

Anni Peltola

# ANTIBIOOTTIA VAPAUTTAVAT POLVEN SPACERIT

Kandidaatintyö  
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Elokuu 2024

# TIIVISTELMÄ

Anni Peltola: Antibioottia vapauttavat polven spacerit  
Kandidaatintyö  
Tampereen yliopisto  
Biolääketieteen tekniikka  
Elokuu 2024

---

Tekonivelinfektio on vaikea tekonivelleikkauksen jälkeinen komplikaatio ja yleisin syy uusinta-leikkauksille. Varmimpana tekonivelinfektion hoitokeinona pidetään kaksivaiheista uusintaleikkausta, jossa infektoituneet komponentit poistetaan ja asennetaan väliaikainen tekonivel eli spacer. Antibioottia vapauttavat spacerit ovat tehokkaita tekonivelinfektion hoidossa. Ne kuljettavat suuria annoksia antibioottia infektoituneeseen niveleen ja samalla ehkäisevät pehmytkudosten kontraktuuria sekä ylläpitävät tilaa nivelessä.

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, mitä materiaaleja ja antibiootteja polven väliaikaisissa tekonivelissä eli spacereissa voidaan käyttää. Lisäksi vertailtiin spacer-materiaalien antibakteerisia ja mekaanisia ominaisuuksia. Tutkimuksessa selvitettiin, missä määrin antibioottia vapauttavat polven spacerit ovat antibakteerisia. Lisäksi tutkittiin, miten mekaaniset ominaisuudet eroavat eri materiaaleilla ja miten antibiootin lisääminen vaikuttaa mekaanisiin ominaisuuksiin.

Tutkimus toteutettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena. Tiedonhaku tehtiin kolmessa alan tietokannassa: PubMed, ScienceDirect ja ProQuest Central. Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui seitsemän vertaisarvioitua alkuperäistutkimusta vuosilta 2015–2024. Analyysissä ryhmiteltiin löydökset kategorioihin: materiaalit, antibiootit, antibakteerisuus ja mekaaninen testaus. Mekaaninen testaus jaettiin edelleen alakategorioihin: kuluminen, väsyminen, taivutuslujuus, murtolujuus ja puristuslujuus.

Tutkimustulokset osoittavat, että spacer-materiaaleina käytetään erityisesti Poly(metyylime-takrylaatti)- eli PMMA-pohjaisia luusementtejä ja ultrasuurimolekyylistä polyeteeniä (UHMWPE) sekä osittain titaania ja kobolttikromia. Gentamysiini ja vankomysiini ovat käytetyimpiä antibiootteja, mutta myös tobramysiinin, levofloksasiinin, siprofloksasiinin, ofloksasiinin, rifampisiinin, kolistiinin, linetsolidin ja klindamysiinin soveltuvuutta tutkitaan. Antibioottien antibakteeriset ominaisuudet vaihtelevat eri bakteeripatogeenien ja antibioottipitoisuuksien mukaan.

Tulosten mukaan UHMWPE-spacerit osoittavat ihanteellista kulumisenestokykyä ja väsymis-turvallisuutta verrattuna tavanomaisiin PMMA-pohjaisiin spacereihin. UHMWPE on myös veny-vämpää kuin PMMA-pohjainen luusementti. Toisaalta korkeampien antibioottipitoisuuksien ha-vaitaan heikentävän sekä PMMA-luusementtien että UHMWPE:n mekaanista lujuutta. Murtolu-juus heikkenee antibioottiannoksen kasvaessa sekä PMMA-pohjaisilla luusementteillä että UH-MWPE:lla. Myös taivutuslujuuden ja puristuslujuuden todetaan heikkenevän PMMA-pohjaisilla luusementteillä antibioottiannoksen kasvaessa.

Parempien mekaanisten ominaisuuksien perusteella UHMWPE-spacereilla on potentiaalia vä-hentää merkittävästi nykyisiin käytettyihin PMMA-pohjaisiin spacereihin liittyviä komplikaatioita. Tärkeää olisi optimoida hoito korkean antibakteerisen tehon tarjoamiseksi monenlaisia bakteeri-patogeeniä vastaan siten, että mekaanisten ominaisuuksien vaatimukset täyttyvät.

Avainsanat: tekonivelinfektio, spacer, antibiootti, antibakteerisuus, mekaaniset ominaisuudet

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	1
2. SPACERIT POLVEN TEKONIVELINFEKTION HOIDOSSA .....	2
3. TUTKIMUKSEN TOTEUTUS .....	4
3.1 Tavoite ja tutkimuskysymykset .....	4
3.2 Systemaattinen tiedonhaku ja analyysi .....	4
4. TULOKSET .....	6
4.1 Materiaalit ja niissä käytetyt antibiootit .....	6
4.2 Antibakteeriset ominaisuudet .....	9
4.3 Mekaaniset ominaisuudet ja niiden testaus .....	11
4.3.1 Kuluminen .....	11
4.3.2 Väsyminen .....	13
4.3.3 Taivutuslujuus .....	14
4.3.4 Murtolujuus ja murtovenymä .....	16
4.3.5 Puristuslujuus .....	17
5. POHDINTA .....	19
6. YHTEENVETO .....	22
LÄHTEET .....	23
LIITE 1: KATSAUSARTIKKELIT .....	26

# 1. JOHDANTO

Väestön ikääntymisen myötä yhä useammalle asennetaan tekonivel [1]. Vuonna 2022 Suomessa tehtiin lähes 23 000 polven, lonkan ja olkapään ensitekonivelleikkausta, joista polven ensileikkauksia oli yli 12 000. Polven uusintaleikkauksia tehtiin 913, ja yleisin uusintaleikkauksen syy oli tekonivelinfektio (36,3 %). [2] Tekonivelinfektioiden hoito lisää kustannuksia jo ennestään kuormitetulle terveydenhoitojärjestelmälle [3].

Varmimpana polven tekonivelinfektion hoitokeinona pidetään kaksivaiheista uusintaleikkausta, jossa ensimmäisessä leikkauksessa poistetaan infektoituneet komponentit ja tilalle asennetaan väliaikainen tekonivel eli spacer [4, s. 151], [5]. Antibioottia vapauttavilla spacereilla on useita etuja. Ne kuljettavat suuria annoksia antibioottia infektoituneeseen niveleen ja samalla ehkäisevät pehmytkudosten kontraktuuria sekä ylläpitävät tilaa nivelissä. Antibioottia vapauttavat spacerit toimivat synergistisesti suonensisäisten antibioottien kanssa eliminoidakseen infektion ja tarjoavat suhteellisen vakaan nivelen potilaan mobilisaatiota varten. [15]

Yleisimmin käytettyjä antibiootteja tekonivelinfektion hoidossa ovat aminoglykosidi-ryhmään kuuluvat gentamysiini ja tobramysiini sekä glykopeptideihin kuuluva vankomysiini [4, s. 155], sillä nämä antibiootit ovat tehokkaita yleisimpiä tekonivelinfektioita aiheuttavia bakteereja vastaan [8, s. 418]. Yleisesti spacereissa käytetään PMMA-pohjaisia luusementtejä. PMMA-pohjaisia luusementtejä käytettäessä on ilmennyt kuitenkin merkittäviä komplikaatioita, kuten spacerin murtumia ja dislokaatioita eli sijoiltaanmenoja. [28] Spacereiden mekaanisia ominaisuuksia tutkitaan niiden aiheuttamien komplikaatioiden minimoimiseksi. Spacereiden mekaanisten ja antibakteeristen ominaisuuksien kehittämiseksi on tutkittu myös muita materiaali- ja antibioottivaihtoehtoja, joita esitellään tässä kirjallisuuskatsauksessa.

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä materiaaleja ja antibiootteja polven väliaikaisissa tekonivelissä eli spacereissa voidaan käyttää. Lisäksi vertaillaan spacer-materiaalien antibakteerisia ja mekaanisia ominaisuuksia. Työssä esitellään taustaa spacerien käytöstä polven tekonivelinfektion hoidossa, tutkimuksen toteutus tavoitteineen ja tutkimuskysymyksineen, kirjallisuuskatsauksen tulokset, tulosten pohdinta ja yhteenveto.

## 2. SPACERIT POLVEN TEKONIVELINFEKTION HOIDOSSA

Tekonivelinfektio on polven tekonivelleikkauksen jälkeinen vaikea komplikaatio, jonka ilmaantuvuus tekonivelleikkauksen jälkeen on noin 1–2 % [6]. Tekonivel on infektioltis koko potilaan eliniän. Se voi aiheutua leikkauksen aikaisen leikkausalueen kontaminaation seurauksena tai myöhemmin hematogeenisesti muualla kehossa sijaitsevasta infektiopesäkkeestä. [4, ss. 1–2, 13]

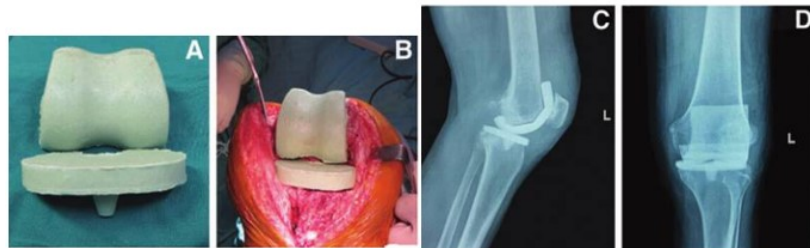
Tekonivelinfektion yleisimpiä aiheuttajia ovat grampositiiviset bakteerit, kuten *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus epidermidis* [7], [8, s. 37], mutta myös gramnegatiivisten bakteerien, kuten *Pseudomonas aeruginosa* ja *Escherichia coli* aiheuttamat infektiot ovat yleistyneet [4, s. 2], [9]. Bakteerit voidaan luokitella grampositiivisiin ja -negatiivisiin niiden soluseinän rakenteen perusteella. Gramnegatiivisilla bakteereilla soluseinän ulkomembraani on tehokas este antibiooteille. [10]

Vierasesineet lisäävät infektioltautua [6], ja aiheuttajamikrobeille on ominaista kiinnittyä tiukasti tekonivelkomponentteihin muodostaen niiden pinnalle biofilmiä [4, s. 11]. Biofilmi on tekonivelen pinnalle muodostuva mikro-organismien rakenteellinen matriisi [8, s. 37], jossa planktoniset vapaasti liikkuvat bakteerit muuntautuvat tiukasti alustassaan kasvavaksi mikrobisyhteisöksi [11, s. s. 1–2]. Nykyaikaiset laboratoriotekniikat ovat optimaalisia havaitsemaan planktonisia mikro-organismeja, jolloin mikro-organismien havaitseminen biofilmissä on haasteellista [11, s. 2]. Biofilmin muodostumisen vuoksi tekonivelinfektiot ovat haastavia hoitaa, sillä biofilmin sisällä mikrobit jakautuvat hitaasti ja ovat suojassa antibiooteilta sekä elimistön puolustusmekanismeilta [4, s. 12–13], [5].

Biofilmin muodostuttua infektio voidaan parantaa ainoastaan antibioottihoidon ja kirurgisen hoidon yhdistelmällä [5]. Antibiootteja käytetään bakteeri-infektioiden hoidossa ja ne voidaan jakaa bakterisidisiin eli bakteereja tappaviin sekä bakteriostaattisiin eli bakteerien lisääntymistä estäviin antibiootteihin [10]. Aminoglykosideja, kuten gentamysiinia ja tobramysiinia, käytetään ensisijaisesti gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Niitä voidaan käyttää myös grampositiivisia bakteereja vastaan yhdessä muiden antibioottien, kuten vankomysiinin, kanssa. [12] Glykopeptidit, kuten vankomysiini, tehoavat lähinnä grampositiivisiin bakteereihin, mutta niiden käyttöä rajaavat monet haittavaikutukset. Gramnegatiiviset bakteerit taas ovat luonnostaan resistenttejä vankomysiinille, koska se on kooltaan liian suuri molekyyli läpäisemään ulkomembraanin. [13, ss. 29, 87–88]

Kirurgisia hoitovaihtoehtoja polven tekonivelinfektion hoidossa ovat varhainen puhdistusleikkaus ja irto-osien vaihto sekä proteesin vaihto joko yksi- tai kaksivaiheisella uusintaleikkauksella. Mikäli infektio ei ole muuten parannettavissa, harvoin voidaan päätyä myös tekonivelen poistoon, nivelen jäykistykseen tai raajan amputaatioon. [5] Varmimpana hoitomuotona pidetään kaksivaiheista uusintaleikkausta. Hoidon tavoitteena on hävittää infektio, jotta polven toiminnallisuus, stabiilius ja kivuttomuus saadaan palautettua [4, s. 151].

Kaksivaiheisen uusintaleikkauksen ensimmäisessä leikkauksessa kaikki vanhat infektoituneet komponentit poistetaan ja niveltilaan asennetaan useimmiten väliaikainen antibiootilla kyllästetty proteesi eli spacer. Antibioottiliiketo kestää noin 6–8 viikon ajan, ja tavallisesti pidetään vielä 2–4 viikon antibiootiton tauko ennen uuden proteesin asentamista. Jos kliininen tilanne ja tulehdusarvot ovat tämän jälkeen kunnossa, suoritetaan toinen leikkaus. Spacer poistetaan ja asennetaan uudet komponentit, jos infektiotilanne vaikuttaa rauhoittuneen. [3], [5] Kuvassa 1 on esitetty esimerkkinä antibiootilla kyllästetty luusementistä valmistettu spacer. Kuvissa A ja B spacer on kuvattu leikkauksen aikana ja kuvissa C ja D välittömästi postoperatiivisesti.



**Kuva 1.** Antibiootilla kyllästetty luusementistä valmistettu spacer. Kuvissa A ja B spacer on kuvattu leikkauksen aikana. Kuvissa C ja D on kuvattu postoperatiivinen tilanne lateraalisesti eli sivulta ja anteroposteriorisesti eli edestä taakse. Kuva muokattu lähteestä [14].

Spacerit jaetaan staattisiin ja dynaamisiin spacereihin riippuen siitä, sallii se nivelen liikkeen. Staattisen spacerin käytön indikaationa on heikko pehmytkudosten tilanne tai vaikeat luun heikkoudet, ja nivel immobilisoidaan spacerin käytön ajaksi. Dynaamisen spacerin etuna on se, että spacerin käytön aikana saadaan pidettyä yllä parempi liikelajisuus. [4, s. 155], [15]

## 3. TUTKIMUKSEN TOTEUTUS

### 3.1 Tavoite ja tutkimuskysymykset

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mitä materiaaleja ja antibiootteja polven väliaikaisissa tekonivelissä eli spacereissä käytetään. Lisäksi vertailtiin spacereiden antibakteerisia ja mekaanisia ominaisuuksia.

Tutkimuskysymykset:

Mitä materiaaleja on käytetty antibioottia vapauttavissa polven spacereissa?

Mitä antibiootteja on käytetty antibioottia vapauttavissa polven spacereissa?

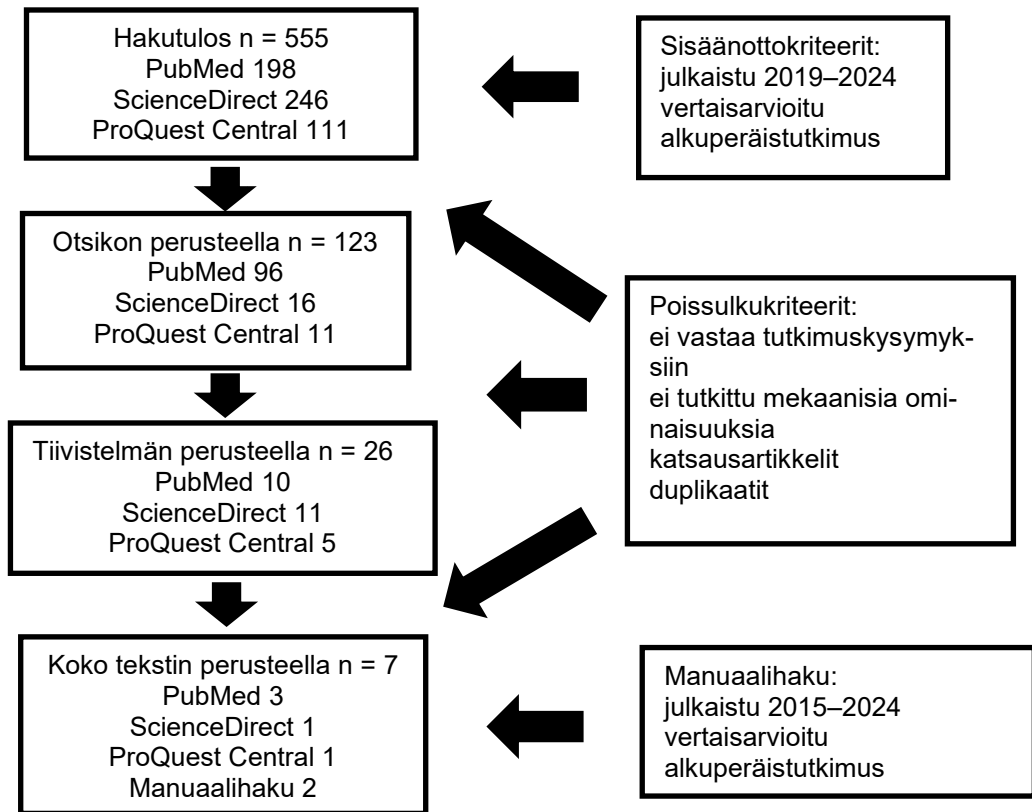
Missä määrin antibioottia vapauttavat polven spacerit ovat antibakteerisia?

Miten mekaaniset ominaisuudet eroavat eri materiaaleilla?

Miten antibiootin lisääminen vaikuttaa mekaanisiin ominaisuuksiin?

### 3.2 Systemaattinen tiedonhaku ja analyysi

Tutkimus toteutettiin noudattaen systemaattisen kirjallisuuskatsauksen periaatteita. Tiedonhaku tehtiin kolmessa alan tutkimusten tietokannassa: PubMed, ScienceDirect ja ProQuest Central. Haku tehtiin käyttäen hakusanoja (knee arthroplasty OR knee joint replacement OR knee prostheses) AND (antibiotic spacer). Tietokantahakua varten laadittiin sisäänotto- ja poissulkukriteerit, jotta kirjallisuuskatsaukseen saatiin sisällytettyä uutta ja laadukasta tutkimustietoa. Tietokantahaku toteutettiin käyttäen tietokantarajauksia ja koskien vertaisarvioituja alkuperäistutkimuksia vuosilta 2019–2024. Tutkimuskysymykset täsmentyivät lopulliseen muotoonsa saadun aineiston perusteella ja poissuljettiin tutkimukset, joissa ei ollut toteutettu materiaalien mekaanista testausta. Tutkimuksia tarkasteltiin kriteereihin pohjautuen haun jokaisessa vaiheessa. Hakua täydennettiin manuaalihakuna systemaattisen kirjallisuushaun jälkeen, jolloin tutkimuskysymyksiin vastavia tutkimuksia voitiin sisällyttää kirjallisuuskatsaukseen myös valikoitujen tietokantojen ulkopuolelta. Sisäänottokriteerit täyttävien tutkimusten vähyyden vuoksi kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin manuaalisesti vuonna 2015 julkaistu tutkimus, joka vastasi tutkimuskysymyksiin. Tietokantahaun vaiheet sisäänotto- ja poissulkukriteereineen on esitetty kuvassa 2.



**Kuva 2.** Tietokantahaku sisäänotto- ja poissulkukriteereineen

Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui seitsemän [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22] alkuperäistutkimusta vuosilta 2015–2024.

Analyysi toteutettiin ryhmittelemällä löydökset kategorioihin: materiaalit, antibiootit, antibakteerisuus ja mekaaninen testaus. Mekaaninen testaus jaettiin vielä alakategorioihin: kuluminen, väsyminen, taivutuslujuus, murtolujuus ja puristuslujuus. Katsausartikkelit on esitetty liitteessä 1.

## 4. TULOKSET

### 4.1 Materiaalit ja niissä käytetyt antibiootit

Polven antibioottia vapauttavien spacereiden materiaaleina on käytetty joko Poly(metyylimetakrylaatti)- eli PMMA-pohjaista luusementtiä [16], [17], [20], [21], ultrasuurimolekyylistä polyeteeniä eli UHMWPE:ä [22] tai näitä molempia [18], [19]. Lisäksi yksittäisissä tutkimuksissa on käytetty koboltti-kromia reisikomponentissa [19] ja titaania ydinnaulassa [18]. Useimmissa tutkimuksissa antibioottina on käytetty gentamysiinia [16], [17], [18], [19], [20], [22] ja vankomysiinia [16], [20], [22]. Yksittäisissä tutkimuksissa on käytetty myös rifampisiinia [21], [22], ofloksasiinia, klindamysiinia [16], tobramysiinia, levofloksasiinia, siprofloksasiinia, kolistiinia ja linetsolidia [22].

Pääosa tutkimuksista on keskittynyt PMMA-pohjaisiin kaupallisiin luusementteihin [16], [17], [18], [19], [20], [21]. Bitsch ym. [16] ovat käyttäneet tutkimuksessaan kolmea kaupallista PMMA-pohjaista luusementtiä: Copal® spacem, Palacos® R ja SmartSet® GHV. Copal® spacem sisältää polymetyylimetakrylaattikometyyliakrylaattia, kalsiumkarbonaattia ja dibentsoyyliperoksidia. Tässä tutkimuksessa Copal® spacem -luusementtinäytteisiin on lisätty joko 2, 4 tai 6 g antibioottia (ofloksasiinia, vankomysiinihydrokloridia, klindamysiinihydrokloridia ja gentamysiinisulfaattia) ja näin on saatu näytteitä eri antibioottipitoisuuksilla. Toinen luusementti, Palacos® R, sisältää polymetyyliakrylaattia, metyylimetakrylaattia, zirkoniumdioksidia, bentsoyyliperoksidia ja väriainetta E141. Näytteitä on valmistettu myös lisäten Palacos® R -luusementtiin joko 2, 4 tai 6 g gentamysiinisulfaattia. Kolmas luusementti, SmartSet® GHV, sisältää metyylimetakrylaattia, metyyliaakrylaattikopolymeeriä, bentsoyyliperoksidia, zirkoniumdioksidia ja 1 g gentamysiinisulfaattia.

Lunz ym. [20] ovat valmistaneet kuusi erilaista näytettä kolmesta erilaisesta PMMA-luusementistä. Kullekin luusementille on luokiteltu matala (2 g vankomysiinin) ja korkea (4 g vankomysiinin) pitoisuusryhmä vankomysiinijauheen kokonaismäärän mukaan 40 g:a sementtijauhetta kohti. Tutkimuksessa on käytetty Copal® spacem-, Palacos® R+G- ja Copal® G+V -luusementtejä. Palacos® R+G sisältää 0,5 g esisekoitettua gentamysiinia. Copal® spacem -jauheeseen on lisätty 0,5 g gentamysiinisulfaattia yhtäläisen gentamysiinipitoisuuden varmistamiseksi. Lisäksi Copal® spacem- ja Palacos® R+G- jauheisiin on lisätty 2 g tai 4 g vankomysiinihydrokloridia. Copal® G+V 40 g:n pakkaus sisältää 0,5 g gentamysiinia ja 2 g vankomysiinia. Tätä sementtiä on käytetty modifioimattomana versiona ja mittatilaustyönä tehdyssä näytteessä, jossa oli lisäksi 2 g

vankomysiinihydrokloridia. Affatato ym. [17] ovat käyttäneet spacerien valmistukseen 120 g G3A™-luusementtiä, PMMA-pohjaista luusementtijauhetta, jossa on 2,4 % gentamysiinisulfaattia. Materiaalit ja niiden kaupalliset tuotteet sekä antibiootit on esitetty taulukossa 1.

*Taulukko 1. Päämateriaalit, kaupalliset tuotteet ja niissä käytetyt antibiootit*

	Materiaalit	Kaupalliset tuotteet	Antibiootit
[16]	PMMA	Copal® spacem	Ofloksasiini, vankomysiini, klindamysiini, gentamysiini
		Palacos® R	Gentamysiini
		SmartSet® GHV	Gentamysiini
[17]	PMMA	G3A™	Gentamysiini
[18]	UHMWPE		Gentamysiini
	PMMA	Palacos® R+G	
		Simplex P	
	Titaani		
[19]	UHMWPE	GUR® 1020	Gentamysiini
	Kobolttikromi		
	PMMA	Palacos® R+G	
[20]	PMMA	Copal® spacem	Vankomysiini, gentamysiini
		Copal® G+V	
		Palacos® R+G	
[21]	PMMA	SmartSet® HV	Rifampisiini
[22]	UHMWPE	GUR® 1020	Gentamysiini, vankomysiini, tobramysiini, levofloksasiini, siprofloksasiini, kolistiini, rifampisiini, linetsolidi

Muista tutkimuksista antibiootin osalta eroten Laperche ym. [21] ovat käyttäneet tutkimuksessaan standardia 40 g SmartSet HV Bone Cement -pakkausta, ja sementti on sekoitettu käsin valmistajan ohjeen mukaan. Valmistajalta ei ollut saatavilla kaupallista tuotetta, joka olisi sisältänyt rifampisiinia. Näin ollen on valmistettu antibioottia sisältävät sementtinäytteet lisäten standardipakkaukseen joko 0 (kontrolli), 30, 50, 100, 150 tai 200 mg antibioottia Rifadin IV (Sanofi- Aventis), jossa vaikuttavana aineena on rifampisiini.

Kahdessa tutkimuksessa on käytetty sekä kaupallista PMMA-pohjaista luusementtiä että UHMWPE:a [18], [19]. Gil ym. [19] ovat verranneet tutkimuksessaan PMMA-pohjaisesta luusementistä ja UHMWPE:sta valmistettujen spacerien ominaisuuksia. UHMWPE:stä (GUR® 1020) on valmistettu säärikomponentteja, jotka sisältävät 8 painoprosenttia tai 10 painoprosenttia gentamysiinisulfaattia. Säärikomponentin parina toimivan reisikomponentin materiaalina on käytetty kobolttikromia. Reisikomponentit on varustettu 3D-painetulla polymeerisisäkkeellä, joka simuloi ei-niveltävien pintojen peittämistä luusementillä. Lisäksi kontrollinäytteeksi on valmistettu valmistajan ohjeiden mukaan Palacos® R+G -luusementti, joka sisältää 1,4 painoprosenttia gentamysiinisulfaattia.

Changin ym. [18] tutkimuksessa spaceriin kuuluu reisikomponentti, säärikomponentti ja ydinnaula (the canal rod), (kuva 3).



**Kuva 3.** Polyeteeni-pohjainen spacer: reisi- ja säärikomponentti sekä ydinnaula [18].

Reisi- ja säärikomponentit on valmistettu lääketieteellisestä bioyhteensopivasta UHMWPE:sta. Komponenteissa on komponentin koon mukaan 7,5 mm–9,0 mm kokoisia reikiä, jotka on täytetty luusementillä. Spacer on suunniteltu skaffoldimaisilla ominaisuuksilla, joissa komponentteihin on valmistettu sylinterimäiset ulokkeet. Skaffoldimaiset rakenteet helpottavat sementin kerrostumista antibiootteja vapauttavilla ominaisuuksilla. Antibioottia vapauttavana luusementtinä on käytetty myös tässä tutkimuksessa Palacos® R+G -luusementtiä (0,5 g gentamysiinia / 40 g) ja verrokkina antibiootitonta Simplex P -luusementtiä. Ydinnaula on valmistettu titaaniseoksesta intramedullaarista infektion hallintaa varten. Ydinnaula on esitelty vain sen toiminnan ja ominaisuuksien vuoksi, eikä se ole mukana prekliinisissä validointitesteissä.

Pelkän UHMWPE:n ominaisuuksia on arvioitu Leikkalan ym. [22] tutkimuksessa, jossa käytetty UHMWPE on kaupallinen tuote GUR® 1020. Tässä tutkimuksessa UHMWPE:n

kyllästämiseen on käytetty useita antibiootteja: gentamysiinia, vankomysiinia, tobramysiinia, levofloksasiinia, siprofloksasiinia, kolistiinia, rifampisiinia ja linetsolidia.

## 4.2 Antibakteeriset ominaisuudet

Antibioottia vapauttavien spacereiden antibakteerisia ominaisuuksia on arvioitu viidessä tutkimuksessa [16], [18], [19], [21], [22]. Antibakteerisia ominaisuuksia on tutkittu PMMA-pohjaisissa luusementeissä [16], [18], [21], UHMWPE-spacereissa [22], UHMWPE:a ja koboltti-kromia sisältävissä spacereissa [19].

Bitsch ym. [16] ja Chang ym. [18] ovat tutkineet antibioottien aktiivisuuden kestoa eri patogeenejä vastaan. Bitsch ym. [16] ovat havainneet tutkimuksessaan, että luusementtinäytteet vapauttavat antibiootteja jopa 50 päivän ajan vankomysiinia lukuun ottamatta. Kaikkien käytettyjen antibioottisten aineiden eluoituminen on lisääntynyt odotetusti antibioottien lisääntyessä Copal® spacem -luusementtinäytteissä. Luusementtinäytteiden antibakteerista aktiivisuutta on osoitettu 2, 4 tai 6 g ofloksasiinin, klindamysiinin tai gentamysiinin lisäämisen jälkeen *Bacillus subtilis* -bakteerin ollessa indikaattorikantana 50 päivän ajan. Copal® spacem -luusementtiä sisältävät näytteet, joihin on lisätty 2 g vankomysiiniä, ovat osoittaneet kuitenkin antibakteerista aktiivista eluutiota vain 20 päivän ajan ja lisättäessä 4 g vankomysiiniä 43 päivän ajan. 6 g vankomysiini-lisäyksen jälkeen on havaittu aktiivisuutta indikaattorikantaa vastaan 50 päivän ajan.

Chang ym. [18] ovat tutkineet gentamysiinia vapauttavan luusementtinäytteen antibakteerista aktiivisuutta verraten kontrollinäytteeseen. Patogeeneinä on käytetty metisilliiniherkkää *Staphylococcus aureus* eli MSSA:ta, metisilliiniresistenttiä *Staphylococcus aureus* eli MRSA:ta, koagulaasinegatiivisia stafylokokkeja eli CoNS-bakteereja ja *Pseudomonas aeruginosa*- ja *Escherichia coli* -bakteereja. Näytteet ovat suoriutuneet hyvin MSSA:n ja *P. aeruginosa* estämisessä 30 päivän testausjakson ajan. Antibioottiaktiivisuus on kestänyt 24 päivää *E. coli* -näytteissä ja 3 päivää MRSA-näytteissä. CoNS-näytteiden tehokas bakteerien esto on kestänyt vain yhden päivän.

Lekkalan ym. [22] tutkimuksessa kaikki testatut antibiootit (gentamysiini, vankomysiini, tobramysiini, levofloksasiini, siprofloksasiini, rifampisiini ja linetsolidi) ovat osoittaneet bakterisidistä aktiivisuutta *Staphylococcus aureus* -bakteeria vastaan ja joko bakterisidistä tai bakteriostaattista aktiivisuutta *Staphylococcus epidermidis* vastaan. *S. aureus* hävittämisessä vain rifampisiini on osoittanut tehokkuutta ennen päivää 2 ja kaikki muut antibiootit ovat olleet tehokkaita ennen päivää 3. *S. epidermidis* vastaan gentamysiini ja levofloksasiini ovat kyenneet vain estämään bakteerin kasvua, kun taas kaikki muut antibiootit ovat hävittäneet *S. epidermidis* 4. päivänä. Kolistiinia

vapauttava UHMWPE ei sisällynyt tähän määrittämiseen, koska sillä ei odoteta olevan aktiivisuutta stafylokokkeja vastaan. Materiaaleihin lisättyjen antibioottien aktiivisuutta on esitetty taulukossa 2.

<i>Taulukko 2. Materiaaleihin lisättyjen antibioottien aktiivisuus</i>		
Materiaali	Antibiootti	Patogeeni / antibioottiaktiivisuus
[16] PMMA	Ofloksasiini, klindamysiini, gentamysiini, vankomysiini	B. subtilis: Ofloksasiini, klindamysiini tai gentamysiini 2, 4 tai 6 g: 50 päivää Vankomysiini 2 g: 20 päivää, 4 g: 43 päivää, 6 g: 50 päivää
[18] PMMA	Gentamysiini	MSSA: 30 päivää (koko testausjakso) P. aeruginosa: 30 päivää E. coli: 24 päivää MRSA: 3 päivää CoNS: 1 päivä
[19] UHMWPE, koboltti-kromi	Gentamysiini	MSSA: UHMWPE-säärikomponentti estänyt myös kobolttikromia sisältävän reisikomponentin kolonisaation
[21] PMMA	Rifampisiini	P. aeruginosa: 100 mg:n rifampiisiini-PMMA-näytteissä vähemmän bakteereja, kun inkubaatioaika pitenee
[22] UHMWPE	Gentamysiini, vankomysiini, tobramysiini, levofloksasiini, siprofloksasiini, rifampisiini, linetsolidi	S. aureus: Rifampisiini bakterisidinen 2 päivässä Muut antibiootit bakterisidisiä 3 päivässä S. epidermis: Gentamysiini ja levofloksasiini bakteriostaattisia Muut antibiootit bakterisidisiä 4. päivänä

Laperchen ym. [21] ja Gilin ym. [19] tuloksissa on havaittu keinoja biofilmin muodostumisen ja kasvun ehkäisemiseksi. Laperche ym. [21] ovat määrittäneet tutkimuksessaan antibioottipotentiaalin P. aeruginosan biofilmin kasvun estämiseksi 100 mg:lla rifampiisiini-PMMA:ta ja ovat verranneet tätä PMMA-kontrollinäytteeseen. Näytteitä on inkuboitu joko 6, 12 tai 24 tuntia ja niiden konfokaalinen kuvantaminen on osoittanut, että 100 mg:n rifampiisiini-PMMA-näytteissä on vähemmän bakteereja, kun inkubaatioaika on pidentynyt. PMMA:ssa, jossa on 100 mg rifampisiinia, on ollut merkittävästi vähemmän bakteereja kuin kontrollinäytteessä 12 ja 24 tunnin jälkeen. Kuuden tunnin kohdalla näytteet ovat olleet tilastollisesti samat, ja kontrollin keskimääräinen bakteeripeitto prosentti on ollut 0,64 %, kun taas 100 mg:n rifampisiini-PMMA:n keskimääräinen peittävyys on ollut 0,63 %.

Gilin ym. [19] tulokset ovat osoittaneet, että gentamysiinia vapauttavat UHMWPE:n säärikomponentit eivät ainoastaan hävitä planktonista *Staphylococcus aureus*ta, vaan myös estävät sekä säärikomponenttien että kobolttikromia sisältävien reisikomponenttien kolonisaation. Näin ollen 8 % UHMWPE/GS säärikomponentti on hävittänyt planktonisen metisilliiniherkän *Staphylococcus aureus*ksen eli MSSA:n ja estänyt myös reisiluun komponentin kolonisaation. UHMWPE/GS-komponentti, jota on esieluoitu kaksi viikkoa, ei myöskään osoittanut merkkejä kiinnittyneistä tai planktonisista bakteereista. Sitä vastoin antibioottia sisältämättömät UHMWPE-säärikomponentit ovat mahdollistaneet planktonisten bakteerien lisääntymisen ja myöhemmän sekä reisi- että säärikomponentin kolonisaation. Kiinnittyneet bakteerit, jotka on kerätty sekä reisikomponenteista että antibiootittomista UHMWPE-säärikomponenteista, ovat tuottaneet huomattavaa proliferaatiota eli solujen lisääntymistä 24 tunnin kuluttua.

### 4.3 Mekaaniset ominaisuudet ja niiden testaus

#### 4.3.1 Kuluminen

Kulumista voi tapahtua minkä tahansa kahden nivelpinnan, kuten tekonivelten, välillä. Pinnan kovuus voidaan määrittellä pinnan kestävyudeksi muodonmuutosta vastaan. [23, s. 41] Spacer-materiaalien kulumista on tutkittu neljässä tutkimuksessa [16], [17], [18], [19]. Testattavana on PMMA-pohjaisia spacereita [16], [17] ja spacereita, joissa on käytetty sekä UHMWPE:a että PMMA-pohjaista luusementtiä [18], [19]. Kulumista on testattu polven simulaattorilaitteilla määrättyissä sykleissä tietyllä taajuudella. Testiparametreina on koukistuskulma (FE), anteorinen/posteorinen voima (AP), sisäinen/ulkoinen vääntömomentti (IE), aksiaalinen voima (AX) ja testauslämpötila (T). Parametreissa on pientä vaihtelevuutta tutkimusten välillä, (taulukko 3).

*Taulukko 3. Kulumistestit: testiparametrit ja sykli/taajuus*

	Testiparametrit	Sykli/taajuus
[16]	FE: 0°–58°, AP: –265–110 N, IE: –1–6 Nm AX: max 1300 N, T: 37 °C	240 000/ 1 Hz
[17]	FE: 0°–48°, AP ja IE: vapaa mukautuminen kuormaan, AX: 168 N–1400N, T: 37° ± 2 °C	500 000/ 0,7 Hz
[18]	FE: 0°–58°, AP: –265 N–110 N, IE: –1–6 Nm AX: 84 N–1300 N, T: 37 ± 2 °C	500 000/ 1 Hz
[19]	FE, AP, IE, AX: ei mainintaa, T: 37 °C	2 000 000/ 1 Hz

PMMA-pohjaisista luusementeistä tehdyissä tutkimuksissa näytteissä ei ole havaittu halkeamia tai vaurioita kulumistestien lopussa [16], [17]. Bitschin ym. [16] kulumisanalyysi on suoritettu kolmena rinnakkaisena 240 000 syklinä 1 Hz:n taajuudella. Tutkimuksessa on tutkittu neljää sementtinäytettä: Copal® spacem, Copal® spacem + 2 g gentamysiini, Palacos® R ja SmartSet® GHV. Eniten hankausta on havaittu Palacos® R-näytteessä (kuluma-alue reisikomponentissa:  $1140,3 \text{ mm}^2$  ja säärikomponentissa:  $831,0 \text{ mm}^2$ ) ja vähiten Copal® spacem + 2 g gentamysiini -näytteessä (reisikomponentissa:  $614,0 \text{ mm}^2$  ja säärikomponentissa:  $408,7 \text{ mm}^2$ ). Copal® spacemissä (reisikomponentissa:  $762,3 \text{ mm}^2$  ja säärikomponentissa:  $532,7 \text{ mm}^2$ ) ja SmartSet® GHV:ssa (reisikomponentissa:  $723,0 \text{ mm}^2$  ja säärikomponentissa:  $622,3 \text{ mm}^2$ ) hankausta on havaittu näiden väliltä.

Affatato ym. [17] kulumistesti on toteutettu kolmelle reisi- ja säärikomponentille  $5 \times 10^5$  syklinä 0,7 Hz taajuudella, joka vastaisi todellisuudessa yli vuotta potilaskäytössä. Testauksen aikana  $100 \times 10^3$  syklin välein gravimetrinen kuluminen on arvioitu kaikissa reisi- ja säärikomponenteissa. Linjaukset ja kuormituskomponentit on määritelty modifioidun ISO 14243 osien 2,3 mukaisesti. ISO-standardia 14243 on käytetty referenssinä aaltomuodoille, kun taas kinematiikkaa on muutettu kansainvälisen kirjallisuuden mukaan. Reisikomponentit ovat osoittaneet lineaarista massahäviötä testin sisäisten arviointijaksojen aikana, mikä on johtanut kumulatiiviseen keskimääräiseen massahäviöön  $122,8 \pm 7,6 \text{ mg}$ . Säärikomponentit ovat osoittaneet lineaarista painohäviötä testin sisäisten arviointijaksojen aikana, mikä on johtanut kumulatiiviseen keskimääräiseen massahäviöön  $101,6 \pm 11,1 \text{ mg}$ . Kuluma-alueet ovat samanlaisia kolmessa näytteessä: reisikomponenteilla  $533 \text{ mm}^2$  ja säärikomponenteilla  $432 \text{ mm}^2$ . Kuluma-alueet on mitattu suorakaiteen muotoisina alueina.

UHMWPE:n on havaittu olevan kulumisominaisuuksiltaan parempi kuin PMMA-pohjaisien luusementtien. Changin ym. [18] tutkimuksessa kulumistesti on toteutettu ISO 14243-1 -standardin mukaan kuudelle näyteparille  $5 \times 10^5$  syklinä 1 Hz taajuudella. Kulumistestin mukaan UHMWPE:n massan menetys on selvästi pienempi kuin kaupallisten PMMA-pohjaisien luusementtien. UHMWPE:n kulumisaste eli kuivamassan menetys keskimäärin viidessä reisikomponentissa on  $34,34 \pm 14,25 \text{ mg}$  ja viidessä säärikomponentissa  $18,78 \pm 14,46 \text{ mg}$ . Kulumistestien tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Kuluminen

Materiaalit	Kuluminen
[16] PMMA	Palacos® R: reisikomponentti: 1140,3 mm <sup>2</sup> ja säärikomponentti: 831,0 mm <sup>2</sup> Copal® spacem: reisikomponentti: 762,3 mm <sup>2</sup> ja säärikomponentti: 532,7 mm <sup>2</sup> SmartSet® GHV:ssa: reisikomponentti: 723,0 mm <sup>2</sup> ja säärikomponentti: 622,3 mm <sup>2</sup> Copal® spacem + 2 g gentamysiini: reisikomponentti: 614,0 mm <sup>2</sup> ja säärikomponentti: 408,7 mm <sup>2</sup>
[17] PMMA	Massahäviö reisikomponenteissa 122,8 ± 7,6 mg ja säärikomponenteissa 101,6 ± 11,1 mg. Kuluma-alueet reisikomponenteissa 533 mm <sup>2</sup> ja säärikomponenteissa 432 mm <sup>2</sup>
[18] UHMWPE	Massahäviö reisikomponenteissa 34,34 ± 14,25 mg ja säärikomponenteissa 18,78 ± 14,46 mg
[19] UHMWPE	8% UHMWPE/GS ja CoCr 50,5 mg/MC
CoCr	Antibiootiton UHMWPE ja CoCr 33,0 mg/MC
PMMA	Luusementti 1002,8 mg/MC

Gil ym. [19] ovat muista poiketen testanneet kulumisnopeutta ISO 14243-3:2014 -standardin mukaisesti ja 2 000 000 syklinä 1 Hz taajuudella. Koboltti-kromi-levyjä vasten niveltuvien UHMWPE/GS-nastojen kulumisnopeus ei ole muuttunut merkittävästi lääkekuormituksen lisääntyessä ja on samansuuntainen kuin UHMWPE:n kulumisnopeus ilman antibioottia. Polvisimulaattoritesti on osoittanut, että UHMWPE/GS:llä (50,5 mg/MC) on huomattavasti korkeampi kulumiskestävyys verrattuna gentamysiinilla täytetylle luusementille (1002,8 mg/MC): ensimmäisen kulumisnopeus on noin 20 kertaa pienempi kuin jälkimmäisen. Mg/MC tarkoittaa massahäviötä milligrammoissa miljoonaa sykliä kohden.

### 4.3.2 Väsyminen

Tekonivelet kärsivät tyypillisesti väsymiskuormituksesta potilaan kävellessä [23, s. 40]. Spacer-materiaalien väsymistä on testattu tutkimuksissa, joissa materiaaleina on käytetty PMMA-pohjaisia luusementtejä [16] ja sekä UHMWPE:a että PMMA-pohjaisia luusementtejä [18]. Bitschin ym. [16] luusementteistä Copal® spacem (16.3 MPa) ja Palacos® R (16.6 MPa) ovat väsymyslujuudeltaan samaa luokkaa. Spacerilla, johon on lisätty antibioottia, eli Copal® spacem + 2 g gentamysiinilla (14.3 MPa) on alhaisin ja SmartSet® GHV:lla (19.6 MPa) korkein väsymislujuus. Väsymistestien tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Väsyminen

Materiaalit	Väsyminen
[16] PMMA	Copal® spacem + 2 g gentamysiini: 14.3 MPa / $10^7$ syklistä Copal® spacem: 16.3 MPa Palacos® R: 16.6 MPa SmartSet® GHV: 19.6 MPa
[18] UHMWPE PMMA	Ei näkyviä murtumia $5 \times 10^5$ väsymiskuormitus syklin jälkeen. Materiaalin maksimaalinen siirtymä pysyi vakaana ilman äkkinäisiä arvojen nousuja tai laskuja. Yhdessä näytteessä havaittiin PMMA-pohjaisen luusementin alueella pieniä halkeamia, mutta polyeteenin alueella ei muodonmuutosta.

Chang ym. [18] ovat toteuttaneet väsymistestin säärikomponentille ASTM F1800 -ohjeen mukaan. Syklinen kuormitus on 45–450 N ja testi on toteutettu  $5 \times 10^5$  syklinä 5 Hz:n taajuudella. Näkyviä murtumia ei ole havaittu säärikomponentissa  $5 \times 10^5$  väsymiskuormitus syklin jälkeen. Materiaalin maksimaalinen siirtymä on pysynyt vakaana ilman äkkinäisiä arvojen nousuja tai laskuja. Yhdessä näytteessä on havaittu PMMA-pohjaisen luusementin alueella pieniä halkeamia, mutta UHMWPE:n alueella ei ole havaittu muodonmuutosta.

### 4.3.3 Taivutuslujuus

Spacer-materiaalien taipumislujuuksia on tutkittu kahdessa tutkimuksessa [16], [20]. Taivutustesti suoritetaan tyypillisesti kolmi- tai nelipistetaivutustestinä. Kolmipistetaivutuksessa palkkia tuetaan yhdellä tuella kummassakin päässä ja kuormitetaan yhdellä kuormalla keskeltä. Nelipistetaivutuksessa palkkia tuetaan yhdellä tuella kummassakin päässä, mutta sitä kuormittaa symmetrisesti kaksi yhtä suurta kuormaa. Taivutuslujuudella tarkoitetaan taivutusrasituksen enimmäismäärää, jonka näyte kestää ennen murtumista. [23, s. 39] Yksikköä pascal käytetään lujuuksien ilmaisemiseen ja sitä käytetään useimmiten suuruusluokassa MPa eli N/mm<sup>2</sup>.

Tutkimuksissa on ollut testattavana ainoastaan PMMA-pohjaisesta luusementistä valmistettuja näytteitä. Tulosten mukaan taivutuslujuus heikkenee antibiootin lisäämisen myötä. Bitsch ym. [16] ovat määrittäneet tutkimuksessaan luusementinäytteiden taivutuslujuudet ja taivutuskertoimet (flexural modulus). Tutkimuksessa on muovattu suora-kaiteen muotoiset kappaleet (75 x 10 x 3,3 mm) (Copal® spacem, Copal® spacem + 2 g gentamysiini, Palacos® R ja SmartSet® GHV) ilman tyhjiösekoitusta huoneenlämpötilassa. Näytteet on analysoitu, kun ne on altistettu ilmalle 24 tunnin ajan  $23 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$ :ssa yleisessä testauskoneessa Z010® standardin ISO 5833 mukaisesti. Näytteet on säilytetty tämän jälkeen 50 vuorokautta 37°C vedessä. 24 tunnin ilmalle altistuksen jälkeen

Copal® spacem + 2 g gentamysiinillä on pienin (58,4 MPa) ja Palacos® R:llä suurin (65,8 MPa) taivutuslujuus. Copal® spacemin taivutuslujuus on 60,9 MPa ja SmartSet® GHV:n 61,1 MPa. 37 °C:n vedessä varastoinnin jälkeen Copal® spacem + 2 g gentamysiini saavuttaa taivutuslujuuden vähimmäisvaatimukset 30 päivän ajan, kun taas Copal® spacem, Palacos® R ja SmartSet® GHV säilyttävät taivutuslujuusarvot yli 50 MPa koko 50 päivän varastointijakson ajan. Spacer-sementti Copal® spacem:illa (2989 MPa) on merkittävästi korkeampi taivutuskerroin kuin Palacos® R:lla (2586 MPa) 24 tunnin ilmalle altistuksen jälkeen. Copal® spacem + 2 g gentamysiinilla (3033 MPa) on merkitsevästi suurempi taivutuskerroin verrattuna Palacos® R:ään ja SmartSet® GHV:hen (2783 MPa). Kaikki sementtinäytteet täyttävät taivutuskertoimen ISO-vaatimukset 50 päivän vedessä olon jälkeen. Taivutustestien tulokset on esitetty taulukossa 6.

*Taulukko 6. Taivutuslujuus*

Materiaalit	Taivutuslujuus
[16] PMMA	Taivutuslujuus 24h jälkeen: Copal® spacem + 2 g gentamysiini 58,4 MPa Copal® spacem 60,9 MPa SmartSet® GHV 61,1 MPa Palacos® R 65,8 MPa Taivutuskerroin 24h jälkeen: Copal® spacem + 2 g gentamysiini 3033 MPa Copal® spacem 2989 MPa SmartSet® GHV 2783 MPa Palacos® R 2586 MPa
[20] PMMA	24h jälkeen: Copal® spacem (2 g vankomysiinia): $42,2 \pm 4,2$ MPa; Copal® spacem (4 g vankomysiinia): $40,8 \pm 1,7$ MPa Copal® G+V (2 g): $57,6 \pm 1,2$ MPa; Copal® G+V (4 g): $50,4 \pm 4,4$ MPa Palacos® R+G (2 g): $49,5 \pm 3$ MPa; Palacos® R+G (4 g): $46,6 \pm 3,4$ MPa 6 viikon jälkeen: Copal® spacem (2 g): $38 \pm 1,7$ MPa; Copal® spacem (4 g): $31,4 \pm 3,3$ MPa Copal® G+V (2 g): $46,5 \pm 2$ MPa Copal® G+V (4 g): $36,1 \pm 3,7$ MPa Palacos® R+G (2 g): $43,4 \pm 2,3$ MPa; Palacos® R+G (4 g): $39,4 \pm 1,6$ MPa

Lunz ym. [20] ovat määrittäneet taivutuslujuuden nelipistetäivutustestillä ISO 5833:2002- ja ISO 16402:2008 -standardien mukaisesti kahdessa eri aikapisteessä:  $24 \pm 2$  h näytteen valmistelusta ja kuuden viikon PBS:ssä inkuboinnin jälkeen, mikä vastaa kuutta viikkoa in vivo. Jokainen näyte on säilytetty erikseen 37 °C:ssa 40 ml:ssa fosfaattipuskuroitua suolaliuosta (PBS), jonka pH on 7,4. Suorakaiteen muotoiset näytteet ( $75 \pm 0,2$

mm x 10 ± 0,2 mm x 3,3 ± 0,2 mm) ovat olleet testausolosuhteissa kuivia ja testaus on suoritettu huoneenlämpötilassa 23 ± 1 °C. Keskikuormituspisteisiin kohdistuvaa voimaa on lisätty nollasta näytteen rikkoutumiseen asti. Tässä tutkimuksessa on käytetty kuutta erilaista kaksoisantibiootilla täytettyä luusementti-näytettä kolmesta eri luusementistä (Copal® spacem, Copal® G+V, Palacos® R+G) kahdella eri antibioottisuhteella (matalan pitoisuuden ryhmä: 0,5 g gentamysiiniä ja 2 g vankomysiiniä; korkean pitoisuuden ryhmä: 0,5 g gentamysiiniä ja 4 g vankomysiiniä).

Lunz ym. [20] ovat havainneet, että taivutuslujuus heikkenee pidemmän inkubaatioajan aikana ja mikään näytteistä ei täytä vähimmäisvaatimusta 50 MPa kuuden viikon jälkeen. Lisäksi tulokset ovat vahvistaneet, että antibioottijauheen manuaalinen lisääminen mihin tahansa PMMA-luusementtiin heikentää sen mekaanista lujuutta, koska kaikki valmisteet alhaisen pitoisuuden ryhmästä (2 g vankomysiiniä) ovat mekaanisesti lujempia verrattuna vastaaviin korkean pitoisuuden ryhmiin (4 g vankomysiiniä).

#### 4.3.4 Murtolujuus ja murtovenymä

Spacer-materiaalien murtolujuutta (ultimate tensile strength UTS) on testattu tutkimuksessa, jossa koko spacerin materiaalina on käytetty UHMWPE:a [22] sekä tutkimuksessa, jossa on tutkittu sekä UHMWPE:n että PMMA-pohjaisen luusementin ominaisuuksia [19]. Tutkimusten mukaan sekä PMMA:n että UHMWPE:n murtolujuus heikkenee antibioottiannosta lisätessä. Murtolujuudella tarkoitetaan suurinta jännitystä, jonka materiaali voi kestää ennen murtumista, kun sitä venytetään tai vedetään [23, ss. 37–38]. Vetotestissä voidaan tutkia myös materiaalin venymisominaisuutta määrittämällä murtovenymä (elongation at break EAB), joka on kappaleen suhteellinen venymä pituutensa nähden ennen katkeamista [24].

Lekkalan ym. [22] tutkimuksen mukaan 7 % antibioottipitoisuus johtaa 29–43 % laskuun murtolujuudessa ja 24–29 % laskuun murtovenymässä verrattuna antibiootittomaan UHMWPE:hen. Useimmilla antibiooteilla kyllästetyillä UHMWPE:illa, lukuun ottamatta kolistiinilla kyllästettyä, murtolujuus on yhtä suuri tai suurempi kuin 30 MPa. Kaikissa yhdistelmissä murtovenymä on yli 300 %. Tulokset on esitetty taulukossa 7.

*Taulukko 7. Murtolujuus ja murtovenymä*

Materiaalit	Murtolujuus (UTS) MPa	Murtovenymä (EAB) %
[19] UHMWPE	8 % UHMWPE/GS 31.3	8 % UHMWPE/GS 397
PMMA	10 % UHMWPE/GS 28.1	10 % UHMWPE/GS 375
	Palacos R + G 47.2	Palacos R + G 2,1
[22] UHMWPE	Antibiootiton UHMWPE 50,8 ± 2,5	Antibiootiton UHMWPE 448 ± 34
	7 % antibioottipitoinen:	7 % antibioottipitoinen:
	Gentamysiini 30,6 ± 1,2	Gentamysiini 340 ± 19
	Vankomysiini 29,8 ± 0,6	Vankomysiini 337 ± 12
	Tobramysiini 31,0 ± 0,7	Tobramysiini 343 ± 22
	Levofloksasiini 34,3 ± 1,3	Levofloksasiini 337 ± 11
	Siprofloksasiini 32,2 ± 0,6	Siprofloksasiini 324 ± 14
	Kolistiini 28,3 ± 0,6	Kolistiini 318 ± 24
	Rifampisiini 31,6 ± 0,3	Rifampisiini 319 ± 12
	Linetsolidi 35,7 ± 0,7	Linetsolidi 320 ± 23

Gilin ym. [19] tutkimuksessa murtovenymä ja murtolujuus on mitattu standardin ASTM D638-14,24 mukaisesti. Antibioottiannoksesta riippuvaa heikkenemistä on havaittu UHMWPE/GS-näytteissä murtovenymässä ja murtolujuudessa. Gentamysiinilla kyllästetyn luusementin murtovenymä on huomattavasti pienempää suuruusluokkaa kuin UHMWPE/GS:n. Gentamysiiniä sisältävän luusementin murtolujuus on puolestaan korkeampi kuin UHMWPE/GS:n.

#### 4.3.5 Puristuslujuus

PMMA-pohjaisten luusementtien puristuslujuutta on testattu kahdessa tutkimuksessa ja puristuslujuuden on havaittu heikkenevän antibioottiannoksen lisääntyessä [16], [21]. Puristuslujuudella tarkoitetaan kappaleen kykyä vastustaa voimaa, joka puristaa kappaletta kasaan ja pyrkii saamaan kappaleen antamaan periksi [23, ss. 37–38].

Bitsch ym. [16] ovat suorittaneet puristuslujuuden testauksen ISO 5833 -standardin mukaisesti ja näytteet on säilytetty 24 tunnin ilmalle altistuksen jälkeen 37 °C:ssa vedessä 50 vuorokautta. 24 tunnin ilmalle altistuksen jälkeen Copal® spacem + 2 g gentamysiinin (87,2 MPa) on havaittu olevan puristuslujuudelta heikoin verrattuna SmartSet® GHV:n (87,5 MPa), Copal® spacem:n (89,6 MPa) ja Palacos® R:n (90,8 MPa) mitattuihin puristuslujuuden arvoihin. Kaikilla testatuilla sementeillä puristuslujuudet täyttävät ISO-standardin mukaiset vähimmäisvaatimukset myös 50 vuorokauden säilytyksen jälkeen.

Laperchen ym. [21] tutkimuksessa testattavat antibioottisementtinäytteet on tehty lisäämällä joko 0 (kontrolli), 30, 50, 100, 150 tai 200 mg rifampisiinia tavalliseen 40 g:n Smart-Set HV Bone Cement -pussiin. Sementti on asetettu standardoituihin 6 mm × 12 mm:n sylinterimuotteihin. Jokaisesta pitoisuudesta on testattu viisi näytettä, mutta tässä tuloksissa esitellään vain näiden keskiarvot (ka). Mekaanisen lujuuden määrittämiseen on käytetty standardijulkaisua ASTM F2118-14. Puristuskestien tulokset on esitetty taulukossa 8.

*Taulukko 8. Puristuslujuus*

Materiaalit	Puristuslujuus
[16] PMMA	Copal® spacem + gentamysiini 87,2 (84,9–88,5) MPa SmartSet® GHV 87,5 (85,5–89,4) MPa Copal® spacem 89,6 (85,9–92,5) MPa Palacos® R 90,8 (89,1–92,1) MPa
[21] PMMA	Rifampisiinia 0 mg: ka 79,45±7,97 MPa 30 mg: ka 73,63 ± 2,27 MPa 50 mg: ka 72,30 ± 6,26 MPa 100 mg: ka 68,74 ± 4,62 MPa 150 mg: ka 53,72 ± 12,68 MPa 200 mg: ka 45,25 ±10,55 MPa

Tutkimuksissa on havaittu, että puristuslujuus heikkenee antibioottiannoksen lisääntyessä. PMMA rifampisiinipitoisuuksilla 30 ja 50 mg keskimääräiset puristuslujuudet ovat 73,63 ja 72,30 MPa, mitkä ovat samansuuntaisia kuin 0-mg rifampisiinilla (79,45 MPa). Rifampisiinipitoisuuksilla 100, 150 ja 200 mg on kaikilla merkitsevästi pienempi keskimääräinen puristuslujuus verrattuna kontrolliin. Konsentraatioilla 0, 30 ja 50 mg keskimääräinen puristuslujuus saavuttaa ISO 5833 -standardin 70 MPa:n rajan PMMA:n riittävälle mekaaniselle lujuudelle. 100-, 150- ja 200 mg pitoisuuksilla keskimääräiset puristuslujuusarvot ovat 68,74, 53,72 ja 45,25 MPa, jotka ovat tämän 70 MPa:n rajan alapuolella.

## 5. POHDINTA

Poly(metyylimetakrylaatti)- eli PMMA-pohjainen luusementti ja ultrasuurimolekyylinen polyeteeni (UHMWPE) ovat yleisesti käytettyjä polymeerejä tekonivelkirurgiassa. PMMA-pohjaisia luusementtejä käytetään komponenttien kiinnitykseen, kun taas UHMWPE:tä käytetään laajasti tekonivelten niveltävissä liukupinnoissa. [18], [25] UHMWPE on polymeeri, jolla on erinomaiset fysikaaliset ja mekaaniset ominaisuudet. Materiaalin merkittävimpiä ominaisuuksia ovat sen kemiallisen inerttiys, voitelevuus, iskunkestävyys ja kulutuskestävyys. [26, s. 1]

Turvallisuus on ensiarvoisen tärkeää ortopedisissä implanteissa. UHMWPE-spacereilla on havaittu parempia mekaanisia ominaisuuksia verrattuna tavanomaisiin PMMA-pohjaisiin spacereihin. UHMWPE:n materiaaliominaisuudet tukevat tulosten mukaan ihanteellista kulumisenestokykyä ja väsymisturvallisuutta. Tutkimuksissa kulumistestit ovat osoittaneet UHMWPE:n ylivoimaisuuden verrattuna PMMA-pohjaisiin luusementteihin, joten spacerit kuluvat potilaskäytössä käytössä vähemmän [18], [19]. Vetotestissä arvioitu murtovenymä on myös huomattavasti suurempi UHMWPE:lla kuin PMMA-pohjaisella luusementillä, jolloin se on paremmin muokattavissa [19]. Tutkimusten mukaan eri PMMA-pohjaisia luusementtejä testatessa kulumista on tapahtunut vähiten Copal® spacem -luusementissä ja erityisesti spacerissa, johon on lisätty 2 g gentamysiinia. Löydös johtuu sementtiin lisätystä pehmeästä kalsiumkarbonaatista, joka hankautuu selvästi vähemmän liukupinnoilla verrattuna zirkoniumoksidia sisältäviin sementteihin. [16]

Changin ym. [18] tutkimuksessa on selvitetty UHMWPE:aa ja PMMA -pohjaista luusementtiä yhdistelevän spacerin ominaisuuksia. Antibiootilla kyllästetty PMMA-pohjainen luusementti on tehokas tekonivelinfektion hoidossa ja yhdistettynä UHMWPE:n erinomaisiin mekaanisiin ominaisuuksiin tarjoaa hyvän vaihtoehdon perinteiselle PMMA-pohjaiselle spacerille. Gilin ym. [19] tutkimuksessa UHMWPE- ja kobolttikromi-komponenttien yhdistelmä on myös osoitettu sekä mekaanisilta että antibakteerisilta ominaisuuksiltaan PMMA-pohjaista spaceria paremmaksi. Kobolttikromiseokset ovat lujia ja kestävät hyvin kulumista [27, ss. 71–78], jolloin ne ovat mekaanisilta ominaisuuksiltaan erinomaisia käytettäviksi myös väliaikaisiin tekoniveliin. Parempien mekaanisten ominaisuuksien perusteella UHMWPE-spacereilla on potentiaalia vähentää merkittävästi nykyisin käytettyihin PMMA-pohjaisiin spacereihin liittyviä komplikaatioita ja parantaa potilaiden elämänlaatua. Kestävämpien materiaalien hyödyntäminen on tärkeää, jotta niveltä voi kuormittaa kävellessä ja kuntoutuminen nopeutuu.

Toisaalta PMMA-pohjaisiin sementteihin lisättyjen antibioottien on todettu heikentävän spacerin mekaanisia ominaisuuksia [4, s. 41]. Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa korkeampien antibioottipitoisuuksien on havaittu heikentävän sekä PMMA-luusementtien että UHMWPE:n mekaanista lujuutta ja spacerit ovat näin ollen alttiimpia murtumille. Murtolujuus heikkenee antibioottiannosten kasvaessa sekä PMMA-pohjaisilla luusementeillä että UHMWPE:lla [19], [22]. Taivutuslujuuden ja puristuslujuuden on tutkimuksissa testattu heikkenevän PMMA-pohjaisilla luusementeillä antibioottiannoksen kasvaessa [16], [20], [21]. Gentamysiinin lisääminen Copal® spacem -sementtiin on johtanut myös väsymis- suorituskyvyn heikkenemiseen [16].

Antibioottien tehokkuus on ensiarvoisen tärkeää varhaisessa postoperatiivisessa vaiheessa, jolloin infektion uusiutumisen riski on suurin [19]. Tutkimuksissa on arvioitu näytteiden antibakteerisia ominaisuuksia hyvin eri tavoin, joten tulokset eivät ole suoraan verrattavissa toisiinsa ja näistä yhteenvedon tekeminen on haastavaa. Yleisimmin käytettyjä antibiootteja tekonivelinfektion hoidossa ovat gentamysiini, tobramysiini ja vankomysiini [4, s. 155]. Gilin ym. [19] tutkimuksessa gentamysiinilla kyllästetty UHMWPE ja Changin ym. [18] tutkimuksessa gentamysiinilla kyllästetty PMMA ovat tuottaneet korkean antibakteerisen aktiivisuuden MSSA:ta vastaan. Changin ym. [18] tutkimuksessa luusementtiin lisätty gentamysiiniannos on ollut kuitenkin vähemmän tehokas MRSA:a, CoNS:a ja E. colia vastaan. Bitchin ym. [16] tutkimuksessa vankomysiinin tehokkuus B. subtilista vastaan on jäänyt heikommaksi antibioottipitoisuudesta riippuen verrattuna muihin testattuihin antibiootteihin.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa on tutkittu myös muiden kuin yleisimpien antibioottien aktiivisuutta eri patogeenejä vastaan. Fluorokinolonien, klindamysiinin ja rifampisiinin on aiemmin osoitettu olevan tehokkaita grampositiivisia stafylokokkibiofilmejä vastaan [28], [29]. Laperchen ym. [21] tutkimus osoittaa rifampisiinilla kyllästetyn PMMA:n kyvyn estää merkittävästi myös P. aeruginosan biofilmiä ja tekee siitä erinomaisen ehdokkaan luusementtiin lisättäväksi antibiootiksi. Myös Lekkala ym. [22] ovat osoittaneet laajan antibioottien kirjon tehokkuuden S. aureusta ja S. epidermistä vastaan.

Tutkimuksista voidaan havaita, että yleisimmillä antibiooteilla kyllästetyt kaupalliset luusementit eivät välttämättä ole ihanteellisimpia antibioottivaihtoehtoja infektioiden hallintaan. Tärkeää on optimoida hoito korkean antibakteerisen tehon tarjoamiseksi eri bakteeripatogeenejä vastaan siten, että mekaanisten ominaisuuksien vaatimukset täyttyvät. Lisää tutkimusta tarvittaisiin kattamaan eri antibiootteja. Tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa antibioottien aktiivisuutta on tutkittu vain in vitro, mutta antibioottien aktiivisuutta tulisi tutkia myös infektoituneessa nivelessä. Tutkimuksissa on tutkittu antibioottien tehoa pääosin planktonisiin bakteereihin, mutta myös biofilmin ehkäisemiseksi on

saatu lupaavia tuloksia. Mekaanista lujuutta olisi tarpeen tutkia myös kattavammin yhtä näytettä kohden, sillä yksi testausmenetelmä, veto-, puristus- tai taivutustesti, ei anna kokonaiskuvaa materiaalin lujuudesta.

Systemaattinen kirjallisuushaku on tehty kolmessa alan tietokannassa, jotta kirjallisuuskatsaukseen on saatu sisällytettyä parhaimmat tutkimukset. Hakusanat on pyritty laatimaan siten, etteivät ne rajaa liikaa hakutulosta. Odotetusti kaupallisessa käytössä olevien PMMA-pohjaisten luusementtien ominaisuuksia on tutkittu eniten, mutta myös UHMWPE:n ominaisuuksia on tutkittu osassa tutkimuksista. Kirjallisuuskatsauksessa tutkimusta on tehty eri yliopistoissa maailmanlaajuisesti: Pohjois-Amerikassa, Euroopassa ja Aasiassa. Tämä lisää tutkimustulosten monipuolisuutta. Kirjallisuuskatsauksessa on kuitenkin heikkouksia. Kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen tutkimusten määrä jäi pieneksi. Haku olisi voitu tehdä alun perin vuodesta 2015 asti julkaistuihin tutkimuksiin, jolloin hakutulos olisi ollut laajempi. Tutkimuksissa on testattu samoja mekaanisia ominaisuuksia, mutta tuloksia ei voida verrata suoraan toisiinsa, sillä tutkimuksissa on noudatettu eri testistandardeja.

## 6. YHTEENVETO

Tekonivelinfektio on vaikea tekonivelleikkauksen jälkeinen komplikaatio ja yleisin syy uusintaleikkauksille. Varmimpana tekonivelinfektion hoitokeinona pidetään kaksivaiheista uusintaleikkausta, jossa infektoituneet komponentit poistetaan ja asennetaan väliaikainen tekonivel eli spacer. Antibioottia vapauttavat spacerit ovat tehokkaita tekonivelinfektion hoidossa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mitä materiaaleja ja antibiootteja polven spacereissä käytetään. Lisäksi vertailtiin spacer-materiaalien antibakteerisiä ja mekaanisia ominaisuuksia.

Pääosa tutkimuksista on keskittynyt kaupallisiin PMMA-pohjaisiin luusementteihin, kun taas uudempana materiaalivaihtoehtona on testattu UHMWPE:n ominaisuuksia. UHMWPE-spacerit ovat osoittaneet ihanteellista kulumisenestokykyä ja väsymisturvallisuutta verrattuna tavanomaisiin PMMA-pohjaisiin spacereihin. UHMWPE on myös venyvämpää kuin PMMA-pohjainen luusementti.

Gentamysiini ja vankomysiini ovat käytetyimpiä antibiootteja, mutta myös tobramysiinin, levofloksasiinin, siprofloksasiinin, ofloksasiinin, rifampisiinin, kolistiinin, linetsolidin ja klindamysiinin ominaisuuksia on tutkittu. Antibioottien antibakteeriset ominaisuudet vaihtelevat eri bakteeripatogeenien ja antibioottipitoisuuksien mukaan.

Korkeampien antibioottipitoisuuksien on havaittu heikentävän sekä PMMA-luusementtien että UHMWPE:n mekaanista lujuutta. Murtolujuus heikkenee antibioottiannosten kasvaessa sekä PMMA-pohjaisilla luusementteillä että UHMWPE:lla. Myös taivutuslujuuden ja puristuslujuuden on tutkimusten mukaan todettu heikkenevän PMMA-pohjaisilla luusementteillä antibioottiannoksen kasvaessa.

Parempien mekaanisten ominaisuuksien perusteella UHMWPE-spacereilla on potentiaalia vähentää merkittävästi nykyisiin käytettyihin PMMA-pohjaisiin spacereihin liittyviä komplikaatioita ja parantaa potilaiden elämänlaatua. Tärkeää on optimoida hoito korkean antibakteerisen tehon tarjoamiseksi eri bakteeripatogeeniä vastaan siten, että mekaanisten ominaisuuksien vaatimukset täyttyvät.

## LÄHTEET

- [1] H. Maradit Kremers *ym.*, "Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States"; *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, vsk. 97, nro 17, ss. 1386–1397, syys 2015, doi: 10.2106/JBJS.N.01141.
- [2] J. Hartzell, J. Järvelin, K. Mäkelä, ja P. Honkanen, "Tekonivelleikkaukset 2022 : Tekonivelleikkauksia tehtiin aiempaa enemmän yksityisissä sairaaloissa", SVT 54/2023, syys 2023.
- [3] A. R. Cochran, K. L. Ong, E. Lau, M. A. Mont, ja A. L. Malkani, "Risk of Reinfection After Treatment of Infected Total Knee Arthroplasty", *The Journal of Arthroplasty*, vsk. 31, nro 9, ss. 156–161, syys 2016, doi: 10.1016/j.arth.2016.03.028.
- [4] E. C. Rodríguez-Merchán ja S. Oussedik, Toim., *The Infected Total Knee Arthroplasty*. Cham: Springer International Publishing, 2018. doi: 10.1007/978-3-319-66730-0.
- [5] K. Huotari ja J. Leskinen, "Lonkan ja polven tekonivelinfektioiden diagnostiikka ja hoito", *Duodecim*, vsk. 132, nro 11, ss. 1009–1016, 2016.
- [6] B. H. Kapadia, R. A. Berg, J. A. Daley, J. Fritz, A. Bhave, ja M. A. Mont, "Periprosthetic joint infection", *The Lancet*, vsk. 387, nro 10016, ss. 386–394, tammi 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0.
- [7] D. Molina-Manso *ym.*, "In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections", *International Journal of Antimicrobial Agents*, vsk. 41, nro 6, ss. 521–523, kesä 2013, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.018.
- [8] J. Parvizi ja J. R. Danoff, Toim., *Periprosthetic joint infection updated practical management guide*, Second edition. New Delhi, India: Jaypee Brothers, 2019.
- [9] P. Hsieh, M. S. Lee, K. Hsu, Y. Chang, H. Shih, ja S. W. Ueng, "Gram-Negative Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome of Treatment", *CLIN INFECT DIS*, vsk. 49, nro 7, ss. 1036–1043, loka 2009, doi: 10.1086/605593.
- [10] R. Vuento, "Antibiootit", *Duodecim*, 2024.
- [11] T. Peel, Toim., *Prosthetic joint infections*. Cham: Springer, 2018.
- [12] M. S. Ramirez ja M. E. Tolmasky, "Aminoglycoside modifying enzymes", *Drug Resistance Updates*, vsk. 13, nro 6, ss. 151–171, joulu 2010, doi: 10.1016/j.drug.2010.08.003.
- [13] M. K. Bhattacharjee, *Chemistry of antibiotics and related drugs*. Place of publication not identified: SPRINGER INTERNATIONAL PU, 2018.
- [14] C. Yi *ym.*, "Two-Stage Primary Total Knee Arthroplasty with Well-Designed Antibiotic-Laden Cement Spacer Block for Infected Osteoarthritic Knees: The First Case Series from China", *Surgical Infections*, vsk. 16, nro 6, ss. 755–761, joulu 2015, doi: 10.1089/sur.2014.252.

- [15] E. C. Bowman ja A. L. Malkani, "Point/Counterpoint: Static vs Articulating Spacers—Static Spacers for Resection Arthroplasty of the Knee", *The Journal of Arthroplasty*, vsk. 35, nro 3, ss. S35–S39, maaliskuu 2020, doi: 10.1016/j.arth.2019.10.033.
- [16] R. G. Bitsch, J. P. Kretzer, S. Vogt, H. Büchner, M. N. Thomsen, ja B. Lehner, "Increased antibiotic release and equivalent biomechanics of a spacer cement without hard radio contrast agents", *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vsk. 83, nro 2, ss. 203–209, lokakuu 2015, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.019.
- [17] S. Affatato, F. Foroni, M. Merola, ja F. Baldacci, "Preliminary results of the tribological performance of new modular temporary knee spacer antibiotic-impregnated", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vsk. 95, ss. 205–209, heinäkuu 2019, doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.04.009.
- [18] Y. Chang, M. S. Lee, J.-J. Liao, Y.-L. Liu, W.-C. Chen, ja S. W. N. Ueng, "Polyethylene-Based Knee Spacer for Infection Control: Design Concept and Pre-Clinical In Vitro Validations", *Polymers*, vsk. 12, nro 10, s. 2334, lokakuu 2020, doi: 10.3390/polym12102334.
- [19] D. Gil *ym.*, "Addressing prosthetic joint infections via gentamicin-eluting UHMWPE spacer", *The Bone & Joint Journal*, vsk. 102-B, nro 6\_Supple\_A, ss. 151–157, kesäkuu 2020, doi: 10.1302/0301-620X.102B6.BJJ-2019-1593.R1.
- [20] A. Lunz, K. Knappe, G. W. Omlor, M. Schonhoff, T. Renkawitz, ja S. Jaeger, "Mechanical strength of antibiotic-loaded PMMA spacers in two-stage revision surgery", *BMC Musculoskeletal Disorders*, vsk. 23, nro 1, s. 945, lokakuu 2022, doi: 10.1186/s12891-022-05895-5.
- [21] J. Laperche *ym.*, "Mechanically stable rifampin antibiotic cement inhibits *Pseudomonas aeruginosa* biofilm surface growth", *Journal Orthopaedic Research*, s. jor.25720, marraskuu 2023, doi: 10.1002/jor.25720.
- [22] S. Lekkala *ym.*, "Antibiotic-Loaded Ultrahigh Molecular Weight Polyethylenes", *Macromolecular Bioscience*, s. 2300389, tammi 2024, doi: 10.1002/mabi.202300389.
- [23] E. Friis, Toim., *Mechanical testing of orthopaedic implants*. teoksessa Woodhead publishing series in biomaterials. Duxford Cambridge, MA Kidlington: WP, Woodhead Publishing, an imprint of Elsevier, 2017.
- [24] J. Pelleg, *Mechanical properties of materials*. teoksessa Solid mechanics and its applications, no. 190. Dordrecht Heidelberg: Springer, 2013.
- [25] Bistolfi, Ferracini, Albanese, Vernè, ja Miola, "PMMA-Based Bone Cements and the Problem of Joint Arthroplasty Infections: Status and New Perspectives", *Materials*, vsk. 12, nro 23, s. 4002, joulukuu 2019, doi: 10.3390/ma12234002.
- [26] S. M. Kurtz, Toim., *UHMWPE biomaterials handbook: ultra-high molecular weight polyethylene in total joint replacement and medical devices*, Third edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/WA, William Andrew is an imprint of Elsevier, 2016.
- [27] J. A. McGeough, *The engineering of human joint replacements*. Chichester: Wiley, 2013.

- [28] C. J. Sanchez, S. M. Shiels, D. J. Tennent, S. K. Hardy, C. K. Murray, ja J. C. Wenke, "Rifamycin Derivatives Are Effective Against Staphylococcal Biofilms In Vitro and Elutable From PMMA", *Clinical Orthopaedics & Related Research*, vsk. 473, nro 9, ss. 2874–2884, syys 2015, doi: 10.1007/s11999-015-4300-3.
- [29] M. Beldman *ym.*, "If, When, and How to Use Rifampin in Acute Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections, a Multicentre Observational Study", *Clinical Infectious Diseases*, vsk. 73, nro 9, ss. 1634–1641, marras 2021, doi: 10.1093/cid/ciab426.

## LIITE 1: KATSAUSARTIKKELIT

Tutkimus	Materiaalit	Antibiootit	Mekaaninen testaus	Antibakteeriset ominaisuudet
Bitsch ym. [16] (2015) "Increased antibiotic release and equivalent biomechanics of a spacer cement without hard radio contrast agents"	PMMA: Copal® spacem Palacos® R SmartSet® GHV	Copal® spacem: Ofloksasiini, Vankomysiini, Klindamysiini, Gentamysiini  Palacos® R ja SmartSet® GHV: Gentamysiini	Kuluminen, Väsyminen, Taivutuslujuus, Taivutuskerroin, Puristuslujuus	Näytteet vapauttivat antibiootteja jopa 50 päivän ajan vankomysiinia lukuun ottamatta.
Affatato ym. [17] (2019) "Preliminary results of the tribological performance of new modular temporary knee spacer antibiotic-impregnated"	PMMA: G3A™	Gentamysiini	Kuluminen	
Chang ym. [18] (2020) "Polyethylene-Based Knee Spacer for Infection Control: Design Concept and Pre-Clinical In Vitro Validations"	UHMWPE (sääri, reisi) PMMA: Antibioottia sisältävä sementti: Palacos® R+G, Heraues Antibiootiton sementti: Simplex P Titaani (ydinnaula)	Gentamysiini	Kuluminen, Väsyminen	Näytteet suoriutuivat hyvin MSSA:n ja P. aeruginosan estämisessä 30 päivän testausjakson ajan. Antibioottiaktiivisuus kesti 24 päivää E. coli -näytteissä ja 3 päivää MRSA-näytteissä. CoNS-näytteiden tehokas bakteerien esto kesti vain yhden päivän.
Gil ym. [19] (2020) "Addressing prosthetic joint infections via gentamicin-eluting UHMWPE spacer"	UHMWPE (sääri): GUR® 1020 Koboltti-kromi (reisi)	Gentamysiini	Kulumisnopeus, murtovenymä (EAB), murtolujuus (UTS)	8 % UHMWPE/GS säärikomponentti hävitti planktonisen MSSA:n ja esti myös reisikomponentin kolonisaation.

Lunz ym. [20] (2022) "Mechanical strength of antibiotic-loaded PMMA spacers in two-stage revision surgery"	PMMA: Palacos® R+G PMMA: Copal® spacem, Copal® G+V, Palacos® R+G	Vankomysiini, Gentamysiini	Taivutuslujuus	
Laperche ym. [21] (2023) "Mechanically stable rifampin antibiotic cement inhibits Pseudomonas aeruginosa biofilm surface growth"	PMMA: SmartSet® HV Bone Cement	Rifampisiini	Puristuslujuus	100 mg:n rifampiini-PMMA-näytteissä oli vähemmän bakteereja, kun inkubaatioaika piteni.
Lekkala ym. [22] (2024) "Antibiotic-Loaded Ultrahigh Molecular Weight Polyethylenes"	UHMWPE: GUR® 1020	Gentamysiini, Tobramysiini, Siprofloksasiini, Rifampisiini, Linetsolidi Vankomysiini, Levofloksasiini, Kolistiini,	Murtolujuus (UTS), Murtovenymä (EAB)	Kaikki testatut antibiootit osoittivat bakterisidistä aktiivisuutta S. aureus -bakteeria vastaan ja joko kasvun estoa tai täydellistä hävittämistä S. epidermidistä vastaan.

---