

BonAlive[®]

granules

Formazione medica | *Ortopedia e traumatologia*

Inibizione della proliferazione batterica

Osteostimolazione*

Legame osseo **bioattivo**

Formazione di idrossiapatite **naturale**

Rigenerazione **ossea**

* Non osteoinduttiva

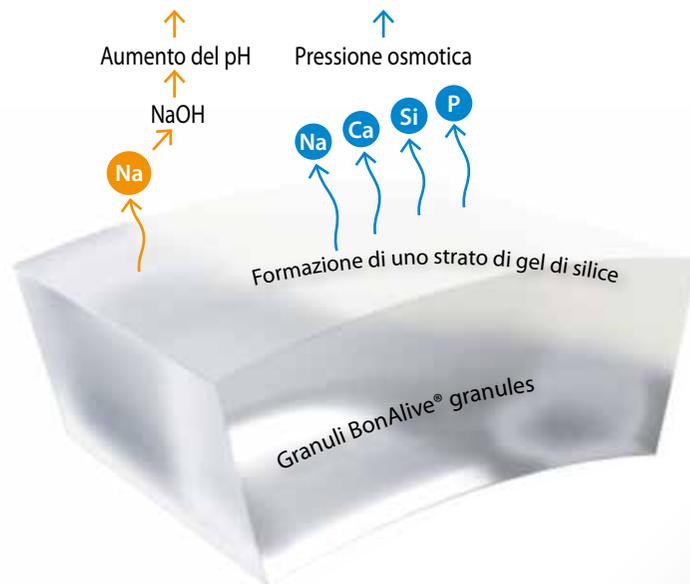
MECCANISMO DI AZIONE

I granuli BonAlive® granules (in vetro bioattivo S53P4) sono un presidio medico di classe III con marchio CE utilizzato nelle procedure chirurgiche per la rigenerazione ossea. I granuli BonAlive® granules sono osteostimolanti*, in quanto attivano i geni responsabili della formazione dell'osso nelle cellule osteogeniche. Inoltre hanno la particolare proprietà di inibire la proliferazione batterica, e costituiscono pertanto un materiale unico nel suo genere per la rigenerazione ossea.

Inibizione della proliferazione batterica

Il vetro bioattivo reagisce al contatto con i fluidi corporei rilasciando ioni che creano un ambiente alcalino (pH elevato) e innalzano la pressione osmotica. Tale meccanismo si è dimostrato efficace nell'inibire la proliferazione batterica.

Inibizione della proliferazione batterica



Composizione dei granuli BonAlive® granules

- 53% SiO₂, 23% Na₂O, 20% CaO e 4% P₂O₅

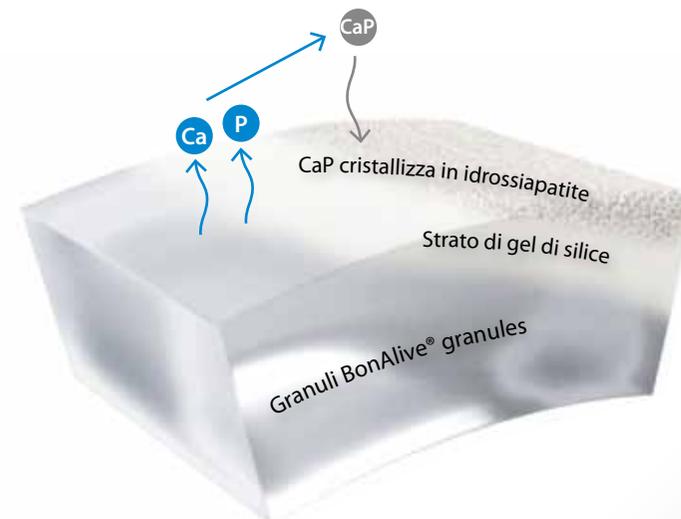
Indicazioni relative ai granuli BonAlive® granules

- Riempimento di cavità ossee
- Riempimento di cavità ossee nel trattamento delle osteomieliti croniche

Legame osseo e osteointegrazione

Le reazioni superficiali conducono allo sviluppo di uno strato di gel di silice sul vetro bioattivo; tale strato attrae a sua volta il Ca e il P rilasciati dai granuli. Il CaP precipitato cristallizza in idrossiapatite naturale, simile alla componente minerale dell'osso. La superficie naturale di nuova formazione promuove il legame osseo e l'osteointegrazione.

Formazione di idrossiapatite naturale



* Non osteoinduttiva

INIBIZIONE DELLA PROLIFERAZIONE BATTERICA

Fra le caratteristiche di maggior rilievo dei granuli BonAlive® granules vi è la capacità di inibizione della proliferazione batterica. Tale fenomeno è stato evidenziato tramite studi *in vitro* su oltre 50 specie di batteri aerobi e anaerobi di rilevanza clinica, nonché indirettamente dall'esame empirico dei dati dei pazienti nel corso degli ultimi 15 anni.

In ambito chirurgico, le infezioni ossee croniche giocano un ruolo di primo piano, in quanto possono risultare difficili da eradicare e comportare la necessità di più

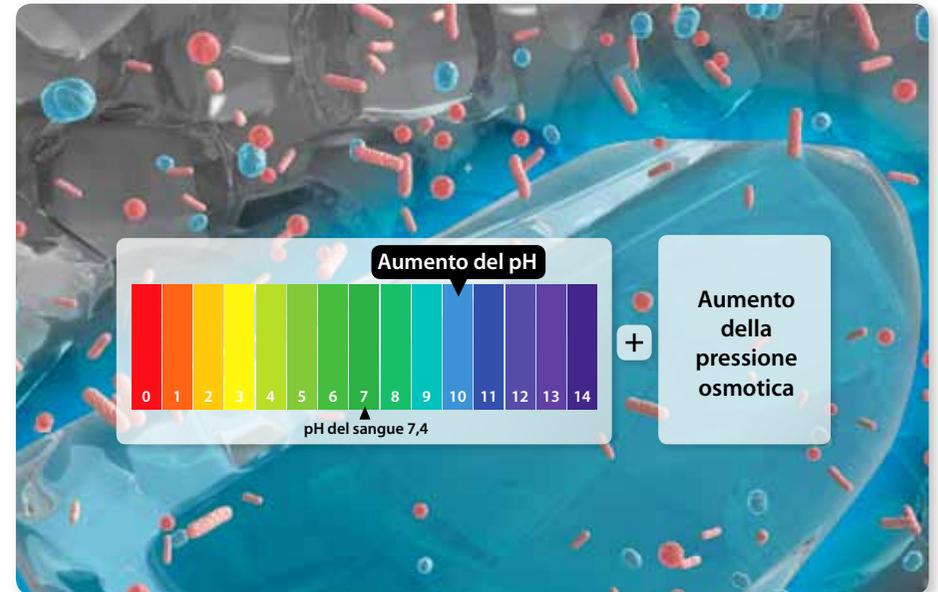
interventi. La resistenza agli antibiotici è ormai una minaccia sempre più grave, e nuovi strumenti non basati sugli antibiotici possono offrire notevoli vantaggi nella lotta contro le infezioni. L'efficacia dei granuli BonAlive® granules nei confronti di specie resistenti alla meticillina (MR, Methycillin-Resistant), come *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), è stata verificata sperimentalmente e si è dimostrata efficace.

Meccanismo

L'effetto di inibizione della proliferazione batterica che caratterizza i granuli BonAlive® granules nei si basa su due processi che si verificano contestualmente quando il vetro bioattivo reagisce con i fluidi corporei.

1. Il sodio rilasciato dalla superficie del vetro bioattivo induce un **aumento del pH** (ambiente alcalino), che risulta sfavorevole per i batteri.
2. Il rilascio di ioni di Na, Ca, Si e P causa un **aumento della pressione osmotica** dovuto all'innalzamento della concentrazione salina, creando un ambiente nel quale i batteri non sono in grado di proliferare.

Nel loro complesso, questi due meccanismi inibiscono in modo efficace l'adesione dei batteri alla superficie dei granuli, impedendone la colonizzazione.



Bibliografia

- In vitro antibiofilm activity of bioactive glass S53P4. Drago L, Vassena C, Fenu S, De Vecchi E, Signori V, De Francesco R, Romanò CL. Future Microbiol. 2014;9(5):593–601.
- Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. Drago L, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R, Romanò CL. BMC Infectious Diseases 2013;13:584.
- Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. Zhang D, Leppäranta O, Munukka E, Ylänen H, Viljanen MK, Eerola E, et al. J Biomed Mater Res. 2010;93A(2):475-483.
- Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. Munukka E, Leppäranta O, Korkeamäki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, et al. J Mater Sci: Mater Med. 2008;19(1):27-32.
- Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. Leppäranta O, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, et al. J Mater Sci: Mater Med. 2008;19(2):547-551.
- In situ pH within particle beds of bioactive glasses. Zhang D, Hupa M, Hupa L. Acta Biomaterialia. 2008;4(5):1498-1505.
- Factors controlling antibacterial properties of bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Hupa L, Ylänen H, Viljanen MK, Hupa M. Key Engineering Materials. 2007;330-332:173-176.
- Comparison of antibacterial effect on three bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Leppäranta O, Hupa L, Ylänen H, Salonen J, et al. Key Engineering Materials. 2006;309-311:345-348.
- Interactions between the bioactive glass S53P4 and the atrophic rhinitis-associated microorganism Klebsiella ozaenae. Stoor P, Söderling E, Grenman R. J Biomed Mater Res. 1999;48(6):869-874.
- Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral micro-organisms. Stoor P, Söderling E, Salonen J. Acta Odontol Scand. 1998;56(3):161-165.
- Interactions between the frontal sinusitis-associated pathogen Haemophilus Influenzae and the bioactive glass S53P4. Stoor P, Söderling E, Andersson OH, Yli-Urpo A. Bioceramics. 1995;8:253-258.

Efficacia ad ampio spettro

I granuli BonAlive® granules risultano efficaci nell'inibire la proliferazione di oltre 50 specie batteriche comuni (fra cui *MRSA* e *MRSE*).

Batteri Gram-positivi

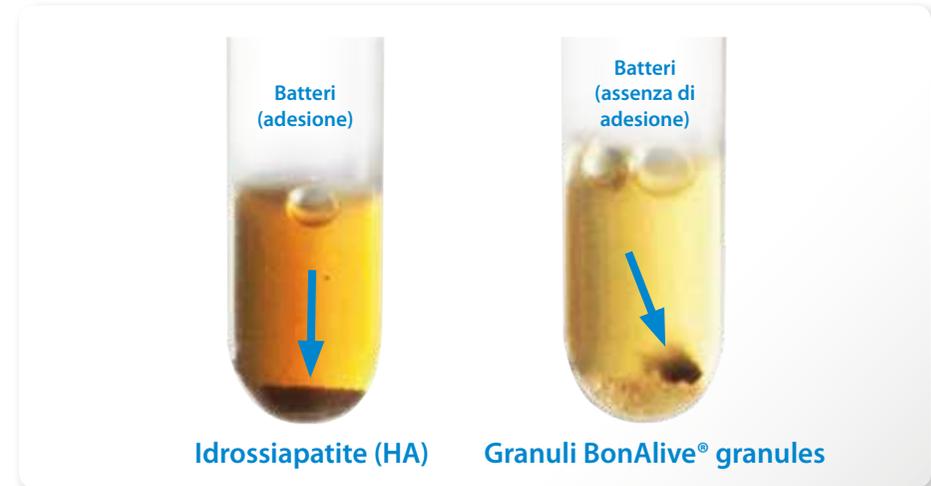
Bacillus cereus
Bifidobacterium adolescentis
Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Clostridium septicum
Corynebacterium ulcerans
Enterobacter cloacae
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Eubacterium lentum
Listeria monocytogenes
Micrococcus sp.
Mycobacterium tuberculosis
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus magnus
Propionibacterium acnes
Propionibacterium propionicus
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus hominis
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus mutans
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Batteri Gram-negativi

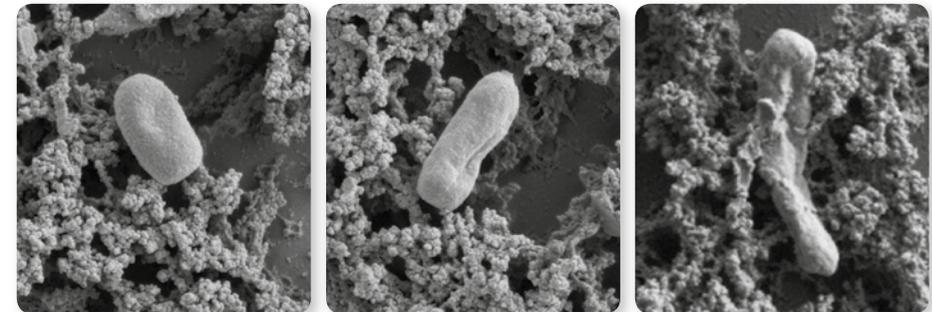
Acinetobacter baumannii
Bacteroides fragilis
Bacteroides thetaiotaomicron
Chryseobacterium (in precedenza Flavobacterium) meningosepticum
Enterobacter aerogenes
Enterobacter amnigenus
Escherichia coli
Fusobacterium necrophorum
Fusobacterium nucleatum
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Porphyromonas gingivalis
Prevotella intermedia
Prevotella melaninogenica
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella typhimurium
Shigella sonnei
Veillonella parvula
Yersinia enterocolitica

Batteri resistenti alla meticillina

Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus (MRSA)
Staphylococcus epidermidis (MRSE)



I test batteriologici eseguiti utilizzando ceppi di *Porphyromonas gingivalis* pigmentati mostrano che i batteri non riescono ad aderire e proliferare sulla superficie dei granuli BonAlive® granules.



Le immagini illustrano l'effetto del cristallo bioattivo S53P4 sui batteri *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, resistenti alla meticillina. L'inibizione della proliferazione batterica è rilevabile tramite variazioni morfologiche dei batteri quali deformazione delle cellule e comparsa di fori nelle membrane cellulari.

Soor P, et al. 1996

Per gentile concessione del Prof. Lorenzo Drago, Università di Milano, Italia

OSTEOINTEGRAZIONE E OSTEOSTIMOLAZIONE*

I materiali osteoconduttivi funzionano come impalcature che consentono la crescita ossea sulla loro superficie o all'interno della loro struttura tridimensionale. I granuli BonAlive® granules sono osteoconduttivi per natura, offrendo pertanto alle cellule osteoblastiche un materiale di supporto durante la formazione dell'os-

so. A seguito del processo osteoconduttivo, sui granuli di vetro bioattivo, e fra i medesimi, si verifica la crescita ossea. È stato inoltre dimostrato che i granuli di vetro bioattivo attivano un processo biologico che stimola la rigenerazione ossea in misura nettamente superiore ai semplici materiali osteoconduttivi. Tale fenomeno è definito osteostimolazione*.

“Oltre che osteoconduttiva, la superficie del vetro bioattivo è anche osteoproduttiva, in quanto promuove la migrazione, la replicazione e la differenziazione delle cellule osteogeniche e la produzione della loro matrice.”

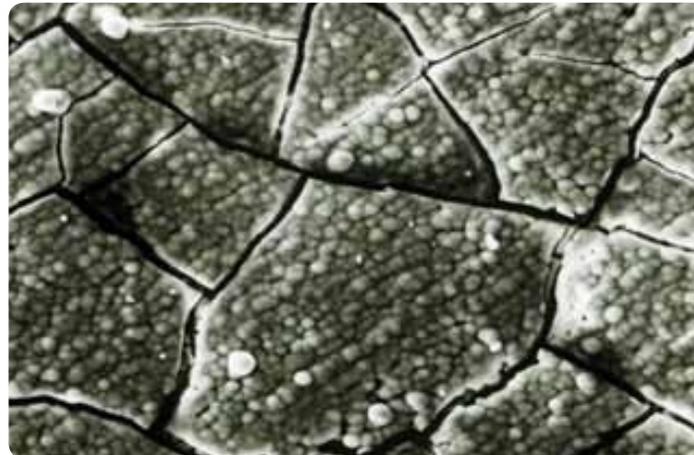
Virolainen et al. 1997

1 giorno



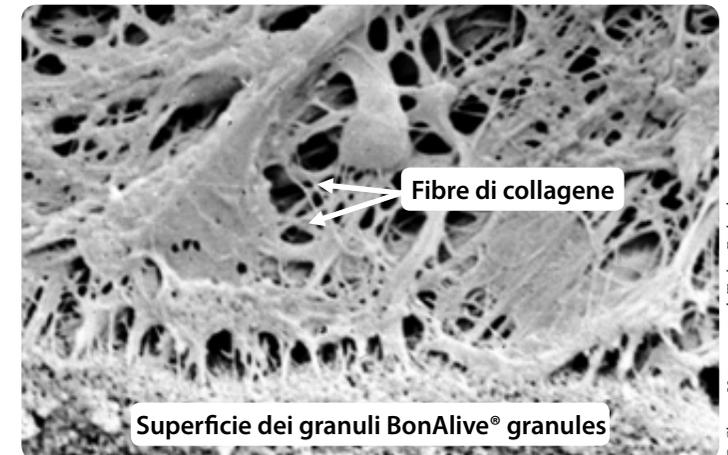
Sulla superficie dei granuli BonAlive® granules inizia a formarsi l'idrossiapatite.

1 settimana



L'idrossiapatite ricopre la superficie dei granuli BonAlive® granules.

6-12 settimane



I granuli BonAlive® granules aderiscono all'osso e stimolano la formazione di nuovo materiale osseo (osteostimolazione*).

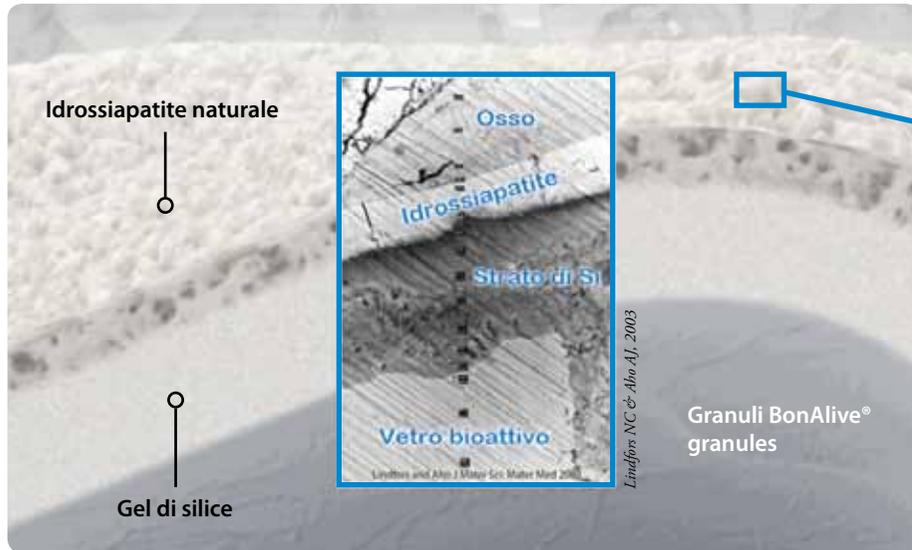
* Non osteoinduttiva

Formazione di idrossiapatite naturale e osteointegrazione

La superficie bioattiva dei granuli BonAlive® granules è caratterizzata dalla capacità di aderire saldamente al tessuto vivo, di agevolare la crescita tissutale e di legarsi chimicamente con l'osso circostante. Le cellule osteogeniche, come gli osteoblasti

e gli osteoclasti, vengono stimolate dal rilascio di Si e Ca, nonché dalla presenza della superficie di idrossiapatite naturale. In un momento successivo si attiva il percorso di formazione dell'osso.

Strati reattivi dei granuli BonAlive® granules



Raffigurazione di un granulo di vetro bioattivo BonAlive® per mostrare le caratteristiche della superficie di reazione.

Superficie di idrossiapatite naturale sui granuli BonAlive® granules

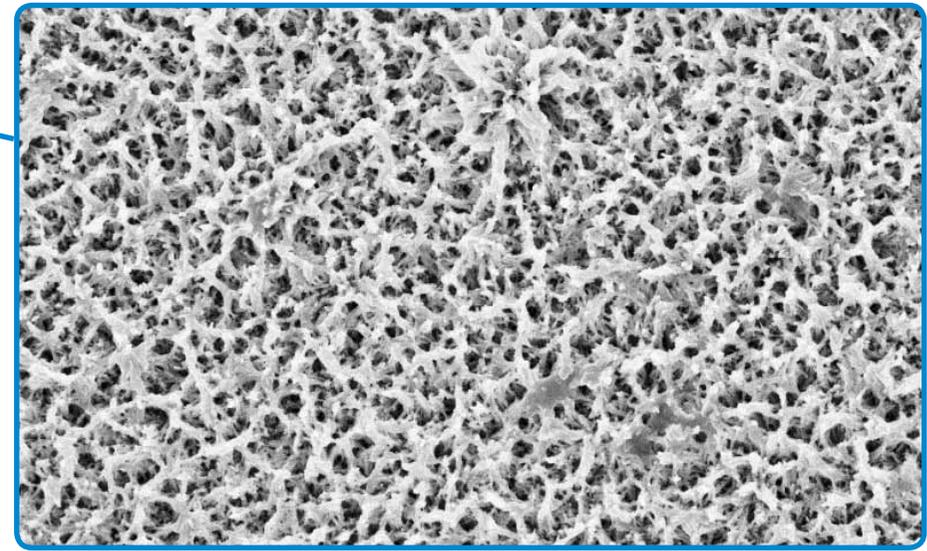


Immagine al microscopio elettronico a scansione (SEM, Scanning Electron Microscope; ingrandimento 10.000x) di una superficie di idrossiapatite simile alla fase minerale presente nell'osso naturale.

Bibliografia

- Genetic design of bioactive glass. Hench L. J Eur Cer Soc. 2009;29:1257-1265.
- Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. Välimäki VV, Aro HT. Scand J Surg. 2006;95(2):95-102.
- Intact surface of bioactive glass S53P4 is resistant to osteoclastic activity. Wilson T, Parikka V, Holmbom J, Ylänen H, Penttinen R. J Biomed Mater Res. 2005;77A(1):67-74.
- Granule size and composition of bioactive glasses affect osteoconduction in rabbit. Lindfors NC, Aho AJ. J Mater Sci: Mater Med. 2003;14(4):265-372.
- Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone defect healing. Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. J Biomed Mater Res. 1997;35(1):9-17.
- Long term behaviour of bioactive glass cone and granules in rabbit bone. Heikkilä JT, Salonen H, Yli-Urpo A, Aho AJ. Bioceramics. 1996;9:123-126.
- Bone formation in rabbit cancellous bone defects filled with bioactive glass granules. Heikkilä JT, Aho HJ, Yli-Urpo A, Happonen R, Aho AJ. Acta Orthopaedica. 1995;66(5):463-467.

Osteostimolazione*

È stato dimostrato che il meccanismo di rigenerazione ossea con il vetro bioattivo si basa su processi **mediati** sia **a livello superficiale** (superficie di idrossiapatite naturale), sia **a livello di soluzione** (rilascio di Si e Ca). A livello cellulare, l'effetto si manifesta con la promozione di determinate fasi del ciclo della linea cellulare osteogenica tramite l'attivazione di geni specifici. Tale ruolo attivo nel processo di osteogenesi è stato definito osteostimolazione*. Studi *in vitro* e preclinici relativi ai granuli BonAlive® granules dimostrano che essi agiscono come un materiale osteostimolante*.

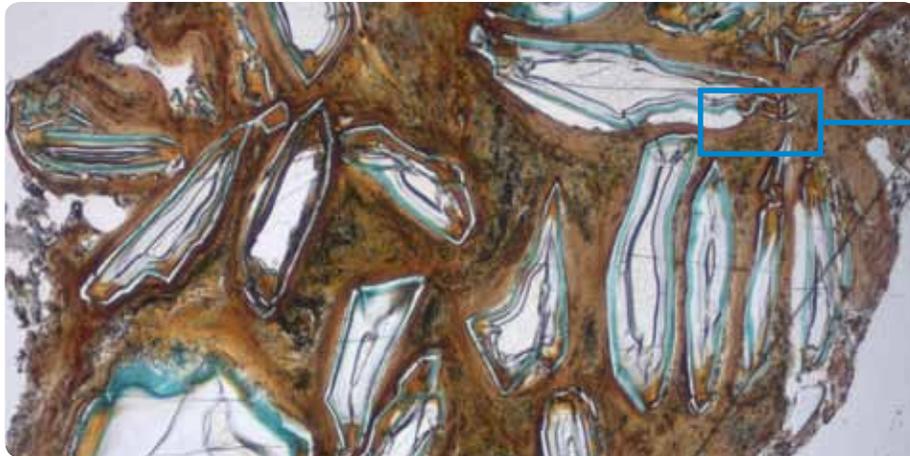
I granuli BonAlive® granules svolgono un ruolo attivo nei seguenti ambiti:

- reclutamento e differenziazione delle cellule osteogeniche
- promozione dell'attività delle cellule osteogeniche volta ad aumentare la velocità di rimodellamento osseo
- attivazione di geni specifici nelle cellule osteogeniche in risposta alla dissoluzione degli ioni e alla presenza della superficie di HA naturale

Definizione di osteostimolazione*

'Attivazione dei geni responsabili della formazione ossea nelle cellule osteogeniche'

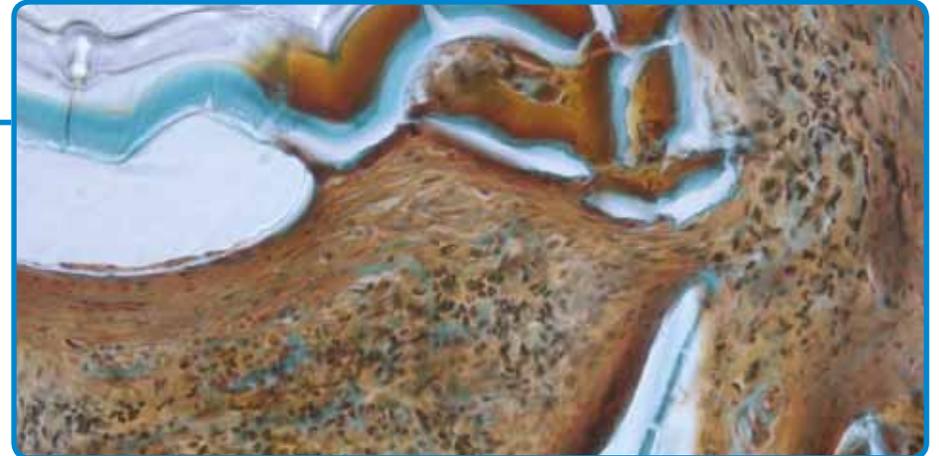
Quadro istologico 3 mesi dopo l'intervento



© Ospedale centrale Higiitt-Häme, Finlandia

Sezione istologica dello spessore di 20 µm tratta dall'area mastoidea 3 mesi dopo l'impianto dei granuli BonAlive® granules (biopsia umana).

Stimolazione della crescita tissutale



Lo strato di idrossiapatite naturale formatosi sui granuli BonAlive® granules guida e stimola la formazione di nuovo tessuto nell'area dell'innesto. Nell'immagine al microscopio è possibile osservare in modo chiaro la crescita tissutale intorno ai granuli BonAlive® granules.

Bibliografia

Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. Välimäki VV, Aro HT. Scandinavian Journal of Surgery. 2006;95(2):95-102.

Osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells cultured on silica gel and sol-gel-derived titania. Dieudonné SC, van den Dolder J, de Ruijter JE, Paldan H, Peltola T, van 't Hof MA, Happonen RP, Jansen JA. Biomaterials. 2002;23(14):3041-3051.

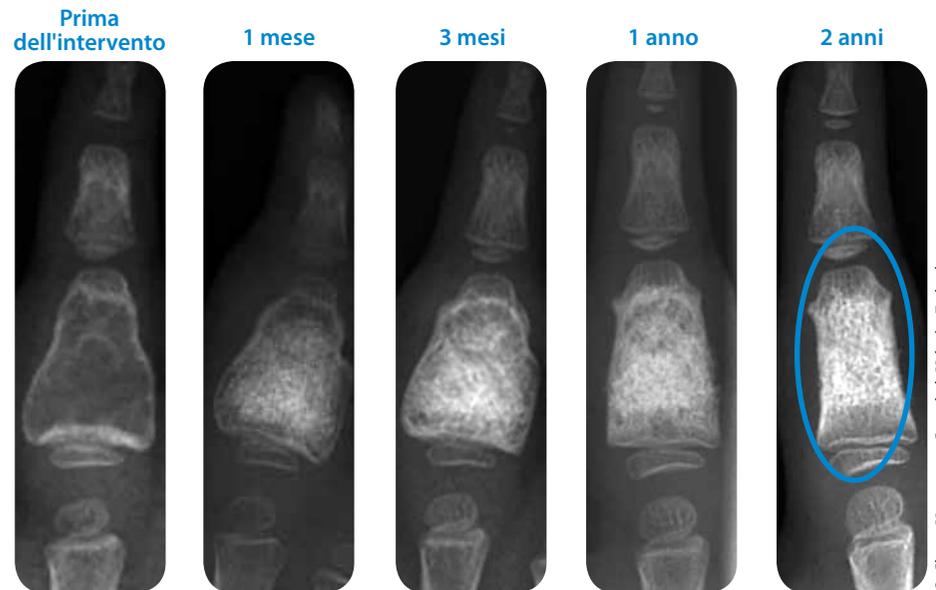
Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone defect healing. Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. J Biomed Mater Res. 1997;35A(1):9-17.

* Non osteoinduttiva

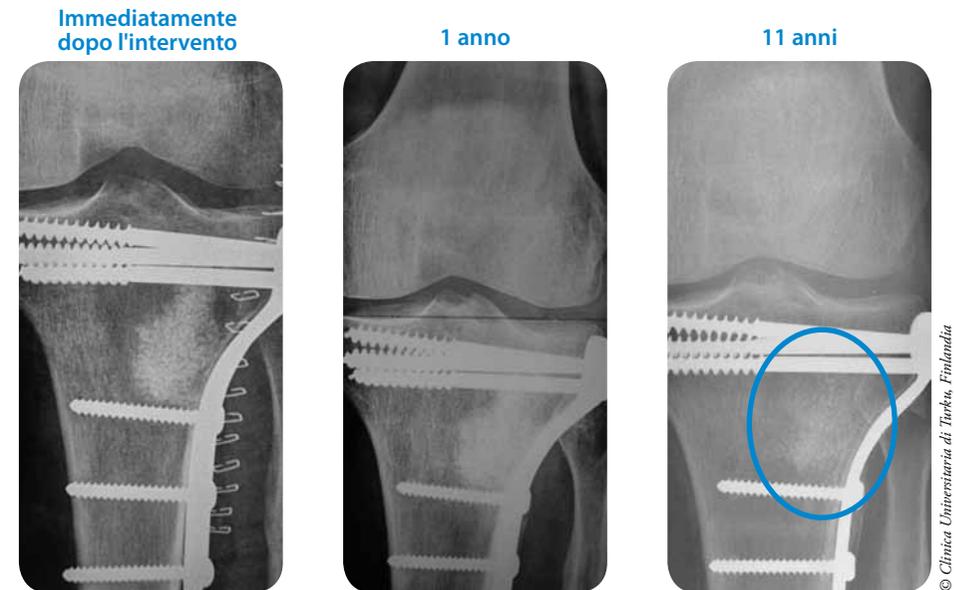
PROFILO DI RIASSORBIMENTO E RIMODELLAMENTO OSSEO

I granuli BonAlive® granules sono un biomateriale a riassorbimento completo che si rimodella totalmente sull'osso nell'arco di diversi anni, assicurando un tempo sufficiente per la rigenerazione ossea. Tali risultati sono emersi nell'ambito di studi clinici prospettici randomizzati che dimostrano che i granuli BonAlive® granules sono un biomateriale sicuro ed efficace per le applicazioni di riempimento di cavità ossee.

È stato inoltre dimostrato che i granuli BonAlive® granules inducono un ricambio cellulare elevato ma localizzato tramite una stimolazione contestuale dell'attività degli osteoblasti e degli osteoclasti, che promuove il rimodellamento osseo.



I granuli BonAlive® granules non interferiscono con il normale processo di rimodellamento osseo. Per i pazienti di ortopedia pediatrica, è possibile impiantare in piena sicurezza i granuli BonAlive® granules molto vicino alla cartilagine di accrescimento. Nel caso di questo paziente, sono stati utilizzati granuli piccoli (0.5-0.8 mm).



I granuli BonAlive® granules si rimodellano lentamente sull'osso, assicurando un tempo sufficiente per la rigenerazione ossea. 1 anno dopo l'intervento, nell'area di impianto è visibile una massa ossea densa e compatta. 11 anni dopo l'intervento i granuli BonAlive® granules si sono completamente rimodellati sull'osso. Nel caso di questo paziente, sono stati utilizzati granuli medi (1.0-2.0 mm).

Bibliografia

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors NC. Bone. 2009;45:398-400.

Bibliografia

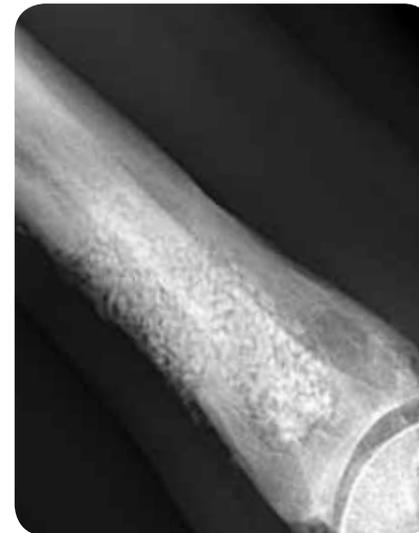
Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K, Koski I, Mattila K, Gullichsen E, Heikkilä J, Aho AJ, Lindfors N. J Long-term Eff Med Impl. 2011;21(2):139-148.

Processo di rimodellamento osseo nell'area dell'innesto, visualizzato tramite immagini ai raggi X e tomografie computerizzate (TC) acquisite durante il lento riassorbimento dei granuli BonAlive® granules e il loro rimodellamento sull'osso.

Radiografia 1 giorno dopo l'intervento



Radiografia 1 anno dopo l'intervento



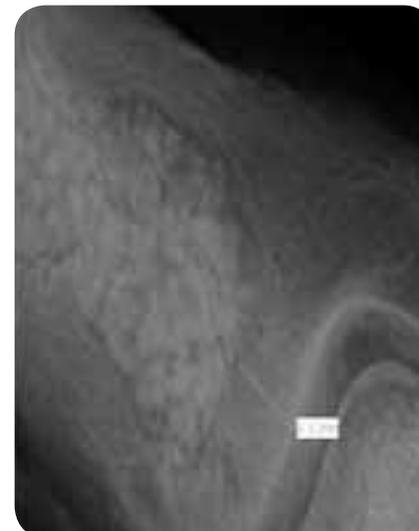
Radiografia 2 anni dopo l'intervento



TC 1 giorno dopo l'intervento



TC 1 anno dopo l'intervento



TC 2 anni dopo l'intervento



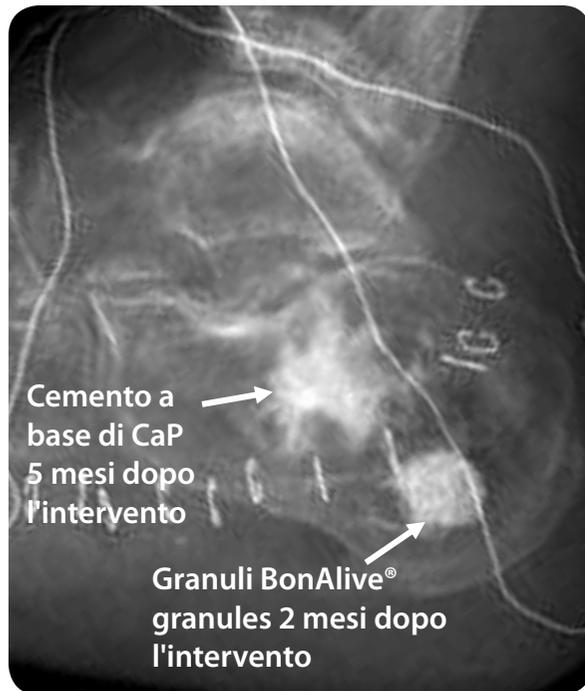
© Unità malattie infettive, Clinica Universitaria UMC+, di Maastricht, Paesi Bassi

© Unità malattie infettive, Clinica Universitaria UMC+, di Maastricht, Paesi Bassi

ASPETTO VISIVO

La natura radiopaca del vetro bioattivo offre notevoli vantaggi. Essa consente infatti di visualizzare i granuli BonAlive® granules durante gli interventi chirurgici e di seguire l'evoluzione post-operatoria del processo di guarigione (riassorbimento, rimodellamento e rigenerazione ossea).

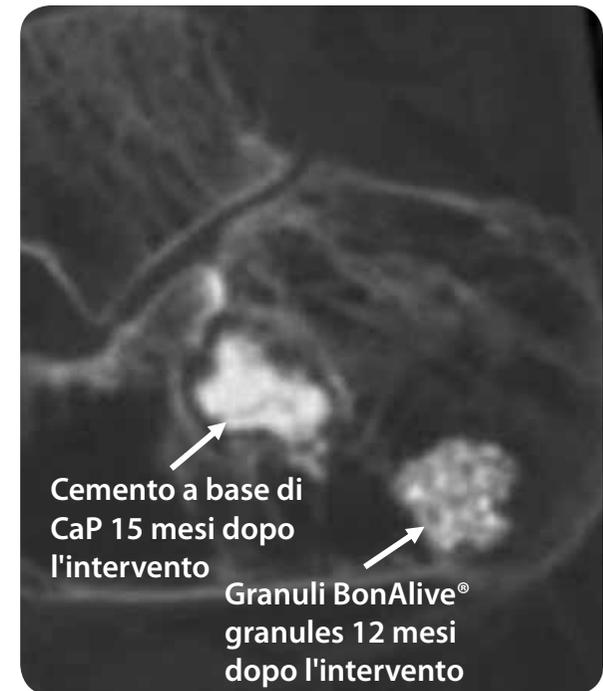
Radiografia



MRI



TC



© Clinica Universitaria Centrale di Helsinki, Finlandia

ORTOPEDIA PEDIATRICA

La chirurgia ortopedica pediatrica è un ambito particolarmente indicato per i prodotti BonAlive®. L'impiego a lungo termine dei granuli BonAlive® granules per il trattamento dei difetti ossei dovuti a tumori ossei benigni, ad esempio encondromi, cisti semplici e cisti ossee aneurismatiche, ha evidenziato il lento riassorbimento dei granuli BonAlive® granules e, con il tempo, il rimodellamento dell'area di impianto sull'osso, senza interferenze con la normale crescita di quest'ultimo nei bambini.

I granuli BonAlive® granules inducono a livello locale un ricambio osseo elevato ma equilibrato, in quanto stimolano la formazione di nuovo osso tramite un'azione di osteostimolazione*. L'impiego ben documentato dei granuli BonAlive® granules mostra che si tratta di un materiale sostitutivo sicuro e ben tollerato per impianti ossei di riempimento delle cavità dovute a tumori ossei benigni nei pazienti pediatrici.

Indicazioni relative ai granuli BonAlive® granules

- Riempimento di cavità ossee
 - Riempimento di cavità ossee nel trattamento delle osteomieliti croniche
-

Bibliografia

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors NC. Bone. 2009;45:398-400.
Clinical experience on bioactive glass S53P4 in reconstructive surgery in the upper extremity showing bone remodelling, vascularization, cartilage repair and antibacterial properties of S53P4. Lindfors N. J Biotechnol Biomaterial. 2011;1(5) (pubblicazione consultabile liberamente).



© Reparto di chirurgia ortopedica pediatrica, Clinica Universitaria di Turku, Finlandia

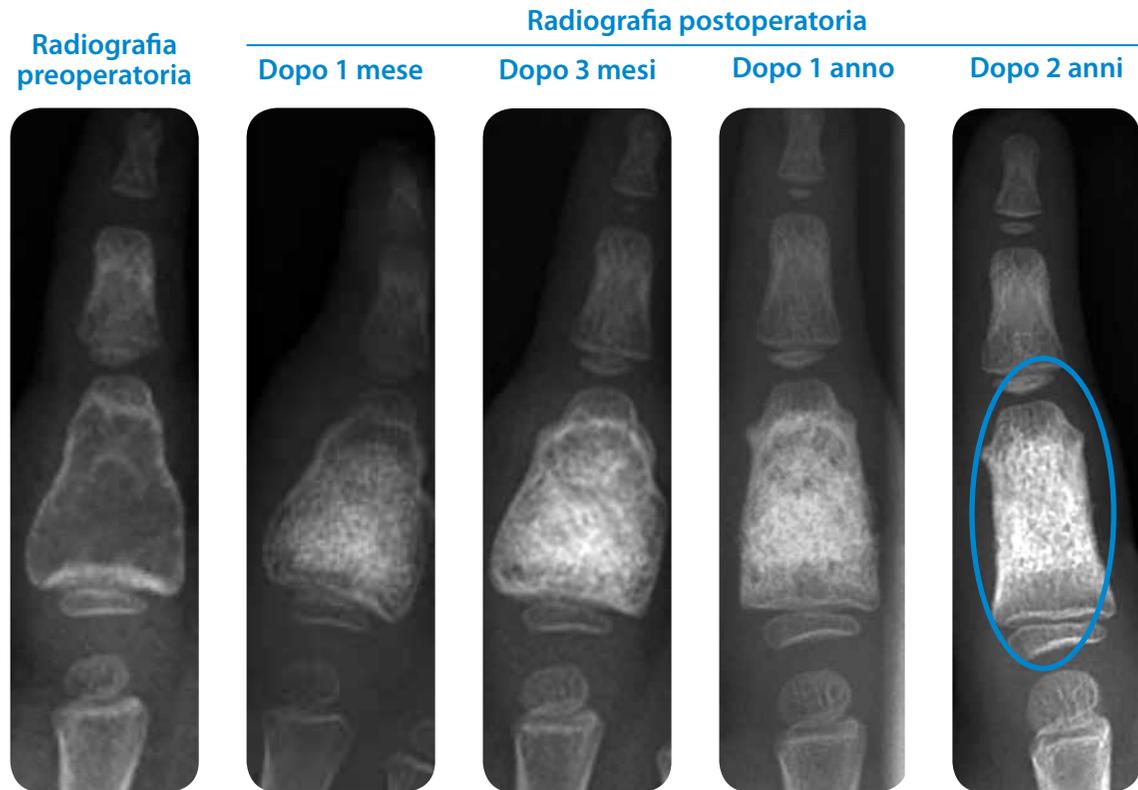
* Non osteoinduttiva

Cisti ossea aneurismatica in una falange prossimale

Paziente: bambino di 3 anni con una cisti ossea aneurismatica (ABC, Aneurysmal Bone Cyst) recrudescente nella falange prossimale del dito indice.

Intervento: il tumore osseo è stato asportato e nel difetto sono stati impiantati 2 cc di granuli BonAlive® granules piccoli (0,5 - 0,8 mm) e due pezzi di osso autologo delle dimensioni di 2 - 3 mm.

Esito clinico: sono stati effettuati controlli 1, 3, 12 e 24 mesi dopo l'intervento. 24 mesi dopo l'intervento non è stata osservata alcuna cavità, e l'area interessata è risultata omogenea e simile al normale osso trabecolare. La falange era cresciuta in lunghezza e si era rimodellata raggiungendo una forma quasi normale. Nei bambini, i granuli BonAlive® granules non interferiscono con la crescita ossea naturale.



Bibliografia

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors N. Bone, 2009;45(2):398-400.

Cisti ossea aneurismatica a livello della tibia distale

Paziente: bambina di 6 anni con una frattura patologica a livello della tibia distale.

Intervento: dopo la cura conservativa e la guarigione della frattura, la grande cisti ossea è stata evacuata. Il difetto è stato fenolizzato e riempito con granuli BonAlive® granules medi (1.0-2.0 mm).

Esito clinico: 6 mesi dopo l'intervento la paziente era completamente guarita e non presentava alcun sintomo.

Radiografia preoperatoria



Radiografia 6 mesi dopo l'intervento



Radiografia 6 mesi dopo l'intervento



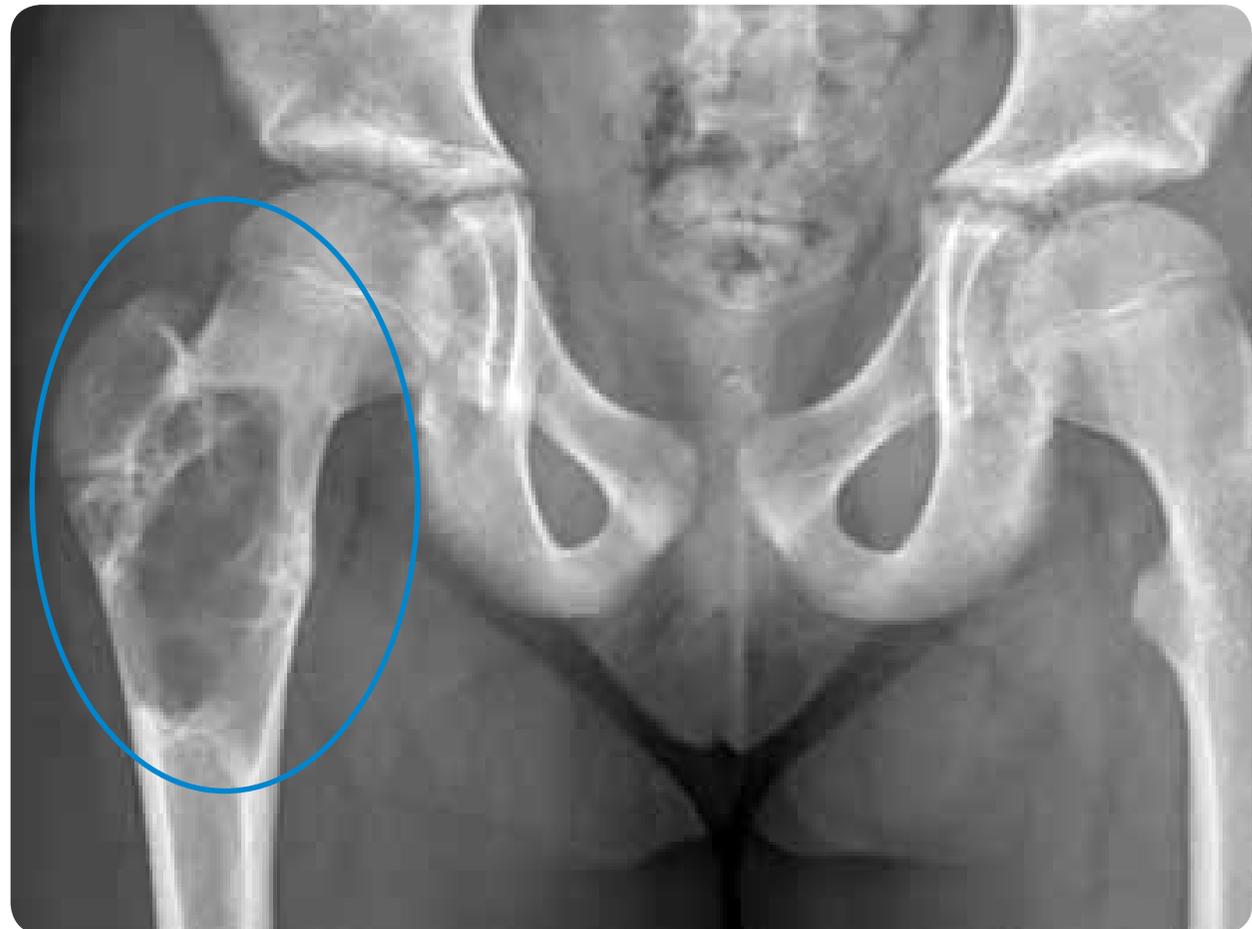
Per gentile concessione del Dr. Ilkka Helenius, Clinica Universitaria di Turku, Finlandia

Cisti ossea aneurismatica a livello del femore prossimale

Paziente: bambina di 11 anni con una cisti ossea aneurismatica (ABC, Aneurysmal Bone Cyst) a livello del femore prossimale.

Intervento: la grande cisti ossea è stata evacuata mediante foratura ad alta velocità dell'osso, quindi è stata eseguita una placcatura profilattica. Il difetto è stato riempito con granuli BonAlive® granules medi (1.0-2.0 mm).

Radiografia preoperatoria



Esito clinico: 2 anni dopo l'intervento la paziente risultava totalmente asintomatica e praticava attività sportive. In occasione del controllo, l'avanzamento del rimodellamento osseo è risultato chiaramente visibile.

Radiografia postoperatoria



Radiografia 2 anni dopo l'intervento



Radiografia 2 anni dopo l'intervento



© Reparto di chirurgia ortopedica pediatrica, Clinica Universitaria di Turku, Finlandia

Grande cisti ossea aneurismatica a livello pelvico

Paziente: ragazza di 15 anni con una grande cisti ossea aneurismatica (ABC, Aneurysmal Bone Cyst) a livello pelvico.

Intervento: la grande cisti ossea è stata evacuata, quindi il difetto è stato fenolizzato e riempito con 60 cc di granuli BonAlive® granules grandi (2.0-3.15 mm).

Esito clinico: 9 mesi dopo l'intervento la paziente era completamente guarita e non presentava alcun sintomo o indicazione di recrudescenza della cisti ABC.

Radiografia preoperatoria



Radiografia immediatamente successiva all'intervento



Radiografia 9 mesi dopo l'intervento



© Reparto di chirurgia ortopedica pediatrica, Clinica Universitaria di Turku, Finlandia

ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

L'impiego clinico dei granuli BonAlive® granules nella chirurgia ortopedica e traumatologica è supportato da un programma di studi clinici prospettici randomizzati a lungo termine con controlli per un periodo fino a 11 anni per i pazienti con fratture del piatto tibiale e fino a 14 anni per i pazienti affetti da tumori ossei benigni. I risultati di tali studi mostrano che nelle applicazioni di riempimento di cavità ossee le prestazioni a lungo termine dei granuli BonAlive® granules sono paragonabili a quelle degli impianti eseguiti con osso autologo.

La solidità intrinseca dei granuli BonAlive® granules offre vantaggi specifici, come la possibilità di applicazione per impatto dei granuli stessi nel difetto osseo. I granuli mantengono in modo efficace il proprio volume, senza contrarsi o dilatarsi.

I granuli BonAlive® granules producono una rigenerazione ossea localizzata, intensa e bilanciata tramite una stimolazione della formazione di nuovo tessuto osseo per osteostimolazione*.

Indicazioni relative ai granuli BonAlive® granules

- Riempimento di cavità ossee
- Riempimento di cavità ossee nel trattamento delle osteomieliti croniche

Bibliografia

Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K, Koski I, Mattila K, Gullichsen E, Heikkilä J, Aho AJ, Lindfors N. J Long-term Eff Med Impl. 2011;21(2):139-148.
Bioactive glass granules: a suitable bone substitute material in the operative treatment of depressed lateral tibial plateau fractures: a prospective, randomized 1 year follow-up study. Heikkilä JT, Kukkonen J, Aho AJ, Moisander S, Kyyrönen T, Mattila K. J Mater Sci: Mater Med. 2011;22(4):1073-1080.
Posterolateral spondylodesis using bioactive glass S53P4 and autogenous bone in instrumented unstable lumbar spine burst fractures - A prospective 10-year follow-up study. Rantakokko J, Frantzén J, Heinänen J, Kajander S, Kotilainen E, Gullichsen E, Lindfors N. Scand J Surg. 2012; 101:66-71.



© Clinica Universitaria di Turku, Finlandia

* Non osteoinduttiva

Osteolisi periprotetica della tibia distale

Paziente: donna di 44 anni con artrosi della caviglia.

Intervento: nel 2005 è stata eseguita un'artroplastica, e a dicembre del 2007 si è osservata un'osteolisi periprotetica. Lo spazio creato dall'osteolisi periprotetica è stato pulito, quindi lo spazio morto è stato riempito con 6 cc di granuli BonAlive® granules medi (1.0-2.0 mm) per stimolare la formazione di nuovo tessuto osseo intorno alla protesi.

Artroplastica eseguita nel 2005



Osteolisi rilevata nel 2007



Esito clinico: i tessuti molli sono guariti correttamente, e durante il controllo la caviglia è risultata pienamente funzionale ed esente da dolori. 2,5 anni dopo l'intervento non si è osservata alcuna indicazione di osteolisi o altre complicanze.

Radiografia 2,5 anni dopo l'intervento



© Clinica Universitaria di Oulu, Finlandia

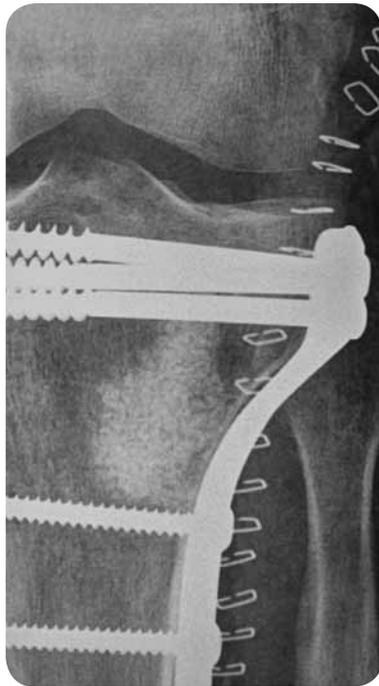
Frattura con affossamento del piatto tibiale

Paziente: uomo di 57 anni con una frattura con affossamento del piatto tibiale laterale.

Intervento: il condilo laterale della tibia è stato esposto tramite un'incisione antero-laterale incurvata posteriormente. La cavità subcondrale, causata dalla frattura e dal sollevamento manuale dell'osso fratturato, è stata riempita con 15 cc di granuli BonAlive® granules medi (1.0-2.0 mm). Il condilo laterale fratturato della tibia è stato sostenuto mediante una placca condilare anatomica.

Esito clinico: non vi sono complicazioni, e lo stato attuale è eccellente. I granuli BonAlive® granules sono un biomateriale a riassorbimento lento, ma negli 11 anni di controlli si sono completamente rimodellati sull'osso.

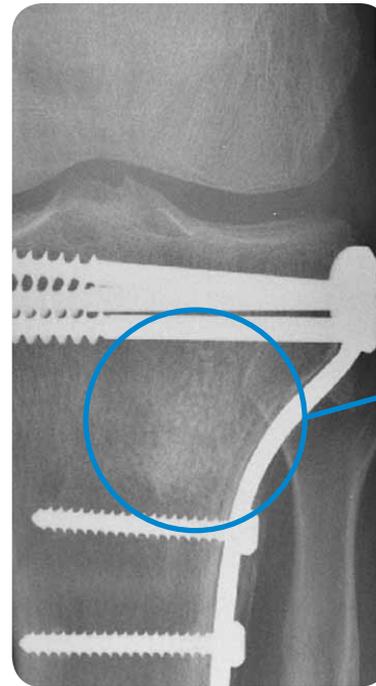
Radiografia immediatamente successiva all'intervento



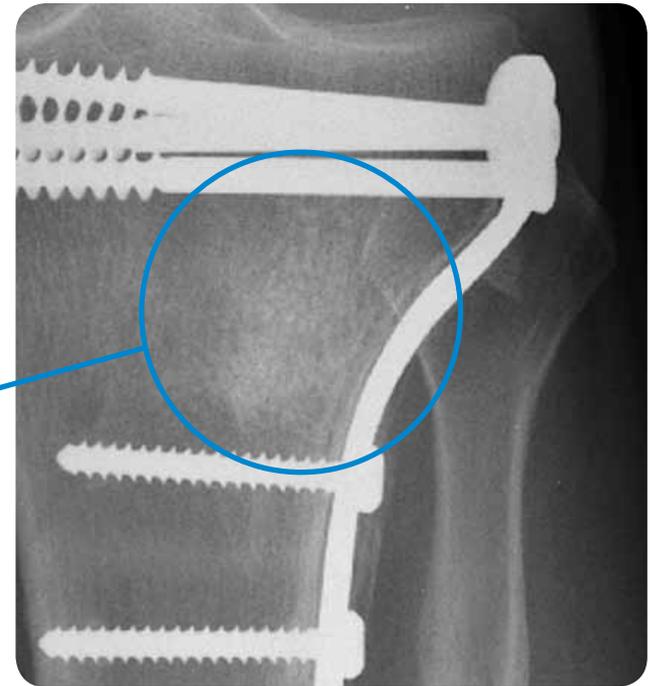
Radiografia 1 anno dopo l'intervento



Radiografia 11 anni dopo l'intervento



Radiografia 11 anni dopo l'intervento



© Clinica Universitaria di Turku, Finlandia

Bibliografia

Paziente coinvolto nel seguente studio: Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K. et al. J Long-term Eff Med Impl. 2011;21(2):139-148.

OSTEOMIELITE CRONICA E CHIRURGIA SETTICA OSSEA

L'osteomielite cronica, o infezione ossea cronica, è definita e caratterizzata da un'infezione progressiva del midollo osseo e della corticale ossea, con conseguente distruzione e necrosi dell'osso. Essa può insorgere a qualunque età e interessare qualunque osso, e richiede spesso un approccio multidisciplinare che coinvolge competenze di chirurgia ortopedica, patologie infettive e chirurgia plastica.

I granuli BonAlive® granules sono un materiale sostitutivo per impianti ossei unico nel suo genere, che inibisce la proliferazione di un gran numero di specie batteriche associate a complicanze ortopediche, fra cui ad esempio *MRSA* e *MRSE*.

Indicazioni relative ai granuli BonAlive® granules

- Riempimento di cavità ossee
- Riempimento di cavità ossee nel trattamento delle osteomieliti croniche

“Abbiamo riscontrato che il vetro BAG-S53P4 possiede un'efficacia pari a quella di due diversi sostituti ossei antibiotati a base di calcio, con una riduzione significativa della durata delle perdite di siero dalle ferite e una tendenza alla riduzione della degenza ospedaliera.”

Romanó et al. 2014

Bibliografia

A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis: a retrospective comparative study. Romanó CL, Logoluso N, Meani E, Romanó D, De Vecchi E, Vassena C, Drago L. Bone Joint J. 2014 Jun;96-B(6):845-850.
Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. Drago L, Romanó D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R, Romanó CL. BMC Infectious Diseases 2013, 13:584 (An open access journal).
Through the looking glass; bioactive glass S53P4 (BonAlive®) in the treatment of chronic osteomyelitis. McAndrew J, Efrimescu C, Sheehan E, Niall D. Ir J Med Sci. 2013 Sep;182(3):509-511.
Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. Lindfors NC, Hyvönen P, Nyssönen M, Kirjavainen M, Kankare J, Gullichsen E, Salo J. Bone. 2010;47:212-218.



© Clinica Universitaria di Oulu, Finlandia

Infezione cronica di una vite a livello della tibia distale

Paziente: donna di 48 anni con un'infezione cronica di una vite a livello della tibia distale.

Coltura batterica: *Streptococcus agalactiae*

Intervento: la placca e la vite sono state rimosse e il foro della vite è stato completamente sbrigliato. Il difetto è stato riempito con granuli BonAlive® granules piccoli (0.5-0.8 mm).

Radiografia preoperatoria



TC successiva alla rimozione della vite



Esito clinico: 1 anno dopo l'intervento la paziente era completamente guarita non presentava alcun segno di infezione.

Radiografia 1,5 mesi dopo l'intervento



Radiografia 1 anno dopo l'intervento



© Clinica Universitaria di Oulu, Finlandia

Osteomielite cronica a livello del femore distale

Paziente: uomo di 64 anni con un'infezione di un defibrillatore cardiaco impiantabile. A seguito della diffusione ematogena, l'osteomielite si manifestava nel femore destro, accompagnata da un'infezione dei tessuti circostanti.

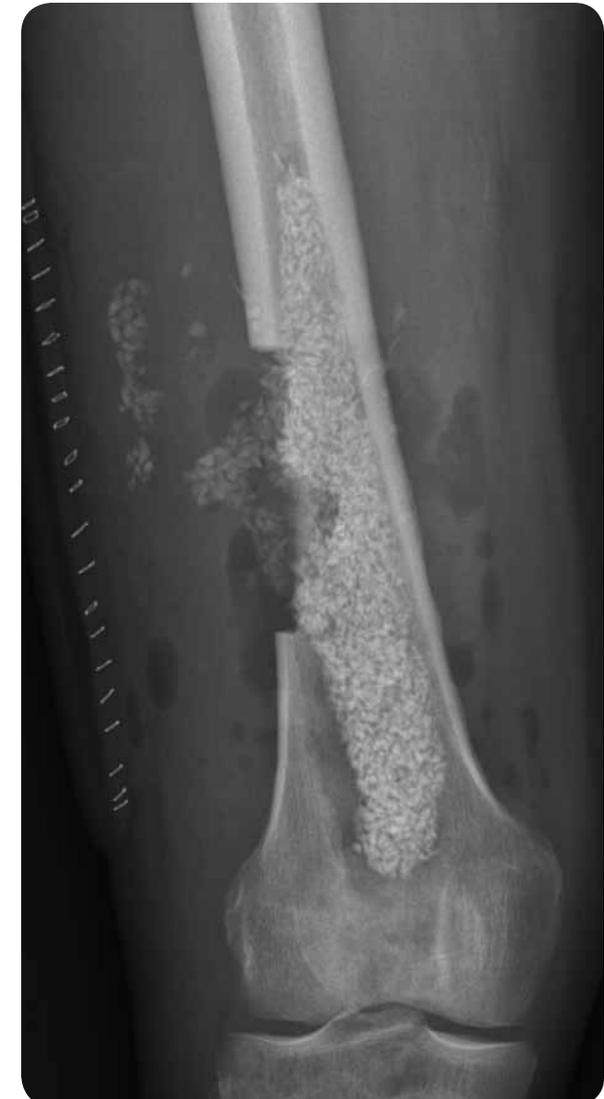
Coltura batterica: *Staphylococcus aureus*

Intervento: è stato eseguito uno sbrigliamento del femore, quindi i tessuti molli circostanti sono stati asportati tramite la grande finestra corticale. Il difetto è stato riempito con 60 cc di granuli BonAlive® granules grandi (2.0-3.15 mm).

PET-CT preoperatoria



Radiografia post-operatoria



10 giorni dopo l'intervento: comparsa di una frattura attraverso la finestra corticale a seguito della difformità del carico. Non è stato possibile utilizzare una fissazione interna a causa dell'infezione attiva; per ottenere un allineamento accettabile, è stata adottata una fissazione esterna.

Esito clinico: la guarigione dell'osso è avvenuta nei 4 mesi successivi all'impianto. Il tessuto molle è guarito correttamente, senza alcuna indicazione di recrudescenza dell'infezione, a livello clinico o di laboratorio. La fissazione esterna è stata rimossa 4 mesi dopo l'operazione, per problemi persistenti del tratto ischiatico. Il paziente presentava una funzionalità completa, ed è stato riscontrato soltanto un leggero accorciamento residuo della lunghezza del femore destro. Non sono state rilevate indicazioni di recrudescenza dell'infezione, e i marcatori ematici sono risultati normali. I granuli presenti nei tessuti molli erano stati riassorbiti.

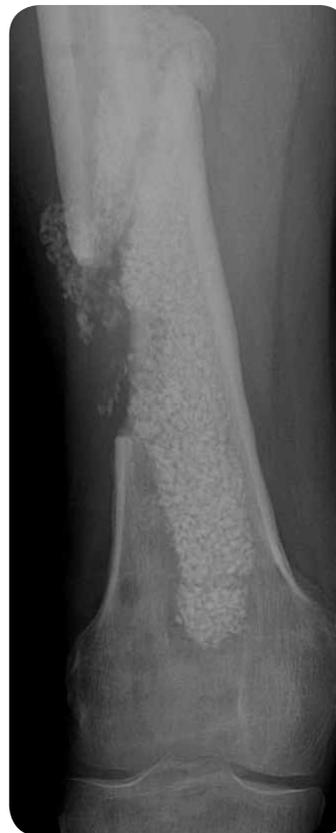
10 giorni dopo l'intervento



1,5 mesi dopo l'intervento



4 mesi dopo l'intervento



1 anno dopo l'intervento



1 anno dopo l'intervento



© Unità malattie infettive, Clinica Universitaria UMC+ di Maastricht, Piesi Bassi

Frattura dell'ulna con infezione cronica postoperatoria

Paziente: uomo di 45 anni con una frattura dell'ulna.

Coltura batterica: *Staphylococcus epidermis*

Intervento: la frattura è stata stabilizzata, e al difetto osseo è stato applicato del cemento a base di CaP. 2 mesi dopo l'intervento è stata osservata la

formazione di una fistola su CaP, con infezione da *Staphylococcus epidermis*. È stata eseguita una procedura di revisione in due fasi con granuli antibiotici, uno sbrigliamento radicale e l'impianto di granuli BonAlive® granules medi (1.0-2.0 mm).

Esito clinico: 7 mesi dopo l'intervento chirurgico correttivo il paziente era guarito correttamente e l'esito clinico veniva considerato buono.

Radiografia preoperatoria



CaP in una radiografia eseguita 2 mesi dopo l'intervento



Granuli BonAlive® granules in una radiografia eseguita 7 mesi dopo l'intervento



Osteomielite cronica a livello della tibia distale

Paziente: uomo di 36 anni con un'osteomielite cronica a livello della tibia distale. Dopo lo sbrigliamento chirurgico, il volume del difetto era pari a 100 cc.

Intervento: il paziente aveva riportato la frattura del pilone in un incidente automobilistico; tale frattura era stata stabilizzata inserendo una placca anteriore nella tibia distale. Al paziente è stata diagnosticata un'osteomielite cronica grave con ampia formazione di pus nella tibia distale. La placca di fissazione anteriore è stata rimossa e l'area è stata pulita chirurgicamente mediante uno sbrigliamento radicale. Il difetto è stato riempito con 48 cc di granuli BonAlive® granules grandi (2.0-3.15 mm), mescolati con un'uguale quantità di osso autologo.

Esito clinico: il tessuto molle è guarito correttamente. Pur essendo stata asportata una parte significativa della corticale anteriore della tibia distale, si è osservata la formazione di nuovo osso corticale. 2,5 anni dopo l'intervento la fusione è risultata stabile e l'esito dell'intervento continua a essere soddisfacente per il paziente.

Radiografia immediatamente successiva all'intervento



Radiografia 2,5 anni dopo l'intervento



© Clinica Universitaria di Turku, Finlandia

Mancata saldatura con infezione cronica a livello della tibia distale

Paziente: donna di 32 anni, ricevente del tipo A, coinvolta in un incidente automobilistico; la paziente ha riportato una frattura esposta del pilone, stabilizzata mediante un fissatore esterno.

Coltura batterica: *Staphylococcus aureus*

Intervento: a 9 mesi dal trauma, alla paziente è stata diagnosticata una mancata saldatura settica. La paziente ha rifiutato una nuova fissazione esterna. Il fissatore esterno è stato rimosso e, dopo 15 giorni, è stata eseguita la seguente procedura: osteotomia della fibula, sbrigliamento del focolaio settico della mancata saldatura, applicazione locale di una combinazione 50/50 di 20 cc di granuli BonAlive® granules medi (1.0-2.0 mm) e osso autologo, e infine inserimento di un chiodo intramidollare.

Prima dell'intervento

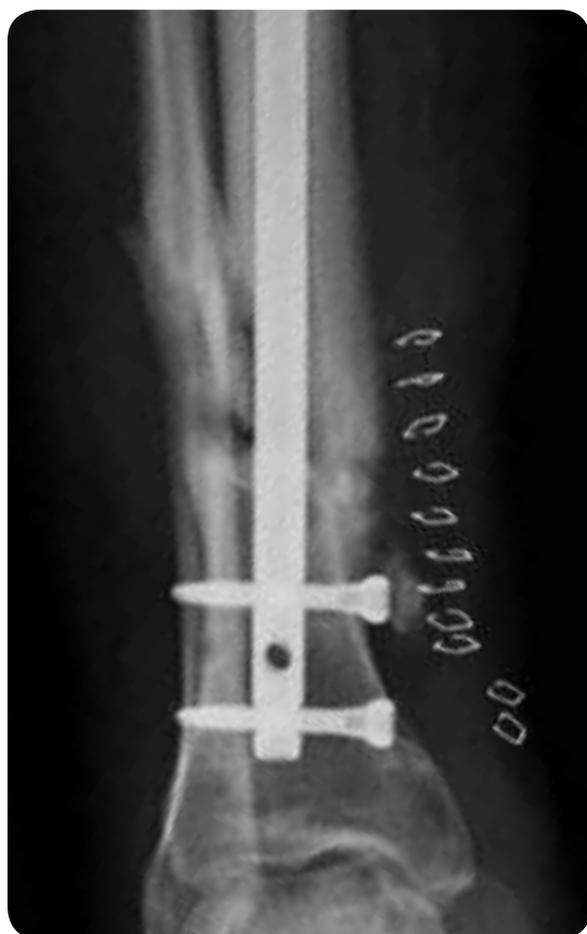


Radiografia preoperatoria



Esito clinico: la guarigione dell'osso è avvenuta nei 6 mesi successivi all'impianto. Il tessuto molle è guarito correttamente, senza alcuna indicazione di recrudescenza dell'infezione, a livello clinico o di laboratorio. La dinamizzazione e la rimozione del chiodo sono state eseguite, rispettivamente, 14 mesi e 2 anni dopo l'intervento.

Radiografia immediatamente successiva all'intervento



Radiografia 14 mesi dopo l'intervento



Radiografia 2 anni dopo l'intervento



© Istituto Ortopedico Galeazzi, Italia

Osteomielite cronica della colonna vertebrale

Paziente: donna di 75 anni con un ascesso nella colonna vertebrale.

Coltura batterica: *Mycobacterium tuberculosis*

Intervento: decompressione posteriore L2-L3 e L3-L4, spondilodesia postero-laterale L2-L5 con osso autologo, lombotomia, canalizzazione dell'ascesso paravertebrale, resezione di L3-L4, decompressione anteriore e ricostruzione mediante un impianto spinale espandibile ricoperto con 32 cc di granuli BonAlive® granules.

MRI preoperatoria

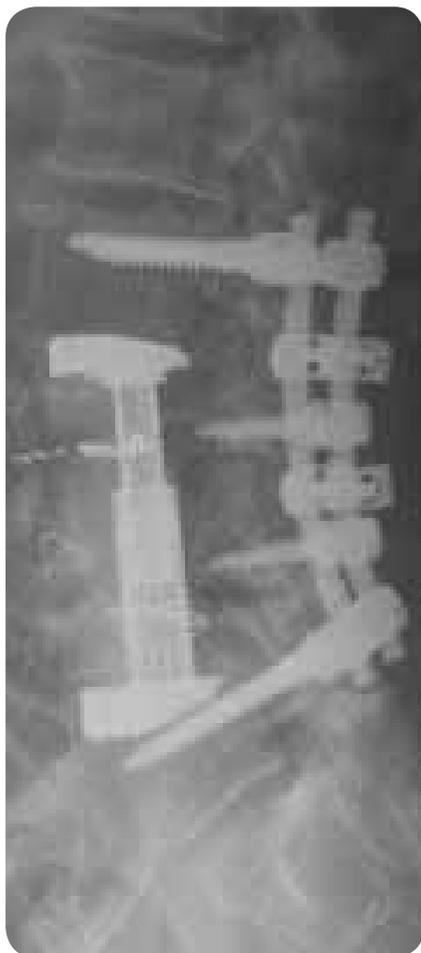


TC preoperatoria

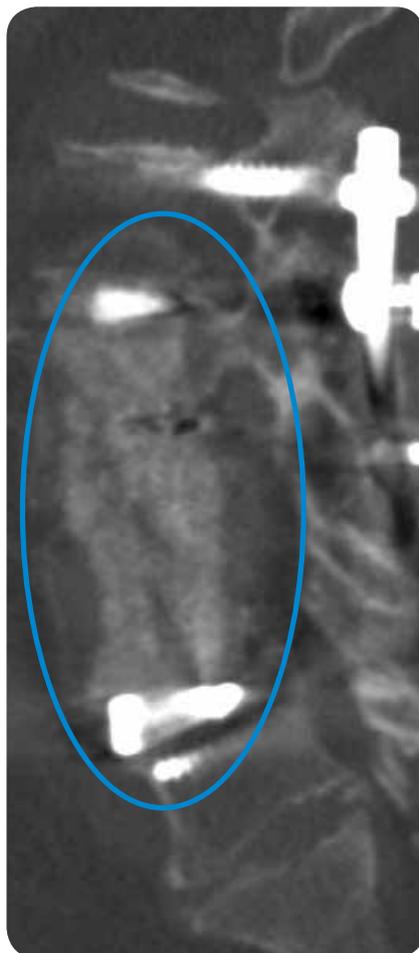


Esito clinico: fusione completa 2 anni dopo l'intervento. Guarigione completa del paziente.

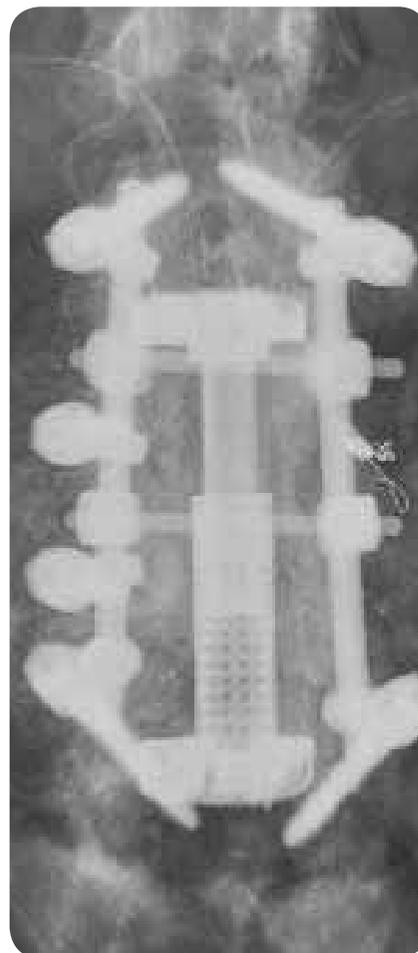
Radiografia immediatamente successiva all'intervento



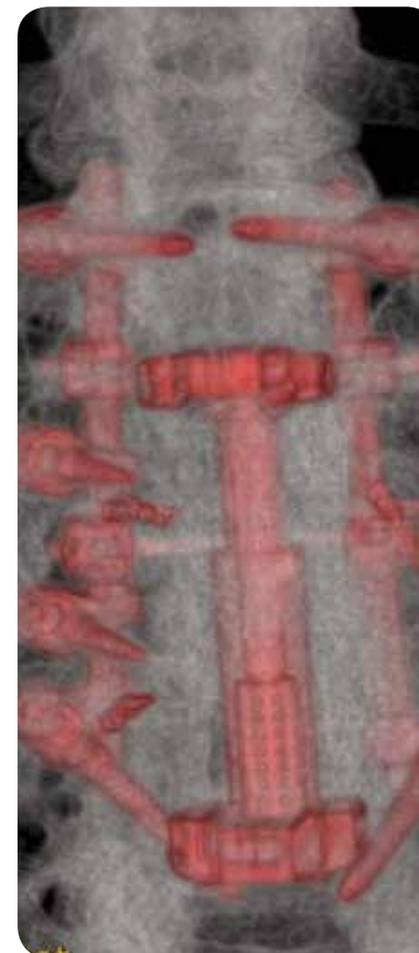
TC 2 anni dopo l'intervento



Radiografia immediatamente successiva all'intervento



TC 2 anni dopo l'intervento



© Clinica Universitaria Centrale di Helsinki, Finlandia

BIBLIOGRAFIA

Meccanismo di azione (osteostimolazione*)

Effects of bioactive glass S53P4 or beta-tricalcium phosphate and bone morphogenetic protein-2 and bone morphogenetic protein-7 on osteogenic differentiation of human adipose stem cells. Waselau M, Patrikoski M, Juntunen M, Kujala K, Kääriäinen M, Kuokkanen H, Sándor GK, Vapaavuori O, Suuronen R, Mannerström B, von Rechenberg B, Miettinen S. *J Tissue Eng.* 2012;3(1).

Osteoblast response to continuous phase macroporous scaffolds under static and dynamic culture conditions. Meretoja VV, Malin M, Seppälä JV, Närhi TO. *J Biomed Mater Res.* 2008;89A(2):317-325.

Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. Välimäki VV, Aro HT. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2006;95(2):95-102.

Intact surface of bioactive glass S53P4 is resistant to osteoclastic activity. Wilson T, Parikka V, Holmbom J, Ylänen H, Penttinen R. *J Biomed Mater Res.* 2005;77A(1):67-74.

Granule size and composition of bioactive glasses affect osteoconduction in rabbit. Lindfors NC, Aho AJ. *J Mater Sci: Mater Med.* 2003;14(4):265-372.

Osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells cultured on silica gel and sol-gel-derived titania. Dieudonné SC, van den Dolder J, de Ruijter JE, Paldan H, Peltola T, van 't Hof MA, Happonen RP, Jansen JA. *Biomaterials.* 2002;23(14):3041-3051.

Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone defect healing. Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. *J Biomed Mater Res.* 1997;35(1):9-17.

Bone formation in rabbit cancellous bone defects filled with bioactive glass granules. Heikkilä JT, Aho HJ, Yli-Urpo A, Happonen R, Aho AJ. *Acta Orthopaedica.* 1995;66(5):463-467.

Inibizione della proliferazione batterica

***In vitro* antibiofilm activity of bioactive glass S53P4.** Drago L, Vassena C, Fenu S, De Vecchi E, Signori V, De Francesco R, Romanò CL. *Future Microbiol.* 2014;9(5):593-601.

Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. Zhang D, Leppäranta O, Munukka E, Ylänen H, Viljanen MK, Eerola E, Hupa M, Hupa L. *J Biomed Mater Res.* 2010;93A(2):475-483.

Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. Munukka E, Leppäranta O, Korkeamäki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, Salonen JI, Viljanen MK, Eerola E. *J Mater Sci: Mater Med.* 2008;19(1):27-32.

Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria *in vitro*. Leppäranta O, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylänen H, Salonen JI, Viljanen MK, Eerola E. *J Mater Sci: Mater Med.* 2008;19(2):547-551.

***In situ* pH within particle beds of bioactive glasses.** Zhang D, Hupa M, Hupa L. *Acta Biomaterialia.* 2008;4(5):1498-1505.

Factors controlling antibacterial properties of bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Hupa L, Ylänen H, Viljanen MK, Hupa M. *Key Engineering Materials.* 2007;330-332:173-176.

Comparison of antibacterial effect on three bioactive glasses. Zhang D, Munukka E, Leppäranta O, Hupa L, Ylänen H, Salonen J, Eerola E, Viljanen MK, Hupa M. *Key Engineering Materials.* 2006;309-311:345-348.

Interactions between the bioactive glass S53P4 and the atrophic rhinitis-associated microorganism *Klebsiella ozaenae*. Stoor P, Söderling E, Grenman R. *J Biomed Mater Res.* 1999;48(6):869-874.

Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral micro-organisms. Stoor P, Söderling E, Salonen JI. *Acta Odontol Scand.* 1998;56(3):161-165.

Interactions between the frontal sinusitis-associated pathogen *Haemophilus Influenzae* and the bioactive glass S53P4. Stoor P, Söderling E, Andersson OH, Yli-Urpo A. *Bioceramics.* 1995;8:253-258.

* Non osteoinduttiva

Osteomieliti croniche

A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis - a retrospective comparative study. Romanò CL, Logoluso N, Meani E, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Drago L. Bone Joint J 2014;96-B:845-850.

Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an *in vitro* and prospective clinical study. Drago L, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R, Romanò CL. BMC Infectious Diseases 2013;13:584. (periodico consultabile liberamente)

Through the looking glass; bioactive glass S53P4 (BonAlive®) in the treatment of chronic osteomyelitis. McAndrew J, Efrimescu C, Sheehan E, Niall D. Ir J Med Sci. 2013;182(3):509-511.

Clinical experience on bioactive glass S53P4 in reconstructive surgery in the upper extremity showing bone remodelling, vascularization, cartilage repair and antibacterial properties of S53P4. Lindfors NC. J Biotechnol Biomaterial. 2011;1(5). (periodico consultabile liberamente)

Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis. Lindfors NC, Hyvönen P, Nyssönen M, Kirjavainen M, Kankare J, Gullichsen E, Salo J. Bone. 2010;47:212-218.

Tumori ossei benigni

A prospective randomized 14-year follow-up study of bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. Lindfors NC, Koski I, Heikkilä JT, Mattila K, Aho AJ. J Biomed Mater Res. 2010;94B(1):157-164.

Treatment of a recurrent aneurysmal bone cyst with bioactive glass in a child allows for good bone remodelling and growth. Lindfors NC. Bone. 2009;45:398-400.

Bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. Lindfors NC, Heikkilä J, Koski I, Mattila K, Aho AJ. J Biomed Mater Res. 2009;90B(1):131-136.

Traumi

Bioactive glass S53P4 and autograft bone in treatment of depressed tibial plateau fractures. A prospective randomized 11-year follow-up. Perna K, Koski I, Mattila K, Gullichsen E, Heikkilä J, Aho AJ, Lindfors N. J Long-term Eff Med Impl. 2011;21(2):139-148.

Bioactive glass granules: a suitable bone substitute material in the operative treatment of depressed lateral tibial plateau fractures: a prospective, randomized 1 year follow-up study. Heikkilä JT, Kukkonen J, Aho AJ, Moisander S, Kyyrönen T, Mattila K. J Mater Sci: Mater Med. 2011;22(4):1073-1080.

Our short-term experience with the use of S53P4 (BonAlive®) bioactive glass as a bone graft substitute. Gergely I, Nagy Ö, Zagyva Ancuța, Zuh SGy, Russu OM, Pop TS. Acta Medica Marisiensis. 2011;57(6):627-630. (periodico consultabile liberamente)

Colonna vertebrale

Posterolateral spondylodesis using bioactive glass S53P4 and autogenous bone in instrumented unstable lumbar spine burst fractures - A prospective 10-year follow-up study. Rantakokko J, Frantzen J, Heinänen J, Kajander S, Kotilainen E, Gullichsen E, Lindfors N. Scan J Surg. 2012;101(1):66-71.

Instrumented spondylodesis in degenerative spondylolisthesis with bioactive glass and autologous bone. A prospective 11-year follow-up. Frantzen J, Rantakokko J, Aro H, Heinänen J, Kajander S, Koski I, Gullichsen E, Kotilainen E, Lindfors N. J Spinal Disorder Tech. 2011;24(7):455-461.

BonAlive[®] granules



1 cc

2,5 cc

Applicatore piccolo

N. rif.	Misura dei granuli	Misura dell'unità
13110	0.5 - 0.8 mm (piccoli)	1 cc
13120	0.5 - 0.8 mm (piccoli)	2.5 cc



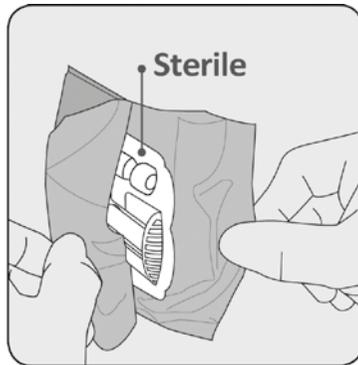
5 cc

10 cc

Applicatore grande

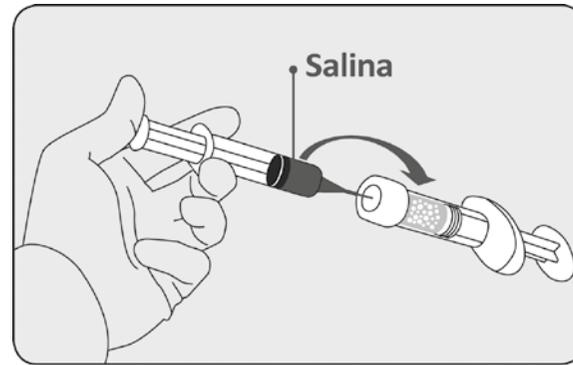
N. rif.	Misura dei granuli	Misura dell'unità
13130	0.5 - 0.8 mm (piccoli)	5 cc
13140	0.5 - 0.8 mm (piccoli)	10 cc
13330	1.0 - 2.0 mm (medi)	5 cc
13340	1.0 - 2.0 mm (medi)	10 cc
13430	2.0 - 3.15 mm (grandi)	5 cc
13440	2.0 - 3.15 mm (grandi)	10 cc

ISTRUZIONI PER L'USO



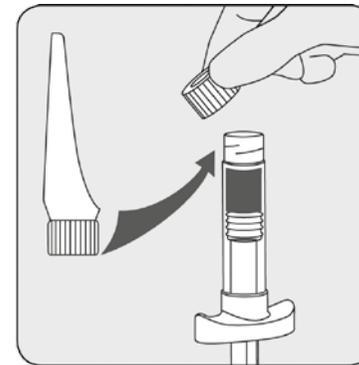
Fase 1.

- Aprire la busta (tirandola a partire dagli angoli) ed estrarre in maniera asettica il vassoio sterile (vedere la figura 1).
- Staccare l'applicatore dal vassoio
- Si noti che la busta fornisce al dispositivo una barriera sterile.



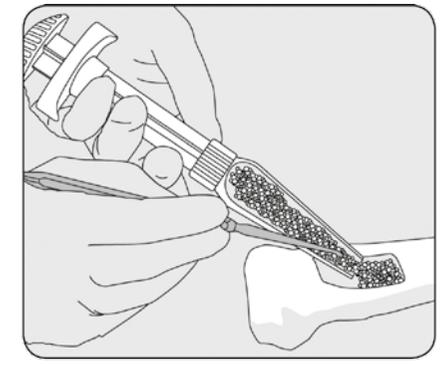
Fase 2.

- Inumidire i granuli iniettando lentamente una soluzione fisiologica salina sterile attraverso la membrana sul cappuccio (vedere la figura 2).
- Assicurarsi che i granuli siano inumiditi in modo uniforme. Per consentire alla soluzione salina di inumidire tutti i granuli, è possibile capovolgere l'applicatore oppure picchiettarlo.
- Nota: l'iniezione della soluzione salina può causare un aumento della pressione all'interno dell'applicatore, a meno che la pressione in eccesso non venga rilasciata, ad esempio con l'ago di iniezione.



Fase 3.

- Per evitare di rovesciare i granuli inumiditi dall'applicatore, mantenere il cappuccio rivolto verso l'alto.
- Svitare il cappuccio (rimuovere il fermo) e avvitare saldamente la spatola sul corpo dell'applicatore (vedere la figura 3).



Fase 4.

- Ruotare l'applicatore portandolo in posizione orizzontale e premere sull'asta dello stantuffo in modo da fare defluire sulla spatola i granuli inumiditi. Spostare l'applicatore nell'area in cui è presente il difetto e impiantare i granuli inumiditi trasferendoli dalla spatola al punto in cui è presente il difetto con l'aiuto di uno strumento sterile (vedere la figura 4).
- (In alternativa, se non si utilizza la spatola, ruotare l'applicatore e disporlo su un piccolo recipiente sterile, premere sull'asta dello stantuffo per fare defluire i granuli inumiditi in tale recipiente e successivamente procedere all'impianto utilizzando uno strumento sterile.)
- Evitare di fare cadere i granuli al di fuori dell'area interessata dal difetto osseo. I granuli che si trovassero in aree non previste devono essere rimossi.

Per le istruzioni complete per l'uso, vedere l'insero presente nella confezione.

Direzione generale

BonAlive Biomaterials Ltd

Tel. +358 401 77 44 00

Biolinja 12

20750 Turku

Finlandia

contact@bonalive.com

www.bonalive.com



Direzione regionale

BonAlive Deutschland GmbH

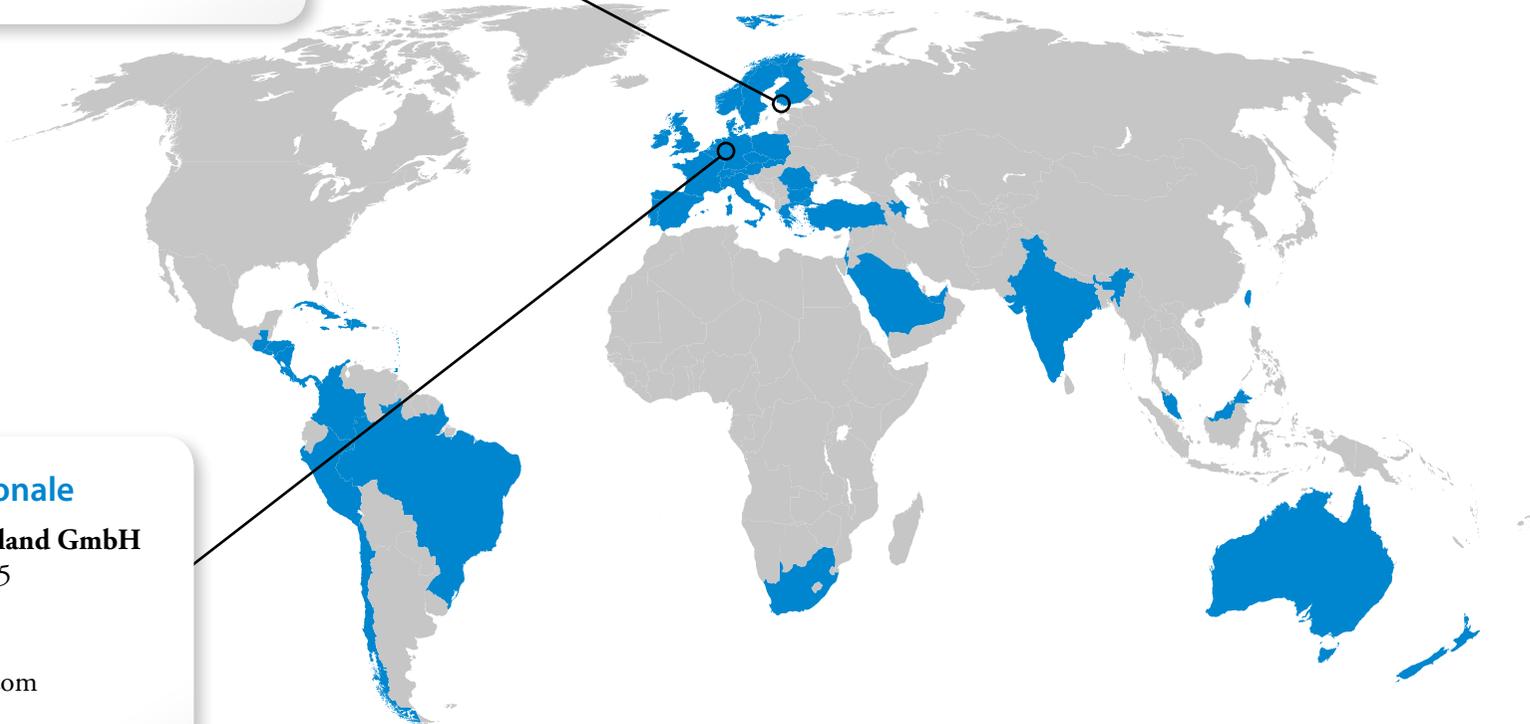
Graf-Recke-Straße 5

40239 Düsseldorf

Germania

contact@bonalive.com

www.bonalive.com



www.bonalive.com

