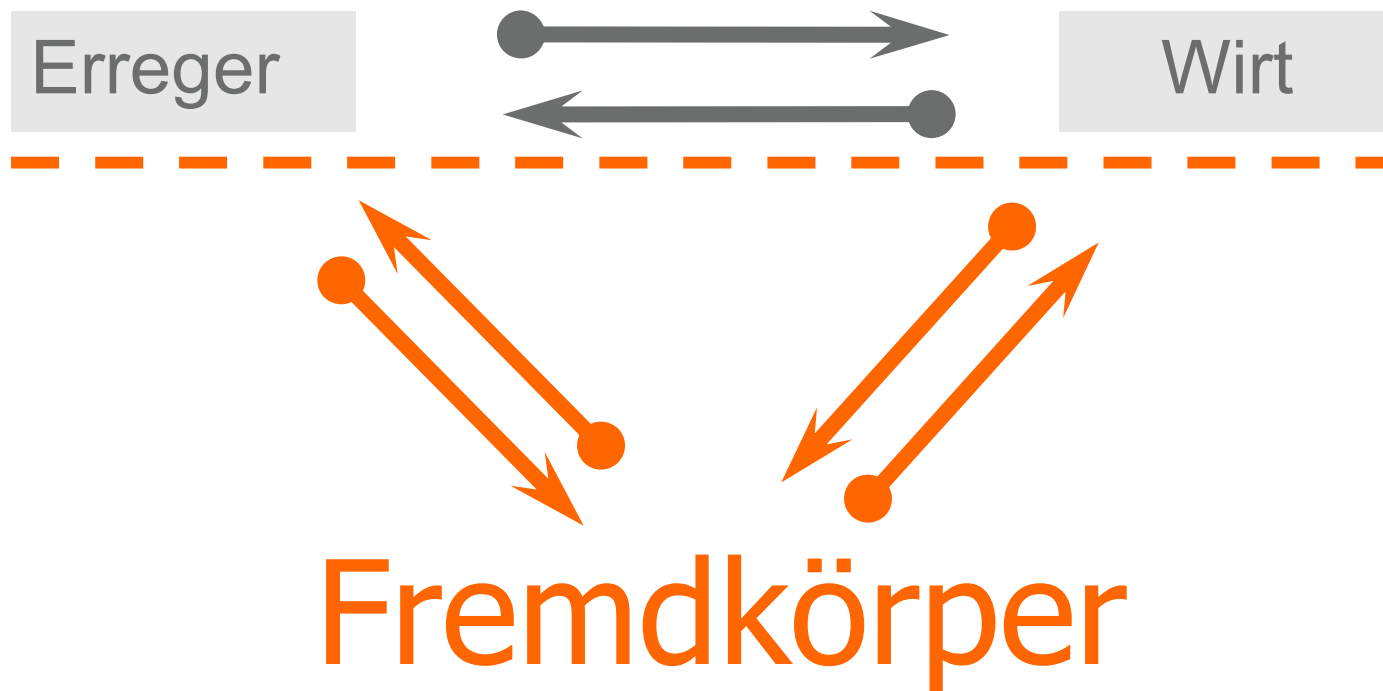
Jede Operation ist ein infektiologisches Experiment

Bakteriendosis x Virulenz
Abwehr des Wirtes = Infektion

Frommelt, 2004



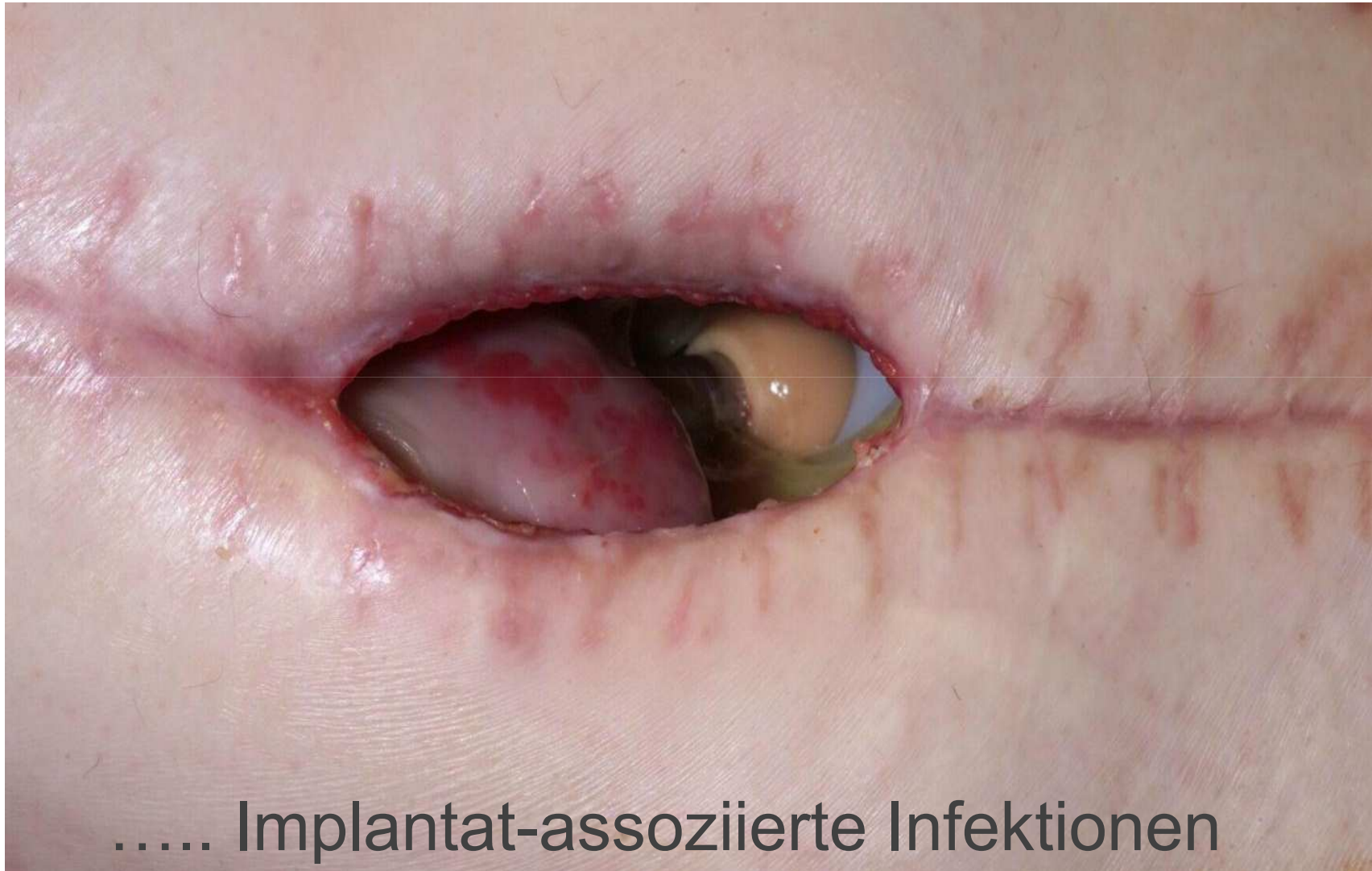
Komplexe Interaktion



Frommelt 2005



Probleme sind....



..... Implantat-assoziierte Infektionen



Infektionen in der Chirurgie

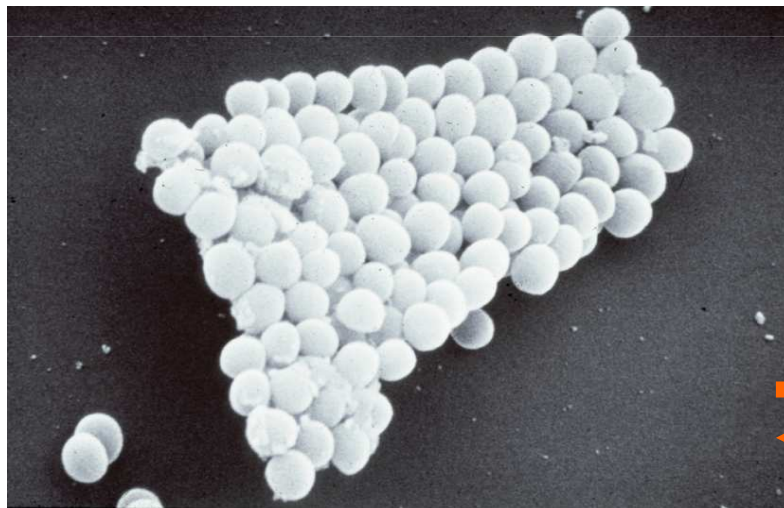
Fremdkörper- assoziierte Infektion

**Fremdkörper können Bakterien
beherbergen, aber nicht abwehren!**



Lebensformen der Gegner (Bakterien)

Beispiel: **Staphylokokken**: Der Trick „Überleben durch Anpassung“



Planktonische Form



Sessile Form





Fremdkörperinfektion

Fremdkörperinfektionen benötigen eine
extrem niedrige Infektionsdosis!

100 Bakterien reichen aus!

Elek SD, Conen PE. Br J Exp Pathol. 1957; 38:573-86



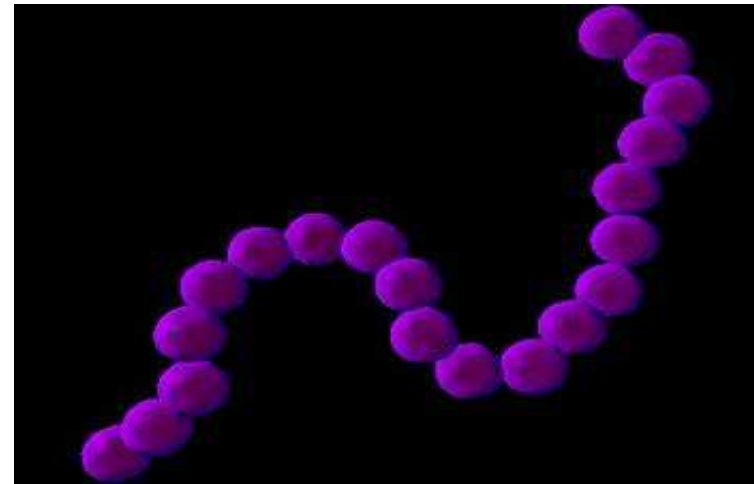
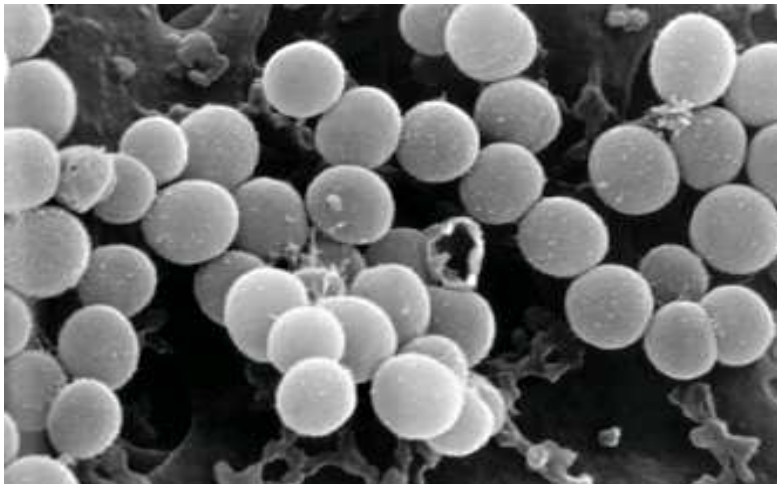
Biofilm und Resistenz



Peters G, Dt. Ärztebl 85: 204-208, 1988

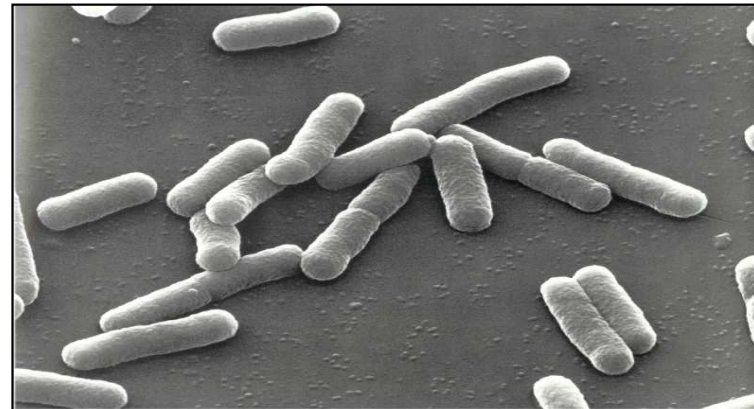
(MHK) ist bei
Bakterien im
Biofilm bis zu
1000-fach
höher!

Implantat-Infektionen

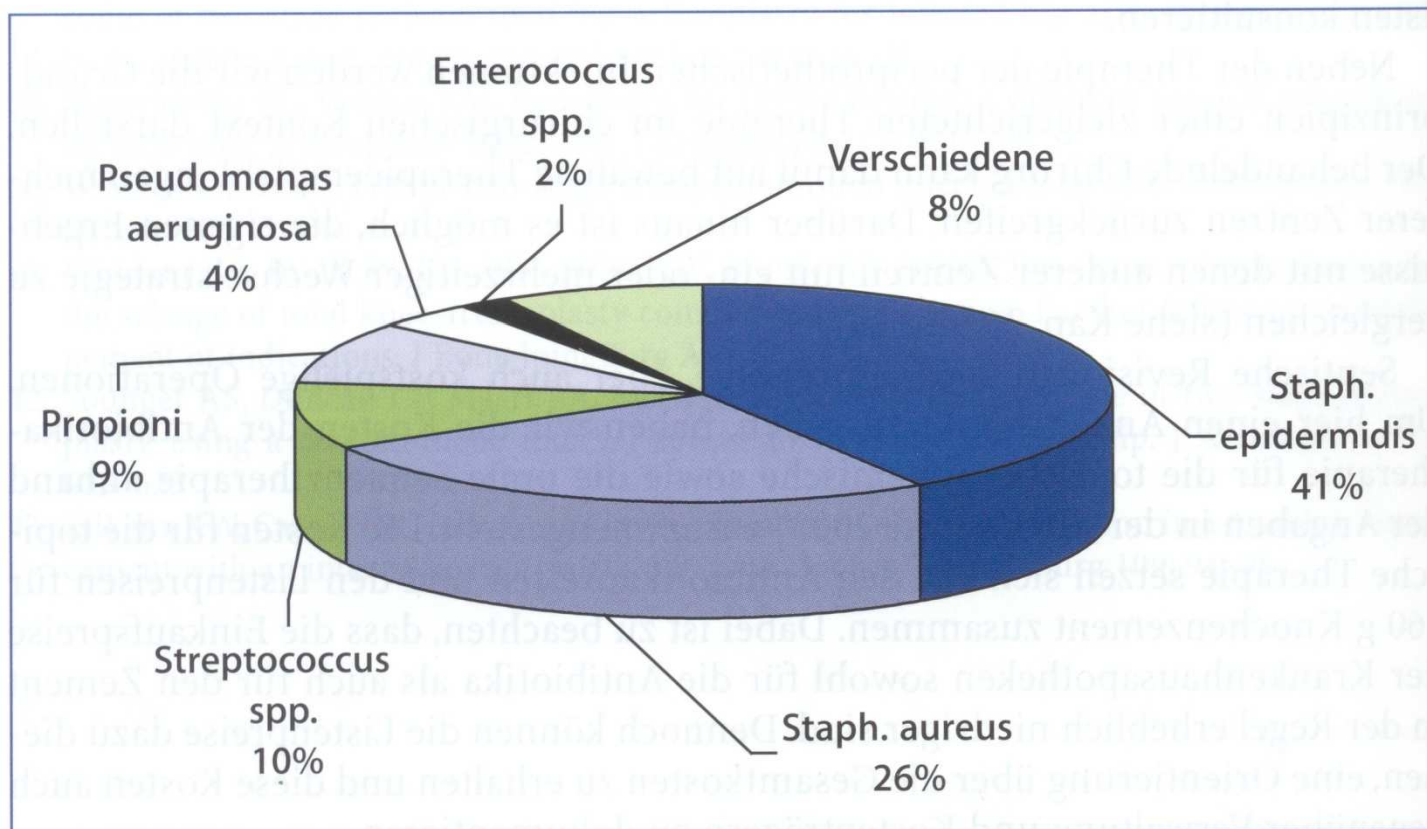


> 85 % aller Implantat-assozierten Infektionen werden während oder unmittelbar nach der OP gesetzt

Nasser, 1999



Keimspektrum Endoprothetik



▣ **Abb. 29.1.** Keimspektrum der ENDO-Klinik aus den Jahren 1985–1989

Laffer et al, Clin Microbiol Infect, 2006



Auftreten von Infektionen

frühe Infektion

innerhalb des ersten Monats

nach Implantation, meist durch intraoperative Kontamination

Heilungsstörung bzw. kontaminiertes Hämatom

→ Wundinfektion!

meist durch

- *Staphylococcus aureus*
- haemolisierende Streptokokken
- aerobe Gram-negative Stäbe

verzögerte o. späte Infektion

✓ 1 Monat bis Jahre nach Implantation

✓ meist durch

- KNS (koagulase-neg. Staphylococcen insb. bei Abwehrschwäche)
- andere Hautkommensalen

Patienten empfinden, die Prothese sei nie richtig verankert gewesen!

Berendt, *Cur Infect Dis Rep*, 1999; Zimmerli, *Infect*, 2002,
Prof. Rodloff/PD Dr. Schaumann, Leipzig



Beispiel: Klinik

Zeitraum: 1993-1999: **6489** Knieprothesen
Infektionen: 116, 97 tiefe, 16 oberflächliche (**1,8 %**)
Auftreten: ~ 33% < 3 m post-op, ~ **66% später**
0,4 % = frühe tiefe Infekte
Systemische Prophylaxe 24h oder 48 h = **keinen**
Einfluss auf Infektionsrate
> 20 % kein Keimnachweis gelungen (AB-Therapie
eingeleitet vor Diagnostik)

Peersman G et al, Clin Orthop 2001, 392, 15-23



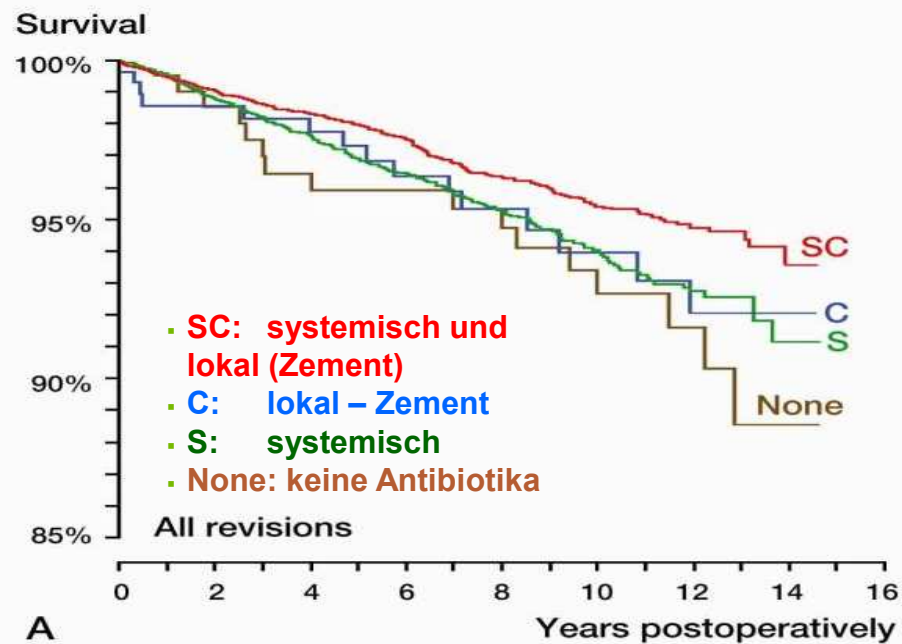
Lösungsansätze...



Antibiotikaprophylaxe

Entscheidend ist die wirksame Konzentration am Ort der Infektion – sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe!

Beste Überlebensrate bei Kombination von systemischer und lokaler Antibiotikagabe



Antibiotikagabe:

Systemisch

- Injektion
- Durch Stoffwechsel verteilt
- Wirkt im ganzen Körper

Lokal

- Im Zement
- Am „Zielort“ = lokal appliziert
- Wirkt überwiegend nur lokal

Engesaeter 2003



A meta-analysis (USA):

Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement

..“ The use of antibiotic-impregnated cement lowered the infection rate by appr. **50 % in primary hip arthroplasty**.“ ...

...“ For revisions of previously infected hips, combinations or culture-dependent antibiotics lowered infection rates by appr. **40 %**.“ ...

Parvizi et al: Acta Orthop 79 (3), 335-341, 2008



Beschichtungstechnologien



Beschichtungstechnologien

Beispiel Endoprothesen

Welche wissenschaftlichen Ansätze werden praktiziert:

- Veränderungen der Implantat-Oberflächenstruktur (Morphologie)
- Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Oberfläche
- Funktionalisierung der Oberfläche durch pharmazeutische

Wirkstoffe → Antibiotische Implantatbeschichtungen



Lösungswege: Funktionalisierung

- antimikrobiellen Schutz von Implantatoberflächen

1. Beschichtung mit Antiseptika/Antibiotika + polymere Schichtbildner
2. Einbringung von Antiseptika/Antibiotika in poröse HA-Beschichtungen
3. Beschichtung mit Schwermetallen (z.B. Silber/Silbersalzen) mit und ohne polymere Schichtbildner
4. Beschichtung mit gering löslichen Antibiotika-Salzen ohne polymere Schichtbildner



Grundlage:

- alle kationischen Antibiotika und viele Antiseptika lassen sich in Fettsäuresalze überführen

Beobachtung:

- Antibiotika/Antiseptika-Fettsäure-Salze sind **wachsartig und haften auf unterschiedlichsten Oberflächen**

Idee:

- **antibiotischer Schutz von Biomaterialien durch Beschichtung mit wachsartigen, adhäsiven AB/AS-Fettsäure-Salzen**

Schnabelrauch, Vogt, Kühn: EP1374923 (2003)



Beispiel Gentamicinpalmitat

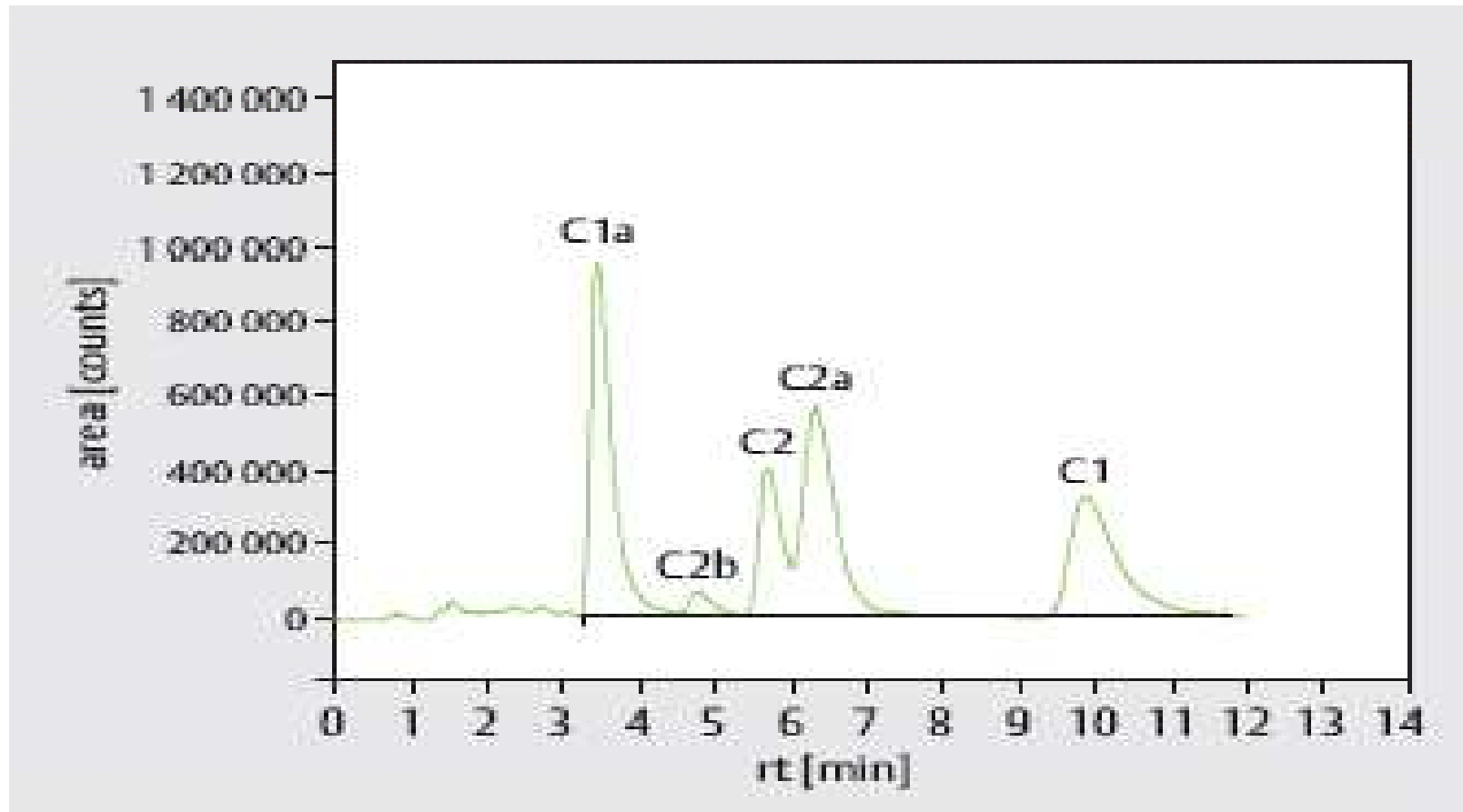


Gentamicin (sulfat)

Gentamicin ist ein Breitband-Antibiotikum

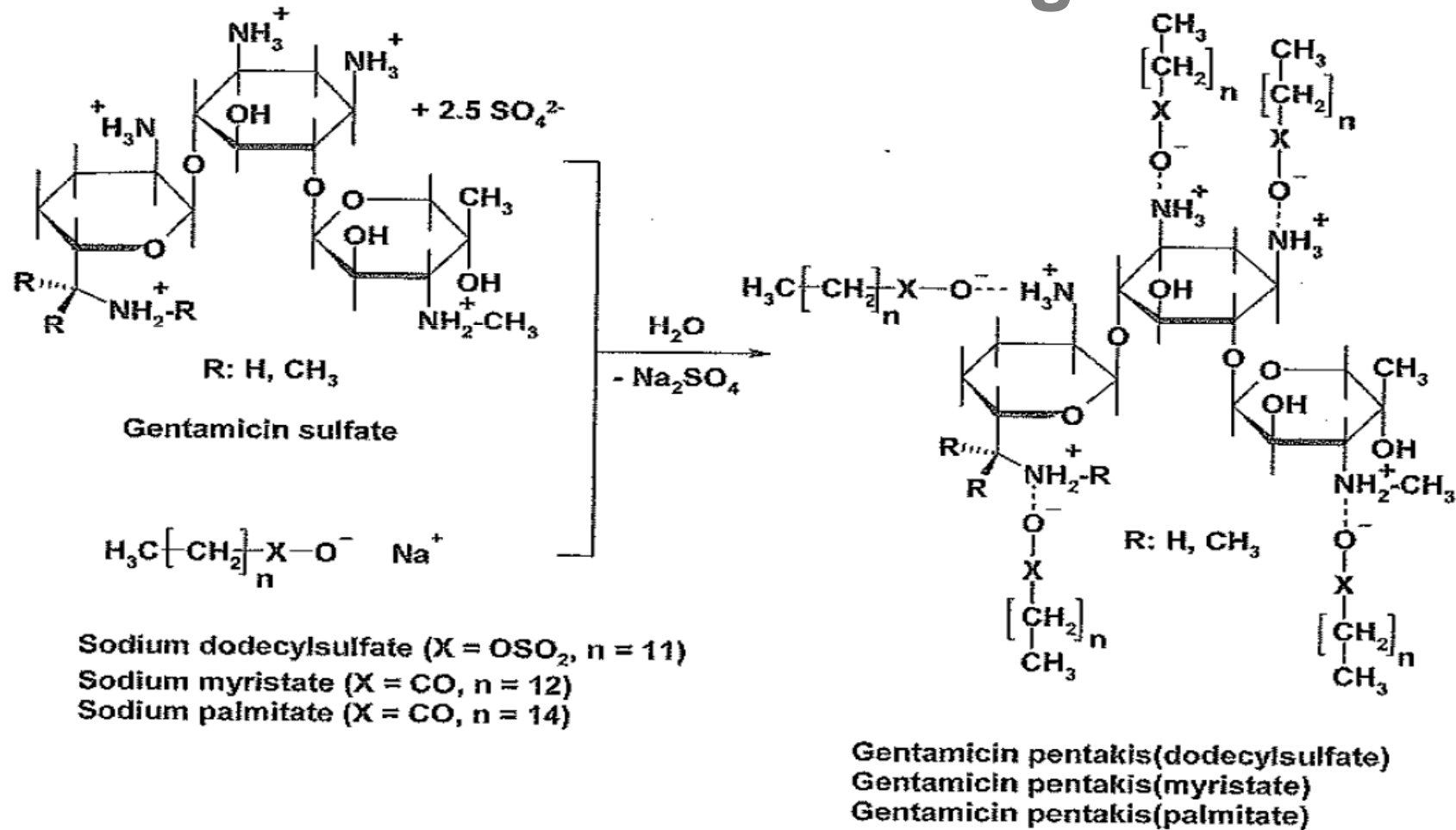
- **Gentamicinsulfat ist sehr stabil gegenüber Feuchtigkeit und Hitze**
 - **Gentamicin ist ein kationisches Antibiotikum (enthält 5 Aminogruppen)**
 - **Gentamicin ist ein Gemisch von Gentamicin C1, C1a, C2a+b**
 - **protonierte Gentamicinbase bindet an bakterielle Ribosomen, inhibiert bzw. stört die bakterielle Proteinsynthese (Bildung von Nonsense-Proteinen)**
 - **sehr hygroskopisch, leicht löslich in Wasser**
 - **geringe Adhäsion auf Metall, Keramik und Kunststoffen**
 - **bildet keine stabile Schichten**
- **Eigenschaften von Gentamicinsulfat (nach E.P.)**

Chromatogramm der Base von Gentamicinsulfat (HPLC) mit C1, C1a, C2, C2a und C2b Peaks



Kühn 2007: Antibiotic-loaded bone cements

Idee: Umsalzung



Vogt et al. 2005



Was sind AB/AS-Fettsäuresalze?

Beispiel Gentamicin:

- Fettsäuresalze von Gentamicin und anderen Aminoglykosid-Antibiotika
- sind wachsartige Feststoffe
- selbst haftend auf unterschiedlichsten Oberflächen
- gering löslich in Wasser
- Fettsäuren mit 14, 16 und 18 C-Atomen bevorzugt
- Fettsäuren sind nicht toxisch
- natürliche Körperbestandteile des Menschen
- Degradation über β -Oxidation führt zu CO_2 und H_2O
- Herstellung durch Umsalzung (reziproken Salzaustausch)
- Austausch von Sulfat-Ionen gegen Fettsäure-Anionen
- Gentamicinbase bleibt unbeeinflusst
- keine Veränderung der Zusammensetzung (C1, C1a, usw.)



Biokompatibilität Gentamicinpalmitat

in-vitro cytotoxicity	10993-5	complies
intracutaneous reactivity	10993-10	complies
local lymph node assay	10993-10	complies
acute systemic toxicity	10993-11	complies
ames test	10993-3	complies

BSL, München 2009



Anwendungsbeispiele für Gentamicinpalmitat



Endoprothetik



Titanimplantat beschichtet mit Gentamicinpalmitat

Kühn & Vogt 2007



unbeschichtet

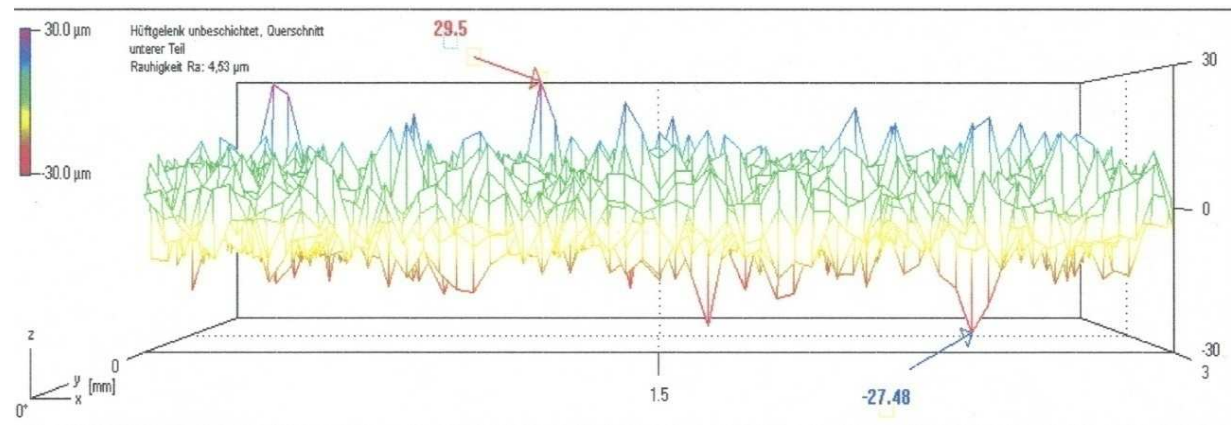


beschichtet

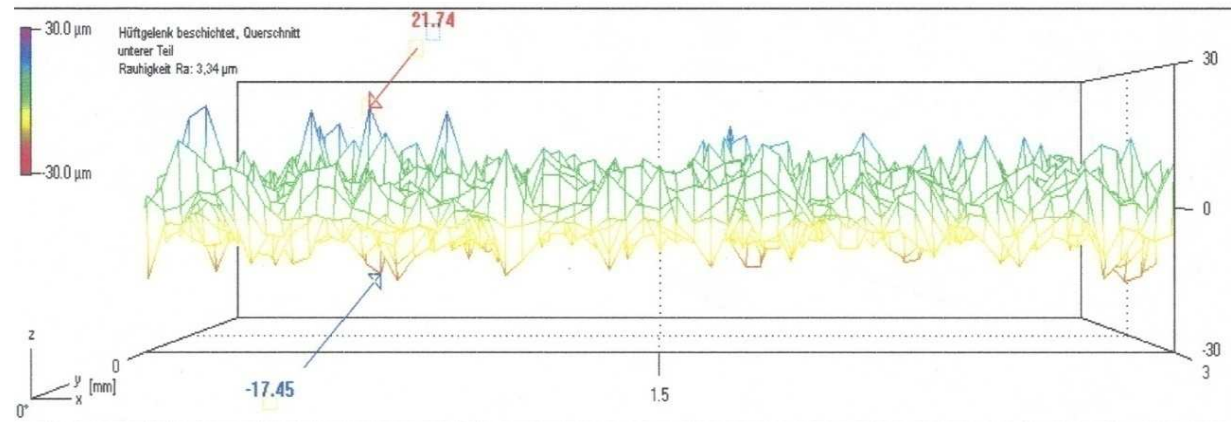
Oberflächenrauigkeit von beschichteten und unbeschichteten Prothesen

Methode: Laser Scanning

Unbeschichtet
Rauigkeit:
4,53 μm

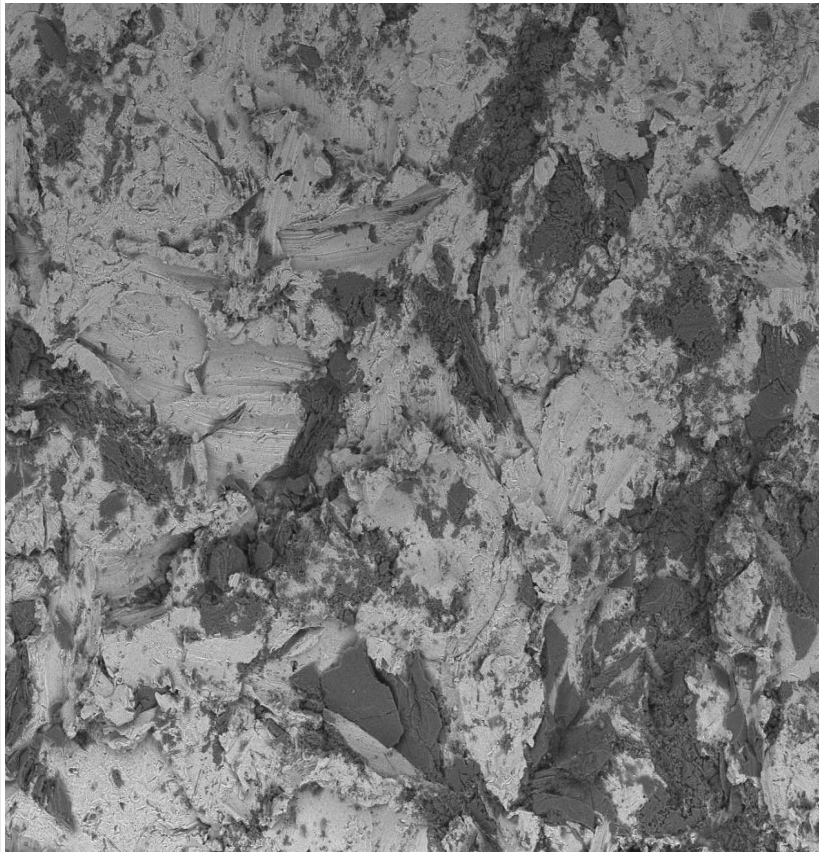


Beschichtet
Rauigkeit:
3,34 μm

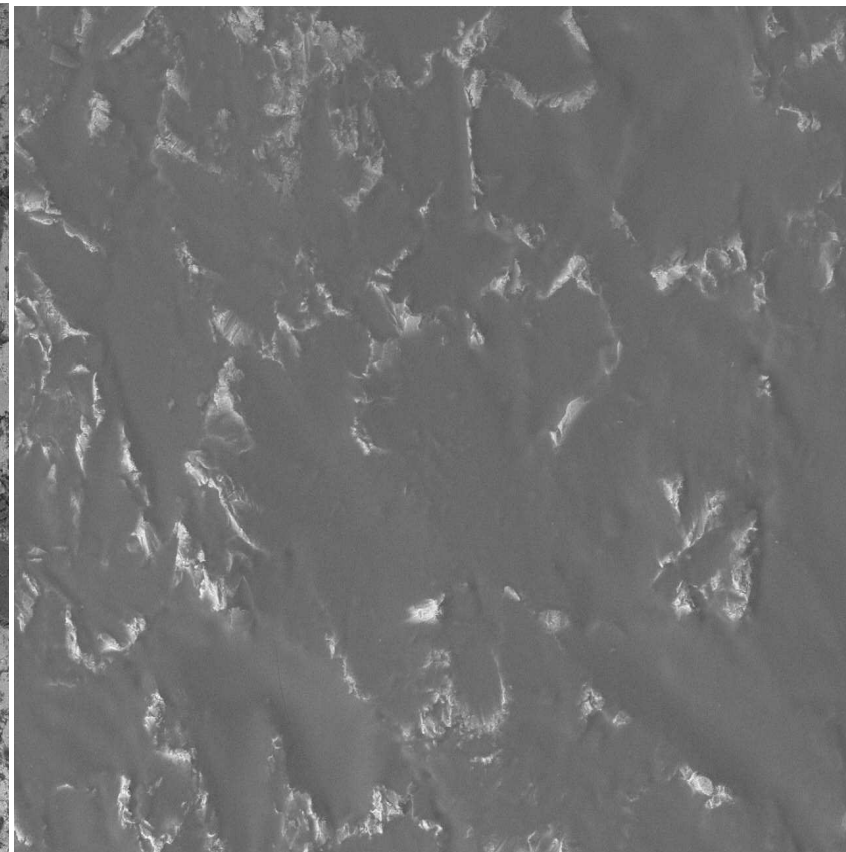




Ti, grobgestrahlt beschichtet mit GP



Install_0186 2009.03.25 D4.2 x300 300 um
Hemoteq

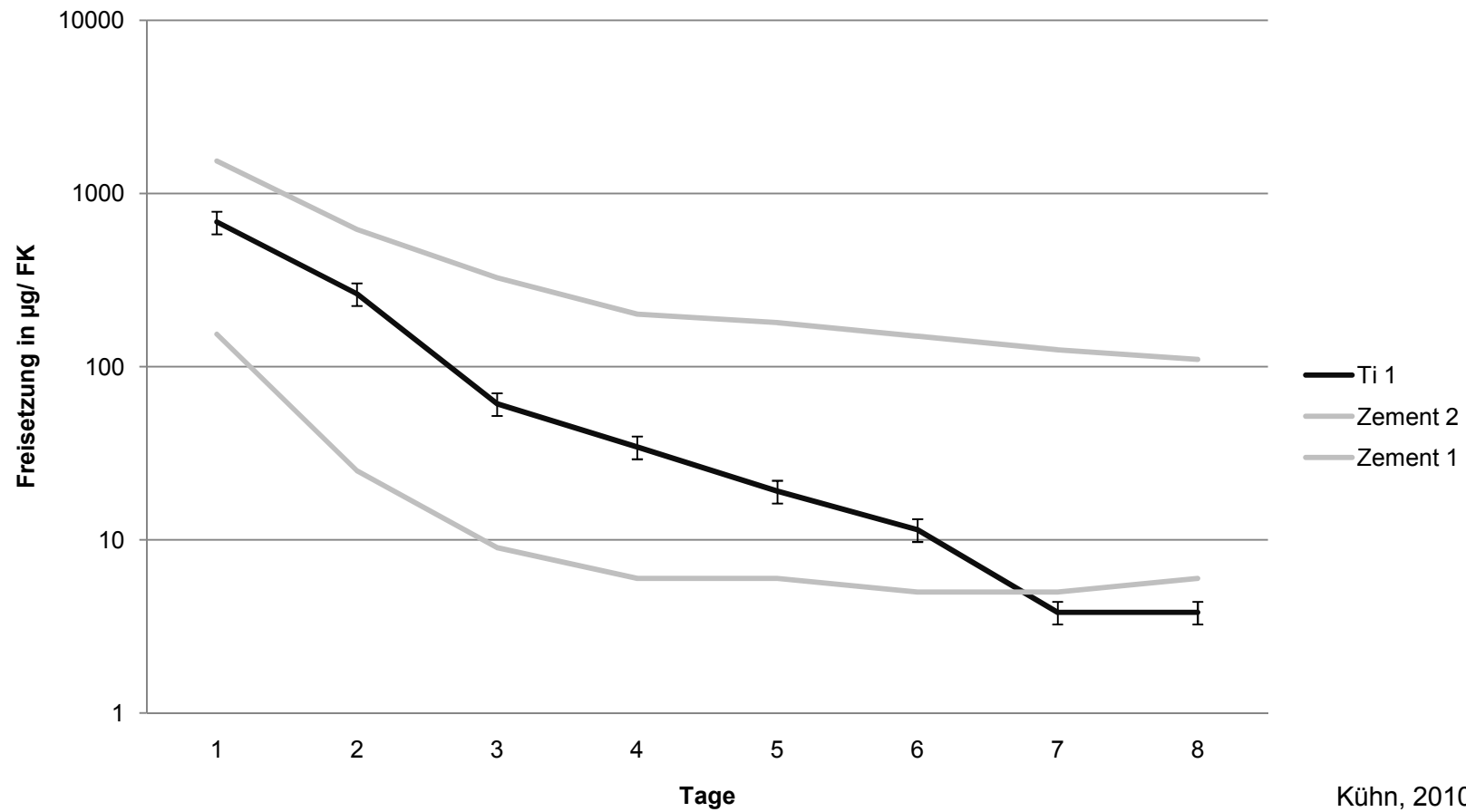


Install_0163 2009.03.25 S D3.2 x300 300 um
Hemoteq

Kühn, 2010, IJNBM



Titanimplantate: FS/Zeit



Kühn, 2010



Zusammenfassung I

- ▶ - Implantate = Fremdkörper
- ▶ - Implantate beherbergen Keime wehren diese aber nicht ab
- ▶ - Biofilmbildung: MHK extrem erhöht innerhalb von wenigen Stunden
- ▶ - > 85 % aller PPI werden peri-operativ bzw. kurz post-operativ gesetzt
- ▶ - Folgekosten von Infektionen sind extrem hoch
- ▶ - AB-Prophylaxe senkt signifikant das Infektionsrisiko
- ▶ - Lösungsgrundlage: Barrierewirkung plus aktive WS-Freisetzung mit Tiefenwirkung
- ▶ - Lösung: Funktionalisierung von Implantatoberflächen
- ▶ - Lösung: AB/AS-Fettsäurekomplexe
- ▶ - Beispiel: Gentamicinpalmitat



Zusammenfassung II

- ▶ - Gentamicinpalmitat ist
- ▶ - weisses bis gelbliches Pulver
- ▶ - ein selbst haftendes Antibiotika-Fettsäuresalz
- ▶ - hydrophob
- ▶ - FS: Degradation durch β -Oxidation zu CO₂ und H₂O
- ▶ - Herstellung durch Umsalzung, Austausch der Sulfat-Ionen gegen FS-Anion
- ▶ - GBase bleibt unverändert
- ▶ - Freisetzung einstellbar, hoch antiinfektiv wirksam in niedriger Konzentration
- ▶ - antithrombogen
- ▶ - biokompatibel nach ISO 10993
- ▶ - als AntibiotiCoat G für die Beschichtung von Implantaten geeignet



Die beste Infektion ist die,
die gar nicht erst entsteht!

Lennart Nielson – © Boehringer Ingelheim International

Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!