

REGIONE ABRUZZO
 AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO
 Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
 C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

Deliberazione n° 1361 del 03 AGO. 2021

U.O.C.: ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI

OGGETTO: DETERMINA A CONTRARRE E CONTESTUALE AFFIDAMENTO DELLA FORNITURA DEL DISPOSITIVO MEDICO STIMULAN RAPID CURE, CON SOTTOSCRIZIONE DI UN ACCORDO QUADRO TRIENNALE: CIG: Z5E325153D

Data 20/7/21 Firma [Signature]
 Il Responsabile dell'Istruttoria
 (Dott. Severino Di Sabatino Garbati)

Data 20/7/21 Firma [Signature]
 Il Responsabile del Procedimento
 (Dott.ssa Emanuela Teodori)

Il Direttore della U.O.C. proponente con la sottoscrizione del presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata, attesta che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico.

VISTO Il Direttore del Dipartimento Amministrativo
 (Dott.ssa Rossella Di Marzio)
[Signature]
 Dott. Vittorio D'Ambrosio

Data 21.7.2021 Firma [Signature]
 Il Direttore U.O.C. Acquisizione Beni e Servizi
 (Dott. Vittorio D'Ambrosio)

PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

- favorevole
 non favorevole

Data 02/08/2021



Firma [Signature]
 Il Direttore Amministrativo
 (Dott. Franco Santarelli)

PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO

- favorevole
 non favorevole

Data 02-08-2021



Firma [Signature]
 Il Direttore Sanitario
 (Dott. Maurizio Brucchi)

AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo

C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

IL DIRETTORE DELLA U.O.C. ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI, DOTT. VITTORIO D'AMBROSIO

PREMESSO che la Farmacia del P.O. di S.Omero ha trasmesso alla U.O.C. proponente la nota con la quale il Dott. Vittorio Di Cesare Direttore dell'U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia del P.O. di S.Omero, richiede l'acquisto del dispositivo medico: STIMULAN RAPID CURE; (allegato 1)

VISTO che con la medesima nota il Dott. Vittorio Di Cesare espone le ragioni a sostegno della specifica richiesta *"Stimulan Rapid Cure è un solfato calcico re-cristallizzato antibiotabile; la presenza di bassissimo contenuto di CaSO₄ legate ad ossidride, diminuisce la genesi di sierosità postoperatoria nella zona cruentata. La re-cristallizzazione garantisce una purezza farmacologica del dispositivo chirurgico. Il prodotto è resistente al lavaggio e viene riassorbito completamente in zona eterotopica in 40gg circa, mentre in zona intratopica ossea viene rimodellato in circa 6 mesi. Stimulan permette il controllo della terapia antibiotica con il rilascio graduale del farmaco, fino ad abbattimento della carica batterica. Le caratteristiche elencate lo rendono necessario/indispensabile per il trattamento di tutti quei casi ove si necessita[^] intervenire per la gestione e la cura delle infezioni in chirurgia ortopedica;*

DATO ATTO altresì che:

- al fine di verificare l'esistenza o meno di ulteriori dispositivi medici rispetto a quelli conosciuti, è stato pubblicato sul sito aziendale – sezione "gare di appalto", apposito avviso di indagine di mercato; (allegato 2)
- entro il termine stabilito sono pervenute le offerte delle ditte: MBA ITALIA srl distributore del dispositivo medico in argomento e BIO.TIS. srl che offre un dispositivo medico equivalente;
- le summenzionate offerte sono state sottoposte al Dott. Vittorio Di Cesare Direttore dell'U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia del P.O. di S.Omero, il quale esaminate le proposte tecniche dalle ditte citate, non ha ritenuto equivalente il dispositivo medico offerto dalla ditta BIO.TIS. srl, per le motivazioni riportate nella nota mail che si allega al presente provvedimento; (allegato 3)

VISTI gli artt.:

- 1 comma 2 lettera a) della legge 120/2020 così come modificato dall'art 51 comma 1 lettera a) sub. 2.1) del D.L. 33/2021, ai sensi del quale, fino al 30 giugno 2023 in deroga a quanto stabilito dall'art. 36 del D.Lgs n. 50/2016, le stazioni appaltanti procedono per servizi e forniture mediante affidamento diretto per importi inferiori a € 139.000,00;
- 1 comma 450 della legge n. 296/2006 così come modificato dall'art. 1 comma 130 della legge n. 145 del 30.12.2018 ai sensi del quale: "le altre amministrazioni pubbliche di cui all'art. 1 del decreto legislativo 30 marzo 2001 n. 165, per gli acquisti di beni e servizi di importo pari o superiore a 5.000,00 euro e di importo inferiore alla soglia di rilievo comunitario sono tenute a fare ricorso al mercato elettronico della pubblica amministrazione ovvero dal sistema telematico messo a disposizione dalla centrale regionale di riferimento per lo svolgimento delle relative procedure";



- 1 comma 548 della legge n. 208/2015 ai sensi del quale: "...gli enti del Servizio sanitario nazionale sono tenuti ad approvvigionarsi, relativamente alle categorie merceologiche del settore sanitario, come individuate dal decreto del Presidente del Consiglio dei ministri di cui all'articolo 9, comma 3, del decreto-legge 24 aprile 2014, n. 66, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 giugno 2014, n. 89, avvalendosi, in via esclusiva, delle centrali regionali di committenza di riferimento, ovvero della Consip Spa";
- 9 comma 3-bis della legge n. 89/2014 ai sensi del quale: "Le amministrazioni pubbliche obbligate a ricorrere a Consip Spa o agli altri soggetti aggregatori ai sensi del comma 3 possono procedere, qualora non siano disponibili i relativi contratti di Consip Spa o dei soggetti aggregatori di cui ai commi 1 e 2 e in caso di motivata urgenza, allo svolgimento di autonome procedure di acquisto...";

DATO ATTO che la presente deliberazione, vale anche quale determina a contrarre, ai sensi del quadro normativo come sopra delineato e di quanto previsto nel richiamato art. 32 comma 2 del D. Lgs n. 50/2016;

RILEVATO che da verifiche effettuate sul Portale degli Acquisti in Rete P.A., è risultato che per la fornitura del dispositivo medico richiesto allo stato non sono presenti Convenzioni Consip attive né lo stesso risulta presente nei cataloghi del Mercato Elettronico della Pubblica Amministrazione (MEPA), messo a disposizione da CONSIP;

DATO ATTO che per l'acquisizione del dispositivo medico richiesto, per la ragioni sopra esposte, è stata attivata sul MEPA, in data 23/06/2021, trattativa diretta n. 1749609, con la ditta MBA ITALIA srl p.iva n.05704111003, finalizzata alla sottoscrizione di un accordo quadro ai sensi dell'art. 54 del D.Lgs 50/2016 per la fornitura del citato dispositivo medico STIMULAN RAPID CURE nelle sue diverse dimensioni da: 5cc – 10cc – 20cc, della durata di anni 3 (tre), il cui valore complessivo è stimato in € 39.000,00 iva esclusa, da intendersi quale importo massimo spendibile nel corso di vigenza dell'accordo: (allegato 4)

RISCONTRATO che entro il termine prestabilito del 01/07/201 ore 18:00, per la presentazione dell'offerta, la ditta MBA ITALIA srl, ha presentato la seguente offerta economica: (allegato 5)

Dispositivo	Confezione	CND	RDM	Quantità per confezione	Prezzo unitario per confezione iva esclusa	Iva
STIMULAN RAPID CURE 5CC	1	P900401	200968	1	€ 1.987,00	4%
STIMULAN RAPID CURE 10CC	1	P900401	200968	1	€ 3.292,00	4%
STIMULAN RAPID CURE 20CC	1	P900401	200968	1	€ 5.989,00	4%

DATO ATTO della dichiarazione di congruità dei prezzi, fornita dalla ditta BMA ITALIA srl, dalla quale risulta che i prezzi offerti sono in linea con quelli praticati ad altre Aziende Sanitarie; (allegato 6)

VISTA la documentazione tecnica prodotta; (allegato 7)

RITENUTO di aggiudicare la trattativa diretta n. 1749609, finalizzata alla conclusione di un accordo quadro ai sensi dell'art. 54 D.Lgs 50/2016, della durata di anni 3 (due), il cui valore complessivo è stimato in € 39.000,00 iva esclusa, da intendersi quale importo massimo spendibile nel corso di vigenza dell'accordo quadro, in favore della ditta BMA ITALIA srl p.iva 05704111003, con sede in Via Curzio Malaparte 19 cap. 50145 Firenze, telefono:0331/777312 – pec: mbaitaliasrl@legalmail.it, per la fornitura del dispositivo medico STIMULAN RAPID CURE nelle sue diverse dimensioni da: 5cc – 10cc – 20cc, da destinare all'U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia del P.O. di S.Omero nonché alle altre UU.OO.CC. di Ortopedia e Traumatologia

dei PP.OO. di Teramo, Giulianova ed Atri che ne faranno richiesta, nel periodo di vigenza del citato accordo quadro;

RISCONTRATA la regolarità della documentazione amministrativa prodotta dalla ditta MBA ITALIA srl;

RITENUTO di nominare ai sensi della normativa vigente quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto (D.E.C.) i Direttori della Farmacie dei PP.OO. di S.Omero, Teramo, Giulianova ed Atri, ricorrendo nel caso di specie i presupposti di cui al paragrafo 10 della Linea Guida ANAC n.3, trattandosi di fornitura che impone il coinvolgimento di unità operative diverse dalla preponente;

RILEVATO che ai fini della tracciabilità dei pagamenti il numero di CIG che identifica la procedura è il seguente Z5E325153D;

VISTO il D.Lvo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il D.Lvo 30 luglio 1999, n. 286, e successive modifiche ed integrazioni;

PROPONE DI

1. **AGGIUDICARE** ai sensi dell'art. 1 comma 2 lettera a) della legge 120/2020, così come modificato dall'art 51 comma 1 lettera a) sub. 2.1) del D.L. 33/2021, la trattativa diretta n. 1749609, finalizzata alla conclusione di un accordo quadro ai sensi dell'art. 54 D.Lgs 50/2016, della durata di anni 3 (due), il cui valore complessivo è stimato in € 39.000,00 iva esclusa, da intendersi quale importo massimo spendibile nel corso di vigenza dell'accordo quadro, in favore della ditta BMA ITALIA srl p.iva 05704111003, con sede in Via Curzio Malaparte 19 cap. 50145 Firenze, telefono:0331/777312 – pec: mbaitaliasrl@legalmail.it, per la fornitura del dispositivo medico STIMULAN RAPID CURE nelle sue diverse dimensioni da: 5cc – 10cc – 20cc, da destinare all'U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia del P.O. di S.Omero nonché alle altre UU.OO.CC. di Ortopedia e Traumatologia dei PP.OO. di Teramo, Giulianova ed Atri che faranno richiesta, nel periodo di vigenza del citato accordo quadro, alle condizioni sotto indicate:

Dispositivo	Confezione	CND	RDM	Quantità per confezione	Prezzo unitario per confezione iva esclusa	Iva
STIMULAN RAPID CURE 5CC	1	P900401	200968	1	€ 1.987,00	4%
STIMULAN RAPID CURE 10CC	1	P900401	200968	1	€ 3.292,00	4%
STIMULAN RAPID CURE 20CC	1	P900401	200968	1	€ 5.989,00	4%

2. **AUTORIZZARE** il punto ordinante accreditato della Asl di Teramo ad emettere sul portale degli acquisti in rete P.A. il necessario ordinativo di fornitura a favore della ditta MBA ITALIA srl;

3. **DARE ATTO** che alla spesa di per l'acquisto del dispositivo medico STIMULAN RAPID CURE, fino all'importo massimo di € 39.000,00 iva esclusa e di € 40.560,00 iva inclusa (4%), si farà fronte con le autorizzazioni di spesa assunte dall'U.O.C. Controllo di Gestione in sede di contrattazione di budget;

4. **PRECISARE** che il presente provvedimento costituisce anche determina a contrarre art. 32 comma 2 del D. Lgs n. 50/2016;

5. **NOMINARE** quale Direttore dell'Esecuzione del Contratto (D.E.C.), i Direttori della Farmacie dei PP.OO. S.Omero, Teramo, Giulianova ed Atri, ricorrendo nel caso di specie i presupposti di cui al paragrafo 10 della Linea Guida ANAC n.3, trattandosi di fornitura che impone il coinvolgimento di unità operative diverse dalla preponente;

6. **DICHIARARE** il presente atto immediatamente eseguibile, in ragione di quanto riportato in narrativa;

IL DIRETTORE GENERALE

Preso atto:

- che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, ha attestato che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata è, nella forma e nella sostanza, legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;
- che il Direttore Amministrativo ed il Direttore Sanitario hanno espresso formalmente parere favorevole;

DELIBERA

- di approvare e far propria la proposta di cui trattasi che qui si intende integralmente riportata



IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Maurizio Di Gosia

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "M. Di Gosia".

A small handwritten mark or signature in blue ink, possibly a checkmark or initials.



ALLEGATI ALLA DELIBERA:

- Allegato 1: Richiesta Dott. Vittorio Di Cesare;
- Allegato 2: Avviso di indagine di mercato;
- Allegato 3: Relazione tecnica Dott. Vittorio Di Cesare;
- Allegato 4: Trattativi diretta n. 1749609;
- Allegato 5: Offerte economica ditta MBA ITALIA srl;
- Allegato 6: Dichiarazione congruità dei prezzi;
- Allegato 7: Offerta tecnica ditta MBA ITALIA srl;

allegati n. 31





REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE 4 TERAMO
PRESIDIO OSPEDALIERO " VAL VIBRATA" S.OMERO
c.da Alla Salara - S.Omero (TE)

U.O. di ORTOPIEDIA e TRAUMATOLOGIA
Responsabile: Dott. Vittorio Di Cesare

S.OMERO 28/10/2020

Al Responsabile della Farmacia P.O. S. Omero

Dott.ssa Giovanna Di Sabatino

Si richiede disponibilità di sostituto osseo STIMULAN RAPID CURE, distribuito da: MBA ITALIA srl, via Amatore Sciesa- 40/A – 21013 – Gallarate (VA). T. 0331 777312

Stimulan rapid Cure è un solfato calcico re-cristallizzato antibiotabile; la presenza di bassissimo contenuto di CaSO₄ legate ad ossidride, diminuisce la genesi di sierosità post-operatoria nella zona cruentata.

La re-cristallizzazione garantisce una purezza farmacologica del dispositivo chirurgico.

Il prodotto è resistente al lavaggio e viene riassorbito completamente in zona eterotopica in 40gg circa, mentre in zona intratopica ossea viene rimodellato in circa 6 mesi.

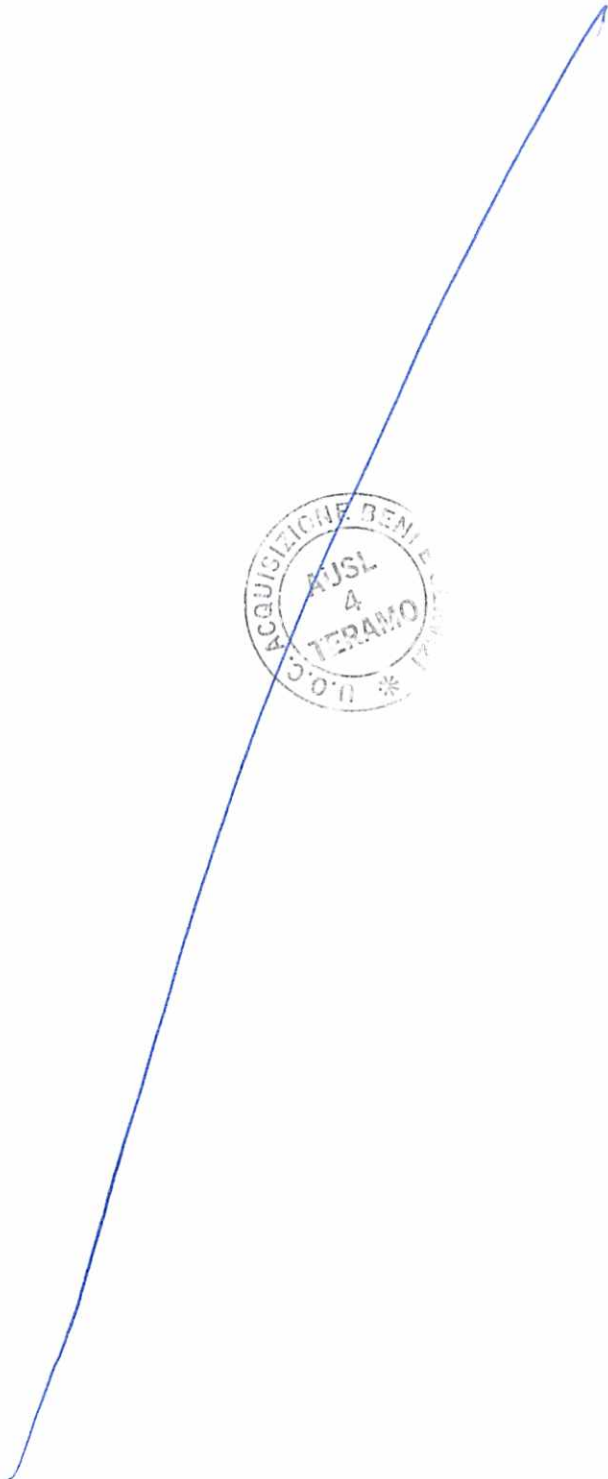
Stimulan permette il controllo della terapia antibiotica con il rilascio graduale del farmaco, fino ad abbattimento della carica batterica.

Le caratteristiche elencate lo rendono necessario/indispensabile per il trattamento di tutti quei casi ove si necessita intervenire per la gestione e la cura delle infezioni in chirurgia ortopedica.

Cordiali saluti

Dott. Vittorio Di Cesare







Avviso esplorativo per l'acquisizione di beni con procedura negoziata senza previa pubblicazione di bando di gara:

DISPOSITIVO MEDICO: STIMULAN RAPID CURE

Il presente avviso esplorativo è finalizzato ad una consultazione del mercato per la verifica della esistenza di ulteriori prodotti rispetto al dispositivo conosciuto, aventi specifiche tecniche equivalenti a quelle appresso descritte.

- **Denominazione dispositivo conosciuto:** STIMULAN RAPID CURE, ditta produttrice: BIOCOSCOMPOSITES LTD, distributore: MBA ITALIA srl;
- **Specifiche tecniche e destinazione d'uso:** STIMULAN RAPID CURE è un solfato calcico re-cristallizzato antibiotabile, la presenza di bassissimo contenuto di CaSO₄ legate ad ossidride, diminuisce la genesi di sierosità post-operatoria nella zona cruenta.

La re-cristallizzazione garantisce una purezza farmacologica del dispositivo chirurgico. Il prodotto è resistente al lavaggio e viene riassorbito completamente in zona eterotopica in 40 gg circa, mentre in zona intratopica ossea viene rimodellato in circa 6 mesi.

Stimulan permette il controllo della terapia antibiotica con il rilascio graduale del farmaco, fino ad abbattimento della carica batterica.

Le caratteristiche lo rendono necessario per il trattamento di tutti quei casi ove si necessita intervenire per la gestione e la cura delle infezioni in chirurgia ortopedica.

Gli operatori economici che ritengano di produrre e/o commercializzare dispositivi avente caratteristiche funzionalmente equivalenti, dovranno far pervenire la propria manifestazione di interesse sulla piattaforma telematica di negoziazione dell'Azienda USL di Teramo secondo le modalità appresso descritte, corredata della seguente documentazione relativa ai prodotti proposti:

- Scheda tecnica del prodotto proposto in lingua italiana (o tradotta), studi scientifici e ogni altro materiale ritenuto opportuno;
- Dichiarazione, attestante l'equivalenza prestazionale e cioè che le caratteristiche del dispositivo offerto, ottemperino in maniera equivalente alle esigenze di natura terapeutica per le quali è richiesto il dispositivo medico (art. 68 D.Lgs. 50/2016), esplicitativa e dettagliata.
- Codice rilasciato dal fornitore, CNF di appartenenza, numero attribuito dal repertorio dei dispositivi medici (RDM).
- Costo unitario del dispositivo.

Ai fini della presentazione della manifestazione di interesse, è necessario accedere all'area pubblica della piattaforma telematica dal sito internet <http://www.aslteramo.it> – “gare di appalto” – “bandi di gara e procedure”.

Una volta entrati in suddetta area pubblica, le modalità per registrarsi e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma sono illustrate nel documento “Modalità tecniche per l'utilizzo della piattaforma telematica e accesso all'Area Riservata del Portale Appalti”, parte integrante e sostanziale al presente disciplinare di gara, disponibile nella sezione “Informazioni”, cliccando sulla voce “Accesso area riservata”.

La manifestazione di interesse va presentata, entro il **15/05/2021**, esclusivamente a mezzo piattaforma, utilizzando la funzionalità in calce alla pagina relativa alla procedura in argomento “Comunicazioni riservate al concorrente” – “Invia comunicazione” seguendo le istruzioni a video ed allegando tutta la documentazione richiesta nell'avviso.

La manifestazione di interesse va presentata anche da parte dell'operatore economico che commercializzi esattamente il prodotto individuato nel presente avviso.

Tutte le comunicazioni tra stazione appaltante e operatori economici si intendono validamente ed efficacemente effettuate qualora rese all'indirizzo PEC dell'operatore economico che si è registrato per la presentazione dell'offerta telematica, utilizzando le funzionalità di comunicazione tra stazione appaltante e operatore economico messe a disposizione dalla piattaforma telematica.

Eventuali modifiche dell'indirizzo PEC/posta elettronica o problemi temporanei nell'utilizzo di tali forme di comunicazione, dovranno essere tempestivamente segnalate alla stazione appaltante; diversamente la medesima declina ogni responsabilità per il tardivo o mancato recapito delle comunicazioni.

In particolare, la modifica all'indirizzo PEC dovrà essere aggiornata anche sui dati anagrafici inseriti in sede di registrazione sulla piattaforma come meglio specificato nel documento "Modalità tecniche per l'utilizzo della piattaforma telematica di accesso all'Area Riservata del Portale appalti".

Il presente avviso è finalizzato esclusivamente a promuovere manifestazioni di interesse da parte degli operatori economici e non vincola in alcun modo l'Azienda USL che si riserva la facoltà, a proprio insindacabile giudizio, di sospendere, modificare o annullare la procedura e di non procedere ad alcun affidamento.

Con il presente avviso non è indetta alcuna procedura di gara.

L'Istruttore Amministrativo
(f.to Dott. Severino Di Sabatino Garbatì)

Il Funzionario Amministrativo
(f.to Dott.ssa Emanuela Teodori)

Il Direttore della U.O.C.
Acquisizione beni e servizi
(f.to Dott. Vittorio D'Ambrosio)



ALL 3

Da: Di Cesare Vittorio

Inviato: martedì 8 giugno 2021 09:12

A: Di Sabatino Giovanna <giovanna.disabatino@aslteramo.it>

Oggetto: R: Stimulan

Gent.ma

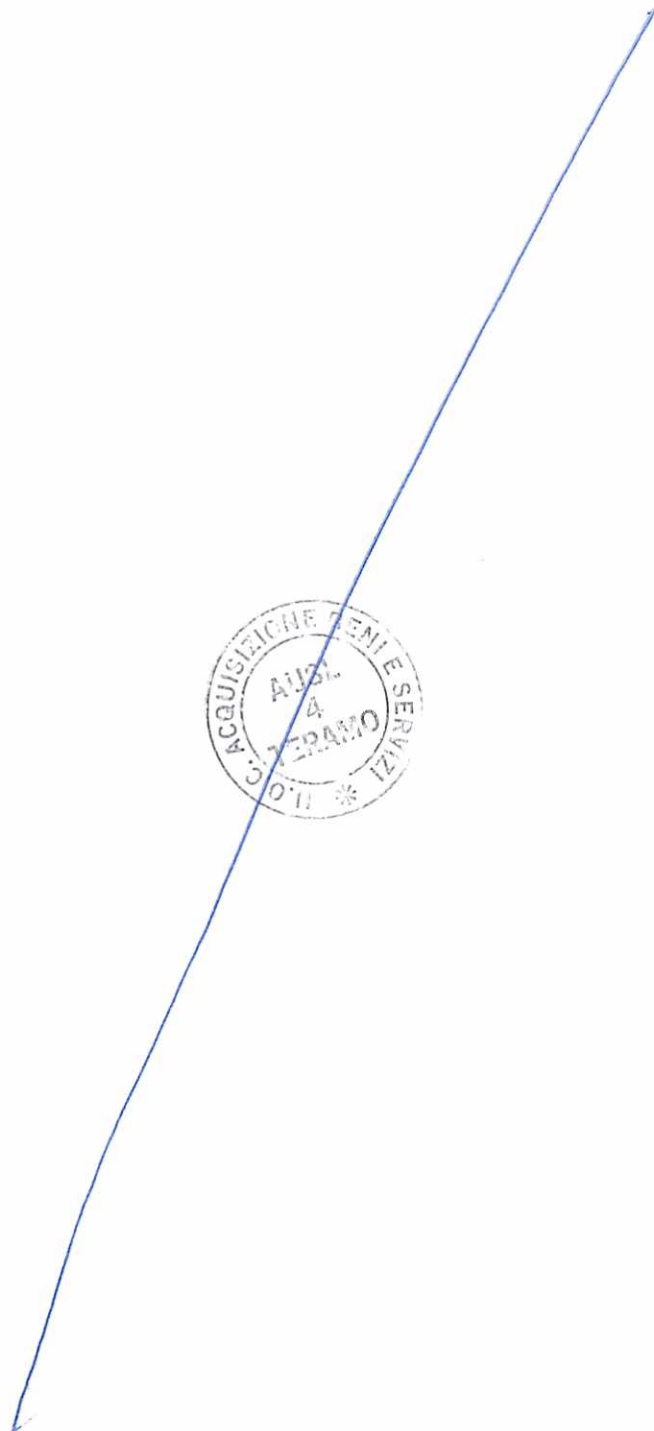
ritengo che lo STIMULAN, in considerazione dell'utilizzo che intendo farne, nella gestione delle infezioni dell'osso e dei tessuti molli ed in particolare nelle infezioni periprotetiche dopo artroplastica totale di anca, presenti delle caratteristiche uniche come carrier di antibiotici . STIMULAN è la prima ed unica matrice ad aver ricevuto l'approvazione CE come carrier per gli antibiotici nelle infezioni dell'osso e nei tessuti molli; è un solfato di calcio di grado farmaceutico con struttura cristallina e proprietà uniche, non danneggia le superfici articolari degli impianti protesici; puo' essere utilizzati in diversi formati: perle di tre dimensioni, cilindri di due dimensioni, in pasta iniettabile.

Cordiali Saluti

Dott. Vittorio Di Cesare

b

4



DATI GENERALI DELLA PROCEDURA	
Numero Trattativa	1749609
Descrizione	TRATTATIVA DIRETTA PER FORNITURA DISPOSITIVO MEDICO: STIMULAN RAPID CURE
Tipologia di trattativa	Affidamento diretto (art. 36, c. 2, lett. A, D.Lgs. 50/2016)
Soglia di rilevanza comunitaria	Sotto soglia
Modalità di svolgimento della procedura	Telematica (on line)
Modalità di definizione dell'offerta	Prezzi unitari
CIG	Z4F32397B7
CUP	Non inserito
Amministrazione titolare del procedimento	ASL 4 Teramo - ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI 00115590671 64100 Circonv. Ragusa, 1 TERAMO (TE)
IPA - Codice univoco ufficio per Fatturazione Elettronica	UFPL0H
Punto Ordinante	MARCO RODOMONTI / RDMMRC59R14L103F
Soggetto stipulante	MARCO RODOMONTI / RDMMRC59R14L103F ASL 4 Teramo
Data e ora inizio presentazione offerta	23/06/2021 12:04
Data e ora termine ultimo presentazione offerta	01/07/2021 18:00
Data limite stipula contratto (Limite validità offerta del Fornitore)	01/07/2022 18:00
Ulteriori note	Istruttore Dott. Di Sabatino Garbati Severino (contatti 0861/420820 email severino.disabatinogarbati@aslteramo.it) Responsabile del procedimento Dott.ssa Emanuela Teodori (contatti 0861/420255 email emanuela.teodori@aslteramo.it)
Bandi / Categorie oggetto della Trattativa	Forniture specifiche per la Sanità (BENI)
Fornitore	MBA ITALIA S.R.L.
Oneri di Sicurezza non oggetto di ribasso e non compresi nell'Offerta	Non specificato
Termini di pagamento	60 GG Data Ricevimento Fattura
Dati di Consegna	ASL TERAMO
Dati e Aliquote di Fatturazione	Aliquota IVA di fatturazione: 22% Indirizzo di fatturazione: CIRCONVALLAZIONE RAGUSA, 1 TERAMO - 64100 (TE) ABRUZZO

SCHEDA TECNICA 1 DI 3	
Nome Scheda Tecnica	STIMULAN RAPID CURE 10 CC
Quantità	1

I campi contrassegnati con * sono obbligatori

Nr.	Caratteristica	Tipologia	Regola di Ammissione	Valori
1	*PREZZO COMPLESSIVO DELLA FORNITURA	Economico	Nessuna regola	
2	FORNITURA OGGETTO PREVALENTE DELLA RDO	Tecnico	Nessuna regola	
3	Tipo contratto	Tecnico	Lista di scelte	<ul style="list-style-type: none"> • ACQUISTO • NOLEGGIO

SCHEDA TECNICA 2 DI 3

Nome Scheda Tecnica	STIMULAN RAPID CURE 20 CC
Quantità	1

I campi contrassegnati con * sono obbligatori

Nr.	Caratteristica	Tipologia	Regola di Ammissione	Valori
1	*PREZZO COMPLESSIVO DELLA FORNITURA	Economico	Nessuna regola	
2	FORNITURA OGGETTO PREVALENTE DELLA RDO	Tecnico	Nessuna regola	
3	Tipo contratto	Tecnico	Lista di scelte	<ul style="list-style-type: none"> • ACQUISTO • NOLEGGIO

SCHEDA TECNICA 3 DI 3

Nome Scheda Tecnica	STIMULAN RAPID CURE 5 CC
Quantità	1

I campi contrassegnati con * sono obbligatori

Nr.	Caratteristica	Tipologia	Regola di Ammissione	Valori
1	*PREZZO COMPLESSIVO DELLA FORNITURA	Economico	Nessuna regola	
2	FORNITURA OGGETTO PREVALENTE DELLA RDO	Tecnico	Nessuna regola	
3	Tipo contratto	Tecnico	Lista di scelte	<ul style="list-style-type: none"> • ACQUISTO • NOLEGGIO

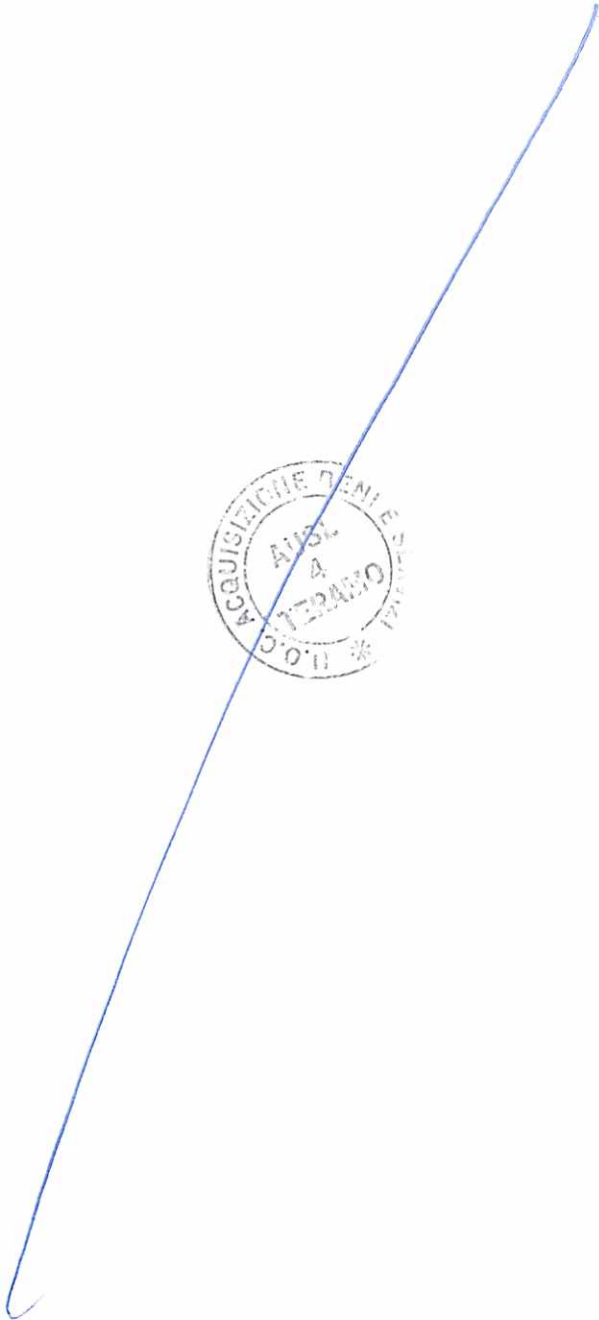
DOCUMENTI ALLEGATI ALLA TRATTATIVA

Descrizione	Nome file
modello dichiarazione tracciabilità	modello-dichiarazione-tracciabilità.doc
TRATTATIVA DIRETTA	TRATTATIVA DIRETTA STIMULAN RAPID CURE.pdf
DGUE	DGUE.doc
modello offerta economica (dettaglio)	modello offerta economica (dettaglio).xlsx

RICHIESTE AL FORNITORE	
Descrizione	Firmato digitalmente
scheda tecnica del dispositivo	Si
Offerta economica di dettaglio (utilizzare modello excel allegato)	Si
dichiarazione di congruità dei prezzi	Si
dichiarazione tracciabilità (utilizzare modello allegato)	Si
DGUE (utilizzare modello allegato)	Si

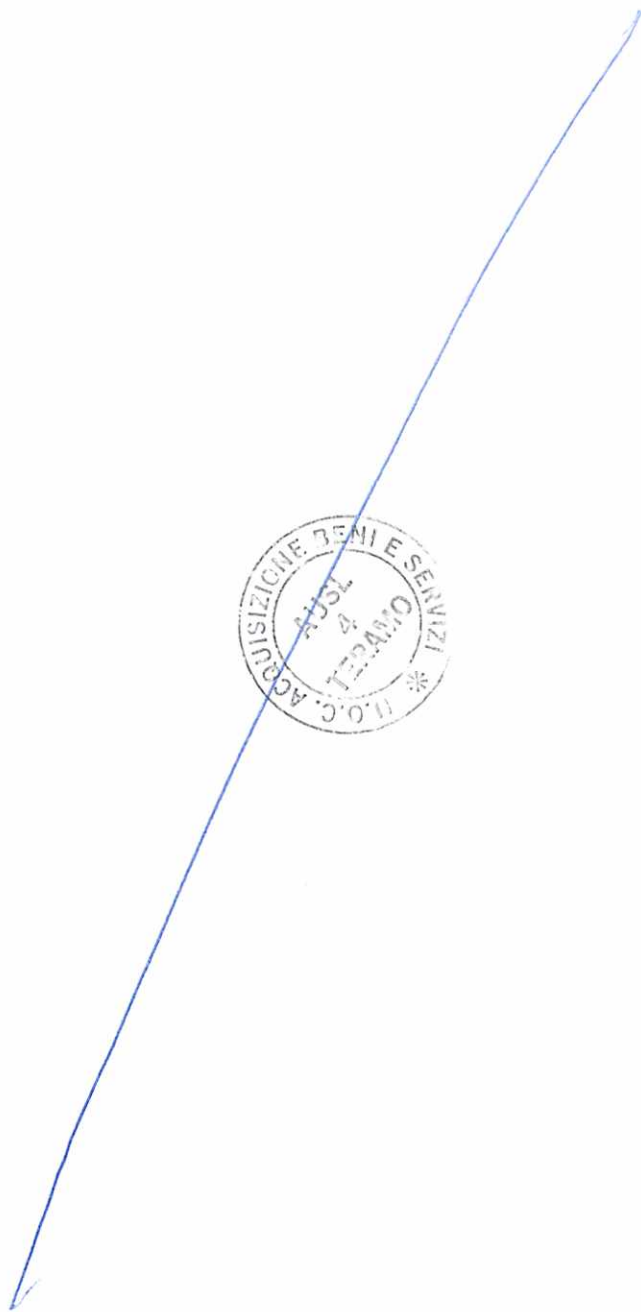
R

7



INSERIRE DENOMINAZIONE DITTA OFFERENTE		MBA ITALIA SRL					
Offerta economica - dettaglio							
AREA COMPILATA DAL PUNTO ORDINANTE		AREA COMPILATA DALLA DITTA OFFERENTE					
Dispositivo	confezione	dispositivo offerto: denominazione - codice prodotto - ditta produttrice	CND	RDM	Quantità per confezione	prezzo unitario per confezione offerto (iva esclusa)	iva
STIMULAN RAPID CURE 5cc	1	620-005 STIMULAN RAPID CURE 5CC - BIOCOMPOSITES LTD	P900401	200968	1	1.987,00 €	
STIMULAN RAPID CURE 10cc	1	620-010 STIMULAN RAPID CURE 10CC - BIOCOMPOSITES LTD	P900401	200968	1	3.292,00 €	4%
STIMULAN RAPID CURE 20cc	1	620-020 STIMULAN RAPID CURE 20CC - BIOCOMPOSITES LTD	P900401	200968	1	5.989,00 €	

Non trasformare in pdf. Restituire il file nello stesso formato excel



ALL 6

MBA ITALIA S.R.L.
Sede Legale: Via Curzio Malaparte, 19 – 50145 Firenze
Tel. + 39 0331 777 312 FAX +39 0331 777 248
C.C.I.A.A., P.IVA e C.F. : 05704111003 – REA FI-666232
Societa' Soggetta a Direzione e Coordinamento di MBA Incorporado S.L.
Societa' Unipersonale – Capitale Sociale 21.000 € i.v.



Spett.le
ASL DI TERAMO
Circonvallazione Ragusa 1
64100 – Teramo

OGGETTO: FORNITURA DEL DISPOSITIVO MEDICO STIMULAN® RAPID CURE – RDO 1749609

Il sottoscritto PIERLUIGI LEONE nato il 29/03/1966 a FIRENZE prov. FI
in qualità di Procuratore Speciale con il potere di agire in nome e per conto dell'Impresa MBA ITALIA SRL
avente sede legale in FIRENZE via CURZIO MALAPARTE, 19 Codice Fiscale 05704111003 Partita IVA
05704111003 Tel. 0331/777312 PEC mbaitaliasrl@legalmail.it

ai sensi e per gli effetti di cui agli artt. 46 e 47 del D.P.R. 445/2000, consapevole della
responsabilità e delle conseguenze civili e penali in caso di dichiarazioni false e mendaci,

DICHIARA

1) che i prezzi applicati all'offerta sono in linea ed uguali a quelli praticati presso altre strutture
pubbliche e private del SSN al quale vengono forniti i medesimi prodotti.

A tal proposito, elenchiamo le principali forniture di Stimulan® nei seguenti codici:

- 620-010 al prezzo unitario di € 3.292,00**
- 620-005 al prezzo unitario di € 1.987,00**
- 620-020 al prezzo unitario di € 5.989,00**

- POLICLINICO SAN MATTEO PAVIA
- ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI BOLOGNA
- ASST BERGAMO OVEST
- ASST FATEBENEFRADELLI SACCO MILANO
- ASST SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
- ASST VALLE OLONA
- ASST GAETANO PINI (MILANO)
- ASST MILANO OVEST
- ASST MANTOVA
- A.O. PER L'EMERGENZA CANNIZZARO (CT)
- A.O.U. POLICLINICO GIACCONE PALERMO
- POLICLINICO DI MODENA
- AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI
- OSPEDALE SACRO CUORE DON CALABRIA DI NEGRAR (VR)
- AZIENDA ULSS 3 SERENISSIMA MESTRE (VE)
- OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD
- ASL ROMA 6
- POLICLIICO DI BARI
- AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CITTA' DELLA SALUTE E SCIENZA TORINO
- OSPEDALE MIULLI (BA)

Firenze, 25/06/2021

In fede

MBA ITALIA SRL
Il Procuratore Speciale
Pierluigi Leone

9

4007

	<p><u>SCHEDA TECNICA</u></p> <p><u>STIMULAN</u></p> <p><u>RAPID CURE</u></p> <p>Scheda tecnica Relativa ai "dispositivi medici" rif. Direttiva 42/93 CE</p>	<p>COD: SRC REVISIONE: 1 DATA: 01/05/2020 Pagina 1 di 21</p>
---	--	--



[Handwritten mark]

11

DATI GENERALI



PRODUTTORE	DISTRIBUTORE IN ITALIA
BIOCOMPOSITES LTD Keele Science Park Keele, Staffordshire ST5 5NL, UK	MBA ITALIA s.r.l Via Curzio Malaparte, 19, 50145, Firenze (FI) Tel. 0331-777312 Fax. 0331-777248 www.mba.eu

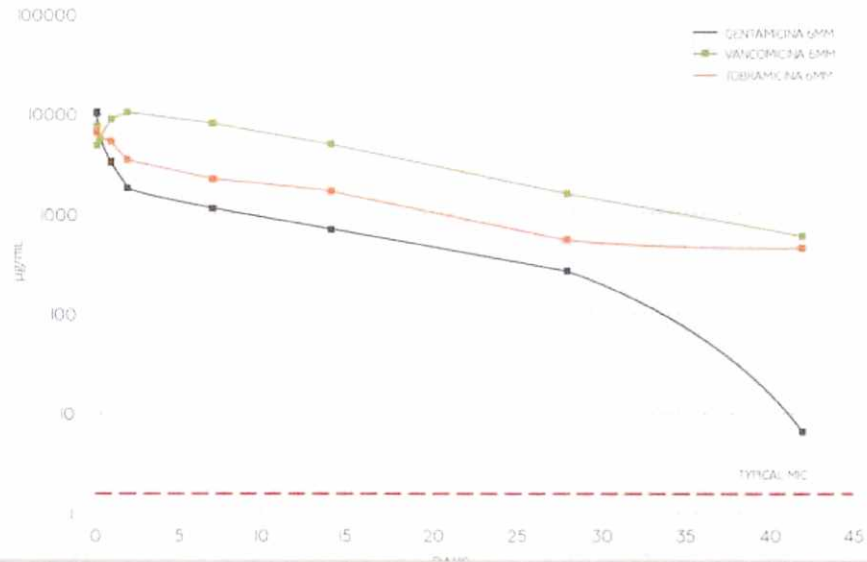
DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Stimulan Rapid Cure è un dispositivo medico e nella fattispecie un sostituto osseo **APPROVATO PER SITI INFETTI, certificato CE e FDA (U.S. Food and Drug Administration).**

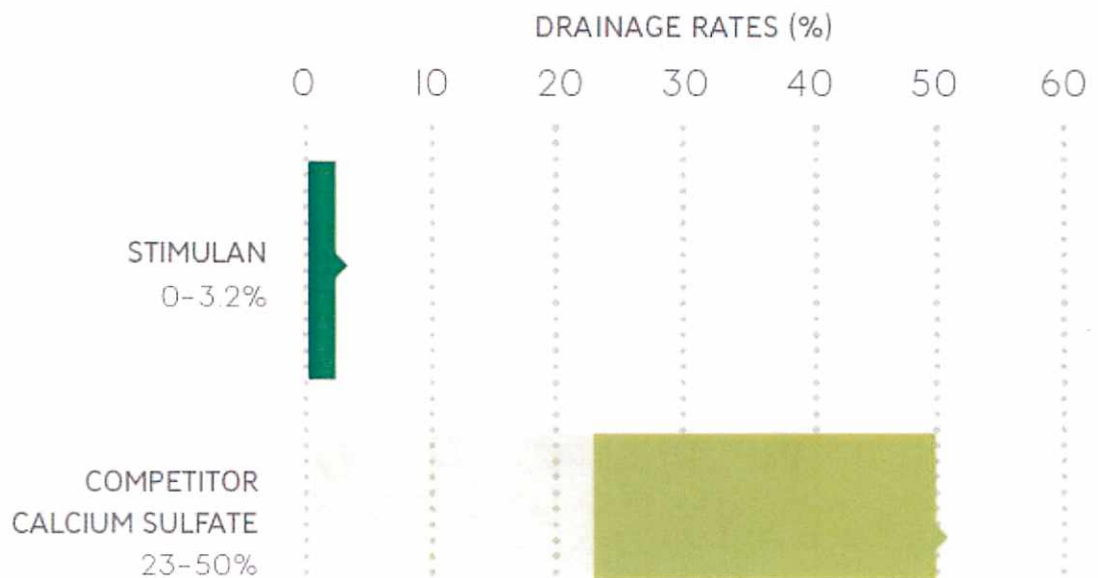
1. Stimulan Rapid Cure (abbreviato d'ora in avanti con SRC) è una molecola di solfato di calcio ($\text{CaSo}_4 - 2\text{H}_2\text{O}$), prodotta sinteticamente ed interamente in laboratorio, tramite un processo brevettato di ricristallizzazione, con grado di purezza farmaceutica.
2. SRC come sostituto osseo facilita il rimodellamento osseo in 3-6 mesi.
3. SRC può essere miscelato con antibiotici ed esserne CARRIER:
Completa riassorbibilità senza rilascio di alcuna impurità presente in natura in quanto prodotto al 100% in laboratorio e non reperito in natura.
Il Rilascio di impurità per una non completa riassorbibilità, mette a rischio di nuova colonizzazione da parte di agenti patogeni!
 - Eluizione degli antibiotici Gentamicina, Vancomicina e Tobramicina.
 - Ed anche di due alla volta. *Esempio: Gentamicina + Vancomicina per la più ampia copertura antibatterica qualora non sia stato isolato l'agente patogeno con un antibiogramma, per esempio. SRC può diventare un prodotto patient-specific;*
 - Eluizione per oltre 40 giorni e riassorbibilità al 100% se posto nei tessuti molli. Riassorbibilità post eluizione in 3 – 6 mesi se posto contro osso. Rimodellamento di osso a seguito post eluizione se posto a riempimento di cavità, per esempio;
 - Eluizione di significativi quantitativi dell'antibiotico/ci trasportato/ti da SRC per tutti i 40 e più giorni. *Eluizione nel periodo sempre sopra MIC (concentrazione minima inibitoria del batterio) Vedere tabella seguente:*

12

Eluizione antibiotica dello STIMULAN Rapid Cure[®]



- SRC può essere impiegato in biglie di vari diametri, 3mm, 4,8mm, 6mm, in pasta (spalmato su componenti protesiche o mezzi di sintesi in traumatologia, a protezione degli stessi, per esempio) o iniettabile in cavità (in cavità osteomielitiche, per esempio);
- SRC è resistente ai lavaggi post operatori;
- Reazione sierica della ferita a seguito di SRC approssimabile a zero.
Vedere tabella seguente:



2

13

- SRC impiegato come carrier ha protocolli di mescola testati da Biocomposites, casa produttrice di SRC, che si impegna a comunicare su richiesta per quasi tutti gli antibiotici con preavviso di almeno 48 ore. Qui i protocolli di mescola per Vancomicina, Tobramicina e Gentamicina, che sono gli antibiotici più utilizzati al mondo:
<http://www.biocomposites.com/media/82227/eu-stimulan-rapid-cure-preparation-guide-ma0079r2.pdf> ;
- Per ulteriore informazioni, si prega di riferirsi al sito ufficiale:
[http://www.biocomposites.com/our-products/stimulan/alla brochure ufficiale](http://www.biocomposites.com/our-products/stimulan/alla-brochure-ufficiale):
<http://www.biocomposites.com/media/117644/canada-stimulan-digital-brochure-ma0033r2.pdf>
alla sezione FAQs: <http://www.biocomposites.com/our-products/stimulan/faqs/>;

Tecnica di mescola con antibiotici , vedere punto 3 di pagina 1 e foglietto illustrativo presente in ogni scatola:

Video “How to prepare Stimulan Rapid Cure with antibiotics” You Tube [tecnica](#) di mescola SRC con antibiotici:

<https://www.youtube.com/watch?v=1nAfqGnHYiU>



STIMULAN®

Protocolli antibiotici per lo STIMULAN Rapid Cure®

l'operatore sanitario è responsabile per la tipologia e durata della terapia antibiotica. I protocolli sono basati sullo Stimulan Rapid cure da 10 cc e conformato in biglie.
Fare riferimento al libretto di istruzioni per indicazioni, controindicazioni e precauzioni d'uso.

ANTIBIOTICI IN POLVERE

ATTENZIONE: Utilizzare il liquido fisiologico fornito nella confezione non aggiungere nessun altro liquido

Vancomicina in polvere 1000 mg



14

ANTIBIOTICI LIQUIDI

ATTENZIONE: Non utilizzare il liquido fisiologico fornito nella confezione

Gentamycina (liquida) 240 mg



Tobramycina (liquida) 240 mg



ANTIBIOTICI IN POLVERE TEMPO DI PREPARAZIONE EXTEND

ATTENZIONE: alcuni antibiotici possono allungare in modo significativo il tempo di preparazione. La seguente procedura garantisce una tempistica di preparazione sensibilmente ridotta

Tobramycina in polvere 1000 mg



ANTIBIOTICI LIQUIDI COMBINATI AD ANTIBIOTICI IN POLVERE

ATTENZIONE: Non utilizzare il liquido fisiologico fornito nella confezione

Vancomycina (Polvere) 1000 mg y Gentamycina (liquida) 240 mg



Vancomycina (Polvere) 1000 mg y Tobramycina (liquida) 240 mg



INDICAZIONI

INDICAZIONI come Carrier di antibiotico (punto - 3 pag. 1)

- Osteomieliti;
- In traumatologia, esiti settici post osteosintesi (chiodi, placche, viti infette, per esempio);
- Infezioni periprotetiche PJI;
Nelle Revisioni protesiche favorisce "One Stage", ovvero un tempo operatorio unico per la sostituzione della protesi;
- *Nelle revisioni protesiche "Two Stage", minimizzando rischi di recidiva e favorendo un tempo più rapido per il secondo tempo operatorio, DAIR (debridment, Antibiotic, Irrigation, Retention) in acuto;*
- Traumi esposti a prevenzione dell'alto rischio di infezione (circa 40%);
- Prevenzione per pazienti ad alto rischio infettivo *pazienti diabetici, cardiopatici, con insufficienza renale sono esempi;*
- Chirurgia del piede diabetico;
- Chirurgia tumorale;
- In ogni caso di infezione in cui si necessita di eluizione topica di antibiotici fino a 50+ volte sopra MIC, tanto più se il paziente necessita di antibiotici specifici.

INDICAZIONI Come sostituto osseo (punto - 2 pag. 1)

Per il riempimento di un vuoto o di un difetto osseo causato da:

- Intervento chirurgico;
- Una ciste;
- Un tumore;
- Osteomielite;
- Lesione traumatica.



CONTROINDICAZIONI

- Difetti sostanziali per la stabilità della struttura ossea;
- Patologia vascolare o neurologica grave;
- Diabete non controllato;
- Grave malattia degenerativa delle ossa;
- Gravidanza;
- Ipercalcemia

Per ulteriori informazioni si rimanda al foglietto illustrativo presente in ogni scatola di SRC (IFU).

PRESENTAZIONE DEL DISPOSITIVO

I Kit di Stimulan Rapid Cure possono essere, da:

- 5cc 620-005 Kit Volume finale 12,5cc
- 10cc 620-010 Kit Volume finale 25cc
- 20cc 620-020 Kit Volume finale 50cc

PRODUCT	PASTE VOLUME	BEAD VOLUME	SETTING TIMES
STIMULAN Rapid Cure Rapid setting paste with individual bead kit	5cc	12cc	620-005
	10cc	25cc	620-010
	20cc	50cc	620-020

Tutti i Kit contengono:

- Contenitore con polvere di Solfato di Calcio;
- Contenitore contenente acqua distillata;
- Spatola per preparazione biglie;
- Tappetino per preparazione biglie.

CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

Non utilizzare il prodotto oltre la data di scadenza presente sulla confezione.

Conservare il prodotto tra i 4°C e i 25°C.

Non utilizzare il prodotto, qualora la relativa confezione mostri segni di manomissione o danneggiamento.

STERILIZZAZIONE

I KIT di SRC sono conservati in doppia vaschetta sterile e sterilizzati a mezzo di raggi gamma. Il livello di sterilizzazione è adeguato per l'ottenimento della sigla SAL del registro inglese. Questo tipo di sterilizzazione consente di ottenere un Livello di Sterilizzazione di Sicurezza SAL (*Sterility Assurance Level*) pari a 10⁻⁶.

Quando si rimuove il dispositivo, devono essere osservate adeguate procedure asettiche. Sulla confezione sono riportati il numero di lotto, il codice di riferimento, la descrizione del prodotto e le misure, il marchio CE 0123, l'indicazione "sterile", il nome del distributore ed il nome del produttore. Inoltre all'interno di ogni confezione è contenuto un foglio recante le

Handwritten marks: a blue checkmark and the number 17.

indicazioni per l'uso (IFU), la configurazione del prodotto, la descrizione, le controindicazioni, avvertenze, precauzioni e metodo di sterilizzazione anche in lingua italiana.

MARCHIO CE

Classe di appartenenza - Dir. 93/42 CEE	III
Marchio CE	0123
Altre certificazioni	ISO9001:2000 – ISO13485:2003
COD. CND	P900401
Iscrizione RDM	200968

E' vietata la ri-sterilizzazione.

EFFETTI COLLATERALI – VEDI ANCHE IFU

Gli eventi avversi possono includere, senza limitazione: complicanze a carico della ferita tra cui ematoma, drenaggio del sito, frattura ossea, infezione e altre complicanze che possono insorgere successivamente a intervento chirurgico, frattura o estrusione dell'impianto con o senza generazione di particolato residuo e deformazione nel sito (possibile con qualsiasi impianto).

SIGNIFICATIVE PUBBLICAZIONI DI SRC QUALE CARRIER DI ANTIBIOTICI

Ad oggi SRC impiegato come carrier ha oltre 200 pubblicazioni e notevole casistica.

- References: 1. Lei D, Zhazhong M, Huaikuo Y, Lei X, Gongbo Y. Treatment of distal radius bone defects with injectable calcium sulfate cement. In: Zorzi A, ed. *Bone Grafting, InTech* (2012). 2. Somasundaram K,
- Huber CP, Babu V, Zadeh H. Proximal humeral fractures: The role of calcium sulfate augmentation and extended deltoid splitting approach in internal fixation using locking plates. *Injury* 2013;44:481–7.
- 3. Biocomposites Ltd, STIMULAN Instructions for Use. 4. Data on File, Mr Jogia. 5. Data on File, Mr Sharma. 6. Data on File, Mr Norrish. 7. Cooper JJ. Method of producing surgical grade calcium sulphate. 1999,
- Patent GB 2367552; EP 1204599; 6780391 8. McPherson EJ. Dissolvable antibiotic beads in treatment of periprosthetic joint infection - the use of synthetic pure calcium sulfate (Stimulan®) impregnated with
- vancomycin and tobramycin. Presented at: Oxford Bone Infection Conference (OBIC) 2012. 9. McPherson EJ, Dipane MV, Sherif SM. Dissolvable antibiotic beads in treatment of periprosthetic joint infection and
- revision arthroplasty. The use of synthetic pure calcium sulfate (Stimulan®) impregnated with vancomycin and tobramycin. *Reconstructive Review* 2013;3:32–43. 10. Cierny G, DiPasquale D. Comparing OsteoSet
- and Stimulan as antibiotic-loaded, calcium sulfate beads in the management of musculoskeletal infection. Presented at: Musculoskeletal Infection Society of North America 2009. 11. Kallala R, Nizam I, Haddad
- F. Outcomes following use of antibiotic-eluting, absorbable, calcium sulfate beads in revision hip and knee surgery for periprosthetic infection. Presented at: International Society for Technology in Arthroplasty

- 2013. 12. Cooper et al. Antibiotic stability in a synthetic calcium sulphate carrier for local delivery. Poster presented at European Bone and Joint Infection Society Annual Meeting, Prague, Czech Republic, 2013.
- 13. Gauland C. The use of antibiotic impregnated, implanted synthetic calcium sulfate tablets in the treatment of soft tissue, vancomycin resistant enterococcus infections. Presented at: Wound Healing Society
- 2011. 14. Borrelli J, Jr., Prickett WD, Ricci WM. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop Relat Res* 2003;245-54. 15. Helgeson MD, Potter BK, Tucker CJ, Frisch
- HM, Shawen SB. Antibiotic-impregnated calcium sulfate use in combat-related open fractures. *Orthopedics* 2009;32:323. 16. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, Waddell JP. The use of an antibiotic impregnated,
- osteoconductive, bioabsorbable bone substitute in the treatment of infected long bone defects: Early results of a prospective trial. *J Orthop Trauma* 2002;16:622-7. 17. Noor S, Bridgeman P, David
- M, Humm G, Bose D. The use of Osteoset-T in the treatment of chronic osteomyelitis of the tibia following exogenous trauma: A review of 22 patients at a regional trauma centre. *Bone Joint J* 2013;95-B:4.

Le più recenti, sono le seguenti:

PULSUS
WWW.PULSUSCONFERENCE.COM

Pulsus J Surg Res, Volume 3



12th International Conference on
OSTEOPOROSIS, ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL DISORDERS
March 13-14, 2019, London, UK

Dose adjustment of antibiotic loaded calcium sulphate in patients with renal dysfunction

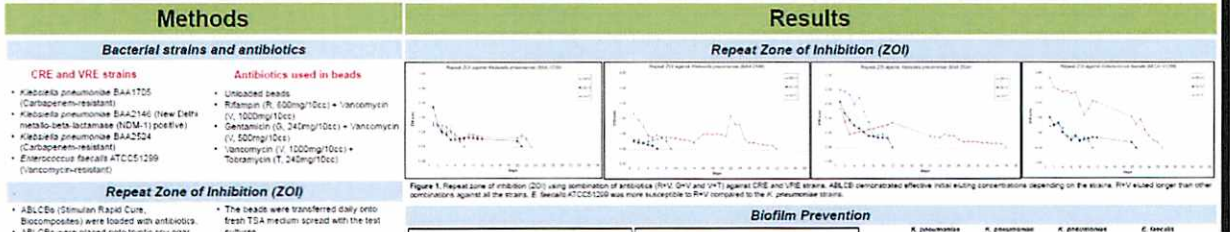
Levai Abdel
Manchester Royal Infirmary, UK

Antibiotic Loaded Calcium Sulfate Beads (ABLCB) Prevents Biofilms of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) *in vitro*

Devendra H. Dusané,¹ Casey W. Peters,¹ Craig Delury,² Philip Laycock,² Sean Aiken,² Paul Stoodley¹
¹Department of Microbial Infection & Immunity, The Ohio State University, 760 BRT, 460 West, Columbus, Ohio, USA
²Biocomposites Limited, Keele Science Park, Keele, Staffordshire, UK



Introduction: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and vancomycin resistant Enterococci (VRE) have emerged as multi-drug resistant Gram-negative pathogens associated with Periprosthetic Joint Infections (PJI)^{1,2}. PJI is one of the most devastating and costly complications following total joint arthroplasty surgeries. Antibiotic-loaded calcium sulfate beads (ABLC-B) have been used in the management of PJI³. In this study, we evaluated the efficacy of ABLCB to inhibit bacterial growth, biofilm formation and eradicate preformed biofilms of *K. pneumoniae* and *E. faecalis*.



Eradication of wound-relevant pre-formed biofilms following release of combination antibiotics from absorbable beads *in-vitro*

Craig Delury¹, Sean Aiken¹, Hannah Thomas², Liam Purcell², Cate Winstanley², Samantha Westgate²

1. Biocomposites Ltd, Keele Science Park, Keele, Staffordshire, ST5 5NL, UK
2. Perfectus Biomed Limited, Cheshire, UK

Introduction: A key stage in the pathogenesis of periprosthetic joint infection (PJI) is biofilm formation. It is believed that approximately 80% of all PJIs are associated with bacteria which form a biofilm¹. Once a biofilm has been established in a periprosthetic joint, it is difficult to diagnose and eradicate (Figure 1). Successful treatment of periprosthetic joint infection requires surgical intervention alongside antimicrobial therapy targeting surface-adhering microorganisms. The objective of the study was to assess the ability of synthetic recrystallised calcium sulfate beads* (SRCS) or β-tricalcium phosphate/calcium sulfate bi-phasic beads** (TPCS) containing a mixture of vancomycin and gentamicin (VG) or vancomycin and tobramycin (VT) to effectively eradicate pre-formed biofilms *in-vitro*.

Methodology: Single species *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* biofilms were established on polycarbonate coupons within a CDC biofilm reactor (Figure 2). Biofilms were established in a batch model for 72 hours prior to processing. Biofilms were exposed to a challenge plate containing suspended SRCS beads or TPCS beads containing a mixture of VG or VT. Positive and negative controls were tested concurrently. All testing was performed in triplicate. The challenge plates were incubated for 24 hours at 37°C ± 2°C. Students T-Tests were performed on the raw data to determine the significant effect of the test items.

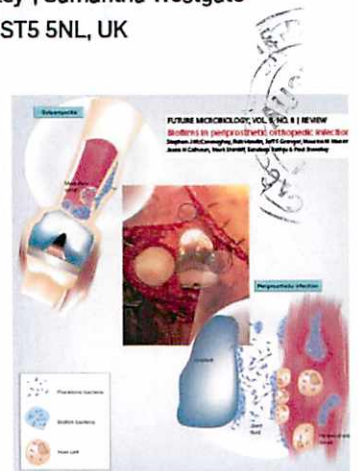


Figure 1. Distribution of biofilms in a periprosthetic joint

Figure 2. CDC reactor model demonstrating formation of biofilms onto polycarbonate coupons

R

20

The University of Manchester

MANCHESTER
1824

In a Laboratory Model of Diabetic Foot Infection, Vancomycin and Gentamicin Loaded Calcium Sulfate Beads Were More Effective Than Systemically Achievable Concentrations of Antibiotics in Reducing Polymicrobial Biofilms Grown From Clinical Isolates.

Grace Crowther, Natalie Callaghan and Bianca Price
Department of Pharmacy and Optometry, The University of Manchester, United Kingdom

Introduction

- Diabetic foot infections (DFIs) are a common complication of diabetes, half become infected chronically and a sixth require surgery.
- Poor healing is associated with biofilm growth and a compromised immune system.
- Treatment can involve systemic or topical antibiotic administration, however the relative effectiveness of each remains uncertain.
- We grew biofilms from bacteria isolated from each debrided tissue and tested the relative efficacy of vancomycin and gentamicin released from calcium sulfate beads (CSB) (Stimulan Rapid Cure®) and antibiotics at concentrations relevant to those *in vivo* on biofilm eradication.

Methods

Methods

- We prepared soft tissue models comprising type 1 collagen, extracellular matrix (ECM) protein extract, hyaluronic acid and human primary fibroblasts.
- The model was inoculated with bacteria isolated from an individual's

Figure 1. Workflow of methods used in this study. Patients were recruited for collection of debrided tissue upon presentation with a DFI



Hindawi
BioMed Research International
Volume 2019, Article ID 7315486, 7 pages
<https://doi.org/10.1155/2019/7315486>



Research Article

Is Hypercalcemia a Frequent Complication following Local Use of Calcium Sulfate with Antibiotics for the Treatment of Extremity Posttraumatic Osteomyelitis? A Preliminary Study

Nan Jiang ,¹ Guan-qiao Liu,² Jia-jun Yang,² Qing-rong Lin,¹ Yan-jun Hu ,¹ and Bin Yu

¹Department of Orthopaedics & Traumatology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

²Guangdong Provincial Key Laboratory of Bone & Cartilage Regenerative Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Correspondence should be addressed to Yan-jun Hu; huanyun1212@163.com and Bin Yu; emumbin@163.com

Handwritten signature

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Infected bone resection plus adjuvant antibiotic-impregnated calcium sulfate versus infected bone resection alone in the treatment of diabetic forefoot osteomyelitis



Cheng-He Qin^{1*}, Chun-Hao Zhou^{2†}, Hui-Juan Song³, Guo-Yun Cheng², Hong-An Zhang², Jia Fang¹ and Rui Tao²

Journal Pre-proof

Extensive eggshell-like debridement technique plus antibiotic-loaded calcium sulphate for one-stage treatment of chronic calcaneal osteomyelitis

Chun-Hao Zhou, Ying Ren, Guo-Yun Cheng, Hong-An Zhang, Jia Fang, Rui Tao, Cheng-He Qin



PII: S1268-7731(19)30140-7
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2019.08.008>
Reference: FAS 1354
To appear in: *Foot and Ankle Surgery*
Received Date: 4 May 2019
Revised Date: 17 July 2019
Accepted Date: 12 August 2019



Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a synthetic carrier of calcium sulphate (Stimulan®) releasing moxifloxacin

Kyriaki Kanellakopoulou^a, Ilias Galanopoulos^b, Vassilios Soranoglou^c, Thomas Tsaganos^a, Vassiliki Tziortzioti^a, Ioannis Maris^b, Apostolos Papalois^d, Helen Giamarellou^a, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{a,*}

^a 4th Department of Internal Medicine, University of Athens, Medical School, Athens, Greece

^b Department of Orthopaedics, Hospital, 'Korfalloneion-Benakelon', Athens, Greece

^c 1st Department of Surgery, Athens General Hospital, 'G. Gennimatas', Athens, Greece

^d ELPEN Pharmaceutical Company, Athens, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 June 2008
Accepted 12 September 2008

Keywords:

Moxifloxacin
Calcium sulphate
Osteomyelitis
Staphylococcus aureus

ABSTRACT

The objectives of this study were to assess the efficacy of a synthetic semihydrate form of calcium sulphate (Stimulan®) in experimental bone infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Osteomyelitis was induced after inoculation of the test pathogen in the left tibia of 72 New Zealand rabbits assigned to the following groups: 18 control rabbits (Group A); 18 rabbits with Stimulan® implanted (Group B); and 36 rabbits with moxifloxacin-impregnated Stimulan® implanted (Group C). Rabbits were sacrificed at weekly intervals and cancellous bone was harvested for histopathology and for estimation of bacterial growth and concentrations of moxifloxacin. Bacterial growth from cancellous bone of Group C was significantly lower than the respective growth of Groups A and B on all days of sacrifice. The main histological finding of animals in all three groups was a moderate to intense inflammatory reaction accompanied by fibrosis. The degree of fibrosis was higher in Group C compared with both other groups. Infiltration by giant cells was also observed, which was greater in Group C on Day 42. Antibiotic levels in bone were higher for bone samples closer to the site of implantation. In conclusion, Stimulan® admixed with 10% moxifloxacin was very effective in achieving complete eradication of the causative pathogen in experimental osteomyelitis caused by MRSA.

© 2008 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

1. Introduction

Management of chronic osteomyelitis is often difficult as it requires extensive surgical debridement and prolonged antibiotic therapy [1]. The recommended standard of treatment often creates major problems such as lack of patient compliance, systemic drug toxicity and dead-space formation. Systems of local antibiotic release have been developed to overcome all these problems. These systems allow prolonged local administration of antimicrobials that do not enter the bloodstream causing toxic reactions. Moreover, they allow bone stability [2]. However, their main problem is the need for a second removal operation upon completion

of drug release. In an attempt to overcome the latter difficulty, biodegradable and absorbable carriers allowing local elution of antimicrobials have been developed. Polylactic acid, polyglycolic acid, hydroxyapatite, calcium phosphate and collagen materials have all been tested for this purpose [2,3]. Fluoroquinolones, particularly ciprofloxacin and pefloxacin, are popular antimicrobial agents to be tested with biodegradable carriers. They are released in vitro at adequate concentrations and they have been tested successfully for the therapy of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* [4,5].

Stimulan® (Biocomposites Ltd., Keele, UK) is a synthetic crystalline semihydrate form of calcium sulphate. It is biocompatible, completely reabsorbed and replaced by new bone. It is produced using a synthetic process resulting in 100% purity with no traces of potentially toxic impurities, which have been associated with naturally occurring mineral sources of calcium sulphate. In the present study, a mixture of Stimulan® with moxifloxacin was prepared and

* Corresponding author. Present address: 4th Department of Internal Medicine, ATTIKON University Hospital, 1 Rimini Str., 124 62 Athens, Greece.
Tel.: +30 210 583 1994; fax: +30 210 532 6446.
E-mail address: giamarel@ath.forthnet.gr (E.J. Giamarellos-Bourboulis).



23



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



In vitro elution of moxifloxacin and fusidic acid by a synthetic crystalline semihydrate form of calcium sulphate (Stimulan™)

Periklis Panagopoulos, Thomas Tsaganos, Diamantis Plachouras, Dionyssia-Pinelopi Carrer, Antonios Papadopoulos, Helen Giamarellou, Kyriaki Kanellakopoulou*

4th Department of Internal Medicine, University of Athens, Medical School, Athens, Greece

ARTICLE INFO

Article history:
Received 10 February 2008
Received in revised form 16 June 2008
Accepted 17 June 2008

Keywords:
Osteomyelitis
Moxifloxacin
Fusidic acid
Delivery systems
Calcium sulphate

ABSTRACT

Stimulan™ was evaluated in vitro as a biodegradable carrier for local delivery of moxifloxacin and fusidic acid. Moxifloxacin or fusidic acid was mixed with calcium sulphate at a ratio of 95:5 to prepare five replicates per antibiotic. In vitro elution was estimated daily using a high-performance liquid chromatography (HPLC) system. Elution of moxifloxacin lasted for 31 days. Eluted concentrations reached their peak on Day 13 (mean level 745 µg/ml); the lowest eluted concentration was detected on Day 30 (mean level 367 µg/ml). Elution of fusidic acid lasted for 14 days. Eluted concentrations reached their peak on Day 6 (mean value 249.5 µg/ml); the lowest eluted concentration was detected on Day 13 (mean value 10.9 µg/ml). The presented results revealed that Stimulan™ may allow adequate in vitro elution of moxifloxacin and fusidic acid. The latter results support the application of this system in experimental models of osteomyelitis.

© 2008 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

1. Introduction

Chronic osteomyelitis is a common, difficult-to-treat infection despite advances in operation techniques and more than 50 years of experience with antibiotic therapy [1]. The goal of therapy is to eradicate the infection and to restore function. Most cases of osteomyelitis in adults require a combination of medical and surgical therapy for successful eradication of the offending pathogens. Systemic treatment does not often lead to high local tissue concentrations of antibiotic and therefore local deposition of antimicrobial agents has become increasingly popular. Several biodegradable and non-biodegradable substances have been employed as the vehicle for delivery [2]. Polymethylmethacrylate (PMMA) beads are the major representative of non-biodegradable carrier systems; however, they require surgical removal upon completion of drug release. Biodegradable carriers do not necessitate surgical removal. The semihydrate form of calcium sulphate (CaSO₄), commonly known as plaster of Paris, has been used for decades to fill defects in bone. It has also lately been proposed as a delivery system for the administration of antibiotics in musculoskeletal infection [3].

Stimulan™ is a synthetic biocompatible bone graft material from calcium sulphate. It is completely reabsorbed and replaced by new bone. It is produced using a synthetic process resulting in 100% purity with no traces of potentially toxic impurities, which have been associated with naturally occurring mineral sources of calcium sulphate. The purpose of the present study was to develop an in vitro system of elution of moxifloxacin and fusidic acid using Stimulan™ as a delivery system. These antimicrobials were selected due to their considerable in vitro activity against staphylococci, which are common pathogens of chronic osteomyelitis.

2. Materials and methods

Stimulan™ (Biocomposites, Keele, UK) was mixed with moxifloxacin (Bayer, Berlin, Germany) or fusidic acid (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) at a ratio of 95:5 up to a total weight of 3 g for each antibiotic. One millilitre of sterile normal 0.9% NaCl was added and distributed into sterile vials (160 mm × 100 mm) to prepare five vials per applied antibiotic. Vials were left at room temperature for 15–30 min for solidification. One millilitre of Mueller–Hinton broth (Trek Diagnostic Systems, East Grinstead, UK) was added over the free surface of each mixture and replaced every 24 h. The vials were incubated at 37 °C. On each consecutive day, the eluent was removed, transferred to a sterile plastic tube and replaced with 1 ml of broth. This procedure was repeated until optical degradation of the prepared mixture. Eluents were stored at –70 °C until analysis.

* Corresponding author at: Present address: 4th Department of Internal Medicine, ATTIKON University Hospital, 1 Rimini Str., 124 62 Athens, Greece.
Tel: +30 210 58 31 665; fax: +30 210 53 26 446.
E-mail address: kyriakel@yahoo.gr (K. Kanellakopoulou).

Research Paper

Treatment of Cavitory Bone Defects in Chronic Osteomyelitis: Bioglass S53P4 vs. Calcium Sulphate Antibiotic Beads

Albert Ferrando, Joan Part, Jose Baeza

Departamento Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Avda. de Fernando Abril Martorell, nº 106, 46026 Valencia (Spain)

Corresponding author: Jose Baeza MD, Departamento Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Avda. de Fernando Abril Martorell, nº 106, 46026 Valencia (Spain) Telephone number: 961245809; Fax: 961245809 E-mail address: jbaeza@gmail.com

© IvySpring International Publisher. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). See <http://ivyspring.com/terms> for full terms and conditions.

Received: 2017.04.04; Accepted: 2017.09.20; Published: 2017.10.09

Abstract

Aim: To evaluate the efficacy of bioglass (BAG-S53P4) in the treatment of patients with chronic osteomyelitis and compare the results with calcium sulphate antibiotic beads in one medical centre.

Methods: Retrospective analysis of 25 cases. Inclusion criteria: patients diagnosed clinically and radiographically of osteomyelitis and treated surgically (Group 1: cavitory bone defects treated with bioglass and Group 2: cavitory bone defects treated with calcium sulphate antibiotic beads) during the period of 2014 and 2015 in one medical centre.

Results: Patients in group 1 (bioglass treatment): total of 12 patients (11 males and 1 female) with mean age: 50 years (30-86). Average length of hospital stay was 22 days and mean follow-up time: 23 months (16-33). Mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) and mean c-reactive protein (CRP) before surgery: 55mm/hr and 54 mg/L, respectively. Mean ESR and mean CRP in last blood exam: 18 mm/hr and 8 mg/L, respectively. There were 2 postoperative complications: seroma formation and delayed wound healing. Only 1 patient had recurrence of infection.

Patients in group 2 (calcium sulphate antibiotic beads treatment): total of 13 patients (9 males and 4 females) with mean age: 48 years (17-67). Average length of hospital stay was 21 days and mean follow-up time 22 months (16-29). Mean ESR and mean CRP before surgery: 51mm/hr and 41 mg/L, respectively. Mean ESR and mean CRP in last blood test: 15 mm/hr and 11 mg/L. 2 postoperative complications were registered: chronic expanding hematoma of the muscle flap donor site and seroma formation. 1 patient had recurrence of infection. Overall, there were no differences in recurrence of infection, $p=0.740$ and in complication rate, $p=0.672$. 11 (91.7%) patients in group 1 and 12 (92.3%) patients in group 2 showed no signs of recurrence of infection both clinically and radiologically at final follow-up.

The most frequent cause of osteomyelitis in group 1 was post traumatic while a postsurgical aetiology was more frequent in group 2. The distal tibia was the most common location. The most frequent pathogen isolated in both groups was methicillin sensible staphylococcus aureus.

Conclusions: An advance in treatment of patients with cavitory bone defects in chronic osteomyelitis is the use of synthetic bone substitutes although current evidence is low. In this study, we demonstrate how bioglass without local antibiotics and calcium sulphate antibiotic beads are both equally effective treatment options. Overall, there were no differences between groups in mean hospital stay, complication rates and recurrence of infection.

Key words: bioactive glass, osteomyelitis, calcium sulphate, bone substitute, cavitory defect.



K

25



Dissolvable Antibiotic Beads in Treatment of Periprosthetic Joint Infection and Revision Arthroplasty

The Use of Synthetic Pure Calcium Sulfate (Stimulan®) Impregnated with Vancomycin & Tobramycin

Edward J. McPherson, MD, FACS[†] • Matthew V. Dipane, BA[†] • Sherif M. Sherif, MD[†]

Abstract:

This study reviews the clinical results using commercially pure, synthetic antibiotic-loaded Calcium Sulfate dissolvable beads (Stimulan, Biocomposites, Ltd., Keele, UK) in 250 cases of aseptic and septic revision total hip and total knee arthroplasty. A set protocol of Vancomycin and Tobramycin antibiotic was used in all cases. The rate of wound drainage in this series was 3.2%. Wound drainage was generally seen in cases using higher bead volumes. The incidence of heterotopic bone formation was 1.2%. There were nine failures in this study, six of which were due to infection. We feel that commercially pure, synthetic antibiotic-loaded dissolvable beads are an acceptable delivery tool for local antibiotic delivery in aseptic and septic revision joint arthroplasty of the hip and knee. Further studies are needed to examine the potential of improving outcomes of periprosthetic joint infection with this particular local antibiotic delivery system.

Key words: *Stimulan, Calcium Sulfate, Antibiotic Beads, Periprosthetic Infection, Revision Arthroplasty.*

Level of Evidence: *AAOS Therapeutic Study Level IV.*

Introduction

Periprosthetic joint infection (PJI) is a devastating complication that is potentially a limb and life threatening condition.^{18,19} The extent of the infection is related to many factors including the health of the host patient, the condition of the local soft tissues, and the length of time the infection has been present within the joint. Treatment of periprosthetic infection currently follows established algorithms that have proven successful.²⁶ Treatment depends upon the presence of the bacterial biofilm which envelops the joint prosthesis and adjacent bone. In an acute infection, the biofilm is not established. Treatment is focused on preservation of the implant,

with radical debridement surgery, modular bearing exchange, copious lavage, and perioperative antibiotic therapy. When a biofilm is present, the infection is considered chronic. In this scenario, the biofilm prevents eradication of bacteria and thus implants must be removed along with a radical debridement of bone and soft tissue. Resection of implants most commonly is performed in a two stage protocol. At some centers that focus on PJI, single stage protocols are utilized. With either

[†] LA Orthopedic Institute, Los Angeles, CA
www.laol.org

SURGICAL INFECTIONS
Volume 16, Number 1, 2015
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sur.2013.162

Local Release of Antibiotics for Surgical Site Infection Management Using High-Purity Calcium Sulfate: An In Vitro Elution Study

Sean S. Aiken,¹ John J. Cooper,¹ Hannah Florence,² Matthew T. Robinson,² and Stephen Michell²

Abstract

Background: The aim of this study was to characterize the elution of four antibiotics from pharmaceutical-grade calcium sulfate beads and show that the eluted antibiotics retained efficacy.

Methods: Calcium sulfate was combined with gentamicin, tobramycin, vancomycin, or rifampicin (ratio: 20 g of calcium sulfate, to 240 mg, 500 mg, 900 mg, and 600 mg of antibiotic, respectively). Three grams of beads were immersed in 4 mL of sterile phosphate-buffered saline (PBS) at 37°C. At each time point (4, 8, 24 h; 2, 7, 14, 28, 42 d), eluates were removed for analysis by liquid chromatography–mass spectrometry. The antimicrobial efficacy of antibiotics combined with calcium sulfate beads after 42 d was tested by a modified Kirby-Bauer disc diffusion assay.

Results: All samples showed a generally exponential decay in the eluted antibiotic concentration. At the first time point, both gentamicin and tobramycin had eluted to a peak concentration of approximately 10,000 mcg/mL. For rifampicin, the peak concentration occurred at 24 h, whereas for vancomycin, it occurred at 48 h. The eluted concentrations exceeded the minimum inhibitory concentration for common periprosthetic joint infection pathogens for the entire span of the 42 study days. Mass spectrometry confirmed all antibiotics were unchanged when eluted from the calcium sulfate carrier. Antimicrobial efficacy was unaltered after 42 d in combination with calcium sulfate at 37°C.

Conclusions: Pharmaceutical-grade calcium sulfate has the potential for targeted local release of tobramycin, gentamicin, vancomycin, and rifampicin over a clinically meaningful time period.

AN AREA GAINING INCREASING INTEREST for treating bone and soft tissue infections is the controlled release and local delivery of antibiotics from suitable carriers [1–6]. The benefits of “local release” are substantial and include the ability to provide high local concentrations of antibiotic, many times the minimum inhibitory concentration (MIC) [7], with serum concentrations and associated toxicity remaining low [8–10]. It has been suggested that such high concentrations can even penetrate a biofilm [11]. Research indicates that the outcomes of treating bacterial infections with surgical debridement and the short-term placement of antibiotic-loaded cement have been significantly better than those of surgical treatment alone [12]. The local release of antibiotics in combination with systemic therapy is superior to systemic therapy alone in two-stage arthroplasty revision procedures [13].

One of the most adopted materials for local release of antibiotics is polymethylmethacrylate (PMMA) [14,15].

However, this material has a number of significant disadvantages. It is a dense, acrylic, and non-resorbing material, which generally must be removed in a second surgical procedure when its function has been fulfilled to avoid becoming a nidus for future infection [16]. Also, it can release sub-inhibitory concentrations of drugs over an extended implantation period, and bacteria adherent to PMMA cement thus can acquire resistance to the loaded antibiotic because of long exposure to the sub-inhibitory concentrations [17–19]. In addition, PMMA is not suitable for delivery of thermosensitive antibiotics because of the high temperatures generated during PMMA curing [20,21].

Fully bioabsorbable carriers are now the subject of extensive investigation [22–24]. One such material is calcium sulfate, with recent literature discussing its application in combination with antibiotics [16,25,26], including its safe and efficacious use in infected soft tissue sites [27].

¹Biocomposites Ltd., Keele Science Park, Staffordshire, United Kingdom.

²Biosciences, College of Life and Environmental Sciences, University of Exeter, Exeter, United Kingdom.

27



Review

Local Antibiotic Delivery Systems in Diabetic Foot Osteomyelitis: Time for One Step Beyond?

Periklis Panagopoulos, MD¹, Georgios Drosos, MD²,
Efstratios Maltezos, MD^{1,3}, and Nikolaos Papanas, MD³

The International Journal of Lower
Extremity Wounds
2015, Vol. 14(1) 87-91
© The Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1534734614566937
!Lingpub.com
SAGE

Abstract

In patients with diabetes mellitus, osteomyelitis is a severe, difficult-to-treat form of foot infection. In the management of diabetic foot osteomyelitis, carriers for local delivery of antimicrobial agents have begun to be tried, in an attempt to provide high local antibiotic concentrations. Randomized clinical trials are now expected to clarify when this new approach should be used and how it can be integrated into the overall therapeutic strategy for diabetic foot osteomyelitis.

Keywords

antibiotics, delivery systems, diabetes mellitus, diabetic foot, infections, osteomyelitis, treatment.

Osteomyelitis is a common infection that is difficult to treat because of both multidrug resistance of common pathogens and poor penetration of antibiotic agents into bone. Long-term antimicrobial treatment is hampered by tissue penetration issues and the development of adverse events.¹ Additionally, surgical intervention may be required.^{2,3}

Especially in patients with diabetes mellitus (DM), osteomyelitis represents a very common complication of foot infections.^{2,4} The latter arise from ulceration, especially that of long standing.^{5,6} Factors associated with increased risk for foot ulcers in such patients are foot deformity, peripheral neuropathy, peripheral arterial disease, and cardiovascular disease.^{5,7}

There has been considerable progress in the management of infection and ischemia in the diabetic foot.^{8,9} However, diabetic foot osteomyelitis (DFO) remains a major therapeutic challenge.^{2,3} Therefore, new modalities are being explored. In this context, the aim of the present brief review is to examine the evidence for the use of local antibiotic delivery systems in patients with DFO.

Methods

Search Strategy

Our electronic search was based on the PubMed, Embase, and Google Scholar databases up to July 2014 using the following keywords and their combinations: *antibiotics, delivery systems, diabetes, diabetic, diabetic foot, infection, local delivery, osteomyelitis, and treatment*. Overall, 3770 reports were searched electronically by 3 reviewers, and

consensus was reached according to majority. We included reports describing local antibiotic systems in DFO. Exclusion criteria were skin and soft tissue infections, as well as other forms and locations of osteomyelitis. All types of articles written in English were included, while works written in other languages were studied only in abstract form. Reports referring to *in vivo* and *in vitro* models were included as well.

Results

DFO: Current Therapeutic Principles

DFO must be promptly and accurately diagnosed, on the basis of clinical presentation and imaging studies (mainly plain radiography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy).^{10,12} Treatment involves the use of antibiotic agents with adequate penetration to bone, choice of which is best guided by bone culture.^{11,13,14} At present, no specific antibiotic regimen has shown superiority for the treatment

¹Unit of Infectious Diseases, 2nd Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

²Orthopaedic Department, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

³Outpatient Clinic of the Diabetic Foot, 2nd Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Corresponding Author:

Nikolaos Papanas, Outpatient Clinic of the Diabetic Foot, 2nd Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, G. Kordyli 22c, Alexandroupolis 68100, Greece.
Email: papanasnikos@yahoo.gr



[Handwritten signature]

Calcium Sulphate Delivery System with Tobramycin for the Treatment of Chronic Calcaneal Osteomyelitis

PJ PAPAGELOPOULOS¹, AF MAVROGENIS¹, S TSIODRAS², C VLASTOU³, H GIAMARELLOU²
AND PN SOUCACOS¹

¹First Department of Orthopaedics, and ²Fourth Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, Attikon University Hospital, Athens, Greece; ³Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Hygeia Athens Medical Centre, Athens, Greece

The case of a 24-year-old woman with *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* chronic calcaneal osteomyelitis is presented. Extensive debridement of the necrotic bone and application of tobramycin-loaded polymethylmethacrylate beads was performed and ciprofloxacin was given post-operatively. Three months later, laboratory tests, including complete blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, were normal. At this time, extensive surgical debridement and filling of the osseous defect with autologous iliac cancellous bone graft and

tobramycin-impregnated calcium sulphate pellets and paste were performed. Oral ciprofloxacin was administered for 3 months after surgery. At the latest follow-up, 2 years later, the patient had full weight-bearing function; there was no recurrence of the infection, and complete incorporation of the autologous bone and calcium sulphate graft with the host bone was observed. This case demonstrates that two-stage surgical treatment with extensive debridement and tobramycin-impregnated calcium sulphate was effective in treating chronic calcaneal osteomyelitis.

KEY WORDS: TOBRAMYCIN; ANTIBIOTICS; CALCANEUS; OSTEOMYELITIS; POLYMETHYLMETHACRYLATE (PMMA) BEADS; CALCIUM SULPHATE; DELIVERY SYSTEMS

Introduction

The management of osteomyelitis of the calcaneus is challenging. In spite of several reports of eradication by partial or total calcanectomy,¹⁻³ primary amputation is still considered an option for calcaneal osteomyelitis.^{4,5} Unfortunately, even successful calcanectomy carries its own morbidity and weight-bearing problems are likely, especially in young patients.

In this article, a case of chronic osteomyelitis of the calcaneus treated with a tobramycin-impregnated calcium sulphate delivery system is presented.

Case report

A 24-year-old woman presented to our institution with *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* chronic osteomyelitis of the left calcaneus.



Advances in Skin & Wound Care

Issue: Volume 24(11), November 2011, pp 515-523

Copyright: © 2011 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Publication Type: [FEATURES: ORIGINAL INVESTIGATION]

[Hide Cover](#)

[FEATURES: ORIGINAL INVESTIGATION]

Managing Lower-Extremity Osteomyelitis Locally with Surgical Debridement and Synthetic Calcium Sulphate Antibiotic Tablets

Gauland, Christopher DPM, FACFAS

Author Information

Christopher Gauland, DPM, FACFAS, is Chief, Division of Podiatric Surgery, Department of Surgery, Pitt County Memorial Hospital, and is a podiatrist at Eastern Carolina Foot & Ankle Specialists, Greenville, North Carolina. The author disclosed that he was a member of the speaker's bureau for Smith & Nephew; is a consultant/advisor to Biocomposites, Inc; and is a member of the speaker's bureau for Oculus Innovative Sciences.

The author discloses that he discusses the off-label usage of calcium sulphate tablets, which are approved for use as a bone void filler in orthopaedic, oncologic, and infection surgical cases.

The use of the antimicrobial is physician choice and off-label.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of the study was to determine if the use of locally implanted, synthetic calcium sulphate tablets, impregnated with antibiotics, can heal lower-extremity osteomyelitis, without the use of oral and/or intravenous antibiotics or wound complications associated with similarly used mined or refined calcium sulphate.

PATIENTS: Over a 5-year period, 354 patients with clinically confirmed osteomyelitis of the lower extremity were evaluated, and 337 met the inclusion criteria; 14 were lost to follow-up.

METHODS: Devitalized or infected bone was debrided to the level of healthy cancellous and cortical bone. Compromised soft tissue was resected. At the onset of each operative encounter, the synthetic calcium sulphate tablets were mixed with a standard antibiotic mixture: 500 mg of powdered vancomycin mixed into 240 mg of gentamicin (normally supplied as a liquid in a concentration of 80 mg/2 mL). Vancomycin and gentamicin were chosen because they cover a broad spectrum of both gram-positive and gram-negative bacteria.

RESULTS: A total of 279 of 323 patients (86.4%) clinically healed without the use of intravenous antibiotics following surgical debridement and tablet implantation. In addition, 24/323 (7.4%) required the use of intravenous antibiotics, but still healed; 20/323 (6.2%) required amputation, of which, 12 (3.7%) were digital amputations, 2 (0.6%) were ray amputations, and 6 (1.9%) were below-knee amputations.

CONCLUSIONS: The use of locally implanted antibiotic-impregnated, synthetic calcium sulphate tablets in the surgical debridement site for bone infections of the lower extremity, without the concurrent use of intravenous antibiotics, has shown encouraging results.



8

30



Antibiotic-Loaded Synthetic Calcium Sulfate Beads for Prevention of Bacterial Colonization and Biofilm Formation in Periprosthetic Infections

R. P. Howlin,^{a,b} M. J. Brayford,^c J. S. Webb,^{a,b} J. J. Cooper,^c S. S. Aiken,^c P. Stoodley^{a,d,*}

National Institute for Health Research Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, Southampton Centre for Biomedical Research, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, United Kingdom^a; Centre for Biological Sciences, Faculty of Natural and Environmental Sciences and Institute for Life Sciences, University of Southampton, Highfield, Southampton, United Kingdom^b; Biocomposites Ltd, Keele Science Park, Keele, Staffordshire, United Kingdom^c; National Centre for Advanced Tribology, Faculty of Engineering and Institute for Life Sciences, University of Southampton, Highfield, Southampton, United Kingdom^d; Departments of Microbial Infection and Immunity and Orthopaedics, Center for Microbial Interface Biology, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA^e

Periprosthetic infection (PI) causes significant morbidity and mortality after fixation and joint arthroplasty and has been extensively linked to the formation of bacterial biofilms. Poly(methyl methacrylate) (PMMA), as a cement or as beads, is commonly used for antibiotic release to the site of infection but displays variable elution kinetics and also represents a potential nidus for infection, therefore requiring surgical removal once antibiotics have eluted. Absorbable cements have shown improved elution of a wider range of antibiotics and, crucially, complete biodegradation, but limited data exist as to their antimicrobial and antibiofilm efficacy. Synthetic calcium sulfate beads loaded with tobramycin, vancomycin, or vancomycin-tobramycin dual treatment (in a 1:0.24 [wt/wt] ratio) were assessed for their abilities to eradicate planktonic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus epidermidis* relative to that of PMMA beads. The ability of the calcium sulfate beads to prevent biofilm formation over multiple days and to eradicate preformed biofilms was studied using a combination of viable cell counts, confocal microscopy, and scanning electron microscopy of the bead surface. Biofilm bacteria displayed a greater tolerance to the antibiotics than their planktonic counterparts. Antibiotic-loaded beads were able to kill planktonic cultures of 10⁸ CFU/ml, prevent bacterial colonization, and significantly reduce biofilm formation over multiple days. However, established biofilms were harder to eradicate. These data further demonstrate the difficulty in clearing established biofilms; therefore, early preventive measures are key to reducing the risk of PI. Synthetic calcium sulfate loaded with antibiotics has the potential to reduce or eliminate biofilm formation on adjacent periprosthetic tissue and prosthesis material and, thus, to reduce the rates of periprosthetic infection.

Periprosthetic infection (PI) is a serious complication of total joint arthroplasty with high rates of associated morbidity (1, 2), and a growing body of data suggests that bacterial biofilms are the underlying cause (3–9). Within a biofilm, bacteria display a $\geq 1,000$ -fold tolerance to antibiotics than their planktonic counterparts (10) and significant resistance to innate and adaptive host immunity (11). Moreover, biofilms associated with orthopedic hardware are typically difficult to culture using conventional clinical microbiological methods, and the lack of a definitive diagnosis may result in an underestimate of infection rates (12, 13). Consequently, the underlying infection is difficult to diagnose and treat (6, 7), and often the only effective intervention is the twin strategy of thorough debridement and prostheses removal (14).

Existing prevention strategies include the use of antibiotic-loaded poly(methyl methacrylate) (PMMA) cement spacers or beads to elevate local antibiotic levels at the surgical site. Studies have demonstrated a significant reduction in infection rates using antibiotic-impregnated cement in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patient populations (15, 16). Conversely, other studies indicated limited clinical benefit, albeit with various antibiotics and concentrations (17, 18) and poor descriptions of elution kinetics (19). Additionally, once the antibiotics have eluted from a nonabsorbable cement, the surface becomes a foreign body that is subject to bacterial colonization and biofilm formation (20, 21).

Absorbable mineral-based bone cements are not as mechanically strong as acrylic cements, but they provide some advantages

for antibiotic delivery and infection control. First, they do not require removal, since they are naturally absorbed. Second, there is little temperature increase during setting, so they have the capacity to accommodate a wider range of antibiotics. Last, as they slowly dissolve, there is a sustained release of antibiotics over the cement's lifetime. Studies using carriers constructed from calcium sulfate have shown improved antibiotic release relative to that of PMMA beads and, importantly, complete biodegradation (22–24). The efficacy of antibiotic-loaded cements has been corroborated in animal models in which data demonstrated the effective treatment of experimental osteomyelitis in rabbits (25, 26) and of contaminated fractures in a goat model (27). These data support the rationale for the more widespread clinical use of antibiotic-

Received 19 June 2014. Returned for modification 26 September 2014.

Accepted 8 October 2014.

Accepted manuscript posted online 13 October 2014.

Citation: Howlin RP, Brayford MJ, Webb JS, Cooper JJ, Aiken SS, Stoodley P. 2015. Antibiotic-loaded synthetic calcium sulfate beads for prevention of bacterial colonization and biofilm formation in periprosthetic infections. *Antimicrob Agents Chemother* 59:111–120. doi:10.1128/AAC.03676-14.

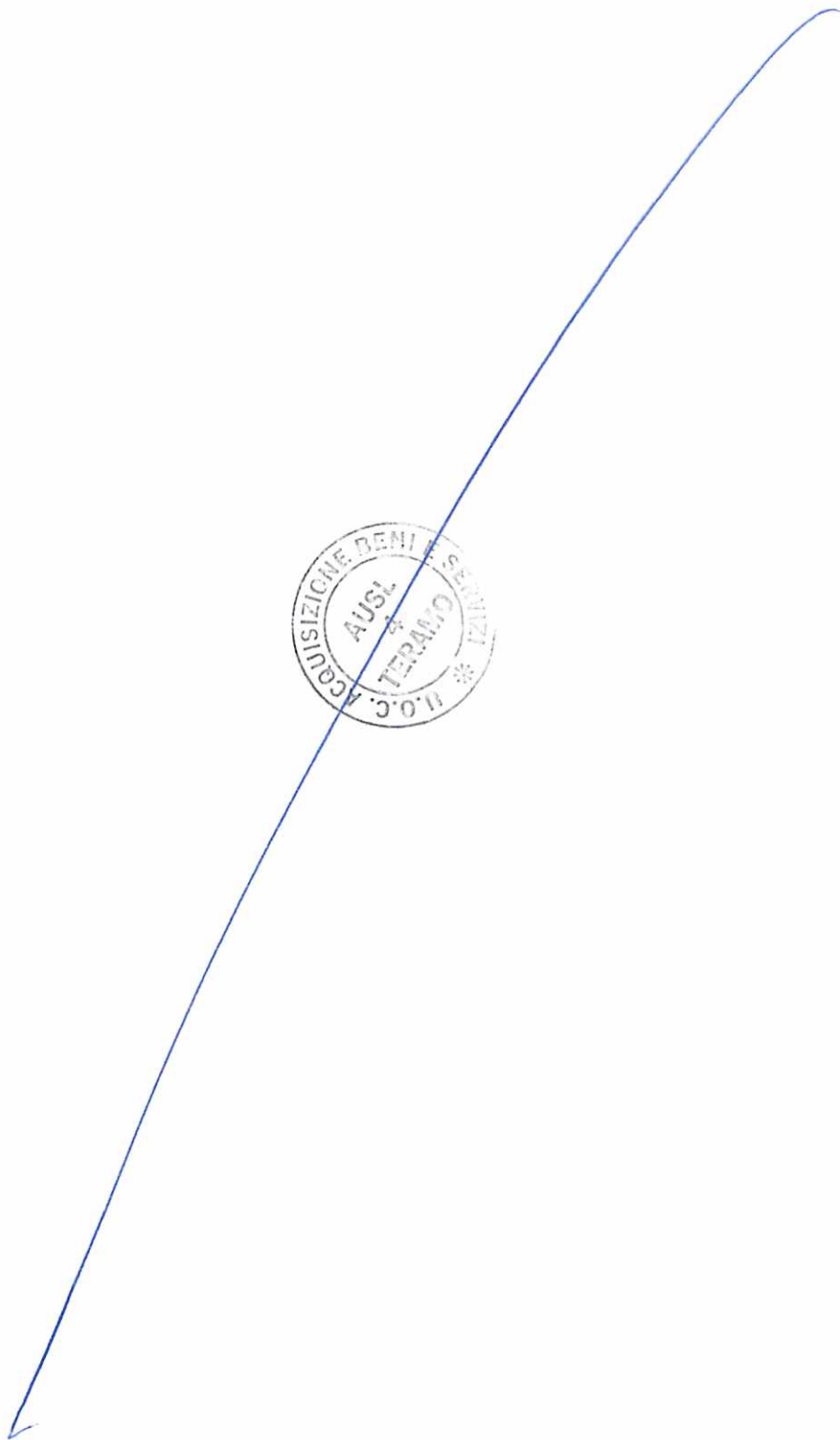
Address correspondence to Paul Stoodley, pstoodley@gmail.com.

Copyright © 2015, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/AAC.03676-14

Downloaded from http://aac.asm.org/ on February 13, 2017 by guest





U.O.C. Acquisizione Beni e Servizi

Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)

Fonte di finanziamento: _____

Data 21.7.24


Il Dirigente

Dott. Vittorio D'Ambrosio

U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie

Si attesta la REGOLARITÀ CONTABILE della presente spesa che trova capienza nel Bilancio di previsione anno _____

Data: 26.7.24

Il Contabile


Il Dirigente
ASL 4 TERAMO
U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie
IL DIRIGENTE RESPONSABILE

Dott. ssa Antonella Di Silvestre



Della sujestesa deliberazione viene iniziata la pubblicazione il giorno
03 AGO, 2021 con prot. n. 2574/21
 all'Albo informatico della ASL per rimanervi 15 giorni consecutivi ai
 sensi della d.lgs. n. 267/2000 e della L.R. n. 28/1992.

La sujestesa deliberazione diverrà esecutiva a far data
 dal _____ quindicesimo giorno
 successivo alla pubblicazione.

La sujestesa deliberazione è stata dichiarata
 "immediatamente eseguibile"



Firma _____

L'Addetto alla pubblicazione informatica

La trasmissione al Collegio Sindacale è assolta mediante pubblicazione sull'Albo Aziendale.

Per l'esecuzione (E) ovvero per opportuna conoscenza (C) trasmessa a:

Coordinamenti/Dipartimenti e Distretti		Unità Operative		Staff	
Coordinamento Staff di Direzione		Segreteria Generale e Affari Legali		UOC Controllo di gestione	
Dipartimento Amministrativo	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Acquisizione Beni e Servizi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOC Formazione, Qualità e Comunicazione Strategica	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Tecnico-Logistico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività Economiche e finanziarie	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD Ufficio Relazioni con il Pubblico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Assistenza Territoriale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Gestione del Personale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD Servizio Prevenzione e Protezione Sicurezza Interna	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Coordinamento Assistenza Ospedaliera	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività Amministrative Assistenza Territoriale e Distrettuale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD CUP Aziendale e monitoraggio Liste di attesa	
Dipartimento Emergenza Urgenza	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Patrimonio, Lavori e manutenzioni	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Sistemi Informativi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Chirurgico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività amm.ve Dipartimenti Prevenzione e Salute Mentale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		
Dipartimento Salute Mentale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività amm.ve dei Presidi Ospedalieri	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Oncologico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e gestione complessiva del PO di Teramo	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Medico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Atri	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento dei Servizi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Giulianova	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	altre Funzioni di Staff	
Dipartimento di Prevenzione	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Sant'Omero	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Comitato Unico di Garanzia	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Materno-Infantile	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Area Distrettuale Adriatico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Resp.le Prevenzione Corruzione e Trasparenza	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Distretto di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Area Distrettuale Gran Sasso - Laga	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Internal Audit	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Servizio Farmaceutico Territoriale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Organismo indipendente di valutazione	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Medicina Penitenziaria	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Ufficio Procedimenti Disciplinari	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Servizio Dipendenze Patologiche	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Gestione del Rischio	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Farmacia Ospedaliera di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Relazioni Sindacali	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	U.O. di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		