οστούν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 15
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2004

ISSN 1106-109X

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Αδείας 341
ΕΛΤΑ Hellenic Post
ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90 ΚΕΜΠΑ
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τιμή τεύχους € 6
Ετήσια συνδρομή € 24
Φαρμακευτικές εταιρίες € 48

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Π. Γιαννίκου

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βοσκάκη Ειρήνη	Πασπάτη Ιωάννα
Ιωακειμίδης Δημήτριος	Ράπτου Παναγιώτα
Καπετάνος Γεώργιος	Σάπκας Γεώργιος
Καραχάλιος Θεόφιλος	Τζάνος Γεώργιος
Μαυρογένης Ανδρέας	Τροβάς Γεώργιος
Μπάκας Ελευθέριος	Χάλντη Λούμπνα
Παπαϊωάννου Νικόλαος	Χατζηδάκης Δημήτριος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
P. Giannikou

EDITORIAL BOARD

I. Voskaki	I. Paspati
D. Ioakimidis	P. Raptou
G. Kapetanos	G. Sapkas
Th. Karahalios	G. Tzanos
A. Mavrogenis	G. Trovas
E. Bakas	L. Khaldi
N. Papaioannou	D. Hadjidakis

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ 210 6142203, Παραγωγη: Press Line, Τηλ 210 5225479

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2003–2004

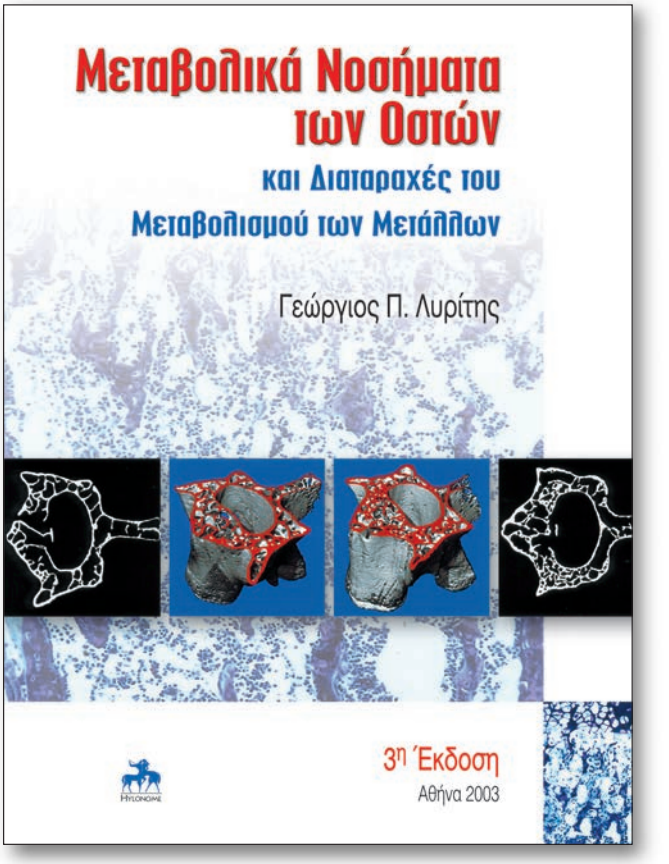
Προεδρος
Γεώργιος Λατσός

Αντιπροεδρος
Γρηγόριος Σκαραντάβος

Γενικος Γραμματεας
Γεώργιος Τροβάς

Ταμιας
Ευαγγελία Κασκάνη

Μελη
Νικόλαος Γεωργακόπουλος
Φίλιππος Καλδρυμίδης
Αικατερίνη Σφυρόερα



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 15, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2004

Γράμμα από τους εκδότες 161

Πειραματική οστεομυελίτιδα από Pseudomonas Aeruginosa: Τοπική θεραπεία με απελευθέρωση σιπροφλοξασίνης. από πολυμερές D, L-διλακτιδίου
Γ. Θηβαίος και συν 163

In vitro αποδέσμευση της μοξιφλοξασίνης από ακρυλικό τσιμέντο και τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου
Κ. Αθανασίου και συν 170

Τα πολυμερή γαλακτικού οξέως ως βιοαποικοδομήσιμοι φορείς των φθοριοκινολονών: in vitro μελέτη
Κ. Κανελλακοπούλου και συν 176

Παθογένεια χρόνιας οστεομυελίτιδας: Νεώτερες απόψεις
Ε. Γιαννιτσιώτη και συν 181

Χρόνια οστεομυελίτιδα: αρχές διάγνωσης και θεραπείας
Δ. Πλαχούρας και συν 189

Φορείς τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των χρόνιων οστικών λοιμώξεων
Δ. Πλαχούρας και συν 196

Παθοφυσιολογία, διάγνωση και θεραπεία της σηπτικής αρθρίτιδας
Χ.Κ. Κυριακόπουλος και συν 204

Letter from the editors 161

Experimental bone infection in a rabbit model: Treatment with a biodegradable material releasing ciprofloxacin
G. Thivaios et al 163

In vitro release of moxifloxacin from acrylic bone cement and a new type calcium phosphate bone cement
K. Athanassiou et al 170

Biodegradable polymers of D,L-lactic acid as fluroquinolones delivery system: in vitro study
K. Kanellakopoulou et al 176

Pathogenesis of chronic osteomyelitis: Recent data
E. Giannitsioti et al 181

Chronic osteomyelitis: diagnosis and treatment
D. Plachouras et al 189

Carrier systems for the local delivery of antimicrobials in the treatment of chronic bone infection
D. Plachouras et al 196

Pathophysiology, diagnosis and treatment of septic arthritis
Ch.K. Kyriakopoulos et al 204

Γραμμα απο τους Εκδοτες

Αγαπητοί κ. Συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη τιμή αναλάβαμε το ειδικό αφιέρωμα του περιοδικού ΟΣΤΟΥΝ στις λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων.

Την τελευταία 20ετία υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στη Λοιμωξιολογία και ιδιαίτερα τις Ορθοπαιδικές λοιμώξεις και συγκεκριμένα στη μοριακή βιολογία, τη γενετική, τις απεικονιστικές και ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, την αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία, καθώς και στη χειρουργική θεραπεία.

Στο ειδικό αυτό αφιέρωμα περιλαμβάνονται πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες που αφορούν τη φαρμακοκινητική και βιοδιαθεσιμότητα των νεότερων φθοριοκινολονών, τα συστήματα τοπικής απελευθέρωσης αντιβιοτικών σε in vitro μοντέλα πειραματικής οστεομυελίτιδας, καθώς και ανασκοπήσεις σχετικές με την παθογένεια της χρόνιας οστεομυελίτιδας, τις βασικές αρχές διάγνωσης και θεραπείας οστικών λοιμώξεων και την παθοφυσιολογία και διάγνωση της σηπτικής αρθρίτιδας.

Οι συγγραφείς επιχείρησαν να διατηρήσουν το υψηλό επίπεδο γνώσεων στα άρθρα τους παραμένοντας κατανοητοί και πιστεύουμε ότι το επέτυχαν. Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους συμμετέχοντας συγγραφείς για το υψηλό επίπεδο των άρθρων τους, αλλά και τη συνεργασία τους στην έκδοση αυτού του ειδικού αφιερώματος. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους Ιατρούς Παναγιώτα Γιαννίκου και Ανδρέα Φ. Μαυρογένη για τη βοήθειά τους στην προετοιμασία αυτού του τεύχους.

Παναγιώτης Ι. Παπαγγελόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλος – Μπουρμπούλης
Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (3): 163-169 Πρωτότυπο Άρθρο

Πειραματική οστεομυελίτιδα από Pseudomonas Aeruginosa: Τοπική θεραπεία με απελευθέρωση σιπροφλοξασίνης από πολυμερές D, L-διλακτιδίου

Γ. ΘΗΒΑΙΟΣ[1], Κ. ΚΑΝΕΛΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ[2], Π. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΑΚΟΣ[3], Ε. ΝΤΟΥΝΗΣ[1], Ε. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΥ[2]

[1]Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Π.Ν.Α. «ΛΑΙΚΟ»

[2]Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

[3]Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής, Ακαδημία Αθηνών

Περίληψη

Σκοπός: Να δοκιμαστεί in vivo ένα νέο βιοαποικοδομήσιμο υλικό με ενσωματωμένη σιπροφλοξασίνη για τη θεραπεία χρόνιας εντοπισμένης οστεομυελίτιδας από *P. aeruginosa*. **Υλικό και Μέθοδος:** Προκλήθηκε πειραματική οστεομυελίτιδα από *P. aeruginosa* σε 76 αρσενικούς κονίκλους. 21 ημέρες μετά τον ενοφθαλμισμό του μικροβίου, αυτά υποβάλλονταν σε θεραπεία είτε με απλό χειρουργικό καθαρισμό (ομάδα ελέγχου, N=31), είτε χειρουργικό καθαρισμό σε συνδυασμό με τοπική αποδέσμευση σιπροφλοξασίνης από κυλίνδρους πολυμερούς D, L διλακτίδιου (ομάδα θεραπείας, N=45) Τα ζωικά πρότυπα θυσιάζονταν τμηματικά κάθε 7 ημέρες, οπότε λαμβάνονταν δείγματα οστού για μέτρηση του μικροβιακού φορτίου και υπολογισμό της στάθμης του αντιβιοτικού. **Αποτελέσματα**: Στα ζωικά πρότυπα της ομάδας θεραπείας παρατηρήθηκε συνολικά μεγαλύτερη μείωση του μέσου βακτηριακού φορτίου ($\Delta\log_{10}$) από ότι στην ομάδα ελέγχου (5.118±1.872 έναντι 2.087±1.212) και μάλιστα η διαφορά τους ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p<0.0001$). Επιπλέον, στα ζωικά πρότυπα της ομάδας θεραπείας επιτεύχθηκε πλήρης βακτηριακή εκρίζωση (100%) μετά την 6η εβδομάδα. Τέλος, αναφορικά με τη φαρμακοκινητική του συστήματος, η απελευθέρωση σιπροφλοξασίνης ήταν συνεχής επί 70 ημέρες και μάλιστα το μέγιστο (peak) της απελευθέρωσής της από το πολυμερές (58.0±30.65 μg/gr ιστού) σημειώθηκε 8 εβδομάδες μετά την εμφύτευσή του. **Συμπεράσματα**: Το συγκεκριμένο βιοαποικοδομήσιμο σύστημα εξασφαλίζει παρατεταμένη αποδέσμευση σιπροφλοξασίνης στην περιοχή της λοίμωξης, σε συγκεντρώσεις 40-120 φορές υψηλότερες από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα του παθογόνου στελέχους. Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά του στην εκρίζωση της λοίμωξης, μαζί με την απουσία τοπικών ή συστηματικών αντιδράσεων, το καθιστά κατάλληλο για τοπική θεραπεία της χρόνιας εντοπισμένης οστεομυελίτιδας.

Λέξεις κλειδιά: Πειραματική Οστεομυελίτιδα, Βιοαποικοδομήσιμα Συστήματα Απελευθέρωσης Αντιβιοτικών

Experimental bone infection in a rabbit model: treatment with a biodegradable material releasing ciprofloxacin

G. THIVAIOS[1], K. KANELLAKOPOULOU[2], P. KARAGIANNAKOS[3], E. NTOUNIS[1], H. GIAMARELLOU[2]

[1]Orthopaedic Department, LAIKON Hospital

[2]4th Department of Internal Medicine University of Athens, Medical School

[3]Laboratory of Experimental Surgery, Academy of Athens

Summary

Aim: To evaluate a novel biodegradable material (poly D,L-lactic acid) releasing ciprofloxacin, as a treatment option for experimental *P. aeruginosa* chronic osteomyelitis, in an animal model. **Material and Method:** Experimental bone infection was induced in 76 male rabbits by injecting a $2x10^7$cfu/ml P.aeruginosa inoculum in their left upper tibia. Infected animals were re-operated 21 days after challenge. Treatment consisted of local debridement, (control group, N=31), or debridement in addition to ciprofloxacin-loaded polymeric cylinders (treatment group, N=45). Animal subgroups were subsequently sacrificed at 7-day intervals and various samples from the involved tissues were obtained to determine both bacterial concentrations and ciprofloxacin levels in bone. **Results**: Mean bacterial load reduction ($\Delta\log_{10}$) was greater in treatment group animals (5.118±1.872 vs. 2.087±1.212, $p<0.0001$). Moreover, a complete bacterial eradication (100%) was achieved in treated animals by the end of 6th week. Pharmacokinetics showed a sustained drug release throughout a 10-week period and antibiotic bone levels demonstrated a peak (58.0±30.65 μg/gr tissue) 8 weeks post implantation. **Conclusions**: We strongly believe that the biomaterial tested in this study is a suitable carrier for ciprofloxacin, as it liberates antibiotic in a consistent manner and at levels 40-120 times higher than the MIC for the related pathogen. It is therefore efficient in eradicating bone infection and since it is non-toxic, it might be applied for the treatment of human chronic osteomyelitis.

Keywords: Experimental Osteomyelitis, Biodegradable Antibiotic Delivery Systems

Εισαγωγή

Τα ιδιόμορφα ανατομικά χαρακτηριστικά του οστίτη ιστού καθιστούν τη θεραπεία της χρόνιας οστικής λοίμωξης εξαιρετικά δύσκολη [1]. Γι' αυτόν το λόγο, εκτός από την κάλυψη με τους κατάλληλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, πρωταρχικό ρόλο παίζει ο εκτενής χειρουργικός καθαρισμός [2, 3]. Μόνο με την απομάκρυνση όλων των νεκρωτικών ιστών, την πλήρωση των νεκρών χώρων και την αποκατάσταση επαρκούς αιματικής ροής, επιτυγχάνεται η παραμονή υγιούς, βιώσιμου οστού [4].

Τα σφαιρίδια ακρυλικού τσιμέντου (PMMA), εμποτισμένα με διάφορα αντιβιοτικά (γενταμικίνη, τομπραμυκίνη, βανκομυκίνη, κ.ά.), χρησιμοποιούνται ευρέως ήδη από τη δεκαετία του '70 για την αποστείρωση και προσωρινή πλήρωση του νεκρού χώρου που καταλείπεται μετά το χειρουργικό καθαρισμό του οστού [5,6,7,8]. Η χρήση τους εν τούτοις συνοδεύεται από πολλά μειονεκτήματα [9] όπως: (α) η ανάγκη για μία δεύτερη επέμβαση προκειμένου να αφαιρεθούν, (β) η προκαλούμενη τοπική ανοσοκαταστολή, (γ) η παροχή βακτηριοκτόνων επιπέδων αντιβιοτικού μόνο για διάστημα 2-4 εβδομάδων και (δ) το γεγονός ότι το αντιβιοτικό αποδεσμεύεται μόνο από την εξωτερική στοιβάδα του σφαιριδίου, αφήνοντας έναν πυρήνα μη χρησιμοποιούμενου αντιβιοτικού.

Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο βάρος έχει δοθεί στην ανάπτυξη και εξέλιξη βιοαποικοδομήσιμων εμφυτεύσιμων υλικών, όπως το πολυ D, L-λακτίδιο [10], το πολυγλυκολικό οξύ [11], η πολυκαπρολακτόνη [12] ή ο υδροξυαπατίτης [13, 14]. Τέτοια βιοαποικοδομήσιμα υλικά εμπλουτισμένα με αντιβιοτικό πλεονεκτούν επειδή (α) εξασφαλίζουν υψηλές βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δηλαδή για όσο χρόνο απαιτείται προκειμένου να εκριζωθεί η λοίμωξη, (β) επειδή αποικοδομούνται in vivo, δεν απαιτούν επανεπέμβαση προκειμένου να αφαιρεθούν και (γ) λόγω της βραδείας αποικοδόμησής τους επιτρέπουν στα ελλείμματα των μαλακών μορίων ή του οστού να πληρούνται με νέο ιστό [15].

Σκοπός της παρούσης πειραματικής εργασίας ήταν να δοκιμαστεί η κλινική αποτελεσματικότητα ενός βιοαποικοδομήσιμου συστήματος με ενσωματωμένη σιπροφλοξασίνη στη χρόνια οστεομυελίτιδα από *Pseudomonas aeruginosa*, αφού εξ'όσον είναι γνωστό, ανάλογες μελέτες δεν έχουν περιγραφεί ως τώρα στη διεθνή βιβλιογραφία. Ως φορέας της κινολόνης χρησιμοποιήθηκε πολυμερές από D, L διλακτίδιο με ενδιάμεσο μοριακό βάρος (26kDa), το οποίο με βάση τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα παλαιότερων in vitro πειραμάτων [16], βρέθηκε ότι απελευθερώνει αντιβιοτικό για διάστημα περίπου 100 ημερών και σε επίπεδα πολύ υψηλότερα από την MIC για τους μικροοργανισμούς που προκαλούν χρόνια οστεομυελίτιδα.

Υλικό και Μέθοδος

Παρασκευή του εμφυτεύσιμου υλικού

Το πολυμερές του γαλακτικού οξέος συντίθετο από ανακρυσταλλωμένο D,L διλακτίδιο με πολυμερισμό μάζας (μέθοδος διάνοιξης δακτυλίου) και χρησιμοποιώντας οκτανοικό κασσίτερο ($Sn(Oct)_2$) σαν καταλύτη. Η συγκέντρωση του καταλύτη ήταν κατά μέσον όρο 0.070% κ.β, προκειμένου να συντεθεί πολυμερές με μοριακό βάρος μεταξύ 20-30 kDa (μέσος όρος 26 kDa). Η ενσωμάτωση της σιπροφλοξασίνης στο πολυμερές γινόταν με τήξη στους 90^0C και μηχανική ανάδευση. Για κάθε μίγμα, το καθαρό αντιβιοτικό ήταν 10% (δηλ. 450mg πολυμερούς και 50mg καθαρής ουσίας). Το μείγμα διαμορφωνόταν σε σχήμα μικροκυλίνδρων, για καλύτερη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, και φυλασσόταν σε αποστειρωμένα τρυβλία στους 6-8^0C.

Χειρουργική τεχνική

Προκλήθηκε πειραματική οστεομυελίτιδα σε 76 ζωικά πρότυπα (λευκά κουνέλια Νέας Ζηλανδίας), βάρους 2.6-3.9 kg. Η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 31 ζωικά πρότυπα και η ομάδα θεραπείας 45. Όλα τα ζωικά πρότυπα υποβάλλονταν σε επανεπέμβαση 21 ημέρες μετά τον αρχικό ενοφθαλμισμό, η οποία περιελάμβανε είτε χειρουργικό καθαρισμό (ομάδα ελέγχου) είτε χειρουργικό καθαρισμό σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία (ομάδα θεραπείας). Τα ζωικά πρότυπα χωρίζονταν σε υποομάδες και θυσιάζονταν τμηματικά κάθε 7 ημέρες.

Η οστική λοίμωξη προκαλείτο στην άνω μετάφυση της αριστερής κνήμης, με ένα συγκεκριμένο πρότυπο πειραματικής οστεομυελίτιδας που βασιζόταν τόσο στο μοντέλο του Norden [17], όσο και σε αυτό του Andriole [18]. Αρχικά γινόταν διάνοιξη οπής στο φλοιό με φρέζα 2-mm και διεύρυνση του αυλού με ένα εύκαμπτο έλασμα. Ακολουθούσε έκπλυση του αυλού με φυσιολογικό ορό και έγχυση 0.1ml θρεπτικού ζωμού που περιείχε $2x10^7$ cfu/ml *Pseudomonas aeruginosa*. Τέλος, εισαγόταν ενδαυλικά μία λεπτή μεταλλική βελόνη, ώστε να δρα σαν ξένο σώμα. Δείγματα σπογγώδους οστού για ποσοτική καλλιέργεια λαμβάνονταν τόσο κατά την επανεπέμβαση, όσο και κατά την ευθανασία των ζωικών προτύπων. Τέλος, κατά την ευθανασία αποστελλόταν ένα τεμάχιο οστού για ιστολογική εξέταση, ενώ ειδικά για τα ζωικά πρότυπα της ομάδας θεραπείας λαμβάνονταν και

Ημέρα ευθανασίας	Ομάδα ελέγχου (n=31) (μέσοι όροι Log_{10})			Ομάδα θεραπείας (n=45) (μέσοι όροι Log_{10})		
	Προ θεραπείας	Μετά θεραπεία	διαφορά (Δlog_{10})	Προ θεραπείας	Μετά θεραπεία	διαφορά (Δlog_{10})
7	7,51	6,59	+0,92	7,30	3,51	+ 3,79
14	6,69	5,39	+1,30	6,78	4,96	+1,82
21	7,08	6,30	+0,78	6,64	4,04	+2,60
28	7,87	6,55	+1,32	6,75	3,38	+3,37
35	6,17	5,17	+1,00	7,36	1,73	+5,63
42	7,75	6,32	+1,43	6,68	1,43	+5,25
49	6,34	4,90	+1,44	7,65	0	+7,65
56	7,60	5,39	+2,21	7,25	0	+7,25
70	7,04	6,11	+0,93	6,98	0	+6,98
Μ. όροι	**6,562**	**4,466**	**2,087 ± 1,212**	**6,625**	**1,507**	**5,118 ± 1,872**

Πίν. 1. Ο παρακάτω πίνακας απεικονίζει αναλυτικά τις μέσες συγκεντρώσεις *Pseudomonas aeruginosa* (σε δεκαδικούς λογαρίθμους) πριν και μετά την εφαρμογή της θεραπείας στα πειραματόζωα και των δύο ομάδων, καθώς και τις μέσες λογαριθμικές διαφορές.

δείγματα φλοιώδους οστού από 4 διαφορετικά επίπεδα (που απείχαν 0, 1, 2 και 3 cm από το αρχικό σημείο εμφύτευσης του πολυμερούς), ώστε να υπολογισθεί η στάθμη του αντιβιοτικού στο οστούν. Για τον ίδιο σκοπό αποστέλλονταν και δείγματα από τα υπερκείμενα μαλακά μόρια (δέρμα και μύες).

Εργαστηριακές τεχνικές

Το ενοφθάλμισμα (inoculum) που χρησιμοποιήθηκε στο πείραμα είχε τελική συγκέντρωση $2x10^7$ cfu/ml και παρασκευαζόταν μετά την επώαση ενός στελέχους *P. aeruginosa* σε ζωμό Mueller-Hinton στους 37^0C για 24 ώρες. Με τη χρήση νεφελόμετρου, η συγκέντρωση της καλλιέργειας προσαρμοζόταν σε 0.5 McFarland's (10^8cfu/ml) και αραιωνόταν επιπλέον σε 1/5 φυσιολογικό ορό.

Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) της σιπροφλοξασίνης για την *P. aeruginosa* καθοριζόταν με τη μέθοδο των διαδοχικών αραιώσεων σε ζωμό Mueller-Hinton και για το συγκεκριμένο στέλεχος βρέθηκε να είναι ίση με 0.5 μg/ml.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων σιπροφλοξασίνης στον ορό και τους ιστούς γινόταν με μικροβιολογική μέθοδο (διάχυση σε άγαρ), χρησιμοποιώντας ως δείκτη το ειδικό στέλεχος Escherichia coli 24 ICB4004.

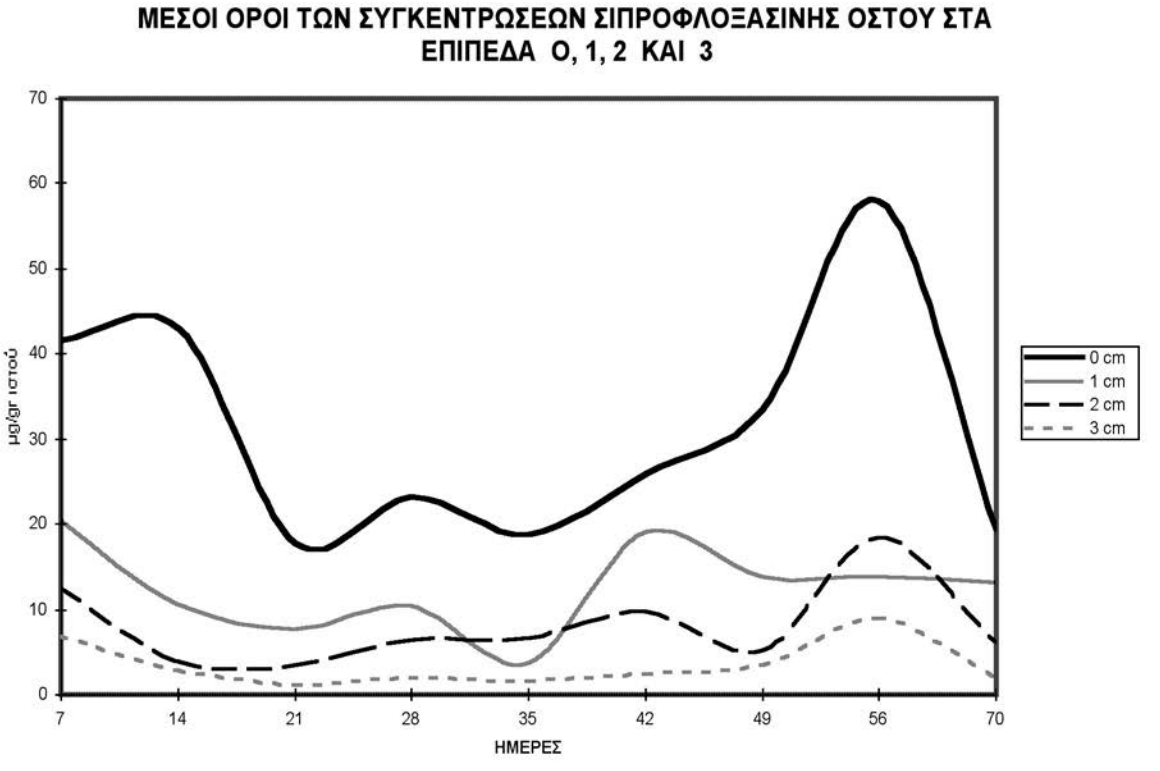
Αποτελέσματα

Κλινικά αποτελέσματα

Αναφορικά με την τοπική κατάσταση του τραύματος, σε όλα τα ζωικά πρότυπα παρατηρήθηκε κάποιου βαθμού τοπική διόγκωση με θερμότητα και ερυθρότητα κατά τις πρώτες 7 ημέρες. Διάσπαση του τραύματος και πυόρροια σημειώθηκε συχνότερα στην ομάδα ελέγχου (ποσοστό 20%) σε σχέση με την ομάδα θεραπείας (6%). Χρόνιο συρίγγιο αναπτύχθηκε σε ποσοστό 16% στα ζωικά πρότυπα της ομάδας ελέγχου, αλλά σε κανένα από εκείνα της ομάδας θεραπείας. Σηπτική αρθρίτιδα στο σύστοιχο γόνατο δεν παρατηρήθηκε σε καμία περίπτωση. Τέλος απώλεια του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις αλλά, τα ζωικά πρότυπα της ομάδας ελέγχου ανακτούσαν το αρχικό τους βάρος νωρίτερα (την $35^η$ ημέρα) σε σχέση με εκείνα της ομάδας θεραπείας ($56^η$ ημέρα).

Ακτινολογικά ευρήματα

Τα ακτινολογικά ευρήματα που επιβεβαίωναν την εγκατάσταση οστεομυελίτιδας και στις 2 ομάδες μελέτης, περιελάμβαναν υποπεριοστικό σχηματισμό νέου οστού (μετά την $14^η$ ημέρα) και οστική ανακατα-



Εικ. 1. Το διάγραμμα αυτό απεικονίζει τις μέσες στάθμες σιπροφλοξασίνης οστού (σε μg/gr ιστού) στα δείγματα οστού που προέρχονταν από 4 διαφορετικά επίπεδα από το αρχικό σημείο εμφύτευσης. Το πρώτο μέγιστο απελευθέρωσης σημειώθηκε την 14 ημέρα και το δεύτερο την 56 ημέρα.

σκευή με έντονη αντιδραστική πάχυνση του φλοιού σε πιο όψιμα στάδια. Απολύμματα με σκληρυντική άλω αναπτύχθηκαν λιγότερο συχνά στα ζωικά πρότυπα της ομάδας θεραπείας (13%) σε σχέση με εκείνα της ομάδας ελέγχου (77.5%), στα οποία μάλιστα ακολούθησε και εκτεταμένη οστική καταστροφή σε ποσοστό 6%.

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Ποσοτικές καλλιέργειες οστού

Οι μέσες βακτηριακές συγκεντρώσεις (εκφρασμένες σε δεκαδικούς λογάριθμους) πριν και μετά την εφαρμογή της θεραπείας και για τις 2 ομάδες μελέτης καθώς και οι μέσες λογαριθμικές διαφορές ($\Delta\log_{10}$), αναγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 1. Από την στατιστική αξιολόγηση (Student's test) βρέθηκε ότι οι τιμές αυτές δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους στα ζωικά πρότυπα της ομάδας ελέγχου ($p>0.05$), ενώ οι διαφορές ήταν στατιστικά πολύ σημαντικές για τα ζωικά πρότυπα της ομάδας θεραπείας ($p<0.001$). Από τον πίνακα αυτόν φαίνεται επίσης ότι επιτεύχθηκε συνολικά μεγαλύτερη μείωση του μέσου μικροβιακού φορτίου στην ομάδα θεραπείας από ότι στην ομάδα έλεγχου (5.118 ± 1.872 έναντι 2.087 ± 1.212) και μάλιστα η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p<0.0001$).

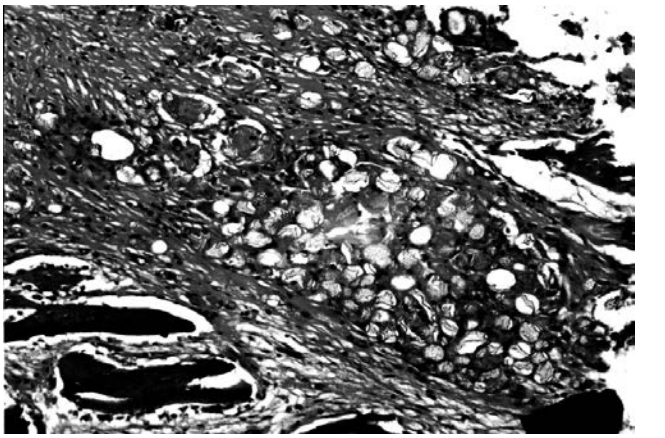
Φαρμακοκινητική μελέτη

Το διάγραμμα στην Εικόνα 1 απεικονίζει σχηματικά το πρότυπο της in vivo απελευθέρωσης της σιπροφλοξασίνης στο οστούν (στα επίπεδα 0, 1, 2 και 3) για ένα διάστημα 70 ημερών από την εμφύτευση του πολυμερούς. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, το πρώτο μέγιστο απελευθέρωσης (peak) της σιπροφλοξασίνης (43.0 ± 35.23 μg/gr ιστού) καταγράφηκε την 14η ημέρα από την εμφύτευση του πολυμερούς, ενώ παρατηρήθηκε κι ένα δεύτερο και μεγαλύτερο peak (58.0 ± 30.65 μg/gr ιστού) την 56η ημέρα. Όπως ανεμενόταν, οι στάθμες του αντιβιοτικού ήταν κατά κανόνα υψηλότερες στα δείγματα οστού που προέρχονταν από σημεία εγγύτερα στην αρχική θέση εμφύτευσης του πολυμερούς (δηλ. στο επίπεδο 0) και βαθμιαία ελαττώνονταν όσο τα δείγματα οστού προ-

έρχονταν από πιο απομακρυσμένες θέσεις (δηλ. τα επίπεδα 1, 2 και 3). Συνολικά, το αντιβιοτικό εξακολουθούσε να ανιχνεύεται σε επίπεδα σημαντικά υψηλότερα (40-120 φορές) από την MIC για την ψευδομονάδα (0.5 μg/ml) ακόμα και σε θέσεις περιφερικότερα του σημείου αρχικής εμφύτευσης και για διάστημα τουλάχιστον 10 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, οι στάθμες της σιπροφλοξασίνης στα υπερκείμενα μαλακά μόρια (μύες-δέρμα) ήταν σχεδόν αμελητέες, ενώ στο πλάσμα ήταν σταθερά μηδενικής τάξεως.

Ιστολογικά ευρήματα

Στα δείγματα οστού που προέρχονταν από την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε αρχικά (1 έως 5 εβδομάδες μετά την εγκατάσταση της λοίμωξης) καταστροφή ενός μεγάλου αριθμού οστεοδοκίδων και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ σε πιο όψιμα στάδια (6-10 εβδομάδες) κυριαρχούσε η εικόνα της διάχυτης ίνωσης με σχηματισμό νέου οστού. Στα δείγματα τα προερχόμενα από την ομάδα θεραπείας, το υλικό άρχιζε να περιχαρακώνεται από ένα λεπτό στρώμα ινώδους ιστού, 3 εβδομάδες μετά την εμφύτευση του πολυμερούς, με ταυτόχρονη διήθηση από αρκετά ουδετερόφιλα και μακροφάγα. Μεταξύ της 4ης και 6ης εβδομάδας, άρχιζε ο κατατεμαχισμός του πολυμερικού υλικού, ο οποίος μετά την 7η εβδομάδα γινόταν πιο έντονος. Τα παραγόμενα μικροσωματίδια (particles) περιβάλλονταν από ένα παχύ στρώμα ινώδους συνδετικού ιστού και φαγοκυτταρώνονταν από μεγάλο αριθμό γιγαντοκυττάρων και μακροφάγων (Εικόνα 2).



Εικ. 2. Ιστολογική εικόνα (ομάδα θεραπείας) 7 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ο μυελός περιέχει άφθονα μικροσωματίδια πολυμερούς, που περιβάλλονται από ένα παχύ στρώμα συνδετικού ιστού και μεγάλο αριθμό γιγαντοκυττάρων και μακροφάγων. *(Αιματοξυλίνη & Ηωσίνη x100).*

Συζήτηση

Η τοπική θεραπεία της χρόνιας οστικής λοίμωξης με τη χρήση πολυ D, L-διλακτίδιου σαν φορέα μίας νεώτερης κινολόνης παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον, αφού για την αποτελεσματική αντιμετώπιση λοιμώξων από παθογόνα όπως η *P. aeruginosa*, οι υπάρχουσες επιλογές αντιμικροβιακών παραγόντων είναι περιορισμένες, ενώ απαιτείται και επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων αντιμικροβιακών παραγόντων στην εστία της λοίμωξης. Ένα ανάλογο σύστημα που αποδεσμεύει πεφλοξασίνη έχει ήδη δοκιμαστεί επιτυχώς in vivo για τη θεραπεία πειραματικής οστεομυελίτιδας από MRSA [19]. Ειδικά για τις οστικές λοιμώξεις από Gram (+) κόκκους, θα είχε ενδιαφέρον να δοκιμαστούν στο μέλλον κι άλλες νεώτερες κινολόνες [20], που παρουσιάζουν καλύτερη δραστικότητα έναντι αυτών των παθογόνων (π.χ. η λεβοφλοξασίνη).

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Η εφαρμογή ενός πολυμερούς από D, L-διλακτίδιο με ενσωματωμένη σιπροφλοξασίνη σε μοντέλο χρόνιας οστεομυελίτιδας από *P. aeruginosa* σε ζωικά πρότυπα, οδήγησε σε (1) σημαντική κλινική βελτίωση των ζωικών προτύπων σε ότι αφορά στη διατήρηση σταθερού σωματικού βάρους, την τοπική σημειολογία και την εμφάνιση χρόνιων συριγγίων και (2) ταχεία μείωση του βακτηριακού φορτίου στην περιοχή της λοίμωξης μετά την 3η εβδομάδα από την εφαρμογή της θεραπείας, με τελικό αποτέλεσμα την αποστείρωση της λοιμώδους εστίας μετά την 6η εβδομάδα. Έτσι επιβεβαιώθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα του συστήματος αυτού στην καταπολέμηση της εντοπισμένης χρόνιας οστεομυελίτιδας, αφού στα ζωικά πρότυπα όπου εφαρμόστηκε μόνον χειρουργικός καθαρισμός συνεχίζονταν να ανιχνεύονται πολύ υψηλές μικροβιακές συγκεντρώσεις ακόμα και μέχρι το τέλος της 10ης εβδομάδας.

Πιστεύεται ότι εκείνο που παίζει πρωταρχικό ρόλο στην εκρίζωση της λοίμωξης και πιθανόν και στην πρόληψη της υποτροπής (τουλάχιστον για όσο διάστημα διαρκούσε η παρακολούθηση των ζωικών προτύπων) είναι τα ιδιότυπα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του συστήματος που παρείχε συνεχή αποδέσμευση της δραστικής ουσίας και μάλιστα μαζική σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές (δηλαδή την 14η και 56η ημέρα από την εμφύτευσή του). Επομένως, η μικροβιακή εκρίζωση που επιτεύχθηκε με το σύστημα αυτό είναι μάλλον το αποτέλεσμα της πλεονεκτικής φαρμακοκινητικής του, αφού έτσι πα-

ρέχονται υψηλές βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις αντιβιοτικού και για διάστημα επαρκές για την πλήρη θεραπεία της οστικής λοίμωξης.

Το πολυμερικό υλικό που δοκιμάστηκε στο πείραμα αυτό παρουσιάζει όλα τα πλεονεκτήματα των βιοαποικοδομήσιμων συστημάτων απελευθέρωσης φαρμάκων, όπως η αποφυγή τοξικών αντιδράσεων (από τη μακροχρόνια συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών) και η αποφυγή μίας δεύτερης επέμβασης (που είναι αναγκαία στην περίπτωση εμφύτευσης σφαιριδίων ακρυλικού τσιμέντου). Επιπλέον, το σύστημα αυτό αποδείχτηκε εξαιρετικά βιοσυμβατό, αφού δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική φλεγμονώδης αντίδραση από τον μυελό των οστών, ούτε φαινόμενα απόρριψης ξένου σώματος. Επομένως, μένει να αποδειχτεί ότι είναι εξ'ίσου ασφαλές και αποτελεσματικό και στον άνθρωπο, όπου συνδυαζόμενο πάντοτε με επαρκή χειρουργικό καθαρισμό, θα μπορούσε να αποτελέσει έναν αξιόπιστο εναλλακτικό τρόπο θεραπείας της χρόνιας οστικής λοίμωξης.

Correspondence
G. Thivaios
3 Ioannou Gioka str.
Koropi, Greece
E-mail: thevaeos@usa.net

Αλληλογραφία:
Γ. Θηβαίος
Ιωάννου Γκιόκα 3
Κορωπί
E-mail: thevaeos@usa.net

Βιβλιογραφία

1. Kahn DS, Pritzker KPH. The pathophysiology of bone infection. Clin Orthop, 1973; 96:12-19.
2. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: A review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. N Engl J Med, 1970; 282:198-206, 260-66, 316-22.
3. Weinstein AJ. Classification of adult osteomyelitis and antibiotic therapy. Surgery of the musculoskeletal system Vol 4, Churchill Livingstone, 1983; Section 10:5-10:13.
4. Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; pp:1039-51.
5. Bucholz HW, Engelbrecht H. Depot effect of various antibiotics mixed with Palacos resins. Chirurg, 1970; 40:511-515.
6. Adams K, Couch MSL, Cierney G, et al. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethyl-methacrylate (PMMA) beads. Clin Orthop, 1992; 276:244-252.
7. Calhoun JH, Mader JT. Antibiotic beads in the management of surgical infection. Am J Surg, 1989; 157:443-449.
8. Henry SL, Seligson D, Mangino P, et al. Antibiotic-impregnated beads. Part I: bead implantation versus systemic therapy. Orthop Rev, 1991; 20:242-247.
9. Mader JT, Shirtliff ME, Bergquist SC, Calhourn J. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. Clin Orthop, 1999; 360:47-65.
10. Zhang X, Wyss UP, Pichora D, Goosen MP. Biodegradable controlled antibiotic release devices for osteomyelitis. J Pharm Pharmacol, 1994; 46:718-724.
11. Garvin KL, Miyano JA, Robinson DL. Polylactide/polyglycilide antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. A canine model. JBJS [Am], 1994; 76A:1500-1506.
12. Hendricks KJ, Lane D, Burd TA, et al. Elution characteristics of tobramycin from polycaprolactone in a rabbit model. Clin Orthop, 2001; 392:418-426.
13. Cripps M, Shirtliff ME, Mader JT. The treatment of osteomyelitis with a hydroxyapatite antibiotic implant in a rabbit model. 38th Intrescience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, 1998.
14. Shinto Y, Uchida A, Korkuaz F, Araki N, Ono K. Calcium hydroxyapatite ceramic used as a drug delivery system for antibiotics. JBJS [Br], 1992; 74B:600-604.
15. Calhourn JH, Mader JT. Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. Clin Orthop, 1997; 341:206-214.
16. Kanellakopoulou K, Kolia M, Anastasiadis A, Korakis T, Giamarellos-Bourboulis EJ, Andreopoulos A, Dounis E, Giamarellou H. Lactic acid polymers as biodegradable carriers of fluoroquinolones: An in vitro study. Antimicr Ag Chemother, 1999; 43:714-716.
17. Norden CW, Kennedy E. Experimental Osteomyelitis. A description of the model. J Infect Dis, 1970; 122:410-418.
18. Andriole VT, Nagel DA, Southwick WO. A paradigm for human chronic osteomyelitis. JBJS [Am], 1973; 55A:1511-1515.
19. Kanellakopoulou K, Galanakis N, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rifiotis C, Papakostas K, An-

dreopoulos A, Dounis E, Karagiannakos P, Giamarellou H. Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a biodegradable system of lactic acid polymer releasing pefloxacin. J Antimicr Chemoth, 2000; 46(2):311-314.
20. Ernst ME, Klepser ME. Levofloxacin and Trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones. Am J Health Syst Pharm, 1997; 54:2569-2584.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (3): 170-175 Πρωτότυπο Άρθρο

In vitro αποδέσμευση της μοξιφλοξασίνης από ακρυλικό τσιμέντο και τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου

Κ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ, Θ. ΤΣΑΓΑΝΟΣ, Π. ΚΟΥΤΟΥΚΑΣ, Ι. ΣΚΙΑΔΑΣ, Π. ΓΚΡΕΚΑ, Κ. ΚΑΝΕΛΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Ε. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΥ

Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Περίληψη

Κατά την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκαν συστήματα ελεγχόμενης τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών ουσιών σε μία προσπάθεια περιορισμού της μακροχρόνιας χορήγησης αντιμικροβιακών συστηματικά κυρίως κατά την εμφάνιση οστικής λοίμωξης μετά τη χειρουργική αποκατάσταση καταγμάτων ή τοποθέτηση αρθροπλαστικών. **Σκοπός:** Η αξιολόγηση *in vitro* της απελευθέρωσης μοξιφλοξασίνης από κυλίνδρους οστικού τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου και από κυλίνδρους ακρυλικού οστικού τσιμέντου. **Υλικό-Μέθοδος:** Παρασκευάσθηκαν εντός αποστειρωμένων φιαλιδίων σταθερής διαμέτρου πέντε κύλινδροι μείγματος οστικού τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου για την μοξιφλοξασίνη (3% περιεκτικότητα επί του βάρους της σκόνης του πολυμερούς). Ομοίως δε ακολουθήθηκε η διαδικασία και για το ακρυλικό τσιμέντο. Μετά τον πλήρη πολυμερισμό του υλικού έγινε έγχυση θρεπτικού ζωμού Mueller Hinton επί της ελεύθερης επιφάνειας του πολυμερισμένου μείγματος. Υπό άσηπτες συνθήκες και κάθε 24 ώρες ο ζωμός αντικαθίσταται με ίση ποσότητα νέου, ο δε αφαιρούμενος χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των επιπέδων της αντιμικροβιακής ουσίας. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων των αντιμικροβιακών ουσιών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής ευκρίνειας. **Αποτελέσματα:** Η απελευθέρωση της μοξιφλοξασίνης από κυλίνδρους οστικού τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου και από κυλίνδρους ακριλικού τσιμέντου κυμαίνεται σε επίπεδα υψηλότερα από τα επίπεδα της MIC των πιθανότερων παθογόνων που σχετίζονται με τη χρόνια οστική φλεγμονή. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μοξιφλοξασίνης από το οστικό ακρυλικό τσιμέντο παρατηρήθηκαν την 1η μέρα στα 208,7 (mg/l). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις από το τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου παρατηρήθηκαν κατά την 1η μέρα στα 510,1 (mg/l) και την 24η μέρα στα 140,5 (mg/l). **Συμπεράσματα:** Η απελευθέρωση μοξιφλοξασίνης από κυλίνδρους οστικού τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου και από κυλίνδρους οστικού ακρυλικού τσιμέντου κυμαίνεται σε επίπεδα υψηλότερα από τα επίπεδα της MIC των πιθανότερων παθογόνων που σχετίζονται με τη χρόνια οστική φλεγμονή και κρίνεται δικαιολογημένος ο έλεγχος και σε *in vivo* πειραματικά μοντέλα.

Λέξεις κλειδιά: Οστική Λοίμωξη, Αρθροπλαστικές, Μοξιφλοξασίνη, Ακρυλικό τσιμέντο, Φωσφορικό ασβέστιο

In vitro release of moxifloxacin from acrylic bone cement and a new type calcium phosphate bone cement

K. ATHANASSIOU, T. TSAGANOS, P. KOUTOUKAS, I. SKIADAS, P. GRECKA, K. KANELLAKOPOULOU, H. GIAMARELLOU

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

Summary

Therapeutic approach of chronic osteomyelitis remains a problem in every day clinical practice mainly due to adverse side effects (in IV or pos therapy). Local antibiotic delivery systems have evolved in an attempt to reduce the extended use of IV or pos therapy. **Aim:** The evaluation of *in vitro* release of moxifloxacin (in 3% concentration) impregnated in acrylic and calcium phosphate bone cement respectively. **Methods:** 10 specimens (5 for each different bone cement) are prepared in sterile vials. Mueller Hinton broth which is added in every vial covering the free surface of the cement is replaced every 24 hours. The daily obtained samples were kept in -80ºC until antibiotic concentrations were determined(HPLC). **Results:** The highest concentration of moxifloxacin release from acrylic bone cement is 208,7 mg/l, whereas the highest concentration of moxifloxacin release from calcium phosphate bone cement is 510,1 mg/l. **Conclusions:** The release of moxifloxacin from both acrylic and phosphate bone cement is promising and should be tested *in vivo* models.

Keywords: Bone Infection, Arthroplasty, Moxifloxacin, Acrylic cement, Calcium phosphate

Εισαγωγή

Οι οστικές λοιμώξεις αποτελούν ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη [1]. Η επίπτωση της χρόνιας οστικής λοίμωξης μετά τοποθέτηση αρθρικών προθέσεων υπολογίζεται σε λιγότερο από 1% μετά αρθροπλαστική ισχίου και μεταξύ 1% – 2% για αρθροπλαστικές γόνατος, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο τελικός αριθμός περιστατικών οστικών λοιμώξεων επί εδάφους ύπαρξης ξένων σωμάτων δεν είναι αμελητέος, καθώς τουλάχιστον 500,000 επεμβάσεις τοποθέτησης αρθρικών προθέσεων υπολογίζονται στις ΗΠΑ κατ' έτος.

Για τη θεραπεία της χρόνιας οστικής λοίμωξης επί ύπαρξης ξένων σωμάτων χρησιμοποιούνται συστήματα τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών ουσιών οστεομυελίτιδας επί ύπαρξης ξένων σωμάτων είτε σε συνδυασμό με συστηματικά χορηγούμενη αγωγή είτε ως μονοθεραπεία. Τα πιο διαδεδομένα συστήματα τοπικής αποδέσμευσης είναι το ακρυλικό τσιμέντο και τα σφαιρίδια πολυμεθακρυλικού (PMMA). Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά είναι οι αμινογλυκοσίδες, συχνότερα η γενταμικίνη. Λόγω της συχνότερης απομόνωσης ανθεκτικών στη μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκων, αλλά και πολυανθεκτικών κατά Gram αρνητικών μικροοργανισμών σε περιπτώσεις χρόνιας οστικής λοίμωξης επί ύπαρξης ξένων σωμάτων, επιτακτική παρουσιάζεται η ανάγκη αξιολόγησης της απελευθέρωσης νεώτερων αντιμικροβιακών ουσιών από το ήδη χρησιμοποιούμενο οστικό ακρυλικό τσιμέντο, αλλά και από νεώτερα υλικά. Επιλέχθηκε έτσι ένα νέο οστεοεπαγωγό υλικό που ανήκει στην ομάδα του φωσφορικού ασβεστίου.

Υλικά και Μέθοδοι

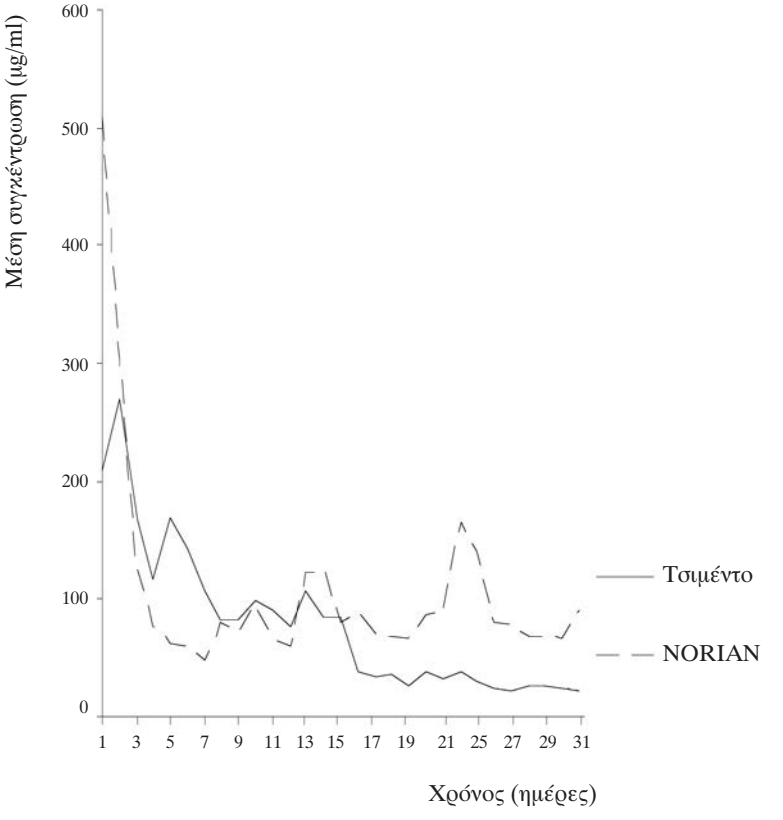
Για την ενσωμάτωση των κινολονών στο τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία: Παρασκευάστηκαν πέντε δείγματα μείγματος τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου και σκόνης μοξιφλοξασίνης (περιεκτικότητας 3% επί του συνολικού βάρους). Επιλέχθηκε το NORIAN καθώς πρόκειται για ένα νέο υλικό όπως προηγούμενα περιγράφτηκε. Επίσης, παρασκευάστηκαν 5 δείγματα μείγματος οστικού ακρυλικού τσιμέντου και σκόνης μοξιφλοξασίνης (περιεκτικότητας 3% επί του συνολικού βάρους).

Σχετικά με την προετοιμασία των δειγμάτων της μοξιφλοξασίνης παρασκευάσθηκαν 5 φιαλίδια που περιείχαν 4,8 g τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου και 150 mg καθαρής δραστικής ουσίας μοξιφλοξασίνης. Παρασκευάσθηκαν 5 φιαλίδια που περιείχαν 4,8 g ακρυλικού τσιμέντου και 150 mg καθαρής δραστικής ουσίας μοξιφλοξασίνης.

Η παρασκευή καθενός δείγματος έγινε ως εξής: μετά τη ζύγιση του αντιμικροβιακού και της σκόνης του τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου τοποθετούνται σε ιγδίο και ακολουθεί μείξη των δύο υλικών για τουλάχιστον 1 λεπτό. Στη συνέχεια με τη βοήθεια γυάλινης αποστειρωμένης σύριγγας προστίθεται ο διαλύτης και ακολουθεί μείξη και τοποθέτηση του υλικού, ενώ βρίσκεται σε ρευστή κατάσταση σε γυάλινα αποστειρωμένα φιαλίδια σταθερής διαμέτρου (13.5 mm) και επιπέδου κατώτερου τοιχώματος. Ακολουθεί συμπίεση του υλικού ενώ βρίσκεται σε ημίρρευστη κατάσταση, έτσι ώστε να εμπακτωθεί πλήρως στο κατώτερο και στα πλάγια τοιχώματα αφ' ενός μεν εξαλείφοντας κάθε κενό, αφ' ετέρου σχηματίζοντας επίπεδη ελεύθερη επιφάνεια. Τα σωληνάρια δε χρειάζεται να εμβαπτιστούν εντός ψυχρού ύδατος καθώς η αντίδραση δεν είναι εξώθερμη. Μετά την ολοκλήρωση του πολυμερισμού και την πλήρη στερεοποίηση του μείγματος γίνεται έγχυση 1 ml ζωμού Mueller Hinton που επικάθεται της ελεύθερης επιφάνειας του τσιμέντου και ακολουθεί πωματισμός των φιαλιδίων. Ο θρεπτικός ζωμός που επικάθεται της ελεύθερης επιφάνειας του τσιμέντου φωσφορικού ασβεστίου αφαιρείται κάτω από άσηπτες συνθήκες, τοποθετείται σε αποστειρωμένα πλαστικά σωληνάρια τα οποία φυλάσσονται σε βαθιά κατάψυξη -80^0C μέχρι να γίνει ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του αντιμικροβιακού. Ακολουθεί έκπλυση του δείγματος με αποσταγμένο, αποστειρωμένο νερό και ακολουθεί εκ νέου έγχυση 1 ml ζωμού Mueller Hinton, πωματισμός και τοποθέτηση στον κλίβανο στους 35^0C.

Η πρώτη λήψη γίνεται 1 ώρα μετά την παρασκευή του μείγματος ($1^η$ ώρα) και εν συνεχεία ακολουθούν καθημερινές λήψεις την ίδια ώρα έτσι ώστε να υπάρχει χρονική απόσταση 24 ωρών ανάμεσά τους για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων.

Η έκλυση της μοξιφλοξασίνης από τα δείγματα έγινε μετά αραίωση 1:1 με διάλυμα σύστασης ανάλογης της κινητής φάσης, που περιγράφεται κατωτέρω, που περιέχει 0,5% SDS. Μετά φυγοκέντρηση επί 30 λεπτά στα 1500 g, 10 ml του υπερκείμενου ενέθηκαν σε σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής ευκρίνειας [13] (HPLC High Performance Liquid Chromatography) με διάβαση του υπό ανάλυση δείγματος από στήλη C 18 εσωτερικής διαμέτρου 5μm διαστάσεων 250 x 4,6 mm(Agilent Technologies Inc.) και ανάγνωση των προϊόντων διαχωρισμού από φίλτρο υπεριώδους ακτινοβολίας σε μήκος κύματος 293 nm. Ως κινητή φάση χρησιμοποιήθηκε μείγμα διαλύματος φωσφορικών 25 μM pH: 3.0 και ακετονιτριλίου 50:50 με ροή 1 ml/min σε θερμοκρασία 37^0C. Ο χρόνος λήψης των κορυφών της μοξιφλοξασίνης ή-



Εικ. 1. Απελευθέρωση μοξιφλοξασίνης (μg/ml, μέση τιμή) από οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου (NORIAN) και οστικό ακρυλικό τσιμέντο.

ταν 5,2 min και οι συγκεντρώσεις της προσδιορίσθηκαν από πρότυπο καμπύλη γνωστών πυκνοτήτων με $r^2 = 0.9998$.

Αποτελέσματα

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μοξιφλοξασίνης από το οστικό ακρυλικό τσιμέντο παρατηρήθηκαν κατά την 1η ώρα (208,7 mg/l) και την 5η ημέρα(168,5 mg/l) και την 10η ημέρα (98,7 mg/l) .Οι συγκεντρώσεις παραμένουν σταθερά υψηλές ως την 24η ημέρα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μοξιφλοξασίνης από το οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου παρατηρήθηκαν κατά την 1η ώρα (510,1 mg/l), την 5η ημέρα (63,1 mg/l) και την 24η μέρα (140,5 mg/l), ήταν δε συγκριτικά με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις μοξιφλοξασίνης από οστικό ακρυλικό τσιμέντο υψηλότερες σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($P < 0.01$) Τα αποτελέσματα περιγράφονται στο αντίστοιχο σχήμα (εικόνα 1) και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1).

Συζήτηση

Η χρόνια οστεομυελίτιδα [1-6] επί εδάφους ύπαρξης ξένων σωμάτων αποτελεί ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πράξη αφ'ενός μεν λόγω της ανάγκης μακροχρόνιας συστηματικής χορήγησης αντιμικροβιακών ουσιών με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, αφ'ετέρου λόγω της αδυναμίας της πλήρους εξάλειψης [4] της λοίμωξης που συνήθως οδηγεί σε αντικατάσταση της αρθροπλαστικής. Η τοπική χορήγηση αντιμικροβιακών ουσιών [7-8] έχει αποδειχθεί αποτελεσματική είτε ως προφύλαξη για την εμφάνιση οστικής φλεγμονής είτε ως μέσο θεραπευτικής παρέμβασης [10,11], και εφαρμόζεται από 30ετίας συνδυαζόμενη ή μη με την συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών ουσιών. Διακρίνουμε δύο μεγάλες κατηγορίες: βιοαποικοδομήσιμα και μή βιοαποικοδομήσιμα συστήματα. Στα βιοαποικοδομήσιμα υλικά [7] περιλαμβάνονται οι σπόγγοι κολλαγόνου, τα πολυμερή γαλακτικού οξέος, το πλαστικό των Παρισίων (Plaster of Paris), ο υδροξυαπατίτης και άλλα υλικά πχ. ινίδια ι-

Χρόνος (Ημέρες)	Απελευθέρωση μοξιφλοξασίνης (mg/l) (μέση τιμή ± SD)	
	NORIAN	PMMA
1η	510,1 ± 199,5	208,7 ± 77,2
5η	63,1 ± 34,3	168,5 ± 54,6
10η	96,6 ± 43,5	98,7 ± 72,6
17η	71,3 ± 18,6	34,9 ± 16,9
20η	87,1 ± 47,6	37,4 ± 25,5
24η	140,5 ± 53,5	30,1 ± 13,8
31η	90,2 ± 34,9	22,5 ± 6,3

Πίν. 1. Απελευθέρωση μοξιφλοξασίνης (mg/l, μέση τιμή) από οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου (NORIAN) και οστικό τσιμέντο ακρυλικού ασβεστίου (PMMA).

νικής. Βασικό πλεονέκτημα των υλικών αυτών είναι ότι δεν απαιτείται δεύτερη χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεσή τους, ενώ παράλληλα αποδίδουν υψηλές συγκεντρώσεις αντιμικροβιακών ουσιών (ιδιαίτερα οι σπόγγοι κολλαγόνου), είναι βιοσυμβατά υλικά και δεν προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις. Στα υλικά αυτά μπορούν να ενσωματωθούν και θερμοευαίσθητες αντιμικροβιακές ουσίες καθώς η αντίδραση παραγωγής των συστημάτων αυτών είναι μη εξώθερμη. Μειονέκτημα των υλικών αυτών αποτελεί ο βραχύς χρόνος απελευθέρωσης των αντιμικροβιακών ουσιών, βραχύς-ιδιαίτερα για τους σπόγγους κολλαγόνου- ενώ η αποστείρωση των σφαιριδίων του θειϊκού ασβεστίου επηρεάζει δυσμενώς τη διατήρηση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των αντιμικροβιακών. Στα μη βιοαποικοδομήσιμα υλικά [7] περιλαμβάνονται το οστικό ακρυλικό τσιμέντο, τα σφαιρίδια πολυμεθακρυλικού και το οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου. Τα μη βιοαποικοδομήσιμα υλικά [1,7] παραμένουν σταθερά εντός της οστικής κοιλότητας επιτρέποντας έτσι την αποδέσμευση αντιμικροβιακών ουσιών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και οι συνήθως μετρώμενες συγκεντρώσεις απελευθέρωσης των αντιμικροβιακών ουσιών τουλάχιστον για το πρώτο χρονικό διάστημα (πρώτες ημέρες απελευθέρωσης) είναι ιδιαίτερα υψηλές. Τέλος, η τοποθέτησή τους δεν συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Όμως απαιτείται δεύτερη χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των εν λόγω υλικών συνήθως 4 ως 8 εβδομάδες μετά την τοποθέτηση καθώς πέραν του χρονικού αυτού διαστήματος δρουν ως ξένα σώματα. Αν και μπορούν να παραμείνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα αμετάβλητα, δεν επιτρέπουν συνεχή και σταθερή απελευθέρωση αντιμικροβιακών ουσιών. Χαρακτηρίζονται από «ασυμβατότητα» με το οστούν. Δεν επιτρέπουν συνήθως την ενσωμάτωση θερμοευαίσθητων αντιμικροβιακών καθώς ο πολυμερισμός τους επιτυγχάνεται μετά από εξώθερμη αντίδραση. Η πιθανότητα παγίδευσης και προσκόλλησης μικροοργανισμών στην επιφάνειά τους δεν είναι αμελητέα. Παρ' όλα τα παραπάνω μειονεκτήματα τα μη βιοαποικοδομήσιμα υλικά είναι τα πιο διαδεδομένα και τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στην κλινική πράξη. Το οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου (NORIAN) [9] αν και μη βιοαποικοδομήσιμο υλικό είναι συμβατό 'οστεοεπαγωγό' υλικό που παράγεται από μη εξώθερμη αντίδραση των συστατικών του, γεγονός που επιτρέπει την προσθήκη θερμοευαίσθητων αντιμικροβιακών ουσιών. Μετά την πλήρη 'στερεοποίηση' του υλικού παράγεται ένα ανάλογο υδροξυαπατίτη παρομοίου από πλευράς φυσικοχημικών ιδιοτήτων με την ανόργανη φάση του σπογγώδους οστού. Το υλικό παραμένει ακτινοσκιερό μέχρι την πλήρη αντικατάσταση από σπογγώδες οστούν. Ενδείκνυται για την ενίσχυση και σταθεροποίηση περιοχών σπογγώδους οστού (μετά τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση) σε περιοχές μεταφύσεων, αλλά όχι διαφύσεων. Το υλικό αυτό σε αντίθεση με το ακρυλικό τσιμέντο, αφ'ενός μεν επάγει την παραγωγή νέου οστού, αφ'ετέρου επιτρέπει την επαναδιαμόρφωση του οστού (remodeling) μη επεμβαίνοντας στις φυσιολογικές γι' αυτό τον σκοπό διεργασίες του ξενιστή.

Όπως αναφέρθηκε ευρεία είναι η χρήση σφαιριδίων πολυμεθακρυλικού τσιμέντου και αντιμικροβιακής ουσίας και σε μικρότερη συχνότητα κολλαγονικών σπόγγων και αντιμικροβιακής ουσίας, ενώ μεμονωμένες κλινικές μελέτες ενσωμάτωσης μείγματος υ-

δροξυαπατίτη και αντιμικροβιακής ουσίας ανέδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τα συνηθέστερα ενσωματούμενα αντιμικροβιακά είναι οι αμινογλυκοσίδες. Λόγω της συνεχώς αυξανόμενης συχνότητας απομόνωσης *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA), Methicillin Resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE)* καθώς και πολυανθεκτικών κατά gram αρνητικών μικροργανισμών επιτακτική παρουσιάζεται η ανάγκη αξιολόγησης απελευθέρωσης νεώτερων αντιμικροβιακών ουσιών από το ήδη χρησιμοποιούμενο οστικό ακρυλικό τσιμέντο, αλλά και από νεώτερα υλικά. Επιλέχθηκε το προαναφερθέν οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου. Το υλικό αυτό δεν απαιτεί δεύτερη χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεσή του καθώς ενσωματώνεται πλήρως στον οστίτη ιστό επάγοντας παράλληλα την παραγωγή νέου οστίτη ιστού και μη εμποδίζοντας την αναδιαμόρφωση του οστού (remodeling). Από τις νεώτερες αντιμικροβιακές ουσίες επιλέχθηκε μία νέα κινολόνη, η μοξιφλοξασίνη, στο φάσμα της οποίας περιλαμβάνονται κατά gram θετικοί μικροοργανισμοί συμπεριλαμβάνοντας και τα *MRSA, MRSE* στελέχη που συχνά ενέχονται στην αιτιολογία της χρόνιας οστεομυελίτιδας. Παράλληλα εμφανίζει άριστη δραστικότητα έναντι των κατά gram αρνητικών μικροργανισμών και αυξημένη δραστικότητα σε σχέση με την σιπροφλοξασίνη έναντι των αναεροβίων.

Μελετήθηκε η αποδέσμευση της μοξιφλοξασίνης σε περιεκτικότητα 3% επί του συνολικού βάρους τόσο από οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου όσο και από οστικό ακρυλικό τσιμέντο που ευρέως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Η απελευθέρωση της μοξιφλοξασίνης από το οστικό τσιμέντο φωσφορικού ασβεστίου κατά τις πρώτες 27 ημέρες επιτυγχάνεται σε συγκεντρώσεις ως 1000 φορές πάνω από το επίπεδο της MIC των πιθανότερων παθογόνων που ενέχονται στη χρόνια οστεομυελίτιδα. Οι μεγαλύτερες τιμές παρατηρούνται κατά την 1η ώρα και στην 5η ημέρα. Η απελευθέρωση της μοξιφλοξασίνης από το οστικό ακρυλικό τσιμέντο κατά τις πρώτες 3 εβδομάδες είναι σταθερή και αρκετά υψηλή ως και 400 φορές πάνω από το επίπεδο της MIC. Οι παρατηρούμενες πυκνότητες είναι υψηλότερες από αντίστοιχες απελευθερούμενες πυκνότητες νεώτερων κινολονών σιπροφλοξασίνης, οφλοξασίνης, πεφλοξασίνης και φλεροξασίνης από σφαιρίδια πολυμεθακρυλικού οστικού τσιμέντου εμπλουτισμένα με τις αντίστοιχες αντιμικροβιακές ουσίες, ενώ υπολείπονται σε σχέση με αναφερόμενες από τη βιβλιογραφία [7,14] με απελευθερούμενες πυκνότητες σιπροφλοξασίνης, πεφλοξασίνης και φλεροξασίνης από πολυγαλακτικό οξύ. Τέλος, η απελευθερούμενη ποσότητα κινολόνης (σιπροφλοξασίνης, οφλοξασίνης και πεφλοξασίνης) από σπόγγους κολλαγόνου, οι οποίοι όπως είναι γνωστό αποδίδουν μεγάλες ποσότητες αντιμικροβιακών ουσιών, αλλά για μικρό χρονικό διάστημα, δε διαφέρει σημαντικά από την απελευθερούμενη ποσότητα μοξιφλοξασίνης στην παρούσα μελέτη.

Συμπερασματικά, η αποδέσμευση μοξιφλοξασίνης από τσιμέντο ακρυλικού και φωσφορικού ασβεστίου είναι συγκρίσιμη με την απελευθέρωση αντιμικροβιακών από PMMA και άλλα βιοαποικοδομήσιμα υλικά (κολλαγονικοί σπόγγοι και πολυγαλακτικό οξύ) και μάλιστα 400 ως και 1000 φορές πάνω από το επίπεδο της MIC των πιθανολογούμενων παθογόνων . Επιβεβλημένη κρίνεται η αξιολόγηση της απελευθέρωσης μοξιφλοξασίνης και σε *in vivo* πειραματικές μελέτες.

Correspondence
H. Giamarellou
4th Dept of Internal Medicine ATTIKON University Hospital
1 Rimini str.
124 64 Chaidari, Greece
E-mail: hgiama@ath.forthnet.gr

Αλληλογραφία:
Ε. Γιαμαρέλλου
Δ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών
Ρίμινι 1
124 64 Χαϊδάρι
E-mail: hgiama@ath.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. Walenkamp GHIM. Chronic osteomyelitis (How I do it). Acta Orhtop Scand 1997; 68(5)497-506.
2. Lew D, Waldfogel FA. Osteomyelitis N Engl J Med 1997; 336:999-1007.
3. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopaedic implants. Clin Infect Dis 2001; 33Sup:s94-106.
4. Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why antibiotics fail so often? Postgrad Med J 2000; 76:479-483.
5. Gilaspie W. J Prevention and management of infection after total joint replacement. Clin.Infect.Dis 1997; 25:1310-1317.
6. Clive B, Duncan P, Masri BA. The role of antibiotic loaded cement in the treatment of an infec-

tion after a hip replacement J Bone Joint Surg [Br] 1994; 76A:1742-1751.
7. Kanellakopoulou K, Giamarellos –Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections Drugs 2000; 59(6):1223-1232.
8. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic impregnated biodegradable beads and polymethacrylate beads. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(2)415-418.
9. Goodman SB, BauerTW, Carter D, Casteleyn PP, Goldstein SA, et al. Norian SRS Cement Augmentation in Hip Fracture Treatment Clin Orthop Rel Res 1998; 348:42-50.
10. Brien WW, Salvati E, Klein R, Brause B, Stern S. Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthoplasty. Clin.Orthop Rel Res 1993; 296:242-248.
11. Karchmer AW. Salvage of infected orthopaedic devices CID 1997; 25:1250-1251.
12. Adams K, Couch L, Cierny G, Calchoun J, Mader J. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic impregnated polymethacrylate beads Clin.Orthop Rel Res 1992; 278:245-252.
13. Liang HH, Kays MB, Sowinski KM. Separation of levofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin and cinoxacin by high-performance liquid chromatography: application to levofloxacin determination in human plasma J Chromatogr B 2002; 772:53-63.
14. Kanellakopoulou K, Galanakis N, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rifiotis C, Papakostas K, et al. Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a biodegradable system of lactic acid polymer releasing pefloxacin J Antimicrob Chemother 2000, 46(2):311-4.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (3): 176-180 Πρωτότυπο Άρθρο

Τα πολυμερή γαλακτικού οξέος ως βιοαποικοδομήσιμοι φορείς των φθοριοκινολονών: in vitro μελέτη

Κ. ΚΑΝΕΛΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ[1], Μ. ΚΟΛΙΑ[1], Α. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ[2], Θ. ΚΟΡΑΚΗΣ[2], Ε. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ[1], Α. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ[3], Ε. ΝΤΟΥΝΗΣ[2], Ε. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΥ[1]

[1]Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
[2]Ορθοπαιδική Κλινική Νοσοκομείο «Λαϊκό»
[3]Τμήμα Χημικών Μηχανικών Εθνικού Μετσοβείου Πολυτεχνείου

Περίληψη

Σκοπός: Να μελετηθεί in vitro η απελευθέρωση των φθοριοκινολονών σιπροφλοξασίνη και πεφλοξασίνη από ένα βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές D,L-γαλακτικού οξέος. **Υλικό και Μέθοδοι:** Παρασκευάστηκαν από L- λακτίδιο πολυμερή D,L-γαλακτικού οξέος χαμηλού μοριακού βάρους (2000) και από D,L-διλιακτίδιο μέσου (26.000) και υψηλού (26.000) μοριακού βάρους [με καταλύτη $Sn(Oct)_2$]. Παρασκευάστηκαν πέντε μείγματα του κάθε πολυμερούς με σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη σε αναλογία 1:10. Στην ελεύθερη επιφάνειά τους 1 ml θρεπτικού ζωμού ανανεωνόταν κάθε ημέρα και από εκεί μετρούνταν οι απελευθερούμενες συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών με μικροβιολογική μέθοδο. **Αποτελέσματα:** Τα πολυμερή με ΜΒ 2.000, 26.000 και 100.000 αποδομήθηκαν σε 56, 103, και 350 ημέρες αντίστοιχα Η απελευθέρωση των κινολονών από το πολυμερές με ΜΒ 2.000 έφτασε το μέγιστο την 20η ημέρα. Το πολυμερές με ΜΒ 26.000 έδωσε τις μέγιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων την 32η ημέρα για τη σιπροφλοξασίνη και την 47η για την πεφλοξασίνη. Η μέγιστη απελευθέρωση από το πολυμερές μεγάλου ΜΒ παρατηρήθηκε τις δύο πρώτες ημέρες, ξεπερνώντας τα 2.000 μg/ml. Οι στάθμες των κινολονών διατηρήθηκαν από 10 ως 1000 φορές υψηλότερες από τις ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητές τους για τα συνήθη παθογόνα της χρόνιας οστεομυελίτιδας. **Συμπεράσματα:** Τα πολυμερή του D, L- γαλακτικού οξέος επιτυγχάνουν in vitro την παρατεταμένη τοπική χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων κινολονών που χρειάζονται στη θεραπεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Λέξεις κλειδιά: Φθοριοκινολόνες, Βιοαποικοδομήσιμο, Πολυμερές D,L-γαλακτικό, Οστεομυελίτις

Biogradable polymers of D,L-lactic acid as fluroquinolones delivery system: in vitro study

K. KANELLAKOPOULOU[1], M. KOLIA[1], A. ANASTASIADIS[2], T. KORAKIS[2], E. GIAMARELLOS-BOURBOULIS[1], A. ANDREOPOULOS[3], E. NTOUNIS[2], H. GIAMARELLOU[1]

[1]4th Department of Internal Medicine University of Athens, Medical School
[2]Orthopaedic Department, LAIKON Hospital
[3]Department of Clinical Engineering, Metsovion National Polytechnical University

Summary

Aim: The in vitro study of the release of the fluoroquinolones ciprofloxacin and pefloxacin from a biodegradable polymer of D,L-lactic acid. **Material and Methods:** Polymers of D,L-lactic acid of molecular weights of 2,000, 26,000 and 100,000 were prepared using L-lactic acid for the former and D,L-dilactid for the two latter [using $Sn(Oct)_2$ as catalyst]. Five mixtures of each different molecular weight polymer with ciprofloxacin or ofloxacin at a 1:10 ratio were prepared at a melting temperature of 90°C and were left to solidify. On their free surface 1ml of nutrient broth was exchanged every 24 hours and released concentrations of the antibiotics were measured thereof, using a microbiological method. **Results:** Polymers of molecular weights of 2,000, 26,000 and 100,000 were degraded within 56, 103 and 350 days, respectively. Quinolone release by the 2,000 polymer reached its peak by day 20. The 26,000 polymer produced its peak by day 32 for ciprofloxacin and by day 47 for pefloxacin. The peak release by the 100,000 polymer spanned during the first two days, exceeding 2,000 μg/ml. Quinolone levels released by all polymers ranged from 10- to 1000- fold their minimal inhibitory concentrations for the common causative pathogens of chronic osteomyelitis. **Conclusions:** D, L-lactic acid polymers constantly released in vitro ciprofloxacin and pefloxacin at high concentrations necessary for the treatment of chronic osteomyelitis.

Keywords: Fluoroquinolones, Biodegradable, Drug-delivery system, Polymer D,L- lactic, Osteomyelitis

Πρόλογος

Η θεραπεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας απαιτεί αυξημένα επίπεδα αντιβιοτικών στο οστούν, τα οποία πρέπει να διατηρηθούν για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Γι' αυτό η συστηματική θεραπεία της συνίσταται στη χορήγηση των μέγιστων επιτρεπτών δόσεων κατάλληλων αντιβιοτικών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, δεν έχουν όλες οι αντιμικροβιακές ουσίες καλή φαρμακοκινητική στα οστά [1]. Τα προβλήματα αυτά θα μπορούσαν να ξεπεραστούν με ένα σύστημα τοπικής χορήγησης αντιβιοτικών [2]. Εάν το σύστημα αυτό είναι βιοαποικοδομήσιμο, αποφεύγεται επιπλέον η δεύτερη επέμβαση για την αφαίρεσή του, όπως συμβαίνει έως τώρα με τα σφαιρίδια ακρυλικού τσιμέντου που είναι εμποτισμένα με γενταμυκίνη. Γι' αυτό μελετήθηκε ένα καινούριο βιοαποικοδομήσιμο σύστημα, το οποίο απελευθερώνει την ενσωματωμένη σιπροφλοξασίνη ή πεφλοξασίνη.

Υλικά και Μέθοδοι

Παρασκευάστηκαν πολυμερή του D, L- γαλακτικού οξέος με μοριακά βάρη (ΜΒ) 2.000, 26.000 και 100.000, με σημείο τήξεως τους 90^{0}C. Για την παρασκευή του πολυμερούς με ΜΒ 2.000 χρησιμοποιήθηκε L- γαλακτικό. Για την παρασκευή των πολυμερών με ΜΒ 26.000 και 100.000 χρησιμοποιήθηκε D, L- διλακτίδιο (Aldrich, Devente, The Netherlands). Οι ουσίες αυτές διαλύθηκαν σε οξεικό αιθυλεστέρα (Mallinckrodt, Chesterfield, Missouri), με συνεχή ανάδευση σε υψηλές θερμοκρασίες για να απαλλαγούν από προσμίξεις και κατόπιν μεταφέρθηκαν σε φούρνο 50^{0}C όπου παρέμειναν για 18 με 20 ώρες. Μετά την ξήρανση, αναμίχθηκαν με $Sn(Oct)_2$ (Sigma Co., St Louis, Mo.), διαλύθηκαν σε τολουένιο (Sigma Co.), το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως καταλύτης, και τοποθετήθηκαν σε σφαιρικές φιάλες κενού (Malinckrodt). Οι φιάλες εμβυθίστηκαν για 20 ώρες σε ελαιόλουτρο στους 140^{0}C. Η αναλογία του $Sn(Oct)_2$ ήταν 0,07 ως 0,08% κατ' όγκο. Το προϊόν του πολυμερισμού διαλύθηκε σε διχλωρομεθάνιο (Mallinckrodt) και αφέθηκε να στερεοποιηθεί μετά την προσθήκη μεθανόλης (Lab Scan Techline, Dublin, Ireland). Το ίζημα ξηράνθηκε σε φούρνο 50^{0}C για 20 ώρες. Η απόκτηση του επιθυμητού μοριακού βάρους βασιζόταν στη συγκέντρωση του καταλύτη και το κενό των σφαιρικών φιαλών. Η επιλογή του ΜΒ 26.000 για ένα πολυμερές ενδιάμεσου μοριακού βάρους βασίστηκε στη σταθερότητά του σε σύγκριση με διάφορα πολυμερή που παρασκευάστηκαν.

Εκατό mg σιπροφλοξασίνης (Bayer, Leverkusen, Germany) ή πεφλοξασίνης (Rhone-Pounenc Pharmaceutical Co., Vitry-sur-Seine, France) προστέθηκαν στο πολυμερές μετά τήξη σε αναλογία 1:10. Μετά αρκετή ανάδευση τα μίγματα τοποθετήθηκαν σε δοκιμαστικά σωληνάρια και αφέθηκαν να πήξουν στους 37^{0}C. Το κάθε μίγμα στον πυθμένα του σωληναρίου είχε βάρος 1 g. Τα μίγματα αποστειρώθηκαν με υπεριώδη ακτινοβολία και κατόπιν σφραγίστηκαν προσεκτικά για να μην επιμολυνθούν. Παρασκευάστηκαν πέντε σωληνάρια για κάθε κινολόνη.

Ένα ml στείρου θρεπτικού ζωμού Mueller-Hinton (Oxoid Ltd., London, UK) προστέθηκε στην ελεύθερη επιφάνεια του κάθε μίγματος και τα σωληνάρια αφέθηκαν να επωαστούν στους 35^{0}C για 24 ώρες. Κάθε 24 ώρες όλη η ποσότητα του ζωμού αφαιρούνταν με στείρο τρόπο και φυλασσόταν στους –70^{0}C. Το σωληνάριο ξεπλενόταν καλά με αποστειρωμένο ύδωρ, προτού προστεθεί νέος θρεπτικός ζωμός. Αυτή η διαδικασία συνεχίστηκε μέχρι τη μακροσκοπικά εμφανή αποδόμηση του πολυμερούς. Στα δείγματα θρεπτικού ζωμού που είχαν φυλαχθεί προσδιορίστηκαν οι στάθμες των κινολονών με τη βοήθεια μικροβιολογικής μεθόδου διάχυσης σε άγαρ Mueller-Hinton (Oxoid Ltd.), χρησιμοποιώντας το στέλεχος *Escherichia coli* 14 (ICB 40-04). Οι στάθμες υπολογίζονταν με βάση την καμπύλη των τιμών γνωστών συγκεντρώσεων των κινολονών σε ημιλογαριθμική κλίμακα [3].

Υπολογίστηκε η μέση και η διάμεση τιμή των συγκεντρώσεων της κάθε ημέρας στα πέντε σωληνάρια του κάθε αντιβιοτικού. Καθορίστηκαν οι μέσες τιμές (± τη σταθερή απόκλιση) της απελευθερούμενης σιπροφλοξασίνης ή οφλοξασίνης. Οι συγκρίσεις έγιναν με το Student's t-test ή με το Mann-Whitney U test ($P<0,05$) [4].

Αποτελέσματα και συζήτηση

Τα αποτελέσματα φαίνονται εν συντομία στους Πίνακες 1 και 2. Οι στάθμες των κινολονών που απελευθερώθηκαν in vitro από όλα τα πολυμερή κυμάνθηκαν από 10 ως 1.000 φορές πάνω από τις Ελάχιστες Ανασταλτικές Συγκεντρώσεις για τα κοινά παθογόνα που προκαλούν χρόνια οστεομυελίτιδα [5,6].

Τα πολυμερή με ΜΒ 2.000, 26.000 και 100.000 αποδομήθηκαν σε 56, 103 και 350 ημέρες αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, τα πολυμερή με μοριακά βάρη 26.000 και 100.000 μπορούν να θεωρηθούν καταλληλότερα για τη θεραπεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας, η οποία, ως γνωστόν, οφείλει να διαρκεί 3 έως 6 μήνες [6-8]. Ωστόσο, η αυξημένη κλίση διάχυσης που παρατηρείται in vivo μπορεί να προκαλεί ταχύτερη απελευθέρωση φαρμάκου από το σύστημα από ότι in vitro. Αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε κατά την απελευθέρωση πεφλοξασίνης από πολυμερές με ΜΒ 2.000, το οποίο είχε εμφυτευτεί ενδομυελικά στην κνήμη κονίκλου και επέτυχε τη θεραπεία πειραματικής οστεομυελίτιδας σε μόλις 33 ημέρες [9].

Η απελευθέρωση των κινολονών από το πολυμερές

	Απελευθέρωση σιπροφλοξασίνης (μg/ml) (μέση τιμή ± SD) από πολυμερή με το αντίστοιχο ΜΒ		
Ημέρες	**2.000** (α,β)	**26.000** (α,γ)	**100.000** (α,δ)
1	13	46#	1760**
2	100#	97^*	440$#$
3-4	30±0#	74,5±3,5^$	274±93,3#^^
5-10	64,2±12,4$	88,3±22,7^#	156,2±31,2#$*
11-13	165±68,9$	72,3±13,1^*	152,8±20,7^$^
14-15	500±141,4#	84,5±3,5^#	134,4±6,8^$^
16	1500#	46^$	125^^#
17	650#	86^#	130^^#
18	350#	58^#	112^^#
19-20	217,5±10,6^	54,5±14,8^$	90,6±18,1^^#
21-24	176,3±10,3$	40,5±4,4^*	103,8±10,9^**
25-28	89,1±7,7*	86,5±43,2^*	78±5,2^^
29-32	70,5±2,5$	230,3±44,5$*	77,8±7,3^*^
33-36	53,4±2,9*	261,3±43,7^*	86,4±20,8^*#
37-45	28,6±3,2*	235±31,3^*	72,5±12,6^**
46-51	13,3±1,4*	403,3±258,4^*	58,6±6,6##*
52-85		358,8±75,9^	57,5±11,9^*
86-97		200,5±23,9*	56±13,5Æ*
98-240			56,3±17,8^
241-350			28±4,7#
Σύνολο (mg) σιπροφλοξασίνης που απελευθερώθηκε	**8,55**	**23,13**	**21,13**

ΜΒ: μοριακό βάρος

α. Στατιστικές διαφορές ως εξής: * P<0,001, $ P<0,01, # P<0,05, ^ μη στατιστικά σημαντικό.

β. Τα σύμβολα αναφέρονται σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή της προηγούμενης ημέρας.

γ. Εκτός από την τιμή για την 1η ημέρα, για την οποία το σύμβολο αναφέρεται στη σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή του πολυμερούς με ΜΒ 2.000, το πρώτο σύμβολο αναφέρεται σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή της προηγούμενης ημέρας (ή ημερών). Το δεύτερο σύμβολο, όπου δίνεται, αναφέρεται στη σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή του πολυμερούς με ΜΒ 2.000.

δ. Εκτός από την τιμή για την 1η ημέρα, για την οποία το πρώτο και δεύτερο σύμβολο αναφέρεται στη σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή των πολυμερών με ΜΒ 26.000 και 2.000 αντίστοιχα, το πρώτο σύμβολο αναφέρεται στη σύγκριση με την τιμή της προηγούμενης ημέρας (ή ημερών), το δεύτερο, όπου δίνεται, αναφέρεται σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή για το πολυμερές με ΜΒ 26.000 και το τρίτο σύμβολο, όπου δίνεται, αντιστοιχεί σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή του πολυμερούς με ΜΒ 2.000.

Πίν. 1. In vitro απελευθέρωση σιπροφλοξασίνης από τα τρία πολυμερή D,L-γαλακτικού οξέος.

ΜΒ 2.000 έφτασε το μέγιστο την 20η ημέρα και ακολούθως μειωνόταν σταθερά μέχρι την αποδόμηση του πολυμερούς. Το πολυμερές με ΜΒ 26.000 έδωσε αργότερα τις μέγιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων (την 32η ημέρα για τη σιπροφλοξασίνη και την 47η για την πεφλοξασίνη). Η μέγιστη απελευθέρωση από το πολυμερές μεγάλου ΜΒ παρατηρήθηκε τις δύο πρώτες ημέρες, οπότε οι συγκεντρώσεις ήταν εξαιρετικά υψηλές, ξεπερνώντας τα 2.000 μg/ml. Ακολούθως, μία σταδιακή μείωση παρατηρήθηκε με την πάροδο του

	Απελευθέρωση πεφλοξασίνης (μg/ml) (μέσος όρος ± SD) από πολυμερή με το αντίστοιχο μοριακό βάρος		
Ημέρες	**2.000** (α,β)	**26.000** (α,γ)	**100.000** (α,δ)
1	40	395*	2164**
2	96,2#	203*	1872^**
3-7	152,4±31,6#	37±14,1**	1307,6±168$**
8-12	470,3±149,7$	33±9,1^*	778,6±667,6$*^
13-20	642,9±178,3Æ	158,8±35,3**	553,5±43,8**^
21-30	209,1±71,5*	244±25,9*^	371,7±52,8***
31-35	107,8±12,3$	376±53,7**	307±18,9##*
36-40	82,1±9,2	815±232,9$*	327±72,6^$*
41-47	50,2±9,9*	1191±255,7#*	263,4±41,9^**
48-56	29,6±3,6*	793±81**	284,6±50,8^**
57-73		610,3±139#	398,6±86##
74-82		403,3±50,2#	312±0,37^^
83-102		260,1±36,7*	279±27,8^^
103-144			255,6±25,6^
145-210			154,6±24,3*
211-295			54,7±24,4*
Σύνολο (mg) πεφλοξασίνης που απελευθερώθηκε	**12,05**	**45,29**	**70,9**

α. Στατιστικές διαφορές ως εξής: * P<0,001, $ P<0,01, # P<0,05, ^ μη στατιστικά σημαντικό.
β. Τα σύμβολα αναφέρονται σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή της προηγούμενης ημέρας.
γ. Εκτός από την τιμή για την 1η ημέρα, για την οποία το σύμβολο αναφέρεται στη σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή του πολυμερούς με ΜΒ 2.000, το πρώτο σύμβολο αναφέρεται σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή της προηγούμενης ημέρας (ή ημερών). Το δεύτερο σύμβολο, όπου δίνεται, αναφέρεται στη σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή του πολυμερούς με ΜΒ 2.000.
δ. Εκτός από την τιμή για την 1η ημέρα, για την οποία το πρώτο και δεύτερο σύμβολο αναφέρεται στη σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή των πολυμερών με ΜΒ 26.000 και 2.000 αντίστοιχα, το πρώτο σύμβολο αναφέρεται στη σύγκριση με την τιμή της προηγούμενης ημέρας (ή ημερών), το δεύτερο, όπου δίνεται, αναφέρεται σε σύγκριση με τη αντίστοιχη τιμή για το πολυμερές με ΜΒ 26.000 και το τρίτο σύμβολο, όπου δίνεται, αντιστοιχεί σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή του πολυμερούς με ΜΒ 2.000.

Πίν. 2. In vitro απελευθέρωση πεφλοξασίνης από τα τρία πολυμερή D,L-γαλακτικού οξέος.

χρόνου. Και οι δύο κινολόνες απελευθερώθηκαν σε υψηλότερες στάθμες από το πολυμερές με ΜΒ 100.000 συγκριτικά με το πολυμερές μέσου ΜΒ (26.000) μέχρι την 30η ημέρα, μετά την οποία το πολυμερές μέσου ΜΒ υπερήχε. Οι στάθμες της σιπροφλοξασίνης που απελευθέρωσε το πολυμερές με ΜΒ 100.000 ήταν γενικά υψηλότερες από αυτές που έδωσε το πολυμερές με ΜΒ 2.000, ενώ η απελευθέρωσή της από το πολυμερές με ΜΒ 2.000 ήταν καλύτερες από του πολυμερούς μέσου ΜΒ (26.000) μέχρι την 29η ημέρα, μετά την οποία η απελευθέρωσή της από το τελευταίο ήταν καλύτερη (Πίνακας 1). Αντίθετα, η απελευθέρωση της πεφλοξασίνης από το πολυμερές με ΜΒ 2.000 ήταν κατώτερη των δύο άλλων πολυμερών στην πλειοψηφία των ημερών (Πίνακας 2).

Επειδή η εφαρμογή ενός βιοαποικοδομήσιμου συστήματος τοπικής απελευθέρωσης αντιμικροβιακών ουσιών θα μπορούσε να έχει πολλά πλεονεκτήματα, υπάρχει πλούσια σχετική βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια. Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει με το συ-

μπολυμερές γαλακτικού-γλυκολικού οξέος [6,10,11]. Σε ζωικά πρότυπα έχουν εφαρμοστεί συστήματα απελευθέρωσης γενταμυκίνης, καναμυκίνης και πολυμυξίνης Β [12-14] μεταξύ άλλων. Οι πιο κρίσιμοι παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα αυτών των συστημάτων είναι οι στάθμες των αντιμικροβιακών που επιτυγχάνονται τοπικά και το βάθος διείσδυσης-διάχυσης του φαρμάκου [13]. Οι στάθμες των κινολονών που απελευθερώθηκαν από το σύστημα που μελετήσαμε ήταν υψηλότερες από εκείνες της σιπροφλοξασίνης που απελευθέρωσε ένα σύστημα με φορέα πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο [15]. Επίσης ήταν υψηλότερες από αυτές που απελευθερώθηκαν in vivo γύρω από ένα θρόμβο ινώδους με ενσωματωμένη σιπροφλοξασίνη [16].

Η μελέτη αυτή περιγράφει ένα νέο βιοαποικοδομήσιμο σύστημα τοπικής χορήγησης που φαίνεται υποσχόμενο για την τοπική απελευθέρωση κινολονών σε υψηλές συγκεντρώσεις για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Τα χαρακτηριστικά αυτά επιβεβαιώνονται και από τις πρώτες μελέτες σε ζώα [9], καταδεικνύοντας έτσι την αντιστοιχία του in vitro μοντέλου απελευθέρωσης που δημιουργήσαμε με τις in vivo συνθήκες.

Correspondence
E. Giamarellos-Bourboulis
4th Dept of Internal Medicine ATTIKON Hospital
1 Rimini str.
124 64 Chaidari, Greece
E-mail: hgiama@ath.forthnet.gr

Αλληλογραφία:
Ε. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικόν
Ρέμινι 1
124 64 Χαϊδάρι
E-mail: hgiama@ath.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. Calhourn JH, Mader JT. Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant Clin Orthop 1997; 341:206-14.
2. Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds.) Mandell, Douglas & Bennet's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone 2000; 1039-51.
3. Chapin-Robinson K, Edbberg SC. Measurement of antibiotics in human body fluids: techniques and significance, In: V. Lorian (ed.), Antibiotics in laboratory medicine, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Md, 1991; 295-366.
4. Gorfrey K. Comparing the means of several groups, In: Baillar, J.C. III and Mosteller F, (ed.), Medical uses of statistics, 2nd ed. Massachusetts Medical Society, Boston, Mass., 1992; 233-257.
5. Eliopoulos GM. In vitro activity of fluoroquinolones against gram-positive bacteria. Drugs 1995; 49(Suppl. 2):48-57.
6. Galanakis V, Giamarellou H, Moussas T, et al. Chronic osteomyelitis caused by multi-resistant gram-negative bacteria: evaluation of treatment with newer quinolonies after prolonged follow-up. J Antimicrob Chemother 1997; 39:241-246.
7. Giamarellou H. Activity of quinolones against gram-positive cocci: clinical features. Drugs 1995; 49(suppl. 2):58-66.
8. Lew DP, Waldvogel FA. Quinolones and osteomyelitis: state-of-the-art. Drugs 1995; 49 (suppl. 2):100-111.
9. Kanellakopoulou K, Galanakis N, et al. Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resisitant Staphylococcus aureus with a biodegradable system of lactic acid polymer releasing pefloxacin. J. Antimicrob. Chemother. 2000, 46: 311-314.
10. Overbeck JP, Winckler R, et al. Penetration of ciprofloxacin into bone: a new bioabsorbable implant. J. Investig. Surg. 1995; 8:155-162.
11. Price JS, Tencer AF, et al. Controlled release of antibiotics from coated orthopedic implants. J Biomed Mater Res 1996; 30:281-286.
12. Garvin KL, Miyano JA, et al. Polylactid/polyglycolide antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. A canine model. J Bone Jt Surg Am 1994; 76:1500-1505.
13. Price JS, Tencer AF, et al. Controlled release of antibiotics from coated orthopedic implants. J Biomed Mater Res 1996; 30:281-286.
14. Wei G, Kotoura Y, et al. A bioabsorbable delivery system for antibiotic treatment of osteomyelitis. The use of lactic acid oligomer as a carrier. J. Bone Jt Surg Br 1991, 73: 246-252.
15. Di Maio FR, O' Halloran JJ, et al. In vitro elution of ciprofloxacin from polymetylmethacrylate cement beads. J Orthop Res 1994; 12:79-82.
16. Tsourvakas S, Hatzigrigoris P, et al. Pharmacokinetic study of fibrin clot-ciprofloxacin complex: an in vitro an in vivo experimental investigation. Arch Orthop Trauma Surg 1995; 114:295-297.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (3): 181-188 Ανασκόπηση

Παθογένεια χρόνιας οστεομυελίτιδας: νεώτερες απόψεις

Ε. ΓΙΑΝΝΙΤΣΙΩΤΗ[1], Δ. ΠΛΑΧΟΥΡΑΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Ε.Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ[1], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]

[1]Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»
[2]Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

Περίληψη

Οι βασικοί παράγοντες ανάπτυξης οστικής λοίμωξης είναι η διαταραχή της ακεραιότητας του οστού είτε λόγω τραυματισμού, είτε λόγω χειρουργικής επέμβασης, ο μεγάλος ενοφθαλμισμός μικροβίων, καθώς και η ανοσολογική άμυνα του ξενιστή. Πρωταρχικό ρόλο παίζει η δυνατότητα των σταφυλοκόκκων να προσκολλώνται μέσω υποδοχέων φιμπρονεκτίνης και κολλαγόνου στην επιφάνεια των οστικών κυττάρων και η ανάπτυξη από τα παθογόνα περιβλήματος από γλυκοκάλυκα (biofilm) που εγκλωβίζει τα μικρόβια στην επιφάνια των ξένων σωμάτων και παρεμποδίζει τη δράση των αντιβιοτικών, καθιστώντας δυσχερή τη θεραπεία της λοίμωξης. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι βασικοί παράγοντες οστικής φλεγμονής και απώτερα οστικής καταστροφής. Επίσης, γενετικοί παράγοντες, τόσο του ξενιστή, όσο και των παθογόνων μικροβίων, φαίνεται να ευθύνονται για την έκφραση της οστικής λοίμωξης. Με βάση την παθογένεια διακρίνουμε τρεις κατηγορίες οστεομυελίτιδας: την οστεομυελίτιδα από αιματογενή διασπορά, την οστεομυελίτιδα από επέκταση παρακείμενης εστίας λοίμωξης, που είναι συνήθως μετατραυματική (πρώιμη και όψιμη) και την οστεομυελίτιδα σε έδαφος αγγειακών διαταραχών, όπως στον σακχαρώδη διαβήτη. Η οξεία οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και η χρόνια από φλεγμονή με νέκρωση του οστίτη ιστού. Η ύπαρξη μυελικού οιδήματος και η κατάργηση της περιοστικής και ενδοοστικής κυκλοφορίας οδηγεί στη δημιουργία οστικών νεκρώσεων. Η γνώση των παθογενετικών μηχανισμών της οστικής λοίμωξης σε συνδυασμό με τη ραγδαία ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας μπορεί μελλοντικά να οδηγήσει στη δημιουργία δυνατοτήτων θεραπευτικής ανοσοπαρέμβασης, που θα υποβοηθήσει την κλασσική χειρουργική και αντιμικροβιακή αντιμετώπιση της οστικής λοίμωξης.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια Οστεομυελίτιδα, Παθογένεια, Λοίμωξη

Pathogenesis of chronic osteomyelitis: recent data

E. GIANNITSIOTI[1], D. PLACHOURAS[1], A.F. MAVROGENIS[2], E.J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS[1], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]

[1]4th Department of Internal Medicine,University of Athens, Medical School, "Attikon" Hospital
[2]1st Department of Orthopaedics, University of Athens, "Attikon" Hospital

Summary

Bone integrity and immunological efficiency of the host are essential to prevent bone infection. Disruption of anatomical bone structrure due to trauma or surgical intervention and high bacterial inoculum induce osteomyelitis. Staphylococci adhere to bone tissue by expressing receptors for bone matrix proteins such as collagen and fibronectin. Biofilm formation by staphylococci and other pathogens on the surface of foreign bodies induces osteomyelitis. In the presence of a foreign device antibiotic penetration at the site of infection is ineffective, making infection difficult to treat. Proinflammatory cytokines play a major role in bone infection which is well studied in experimental models. Host and pathogen genetic factors can determine bone infection parameters. Osteomyelitis can follow bacteraemia, spread from a contiguous focus of infection (post-traumatically) or adhere to sites characterized by vascular insufficiecy (for example, in diabetes mellitus). Inflammation is mainly a finding in acute osteomyelitis, whereas necrosis in chronic osteomyelitis. Bone marrow edema and lack of local vascular circulation may lead to extended bone necrosis. Knowledge of bone infection mechanisms in conjunction with biotechnological progress can lead to immunomodulation therapeutic strategies in osteomyelitis that might be an additional therapeutic option besides conventional treatment.

Keywords: Chronic Osteomyelitis, Pathogenesis, Infection

Εισαγωγή

Η οστεομυελίτιδα είναι οστική λοίμωξη που χαρακτηρίζεται από προοδευτική φλεγμονώδη εξεργασία, νέκρωση των οστών και εντέλει αναδόμησή τους. Αν και είναι νόσος γνωστή από παλιά, εντούτοις η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγισή της παραμένει δυσχερής ακόμα και σήμερα. Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί τελούν ακόμα υπό διερεύνηση, αν και τα πειραματικά μοντέλα έχουν συμβάλλει πολύ στην κατανόηση της παθογένειας της οστικής λοίμωξης.

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Το φυσιολογικό οστούν δεν προσβάλλεται εύκολα από λοίμωξη, αλλά τούτο συμβαίνει όταν έχει προηγηθεί τραυματισμός, τοποθέτηση ξένων σωμάτων ή μεγάλος ενοφθαλμισμός παθογόνου μικροβίου [1]. Η διαρκής αναγέννηση του φυσιολογικού οστού βασίζεται στη δυναμική αλληλεπίδραση δύο κυτταρικών πληθυσμών: α) των οστεοβλαστών που προέρχονται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα και παράγουν αναβολικές για τη σύσταση του οστού ουσίες (όπως κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες) και β) οστεοκλαστών που έχουν κοινή καταγωγή με τα μονοκύτταρα και παράγουν λυσοσωματικά ένζυμα που αποδομούν τα άλατα ασβεστίου καθώς και κολλαγενάσες που απομακρύνουν το κολλαγόνο με τελικό αποτέλεσμα τη διάλυση της οστέινης ουσίας [2]. Ως συνέπεια της διαδικασίας αυτής ενεργοποιούνται οι οστεοβλάστες και εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι δρώντας στο μυελό των οστών διεγείρουν την παραγωγή νέων οστεοβλαστών που δρουν αναβολικά, ανασυνθέτοντας την οστέινη ουσία [2].

Το βασικό ερώτημα είναι με ποιους μηχανισμούς οι παθογόνοι μικροοργανισμοί παρεμβαίνουν στην παραπάνω φυσιολογική διαδικασία οδηγώντας στη δημιουργία οστικής λοίμωξης και απώτερα οστικής καταστροφής [2].

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορεί να προκαλέσουν οστική βλάβη με τρεις τρόπους: Α) άμεσα με την έκλυση οξέων και ενζύμων που καταστρέφουν τα ανόργανα στοιχεία του οστίτη ιστού, Β) έμμεσα, μέσω διέγερσης παραγόντων που αποδομούν την οστέινη ουσία, Γ) έμμεσα, με την αναστολή της οστεοσύνθεσης [2].

Γενικά, σε κάθε φλεγμονώδες ερέθισμα, ο οργανισμός κινητοποιεί τόσο την ειδική όσο και τη μη ειδική ανοσιακή απάντηση. Το αντιγονικό φλεγμονώδες ερέθισμα ενεργοποιεί πολυμορφοπύρηνα, μονοκύτταρα και μακροφάγα μέσω έκφρασης πρωτεϊνικών μορίων στην επιφάνεια των κυττάρων. Αποτέλεσμα της ενεργοποίησης αυτής είναι η έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF-α). Οι κυτοκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (C - Reactive protein- CRP) από το ήπαρ, η οποία ευνοεί την οψωνοποίηση και τη φαγοκυττάρωση του μικροβιακού παράγοντα. Η χημειοταξία των ουδετεροφίλων στην εστία της φλεγμονής ευνοείται από την έκλυση της ιντερλευκίνης -8 (IL-8). Ο TNF-α μαζί με την INF-γ επάγουν τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο ευθύνεται για ορισμένες λειτουργίες των φαγοκυττάρων όπως η καταστροφή των ενδοκυτταρίων μικροβίων. Επίσης, τα μονοκύτταρα δρουν μέσω υποδοχέων ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, απαραίτητα για την ενεργοποίηση των Τ- λεμφοκυττάρων και την επαγωγή της ειδικής ανοσιακής απάντησης [3]. Συνοπτικά αυτές είναι κάποιες βασικές παράμετροι στην ανοσολογική απάντηση του ξενιστή σε οποιοδήποτε αντιγονικό ερέθισμα [3].

Ειδικότερα, στην οστική φλεγμονή κυτοκίνες όπως η IL-1β, η IL-6 και ο TNF-α εκλύονται τοπικά στα οστικά και φλεγμονώδη κύτταρα ως απάντηση στο λοιμώδες αντιγονικό ερέθισμα και δρουν και ως οστεοκλαστικοί παράγοντες [1]. Σε πειραματικά μοντέλα οστεομυελίτιδας έχει αποδειχθεί ότι ο TNF-α παράγεται τόσο από τα ιστικά μακροφάγα και τα μυελικά κύτταρα, όσο και από τους οστεοκλάστες και μάλιστα σε επίπεδα πάνω από 30 φορές μεγαλύτερα απ' ότι στη φυσιολογική οστική διεργασία [4]. Το ερέθισμα για την παραγωγή του TNF-α είναι η παρουσία του μικροβιακού παράγοντα στο οστικό μικροπεριβάλλον. Ο ρόλος του TNF-α είναι διπλός: αφενός είναι οστεοκλαστικός παράγοντας, αφετέρου, στην πορεία της οστεομυελίτιδας δρα αναβολικά στην αναγέννηση του οστού [4]. Τα ιστικά επίπεδα TNF-α παραμένουν αυξημένα ως 28 ημέρες μετά την πρόκληση της οστικής λοίμωξης σε αντίθεση με τα επίπεδα της IL-6 που αυξάνουν πρώιμα και τα επίπεδα της IL-4 που εμφανίζονται όψιμα στην πορεία της οστικής καταστροφής [5]. Αυξημένη τοπική παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών χωρίς συστηματική αύξησή τους έχει επίσης παρατηρηθεί [6], ενώ ειδικά για τη φυματιώδη οστεομυελίτιδα αναφέρεται και συστηματική ανίχνευση IL-6 στα πλαίσια αντίδρασης οξείας φάσης [7]. Διαφορές παρατηρούνται και μεταξύ χρόνιας και οξείας οστεομυελίτιδας. Στην οξεία οστεομυελίτιδα η ιστική συγκέντρωση των IL-6, IL-8, IL-1β, TNF-α, LTB4 (λευκοτριένια) είναι αυξημένη. Στη χρόνια οστεομυελίτιδα, τα επίπεδα της θρομβοξάνης Α2 και της προστακυκλίνης είναι λίγο χαμηλότερα απ' ότι στην οξεία νόσο. Η γνώση αυτή έχει σημασία για απώτερες θεραπευτικές παρεμβάσεις είτε μέσω αναστολέων και αντισωμάτων έναντι κυτοκινών, είτε μέσω αναστολής στον κύκλο του αραχιδονικού οξέος [8].

Τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρηνα στην προσπάθειά τους να φαγοκυτταρώσουν τον μικροβιακό παράγοντα, απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα και ελεύθερες ρίζες που επιδρούν τοξικά στους γύρω ιστούς [1]. Έτσι, τα μακροφάγα αναλαμβάνουν να απομακρύνουν τα αποπτωτικά πολυμορφοπύρηνα, ώστε να περιορισθεί η έκταση της βλάβης στους ιστούς [9]. Τα προϊόντα του αραχιδονικού οξέος όπως είναι η προσταγλανδίνη Ε2 παράγονται τοπικά σε περίπτωση κατάγματος- τραυματισμού του οστού και

δρουν οστεοκλαστικά απομακρύνοντας με αυτό τον τρόπο τα μικρόβια με αποτέλεσμα μείωση του αρχικού μικροβιακού ενοφθαλμίσματος. Τέλος, ο ρόλος των οστικών αυξητικών παραγόντων στη διαδικασία αναγέννησης του οστού δεν είναι επακριβώς γνωστός [1].

Σε ό,τι αφορά στον παθογόνο μικροοργανισμό, η κυριότερη διεργασία στην ανάπτυξη της οστικής λοίμωξης είναι η ικανότητα των μικροβίων, στη συντριπτική πλειοψηφία σταφυλοκόκκων, να εκφράζουν στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών τους ουσίες που ονομάζονται Sam (Surface associated material). Αυτές επάγουν ισχυρή ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και οστική αποδόμηση, είτε άμεσα δρώντας πρωτεολυτικά, είτε έμμεσα ενισχύοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών [10,11]. Η διαδικασία αυτή φαίνεται να αναστέλλεται in vitro από την προσθήκη αναστολέων των κυτοκινών IL-6 και TNF-α, αλλά όχι IL-1β [11]. Οι πληροφορίες αυτές μπορεί να έχουν σημασία για τη θεραπευτική ανοσοπαρέμβαση στην οστική λοίμωξη στο μέλλον.

Σημαντικό στοιχείο για την ανάπτυξη οστικής λοίμωξης είναι η προσκόλληση των μικροβίων στα οστεοκύτταρα. Ο *Staphylococcus aureus* προσκολλάται στα οστεοκύτταρα μέσω έκφρασης υποδοχέων της κυτταρικής του μεμβράνης για συστατικά στοιχεία του οστίτη ιστού όπως φιμπρονεκτίνης, κολλαγόνου, οστικής σιαλοπρωτεΐνης και λαμινίνης [1,12]. Η έκφραση αυτή των υποδοχέων προσκόλλησης (adhesins) επιτρέπει τη σύνδεση του παθογόνου μικροβιακού κυττάρου στον οστίτη ιστό. Το κατά πόσο οι σταφυλόκοκκοι επάγουν έκφραση των υποδοχέων και του κολλαγόνου και κατά συνέπεια προσκόλληση στην επιφάνεια της μεμβράνης των οστικών κυττάρων, είναι θέμα που έχει διερευνηθεί σε πειραματικά μοντέλα με αντικρουόμενα αποτελέσματα [13].

Φαίνεται πως η ενεργοποίηση του κολλαγόνου εξαρτάται από το στέλεχος του *S.aureus*. Έτσι, ορισμένα στελέχη σταφυλοκόκκου που εκφράζουν το προσκολλητικό μόριο cna (collagen-binding adhesin), το οποίο κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο cna, έχουν την ιδιότητα να συνδέονται με τις ίνες του κολλαγόνου. Εξάλλου, στελέχη *S.aureus* που διαθέτουν αυτή την προσκολλητική ουσία, συνδέονται και με τη φιμπρονεκτίνη προκαλώντας οστική λοίμωξη μετά αιματογενή διασπορά [13].

Η μακρά πορεία, η εμμονή και οι υποτροπές της οστικής λοίμωξης εξηγούνται και από το γεγονός ότι ο *S.aureus* αναπτύσσεται ενδοκυτταρίως, επιβιώνοντας μέσα στους οστεοβλάστες επί μακρόν εμφανίζοντας σε αυτό το διαταραγμένο μεταβολικά περιβάλλον μεταλλαγμένα μικροβιακά στελέχη γνωστά και ως "small colonies variants". Η ενδοκυττάρια είσοδος των σταφυλοκόκκων στα οστεοκύτταρα συνεπάγεται την έκφραση φαινοτυπικής αντοχής στα αντιμικροβιακά, γεγονός που εξηγεί και τη θεραπευτική αποτυχία των βραχύχρονων αντιμικροβιακών σχημάτων [1]. Ο *S.aureus* έχει την ικανότητα ενεργητικής παραμονής επί μακρόν στον οστίτη ιστό. Μετά τη λύση του οστεοβλάστη, απελευθερώνονται κύτταρα *S.aureus*, τα οποία προσβάλλουν νέους οστεοβλάστες διαιωνίζοντας έτσι την τοπική λοίμωξη [14].

Η παρουσία των "small colonies variants" και η ικανότητα επιβίωσης των σταφυλοκόκκων στην εστία της λοίμωξης για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να εξηγήσει τόσο τις αποτυχίες των μακροχρόνιων αντιμικροβιακών θεραπευτικών σχημάτων, όσο και τις υποτροπές της οστεομυελίτιδας, γιατί άλλωστε δεν υφίσταται ο όρος «ίαση», αλλά μόνο « ύφεση».

Φαίνεται ότι χρωμοσωμιακές μεταλλάξεις και γονιδιακοί πολυμορφισμοί του ξενιστή έχουν ως αποτέλεσμα να παρατηρείται αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και φλεγμονώδης οστική καταστροφή [15]. Οι πολυμορφισμοί αυτοί αφορούν στον εκκινητή της γονιδιακής έκφρασης στη θέση του γονιδίου 889 της IL-1 σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα [16]. Σε ότι αφορά στα παθογόνα, φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις των γονιδίων *sar A* και *agr* των στελεχών *S.aureus* έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη δυνατότητα εμφάνισης σηπτικής αρθρίτιδας και οστεομυελίτιδας [17]. (Τα γονίδια *sar A* και *agr* κωδικοποιούν την παραγωγή πρωτεϊνών που ευθύνονται για τη λοιμογονικότητα των στελεχών *S.aureus*).

Να σημειωθεί ότι, εκτός από τα Gram (+) παθογόνα της οστικής λοίμωξης, και ορισμένα Gram (-) παθογόνα έχουν τη δυνατότητα να επάγουν οστεοκλαστική δραστηριότητα και οστική καταστροφή [2]. Μελετήθηκαν ιδιαίτερα τα παθογόνα που ενέχονται σε περιοδοντίτιδα στην οποία μπορεί να υποστεί βλάβες ο υποκείμενος οστίτης ιστός [18]. Η λιποπολυσακχαρίδη (LPS) των Gram(-) μικροοργανισμών διεγείρει τους οστεοβλάστες ώστε αυτοί να εκκρίνουν οστεολυτικούς παράγοντες όπως IL-1β, GM-CSF (Granulocyte –macrophage colony stimulating factor), προσταγλανδίνες (PGE2) και μονοξείδιο του αζώτου (NO) [19]. Ειδικά το μονοξείδιο του αζώτου (NO) έχει διφασικό ρόλο: ενώ κανονικά επάγει την οστεοκλαστική δραστηριότητα, εντούτοις, σε αυξημένες συγκεντρώσεις αναστέλλει την απορρόφηση του οστού [20]. Επίσης, οι LPS διεγείρουν άμεσα την οστική απορρόφηση και επάγουν την παραγωγή IL-6 [2,21].

Σε ότι αφορά στην εκδήλωση οστεομυελίτιδας παρουσία ξένων σωμάτων όπως πχ, αρθροπλαστικές ή οστεοσυνθέσεις σε μετατραυματική οστεομυελίτιδα, υπάρχουν ορισμένες ιδιαιτερότητες που καθιστούν την αντιμετώπιση της οστικής λοίμωξης εξαιρετικά δυσχερή.

Η έκφραση υποδοχέων φιμπρονεκτίνης σε ορισμένα στελέχη *S.aureus* βοηθά την προσκόλλησή τους στην επιφάνεια των ορθοπαιδικών εμφυτεόμενων ξένων σωμάτων και είναι βασικός μηχανισμός στην ανάπτυξη λοίμωξης σε έδαφος ξένων σωμάτων [1,12]. Ειδικά σε ό,τι αφορά στα ξένα σώματα, κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της λοίμωξης έχει η δημιουργία του αποκαλούμενου biofilm. Τα μικρόβια, τα οποία προσκολλώνται στην επιφάνεια των ξένων σωμάτων παράγουν έναν εξωκυττάριο πολυσακχαρίτη δημιουργώντας έτσι ένα γλυκοκάλυκα (biofilm) που τα προστατεύει και εμποδίζει τη διείσδυση των αντιβιοτικών [22]. Νεώτερα δεδομένα βασιζόμενα στις τεχνολογικές δυνατότητες των ηλεκτρονικών μικροσκοπίων υποδηλώνουν ότι ο γλυκοκάλυκας αυτός αποτελείται από συμπλέγματα κυτταρικών ομάδων στην επιφάνεια του ξένου σώματος εγκλωβισμένα σε δομή εξωκυττάριου πολυμερούς που παράγεται από τα ίδια κύτταρα και που περιέχει διαύλους ανταλλαγής ύδατος μεταξύ των συμπλεγμάτων [23]. Πρόκειται για ένα δυναμικό σχηματισμό που εξαρτάται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η παραγωγή του γλυκοκάλυκα κωδικοποιείται από γονίδια μικροβίων όπως *S.aureus*, *S.epidermidis, Pseudomonas aeruginosa*, πολλά από τα οποία έχουν ήδη ταυτοποιηθεί, προσφέροντας έτσι πεδίο έρευνας και μελλοντικά θεραπευτικής παρέμβασης [23]. Η ύπαρξη του γλυκοκάλυκα διαιωνίζει την παρουσία της λοίμωξης και δυσχεραίνει τη θεραπευτική της αντιμετώπιση [13,22]. Επίσης, τα μικρόβια που εγκλωβίζονται στο γλυκοκάλυκα εκφράζουν ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά υποπληθυσμούς μικροβίων, έτσι ώστε οι συνήθεις συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών, ενώ είναι μικροβιοκτόνες για τα «ελεύθερα» μικρόβια, να μην είναι δραστικές στα στελέχη που βρίσκονται στο γλυκοκάλυκα [22]. Η ύπαρξη γλυκοκάλυκα επηρεάζει αρνητικά τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των πολυμορφοπυρήνων [23]. Πρόσφατα μελετήθηκε η προσκόλληση των πολυμορφοπυρήνων στην επιφάνεια των ξένων σωμάτων. Με την ανίχνευση της έκφρασης των CD μορίων στην επιφάνεια των πολυμορφοπυρήνων, «χαρτογραφήθηκε» η φυσική πορεία της πολυμορφοπυρηνικής δραστηριότητας στην οστική λοίμωξη παρουσία ξένου σώματος. Στην προσπάθεια να φαγοκυτταρώσουν το biofilm, τα πολυμορφοπύρηνα απελευθερώνουν κυτταροτοξικούς μεσολαβητές και ένζυμα. Στην ουσία όμως, πρόκειται για ελαττωματική φαγοκυττάρωση, αποκαλούμενη και « frustrated phagocytosis». Αυτή η ελαττωματική φαγοκυττάρωση σε συνδυασμό με τη συνεχή ενεργοποίηση αρκετών πολυμορφοπυρήνων που διαφεύγουν την αποπτωτική διεργασία και την απουσία ρυθμιστικής λειτουργίας των μονοκυττάρων μπορούν να εξηγήσουν τη συνεχή αποδόμηση των ιστών και την οστεόλυση της χρόνιας οστεομυελίτιδας [9,24,25].

Παθογενετική κατάταξη

Με βάση τις παθογενετικές οδούς της λοίμωξης, μπορούμε να κατατάξουμε την οστεομυελίτιδα σε τρεις κατηγορίες [1,26]:

1) Οστεομυελίτιδα από αιματογενή διασπορά, 2) Οστεομυελίτιδα από επέκταση στα οστά παρακείμενης εστίας λοίμωξης, 3) Οστεομυελίτιδα οφειλόμενη σε αγγειακές διαταραχές (επέκταση λοίμωξης).

Η αιματογενής διασπορά χαρακτηρίζεται από θετικές αιμοκαλλιέργειες και κυρίως από την προσβολή των μεταφύσεων των μακρών οστών για ανατομικούς λόγους. Συγκεκριμένα, η έλλειψη αναστομωτικών δικτύων του τριχοειδικού δικτύου των τροφικών αρτηριών των μεταφύσεων οδηγεί, σε περίπτωση τραυματισμού και αγγειακής απόφραξης, σε άσηπτη νέκρωση της περιοχής. Επίσης, τα τριχοειδή των μεταφύσεων στερούνται φαγοκυτταρικής δραστηριότητας. Οι δύο αυτοί παράγοντες καθιστούν την περιοχή των μεταφύσεων επιρρεπή σε λοιμώξεις και οστική νέκρωση [26]. Στην οξεία λοίμωξη παρατηρείται συνήθως συνοδός κυτταρίτιδα, διήθηση από λευκοκκύταρα, αυξημένη ενδοοστική πίεση, ελαττωμένο pH και οξειδοαναγωγικό δυναμικό, δηλαδή παράγοντες που παρεμποδίζουν τη μυελική κυκλοφορία και ευοδώνουν τη διασπορά της λοίμωξης. Η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί κατά μήκος των σωλήνων του Havers και των καναλιών του Volkmann, να διαπεράσει τον οστικό φλοιό και τελικά να οδηγήσει σε αποκόλληση του περιοστέου από την οστική επιφάνεια. Όταν συνυπάρχει μυελικό οίδημα τότε καταργείται τόσο η ενδοοστική όσο και η περιοστική κυκλοφορία με αποτέλεσμα τη δημιουργία εκτεταμένων νεκρωμένων τμημάτων φλοιού και οστού (sequestra) [26].

Η αιματογενής διασπορά αφορά κυρίως στα παιδιά. Στη βρεφική ηλικία λόγω της αγγείωσης του αυξητικού χόνδρου η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στις επιφύσεις και στις αρθρώσεις [1,26]. Στους ενήλικες, αιματογενής διασπορά παρατηρείται κυρίως στην οστεομυελίτιδα σπονδυλικής στήλης με αρνητικές συχνά αιμοκαλλιέργειες [1]. Επίσης, παρατηρείται κυρίως δευτερογενής αιματογενής διασπορά σε οστεομυελίτιδα των μεταφύσεων [26]. Στην οστεομυελίτιδα σπονδυλικής στήλης λόγω του τρόπου αγγείωσής της, προσβάλλονται δύο συνεχόμενοι σπόνδυλοι και ο μεσοσπονδύλιος δίσκος. Πηγή προσβολής αποτελεί η ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών, οι κεντρικές αγγειακές γραμμές, η διασπορά από άλλα όργανα (πχ καρδιά, πνεύμονες, ουροποιογεννητικό), ενώ εκτός από τους σταφυλόκοκκους και την ψευδομονάδα, ευθύνονται και ειδικά παθογόνα όπως το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και η βρουκέλλα [26].

Μικροοργανισμοί	Κλινικές οντότητες
S.aureus	Πλειοψηφία περιπτώσεων οστεομυελίτιδας
Coagulase-negative Staphylococci, propinobacterium	Οστεομυελίτιδα παρουσία ξένων σωμάτων
Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*	Νοσοκομειακές λοιμώξεις
Streptococci	Δήγματα ζώων, διαβητικό πόδι
Salmonella spp	Αιμοσφαιρινοπάθειες
Bartonella hensalae	HIV λοίμωξη
Aspergillus spp, Candida albicans, M.avium	Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (πχ αιματολογική κακοήθεια)
Mycobacterium Tuberculosis,	Πληθυσμοί με αυξημένη TBC επίπτωση
Brucella spp, Coxiella Burnetti	Πληθυσμοί με ενδημία στα παθογόνα

Πίν. 1. Συχνότερα παθογόνοι μικροοργανισμοί και νοσολογικές οντότητες ξενιστή.

Η οστεομυελίτιδα από επέκταση γειτνιάζουσας λοιμώδους εστίας αφορά κυρίως στα επιπεπλεγμένα οστικά κατάγματα ή στις μετεγχειρητικές ορθοπαιδικές λοιμώξεις όπως μετά από επεμβάσεις αποκατάστασης της ανατομικής συνέχειας του οστού, μετά από τοποθετήσεις προθέσεων (αρθροπλαστικές γόνατος, ισχίου) οπότε η λοίμωξη χαρακτηρίζεται πρώϊμη ή οξεία όταν συμβαίνει εντός 12 εβδομάδων από τη χειρουργική επέμβαση και όψιμη (χρόνια) όταν συμβαίνει μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες [1]. Σε αντίθεση με την αιματογενή διασπορά, η οστεομυελίτιδα αυτή μπορεί να είναι πολυμικροβιακή και εκτός από τους σταφυλοκόκκους που είναι το κύριο παθογόνο, να απομονώνονται επίσης Gram αρνητικά και αναερόβια μικρόβια. Συνήθως η λοίμωξη εμφανίζεται μέσα σε ένα μήνα από τον τραυματισμό ή τη χειρουργική επέμβαση και χαρακτηρίζεται από οστική αστάθεια, νέκρωση του οστού, συνοδό λοίμωξη μαλακών μορίων και ενίοτε παρουσία συριγγίου [26].

Η οστεομυελίτιδα σε έδαφος αγγειακής ανεπάρκειας χαρακτηρίζει κυρίως τους ασθενείς με διαβητική αγγειοπάθεια, οι οποίοι πολύ συχνά εμφανίζουν λοιμώξεις μαλακών μορίων των άκρων. Λόγω πτωχής αιμάτωσης και επέκτασης της λοίμωξης εξαιτίας και των διαταραγμένων αμυντικών μηχανισμών, η προσβολή του υποκείμενου οστού είναι αρκετά συχνή [1]. Συνήθως προσβάλλονται τα οστάρια του άκρου ποδός σε έδαφος διαβητικής αγγειοπάθειας αλλά και νευροπάθειας. Η λοίμωξη είναι συχνά πολυμικροβιακή και εκτός από τους *S.aureus*, *Streptococcus spp,* απομονώνονται επίσης *Enterococcus spp,* αναερόβια και Gram αρνητικά μικρόβια [26]. Στον πίνακα 1 αναγράφονται τα κύρια παθογόνα που απαντώνται σε κάθε ειδική περίπτωση οστικής λοίμωξης.

Ιστολογικά, στην οξεία οστεομυελίτιδα παρατηρείται διήθηση από πολυμορφοπύρηνα και θρόμβωση των μικρών αγγείων, ενώ η χρόνια οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη οστικής νέκρωσης. Οι ασθενείς με χρόνια οστεομυελίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν κακοήθη εξαλλαγή της οστικής βλάβης και αμυλοείδωση [26].

Κατάταξη κατά Cierny και Mader

Στην παθογένεια της οστικής λοίμωξης σημασία δεν έχει μόνο η λοιμογονικότητα του μικροβίου και το είδος και η εντόπιση του προσβεβλημένου οστού. Εξίσου σημαντική για την ανάπτυξη και πορεία της λοίμωξης είναι και η ανοσολογική επάρκεια του ξενιστή. Ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα όπως σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αιμοσφαιρινοπάθειες (όπου η σαλμονέλλα είναι συχνό παθογόνο), συστηματική αγγεΐτιδα, νεοπλασία, αλλά και ασθενείς με τοπικές διαταραχές (πχ λεμφοίδημα) παρουσιάζουν μειωμένη ανοσολογική απάντηση στο μικροβιακό αντιγονικό ερέθισμα, η οποία και ευνοεί την εγκατάσταση, την ανάπτυξη και την κακή τελική έκβαση της λοίμωξης.

Το σύστημα των Cierny και Mader συνδέει ακριβώς την ανοσολογική εικόνα του ξενιστή με την παθολογοανατομική εικόνα, τους θεραπευτικούς και προγνωστικούς παράγοντες, προσφέροντας έτσι μία ολοκληρωμένη θεώρηση της νόσου και διευκολύνο-

Παθολογοανατομική κατάταξη- Κλινική αξιολόγηση	Κατάταξη με βάση την ανοσολογική εικόνα του ξενιστή
Στάδιο1: Μυελική οστεομυελίτιδα από αιματογενή διασπορά. Νέκρωση στο μυελό και ενδοοστικά. Θεραπευτικά: Χορήγηση αντιβιοτικών	**A.** Φυσιολογικός ξενιστής
Στάδιο 2: Επιφανειακή οστεομυελίτιδα. Νέκρωση στην προσβεβλημένη οστική επιφάνεια από επέκταση λοίμωξης από παρακείμενη εστία. Θεραπευτικά χορήγηση αντιβιοτικών σε πρώιμη φάση και όψιμα χειρουργικός καθαρισμός	**B.** Ανοσοκαταστολή **B[1].** Τοπική (χρόνιο λεμφοίδημα, φλεβική στάση, αρτηριΐτιδα, νόσος μικρών αγγείων, εκτεταμένες δερματικές βλάβες, μετακτινική ίνωση, αγγειακή απόφραξη) **B[2].** Συστηματική (ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, νεοπλασία, κάπνισμα, υποθρεψία, χρόνια υποξία, ανοσολογικά νοσήματα και ανοσοανεπάρκειες, ακραίες ηλικίες)
Στάδιο 3: Εντοπισμένη οστεομυελίτιδα τραυματικής συνήθως αιτιολογίας. Καλώς αφοριζόμενη και σταθερή μετά από χειρουργικό καθαρισμό περιοχή με παρουσία νεκρού χώρου, για τον οποίο συχνά τοποθετούνται μοσχεύματα. Χειρουργικός καθαρισμός και αντιμικροβιακή αγωγή.	**C.**Οστεομυελίτιδα που επιδεινώνεται υπό αντιμικροβιακή αγωγή.
Στάδιο 4: Διάχυτη οστεομυελίτιδα μετατραυματική, με οστική αστάθεια πριν και μετά από το χειρουργικό καθαρισμό. Απαιτείται αντιμικροβιακή θεραπεία, καθαρισμός και οστική στήριξη.	

Πίν. 2. Κατάταξη χρονίας οστεομυελίτιδας κατά Cierny και Mader.

ντας τον σχεδιασμό της θεραπευτικής της αντιμετώπισης [26] (πίνακας 2). Πρόσφατα, το σύστημα αυτό χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία στη συνολική αντιμετώπιση ασθενών με περιπροσθετική λοίμωξη αρθροπλαστικής ισχίου [27].

Συμπεράσματα

Η γνώση των παθογενετικών μηχανισμών της οστεομυελίτιδας, όχι μόνο συμβάλλει στη βαθύτερη κατανόηση των φαινομένων που συνοδεύουν τη λοίμωξη αυτή, αλλά και στην αντιμετώπισή της. Ήδη, εκτός από την κλασσική χειρουργική και την αντιμικροβιακή θεραπεία, εμφανίζονται και οι πρώτες επιτυχείς προσπάθειες ανοσοπαρέμβασης στην πειραματική οστική φλεγμονή με τη χορήγηση ιντερλευκίνης-4 σε ζωϊκά πρότυπα, όπου παρατηρήθηκε μείωση του μικροβιακού φορτίου και περιορισμός της εξάπλωσης της λοίμωξης. Η εξέλιξη αυτή αποδόθηκε στη δράση της ιντερλευκίνης-4 που ανταγωνίζεται την οστεοκλαστική δραστηριότητα στην υγιή περιοχή γύρω από τη λοίμωξη [28]. Επίσης, σε πειραματικό μοντέλο οστεομυελίτιδας, η χορήγηση ροξιθρομυκίνης κατέστειλε την τοπική παραγωγή TNF-α και IL-1β, υποδηλώνοντας αντιφλεγμονώδη δράση [29].

Η αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών της οστικής λοίμωξης και η απόκτηση όλο και βαθύτερης γνώσης της ειδικής και φυσικής ανοσιακής απόκρισης του οργανισμού σε συνδυασμό με τις εξελίξεις στην ιατρική βιοτεχνολογία, μπορεί στο άμεσο μέλλον να κάνουν εφικτή την ανοσοπαρέμβαση στην οστική λοίμωξη. Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι υποδοχέων κυτοκινών ή άλλων ανοσοτροποποιητικών μορίων με σκοπό την εκτροπή της φλεγμονώδους διεργασίας και την παρεμπόδιση ανάπτυξης ή επέκτασης της οστικής λοίμωξης, ίσως στο μέλλον να αποτελέσει ένα επιπλέον θεραπευτικό μέσο αντιμετώπισης μίας δύσκολης, επίπονης και συχνά μακροχρόνιας λοίμωξης πάντοτε σε συνδυασμό με την κλασσική χειρουργική και αντιμικροβιακή θεραπεία.

Correspondence
4th Department of Internal Medicine, Athens University
ATTIKON Hospital
1 Rimini str.
124 64 Chaidari, Greece
E-mail: hgiama@ath.forthnet.gr

Αλληλογραφία:
Δ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικόν"
Ρίμινι 1
124 64 Χαϊδάρι
E-mail: hgiama@ath.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. Law DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336:999-1007.
2. Nair SP, Meghji S, Wilson M, et al. Bacterially induced bone destruction: Mechanisms and microconceptions. Infect Immun 1996; 64:2371-2380.
3. Burmester GR, Pezzutto A. Monocytes and dendritic cells in: Color atlas of Immunology, NY Thieme 2003; 40-47.
4. Liitlewood-Evans AJ, Hattenberger MR, Luscher C, et al. Local experience of tumor necrosis factor alpha in an experimental model of acute osteomyelitis in rats. Infect Immun 1997; 65:3438-3443.
5. Yoshii T, Magara S, Miyai D, et al. Local levels of interleukin-1 beta,-4,-6 and tumor necrosis factor alpha in an experimental model of murine osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus*. Cytokine 2002; 21:59-65
6. Fullilove S, Jellis J, Hughes SP, et al. Local and systematic concentrations of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in bacterial osteomyelitis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94:221-224.
7. Evans CA, Jellis J, Hughes SP, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 secretion and the acute-phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis.
8. Klosterhalfen B, Peters KM, Tons C, et al. Local and systemic inflammatory mediator release in patients with acute and chronic posttraumatic osteomyelitis. J Trauma 1996; 40:372-378
9. Wagner C, Kondella K, Bernschneider T, et al. Post-traumatic osteomyelitis: Analysis of inflammatory cells recruited into the site of infection. Shock 2003, 20:503-510.
10. Nair S, Song Y, Meghji S, et al. Surface-associated proteins from *Staphylococcus aureus* demonstrate potent bone resorbing activity. J Bone Miner Res 1995; 10:726-734.
11. Meghji S, Crean SJ, Hill PA, et al. Surface-associated protein from *Staphylococcus aureus* stimulates osteoclastogenesis: Possible role in *S. aureus* - induced bone pathology. Br J Rheumatol 1998; 37:1095-1101.
12. Johansson A, Flock JI, Svensson O. Collagen and fibronectin binding in experimental Staphylococcal osteomyelitis. Clin Ortop Rel Res 2001; 382:241-246.
13. Elasri MO, Thomas JR, Skinner RA, et al. *Staphylococcus aureus* collagen adhesin contributes to the pathogenesis of osteomyelitis. Bone 2002; 30:275-280.
14. Ellington JK, Harris M, Webb l, et al. Intracellular *Staphylococcus aureus*. A mechanism for indolence of osteomyelitis. J Bone Joint Surg Br 2003; 85:918-921.
15. Hentunen TA, Choi SJ, Boyee BF, et al. A murine model of inflammatory bone disease. Bone 2000; 26:183-188.
16. Asensi V, Alvarez V, Valle E, et al. IL-1, alpha 9-889 promoter polymorphism is a risk factor for osteomyelitis. Am J Med Genet 2003; 119A:132-136.
17. Blevins JS, Elasri MO, Allmendinger SD, et al. Role of *sar A* in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Musculoskeletal infection. Infect Immun 2003; 71:516-523.
18. Raddi K, Meghji S, Wilson M, et al. Comparison of the osteolytic activity of surface - associated proteins of bacterial implicated in periodontal disease. Oral Dis 1995; 1:26-31.
19. Damoulis PD, Hauschka PV. Cytokines induce nitric oxide production in mouse osteoblasts. Biochem-Biophys Res Commun 1994; 201:924-931.
20. Brandi ML, Hukkanen M, Umeda T, et al. Bidirectional regulation of osteoclastic function by nitric oxide synthase isoforms. Proc Natl Acad Sci USA 92:2954-2958.
21. Reddi K, Poole S, Nair S, et al. Lipid-associated proteins from periodontopathogenic bacteria induce interleukin-6 production by human gingival fibroblasts and monocytes. FEMS, Immunol Med Microbiol 1995; 11:137-144.
22. Donlan RM. Biofilms and device-associated infections. Emerg Infect Dis 2001; 7:277-281.
23. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. CMR 2002; 15:167-193.
24. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent in-

fection. Science 1999; 284:1318-1326.
25. Leid JG, Schirtliff ME, Costerton JW, et al. Human leukocytes adhere to, penetrate and respond to *Staphylococcus aureus* biofilms. Infect Immun 2002; 70:6339-6345.
26. Mader JT, Calhoun J. Osteomyelitis. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases* 5th edition Churchill Livingstone 2000;1182-1196.
27. Cierny G, DiPasquale D. Periprosthetic total joint infections. Clin Ortop Rel Res 2002; 403:23-28.
28. Pasanti E, Lorenzo J. Osteoclasts and effects of Interleukin 4 in development of chronic osteomyelitis. Clin Orthop Rel Res 1998; 355:
29. Yoshii T, Magara S, Miyai D, et al. Inhibitory effect of roxithromycin on the local levels of bone-resorbing cytokines in an experimental model of murine osteomyelitis. JAC 2002; 50:289-292.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (3): 189-195 Ανασκόπηση

Χρόνια οστεομυελίτιδα: αρχές διάγνωσης και θεραπείας

Δ. ΠΛΑΧΟΥΡΑΣ[1], Ε. ΓΙΑΝΝΙΤΣΙΩΤΗ[1], Κ. ΖΑΧΟΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2], Κ. ΚΑΝΕΛΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ[1]
[1]Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών
[2]Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

Περίληψη

Η οστεομυελίτιδα παρουσιάζει σημαντική δυσχέρεια τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπισή της. Διαγνωστικά σημαντική βοήθεια προσφέρει το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων με ^{99m}Tc-MDP και το σπινθηρογράφημα με γάλλιο. Τελευταία έχει προστεθεί στη διαγνωστική φαρέτρα και το σπινθηρογράφημα με ραδιοσεσημασμένη σιπροφλοξασίνη (Infecton) που έχει αποδόσει θετικά αποτελέσματα. Η απεικονιστική εξέταση με τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα εξακολουθεί να είναι ο μαγνητικός συντονισμός. Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας περιλαμβάνει την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή σε συνδυασμό με χειρουργικό καθαρισμό που είναι απαραίτητος σε όλες τις περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας. Πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα των εμποτισμένων με αντιμικροβιακά χειρουργικών υλικών καθώς και η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου αυξάνουν την πιθανότητα επιτυχούς αντιμετώπισης μίας λοίμωξης που από πολλούς θεωρείται ανίατη.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια Οστεομυελίτιδα, Διάγνωση, Σπινθηρογράφημα, θεραπεία

Chronic osteomyelitis: diagnosis and treatment

D. PLACHOURAS[1], E. GIANNITSIOTI[1], K. ZAHOS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[2], K. KANELLAKOPOULOU[1]
[1]4th Department of Internal Medicine,University of Athens
[2]1st Department of Orthopaedics, University of Athens Medical School, "Attikon" Hospital

Summary

Osteomyelitis remains an infection that presents difficulties regarding both diagnosis and treatment. Bone scanning with ^{99m}Tc-MDP and gallium can provide valuable diagnostic information, although there are limitations. Recently, radiolabeled ciprofloxacin scanning (Infecton) has shown promising results. MRI remains the imaging modality with the best resolution and diagnostic accuracy. Osteomyelitis treatment includes appropriate antimicrobial regimen combined with surgical debridement which is essential in all cases of chronic infection. Recent advances in antibiotic impregnated orthopaedic materials (cement and beads) and the use of hyperbaric oxygen have increased the chances of successful treatment of an infection that in the past has been considered incurable.

Keywords: Chronic Osteomyelitis, Diagnosis, Bone Scanning, Treatment

Εισαγωγή

Η οστεομυελίτιδα είναι μικροβιακής αιτιολογίας φλεγμονή του οστού. Αποτελεί συχνό κλινικό πρόβλημα και παρουσιάζει δυσκολίες τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία της ακόμη και σήμερα [1].

Ιστορικά διακρίνεται σε οξεία, υποξεία και χρόνια με διαφορετική κλινική εκδήλωση ανάλογα με το χρονικό διάστημα από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μετά τη λοίμωξη. Σύμφωνα με την κλασσική ταξινόμηση του Waldvogel διακρίνεται σε αιματογενή, που παρατηρείται συνήθως σε παιδιά και ηλικιωμένους, και σε οστεομυελίτιδα με παρακείμενη εστία.

Η καθυστερημένη διάγνωση και η ατελής θεραπεία είναι δυνατό να οδηγήσουν σε εξέλιξη στη χρόνια μορφή οστεομυελίτιδας με σημαντικές δυσχέρειες στην αντιμετώπιση. Η οξεία οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από οίδημα του μυελού, κυτταρική διήθηση και αγγειακή συμφόρηση. Πυώδες υλικό συσσωρεύεται και επεκτείνεται μέσω των αγγειακών διόδων προκαλώντας αύξηση της πίεσης εντός του οστού με αποτέλεσμα διαταραχή της αιμάτωσης που είναι δυνατό να οδηγήσει σε νέκρωση τμήματος του οστού. Η επέκταση μέχρι το περιόστεο προκαλεί ανύψωσή του ιδιαίτερα σε παιδιά λόγω της χαλαρής σύμφυσής του.

Η χρόνια οστεομυελίτιδα αποτελεί εμμένουσα χρόνια ήπια λοίμωξη και χαρακτηρίζεται από την παρουσία νεκρωτικού οστού. Σχηματίζεται τεμάχιο νεκρωτικού οστού που ονομάζεται απόλυμα γύρω από το οποίο παρατηρείται περιοστική απόθεση νέου οστού και δημιουργείται η νεκροθήκη (involucrum).

Στα παιδιά το συχνότερο αίτιο οξείας οστεομυελίτιδας είναι ο *Staphylococcus aureus*. Τα αίτια της χρόνιας οστεομυελίτιδας περιλαμβάνουν τους *Staphylococcus epidermidis* και *Staphylococcus aureus* καθώς και gram-αρνητικά βακτήρια όπως

Pseudomonas aeruginosa και *Escherichia coli*. Η σπονδυλίτιδα είναι συχνότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς και οφείλεται συνήθως στον *Staphylococcus aureus*, στα gram-αρνητικά ή στο *Mycobacterium tuberculosis*. Η οστεομυελίτιδα από *Candida* spp συναντάται ως επιπλοκή μυκηταιμίας σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών και σε ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία.

Κλινικά στα παιδιά η οξεία οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από τοπικό άλγος και πυρετό. Η υποξεία και η χρόνια μορφή της νόσου είναι συχνότερες στους ενηλίκους μετά από τραυματισμό και χαρακτηρίζονται από τοπικά σημεία φλεγμονής - άλγος, ερυθρότητα, οίδημα - , εξίδρωμα, παρουσία συριγγίων και παραμόρφωση. Κλινικά η πορεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας χαρακτηρίζεται από επανειλλημένες υποτροπές σε βαθμό που από πολλούς θεωρείται πως η χρόνια οστεομυελίτιδα δε θεραπεύεται αλλά μόνο καταστέλλεται.

Διάγνωση

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας στηρίζεται στο ιστορικό, τα ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση και εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις. Η αύξηση της ΤΚΕ και της CRP αποτελούν μη ειδικές εξετάσεις και είναι περισσότερο χρήσιμες στην παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας σε έδαφος διαβητικού ποδός η παρουσία οστού στο έδαφος της βλάβης σχετίζεται στενά με την παρουσία οστεομυελίτιδας (ευαισθησία 66%, ειδικότητα 85%, θετική προγνωστική αξία 89%) [2].

Η απομόνωση του αιτιολογικού παράγοντα είναι απαραίτητη για τη σωστή διάγνωση και θεραπεία. Καλλιέργειες όμως από έλκη ή υγρό συριγγίων συχνά δεν είναι αξιόπιστες γιατί οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται δεν είναι πάντα και οι αιτιολογικοί παράγοντες. Μόνο στο 44% των καλλιεργειών από συρίγγια απομονώθηκε το ίδιο παθογόνο με τα διεγχειρητικά δείγματα [3]. Η λήψη βιοψίας με βελόνη υπό απεικονιστική καθοδήγηση ή διεγχειρητικά και η καλλιέργεια καθώς και χρώσεις του ιστοτεμαχιδίου αποτελούν τις πλέον αξιόπιστες μεθόδους για τη διάγνωση του αιτίου.

Απεικονιστικές μέθοδοι

Απλή ακτινογραφία

Η απλή ακτινογραφία αποτελεί το πρώτο βήμα στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Το πρωιμότερο εύρημα είναι το οίδημα των μαλακών μορίων. Οστική καταστροφή και περιοστική αντίδραση παρατηρούνται μετά από την 1η-2η εβδομάδα. Η οστεόλυση και η τοπική μείωση της οστικής πυκνότητας λόγω οστικής απορρόφησης παρατηρούνται αργότερα όταν 30-50% της οστικής μάζας έχει χαθεί. Αν η λοίμωξη δεν αντιμετωπισθεί προσβάλλεται ο φλοιός και παρατηρείται διάβρωση και περιοστική αντίδραση.

Η ευαισθησία της απλής ακτινογραφίας κυμαίνεται από 43-75% και η ειδικότητα από 75-83%. Σε ασθενείς με κάταγμα ή ξένο σώμα η απουσία ακτινολογικών ευρημάτων δεν αποκλείει την παρουσία οστεομυελίτιδας και η απλή ακτινογραφία είναι διαγνωστική έως και στο 3% μόνο των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων.

Σπινθηρογράφημα

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εξέταση είναι το σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων με Tc 99m - MDP (μεθυλενδιφωσφονικό). Η πρώτη φάση είναι η φάση της αιματικής ροής και ακολουθείται από τη φάση της συσσώρευσης (blood pooling) 5-10 min μετά την έγχυση. Λαμβάνονται και καθυστερημένες εικόνες 3 ώρες μετά την ένεση του ραδιοφαρμάκου (τρίτη φάση). Το συγκεκριμένο ραδιοφάρμακο συσσωρεύεται σε οστικές περιοχές αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι η αυξημένη συσσώρευση στη θέση της λοίμωξης και στις 3 φάσεις και η παρουσία του έχει μεγάλη ευαισθησία (73-90%) για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας από τα αρχικά της στάδια ακόμη και 48 ώρες μετά την έναρξη της λοίμωξης [4]. Το σπινθηρογράφημα 3 φάσεων μπορεί να διαφοροδιαγνώσει την οστεομυελίτιδα από την κυτταρίτιδα στην περίπτωση της οποίας δεν παρατηρείται καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στην 3η φάση. Η ειδικότητα της εξέτασης μειώνεται σε επιπλεγμένες περιπτώσεις - όπως π.χ. σε περίπτωση συνύπαρξης κατάγματος, ουρικής αρθρίτιδας, μετεγχειρητικών αλλοιώσεων, ξένου σώματος, διαβητικού ποδός ή άρθρωσης Charcot - μεταξύ 38 και 79%.

Στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας έχει χρησιμοποιηθεί και το σπινθηρογράφημα με γάλλιο. Το γάλλιο συνδέεται με την τρανσφερίνη του πλάσματος και εξαγγειώνεται στην περιοχή της φλεγμονής. Η εικόνα λαμβάνεται 24 έως 48 ώρες μετά την έγχυση του ραδιοφαρμάκου. Αν και αναφέρεται ότι παρουσιάζει καλύτερη ειδικότητα από το σπινθηρογράφημα 3 φάσεων, οι εικόνες έχουν μικρότερη διακριτική ικανότητα και η εξέταση διαρκεί περισσότερο. Σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας με διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα ο συνδυασμός δύο σπινθηρογραφημάτων είναι δυνατό να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια.

Σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά αιμοσφαίρια έχει μεγαλύτερη ειδικότητα από αυτό των 3 φάσεων, αλλά είναι τεχνικά δυσκολότερο αφού α-

παιτεί τη λήψη αίματος του ασθενούς για απομόνωση και σήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων και παρουσιάζει ψευδώς αρνητικά ευρήματα σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας. Συνήθως χρησιμοποιούνται λευκά αιμοσφαίρια σεσημασμένα με ίνδιο (^{111}In) και τελευταία με ^{99m}Tc εξαμεθυλπροπυλεναμινοξίμη (HMPAO). Η ανίχνευση φλεγμονώδους εστίας με τη χρήση ραδιοσημασμένων με ^{99m}Tc μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των πολυμορφοπυρήνων (Leukoscan) παρουσιάζει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 77%, ενώ σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας αυξάνεται ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων [5].

Πρόσφατα έχει προστεθεί στη σειρά των μεθόδων της πυρηνικής απεικόνισης το σπινθηρογράφημα Infecton, με ^{99m}Tc σεσημασμένο με σιπροφλοξασίνη. Στηρίζεται στην ιδιότητα της σιπροφλοξασίνης να δεσμεύεται στη DNA γυράση των μικροοργανισμών, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα διάκρισης της μικροβιακής από την άσηπτη οστική φλεγμονή. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα είναι πολύ ενθαρρυντικές και περιγράφουν ευαισθησία 83 - 97% και ειδικότητα 80 – 92% [6-8].

Για τη διάγνωση λοίμωξης προσθετικής άρθρωσης έχει χρησιμοποιηθεί τελευταία η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography – PET) με ^{18}F-FDG με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (ευαισθησία 90%, ειδικότητα 89,3%) [9].

Αξονική υπολογιστική τομογραφία

Η υπολογιστική τομογραφία παρουσιάζει πολύ καλή διακριτική ικανότητα και μπορεί να καταδείξει οίδημα, μυελική νέκρωση, φλοιική καταστροφή, περιοστική αντίδραση και συμμετοχή των μαλακών μορίων ακόμη και όσο η απλή ακτινογραφία είναι ακόμη φυσιολογική. Είναι πολύ χρήσιμη για την εντόπιση της βλάβης για λήψη βιοψίας με βελόνα. Η υπολογιστική τομογραφία υπερέχει της μαγνητικής στη διάκριση του απολύματος και είναι δυνατό να καταδείξει την παρουσία ενδοοστικού αέρα, που αποτελεί ασύνηθες, αλλά ειδικό εύρημα της οστεομυελίτιδας [10]. Πρόβλημα της υπολογιστικής τομογραφίας αποτελεί η παρουσία artifacts από ξένα μεταλλικά σώματα.

Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας. Τα πιο συχνά ευρήματα είναι το οίδημα μαλακών μορίων και η παρουσία συλλογής υγρού είτε σε επαφή με το οστό ή υποπεριοστικά. Σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας η παρουσία πόρου συριγγίου είναι ενδεικτική ενεργούς νόσου [11,12].

Μαγνητικός συντονισμός (MRI)

Η εξέταση που συνδυάζει την καλύτερη διακριτική ικανότητα με την υψηλότερη ευαισθησία είναι ο μαγνητικός συντονισμός. Βασίζεται στη διάκριση των διαφορετικών συγκεντρώσεων υδρογόνου στους διάφορους ιστούς ανάλογα κυρίως με την περιεκτικότητά τους σε νερό. Στην περίπτωση της οστεομυελίτιδας η αυξημένη συγκέντρωση ύδατος λόγω του οιδήματος του μυελού είναι υπεύθυνη για τη διάκριση από το φυσιολογικό μυελό. Η διακριτική ικανότητα του μαγνητικού συντονισμού αυξάνεται με τη χρήση ακολουθιών με καταστολή του σήματος του λίπους, εκτός από τις κλασσικές T1 και T2. Οι ακολουθίες αυτές περιλαμβάνουν τις STIR (Short T1 inversion recovery), SPIR (selective inversion recovery), CSI (chemical shift imaging) και FATSAT (fatsaturation). Στην T1 ακολουθία η περιοχή της μυελικής φλεγμονής διακρίνεται ως περιοχή μειωμένου σήματος, ενώ στην T2 ακολουθία ως περιοχή αυξημένου σήματος. Η ενδοφλέβια έγχυση παραμαγνητικής ουσίας (γαδολίνιο) παρέχει σημαντική βοήθεια στις περιπτώσεις διαφορικής διάγνωσης αποστήματος από όγκους, αφού οι τελευταίοι παρουσιάζουν ενίσχυση με το παραμαγνητικό υλικό σε αντίθεση με τα αποστήματα και τα νεκρωτικά οστικά τεμάχια. Σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας, αντί του αυξημένου σήματος στην ακολουθία T2, παρατηρείται μειωμένο σήμα στην T2 και την T1 ακολουθία που οφείλεται στην παρουσία ουλώδη συνδετικού ιστού στο μυελό των οστών.

Ο μαγνητικός συντονισμός παρουσιάζει ευαισθησία μεταξύ 82 και 100% και ειδικότητα μεταξύ 75 και 96% με μείωση της ειδικότητας στο 60% σε περιπτώσεις χρόνιας μετατραυματικής οστεομυελίτιδας και υποψίας ενεργοποίησης της νόσου [13]. Εξαιτίας αυτών των αποτελεσμάτων σε πολλά κέντρα έχει αντικαταστήσει την υπολογιστική τομογραφία στη διάγνωση και την εκτίμηση της έκτασης της βλάβης. Αντένδειξη για τον μαγνητικό συντονισμό αποτελεί η παρουσία σιδηρομαγνητικών υλικών στην υπό εξέταση περιοχή. Τα περισσότερα υλικά όμως που χρησιμοποιούνται στην ορθοπεδική, όπως π.χ. το τιτάνιο δεν αποτελούν αντένδειξη για μαγνητικό συντονισμό.

Η διάκριση μεταξύ ενεργούς και ανενεργούς χρόνιας οστεομυελίτιδας παρουσιάζει προβλήματα. Η παρουσία απολύματος, αποστήματος, υποπεριοστικής συλλογής, συριγγίου και η ενίσχυση του σήματος μετά από τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας είναι στοιχεία ενδεικτικά ενεργού νόσου. Αντίθετα η παρουσία αυξημένου σήματος στην ακολουθία T1 είναι ενδεικτική ανενεργούς νόσου και πιστεύεται ότι οφείλεται στην αντικατάσταση του μυελού από λιπώδη ιστό.

Μικροοργανισμός	**Προτεινόμενα σχήματα**
Staphylococcus aureus ευαίσθητος στη μεθικιλλίνη (MSSA)	Χρόνια οστεομυελίτιδα: Κλινδαμυκίνη (600 mgx3) + TMP/SMX (960 mgx3 po) Φουσιδικό οξύ (500mgx3 po) + TMP/SMX + ριφαμπικίνη (600 mg πρωί – 300 mg βράδυ po) Οξεία οστεομυελίτιδα: κλοξακιλλίνη
Staphylococcus aureus ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη (MRSA)	Βανκομυκίνη (1 gx2 iv) + Ριφαμπικίνη (600 mg πρωί – 300 mg βράδυ po) Τεϊκοπλανίνη (400 mg/12 για 2 δόσεις – φόρτιση – και μετά 10 mg/kg x1 iv ή im) Λινεζολίδη 600 mgx2 iv ή po (;)
Gram – αρνητικά	Κινολόνη (Σιπροφλοξασίνη, Οφλοξασίνη)
Pseudomonas aeruginosa	Σιπροφλοξασίνη (1 g x 2 po) αντιψευδομοναδική β-λακτάμη

Πίν. 1. Σχήματα αντιμικροβιακών για ασθενείς με οστεομυελίτιδα.

Θεραπεία

Παρά τις προόδους της ορθοπεδικής χειρουργικής, της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας και των απεικονιστικών μεθόδων, η αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας και ιδιαίτερα της χρόνιας μορφής της συνοδεύεται συχνά από πολυάριθμες δυσκολίες και αποτυχίες.

Η αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας περιλαμβάνει την αντιμικροβιακή αγωγή και τη χειρουργική θεραπεία.

Αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία

Για την επιτυχή θεραπεία της οστεομυελίτιδας απαραίτητη είναι η πρώιμη έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής ώστε να προληφθεί η νέκρωση του οστού καθώς και η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού. Δύο παράγοντες είναι καθοριστικοί στην επιλογή του θεραπευτικού σχήματος. Ο πρώτος είναι η μικροβιολογική διάγνωση με απομόνωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού και έλεγχο της ευαισθησίας του. Για το λόγο αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό να προηγούνται καλλιέργειες πριν την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής. Ο δεύτερος παράγοντας που καθορίζει την επιλογή είναι η φαρμακοκινητική. Το οστό αποτελεί δύσκολο διαμέρισμα. Τα περισσότερα αντιμικροβιακά παρουσιάζουν μειωμένη συγκέντρωση στο οστό σε σύγκριση με το αίμα. Οι κεφαλοσπορίνες 7%, η βανκομυκίνη 14,5 %, ενώ για τις κινολόνες ο λόγος συγκέντρωσης στο οστό / συγκέντρωση στο αίμα είναι 1/8. Επιπλέον, στην περίπτωση της οστεομυελίτιδας όπως προαναφέρθηκε η αύξηση της ενδοοστικής πίεσης λόγω του οιδήματος του μυελού προκαλεί ισχαιμία, η οποία περιορίζει ακόμα περισσότερο την πρόσβαση των αντιμικροβιακών στην πάσχουσα περιοχή. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις στην περιοχή της λοίμωξης κοντά στην Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα (ΕΑΠ – MIC) των παθογόνων, έχουν σαν αποτέλεσμα την επιλογή ανθεκτικών στελεχών, γεγονός που επιπλέκει περισσότερο την αντιμετώπισή της.

Παρά τη συχνότητα του προβλήματος λίγες διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν εξετάσει τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στην οστεομυελίτιδα [14]. Οι περισσότερες συστάσεις στηρίζονται στη γνώμη των ειδικών. Τα κυριότερα θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με το απομονωθέν παθογόνο περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Η αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να χορηγείται αρχικά ενδοφλεβίως για τουλάχιστον δύο και συνήθως τέσσερις έως έξι εβδομάδες. Η συνολική διάρκεια αγωγής συνήθως υπερβαίνει τους 3 μήνες και εξατομικεύεται με βάση την κλινική εικόνα, τους δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) και την απεικονιστική παρακολούθηση.

Σε περιπτώσεις χρόνιας οστεομυελίτιδας σημαντικό ρόλο κατέχουν οι κινολόνες, εξαιτίας της ικανοποιητικής φαρμακοκινητικής τους στα οστά, της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας μετά την από του στόματος χορήγηση, της χαμηλής τοξικότητας και του χαμηλού κόστους της από του στόματος σε σύγκρι-

ση με την παρεντερική χορήγηση. Η σιπροφλοξασίνη έχει μελετηθεί περισσότερο ιδιαίτερα σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας από *Pseudomonas aeruginosa*, έναντι της οποίας έχει την καλύτερη δραστικότητα συγκριτικά με τις υπόλοιπες κινολόνες. Από τις υπόλοιπες κινολόνες η οφλοξασίνη και η πεφλοξασίνη έχουν επίσης μελετηθεί με καλά αποτελέσματα [15]. Ίαση ή βελτίωση παρατηρήθηκαν στο 71 – 100% των περιπτώσεων μετά από παρακολούθηση 1–1,5 ετών συνήθως σε συνδυασμό με χειρουργική αντιμετώπιση [16,17]. Αντίστοιχα πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση των gram-θετικών κόκκων παρουσιάζει η τεϊκοπλανίνη, η οποία είναι δυνατό να χορηγείται σε μία δόση ημερησίως ενδομυϊκά, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα εξωνοσοκομειακής αγωγής. Η αποτελεσματικότητά της έχει καταδειχθεί σε μελέτες χρόνιας οστεομυελίτιδας [18].

Συνδυασμοί αντιμικροβιακών χρησιμοποιούνται συχνά στη χρόνια οστεομυελίτιδα, κυρίως εξαιτίας της μειονεκτικής φαρμακοκινητικής. Εκτός όμως από το συνδυασμό κινολόνης με ριφαμπικίνη σε λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων δεν υπάρχουν αξιόπιστες τυχαιοποιημένες, προοπτικές μελέτες της αποτελεσματικότητας των συνδυασμών.

Η κατάχρηση των αντιμικροβιακών έχει οδηγήσει στην εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών μικροβίων. Μεταξύ των λοιμώξεων ιδιαίτερα προβλήματα δημιουργούνται από αυτές που προκαλούνται από ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη εντεροκόκκους (Vancomycin Resistant Enterococcus – VRE) και ανθεκτικούς στη μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκους (MRSA) με αντοχή κατά κανόνα και σε άλλες ομάδες αντιμικροβιακών. Έναντι των πολυανθεκτικών αυτών gram-θετικών μικροοργανισμών έχουν δοκιμασθεί πρόσφατα δύο νέα αντιμικροβιακά, η λινεζολίδη και η κινουπριστίνη-νταλφοπριστίνη. Η λινεζολίδη, μία οξαζολιδινδιόνη, έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία τόσο σε μεμονωμένες περιπτώσεις [19] όσο και σε ανοιχτές μελέτες που περιλάμβαναν και ασθενείς με οστεομυελίτιδα. Στους τελευταίους το ποσοστό επιτυχούς αντιμετώπισης ήταν έως και 59,2% [20]. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της λινεζολίδης είναι η μυελοκαταστολή που εκφράζεται κυρίως ως αναιμία ή θρομβοπενία όταν η διάρκεια χορήγησης υπερβαίνει τις δύο εβδομάδες, περιορίζοντας τη δυνατότητα μακροχρόνιας χορήγησης. Η λινεζολίδη διατίθεται σε σκευάσματα για ενδοφλέβια και για από του στόματος χορήγηση. Η κινουπριστίνη / νταλφοπριστίνη (Synercid) αποτελείται από μίγμα 30 :70 κινουπριστίνης και νταλφοπριστίνης, οι οποίες είναι ημισυνθετικά αντιμικροβιακά της ομάδας των στρεπτογραμμινών, με δράση έναντι των gram-θετικών μικροοργανισμών. Έχει χρησιμοποιηθεί σε ανοικτές μελέτες σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα από πολυανθεκτικούς gram-θετικούς κόκκους με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [21,22]. Μειονεκτήματά της είναι η φλεβίτιδα που προκαλείται όταν χορηγείται από περιφερική φλέβα, γεγονός που επιβάλλει τη χορήγησή της από κεντρική φλέβα, και οι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P_{450} (CYP3A4). Εξαιτίας αυτών των περιορισμών τα νεότερα αντιμικροβιακά χορηγούνται μόνο έναντι πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

Χειρουργική θεραπεία

Στην περίπτωση της οξείας οστεομυελίτιδας ιδιαίτερα σε παιδιά η χειρουργική αντιμετώπιση συνήθως δεν είναι απαραίτητη αφού αντιμετωπίζεται κατά κανόνα επαρκώς με τα αντιμικροβιακά. Αντίθετα η χρόνια οστεομυελίτιδα που χαρακτηρίζεται από την παρουσία νεκρωτικού οστού απαιτεί κυρίως χειρουργικό καθαρισμό για απομάκρυνση των νεκρωμάτων και πλήρωση του ελλείμματος με τη χρησιμοποίηση μοσχεύματος (οστού ή μυός), μυϊκών και μυοδερματικών κρημνών ή σφαιριδίων με αντιμικροβιακά. Η χρήση τοπικών αντιμικροβιακών με τη μορφή σφαιριδίων ή τσιμέντου εμποτισμένου με αντιμικροβιακά έχει ανασκοπηθεί πρόσφατα [23]. Για την αποκατάσταση των οστικών ελλειμμάτων χρησιμοποιείται με επιτυχία η τεχνική Ilizarov.

Υπερβαρικό οξυγόνο

Η χορήγηση οξυγόνου 100% σε πίεση 2 ή 3 φορές μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική (υπερβαρικό οξυγόνο) έχει παρουσιάσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο σε πειραματικό μοντέλο οστεομυελίτιδας όσο και σε χρόνια οστεομυελίτιδα μη ανταποκρινόμενη σε χειρουργική και αντιμικροβιακή αγωγή [24,25]. Το υπερβαρικό οξυγόνο μειώνει την ιστική υποξία, η οποία δυσκολεύει την επούλωση του τραύματος, και αυξάνει τη δραστικότητα των φαγοκυττάρων έναντι των μικροοργανισμών. Πραγματοποιούνται συνεδρίες διάρκειας 90 έως 120 min με τη χορήγηση υπερβαρικού οξυγόνου 2.0 έως 2.5 ατμόσφαιρες σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή και χειρουργική αγωγή.

Ειδικές περιπτώσεις

Σπονδυλίτιδα

Η σπονδυλίτιδα είναι συνηθέστερη σε ηλικιωμένους ασθενείς και κατά κανόνα αιματογενούς αιτιολογίας. Χειρουργική αντιμετώπιση συνήθως δεν απαιτείται, εκτός από τις περιπτώσεις παρουσίας παρασπονδυλικού αποστήματος , πίεσης του νωτιαίου

μυελού, της ιππουρίδας ή νευρικών ριζών, αστάθειας της σπονδυλικής στήλης και αφαίρεσης ξένων σωμάτων [26,27].

Ιδιαίτερη περίπτωση σπονδυλίτιδας με αυξημένη επίπτωση στην Ελλάδα αποτελεί η βρουκελλική σπονδυλίτιδα. Έχει αναφερθεί προσβολή σπονδύλου σε ποσοστό 2 έως 53% των περιπτώσεων βρουκέλλωσης. Διαγνωστικά η καλλιέργεια αίματος έχει αναφερθεί θετική έως και στο 74% των περιπτώσεων, ενώ σημαντική βοήθεια προσφέρουν και οι ορολογικές δοκιμασίες (αντίδραση Wright, Wright – Coombs, αντιβρουκελλικά αντισώματα IgG, IgM, IgA). Απαιτείται μακρύτερη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής σε σύγκριση με την ανεπίπλεκτη βρουκέλλωση, που ξεπερνά τις 6 και φθάνει τις 12 εβδομάδες [28]. Συνιστάται η χορήγηση τριών αντιμικροβιακών αρχικά, συνήθως στρεπτομυκίνη ή γενταμικίνη, δοξυκυκλίνη και ριφαμπικίνη για τις πρώτες 4 εβδομάδες και ολοκλήρωση της αγωγής με δοξυκυκλίνη και ριφαμπικίνη [29]. Εναλλακτικά είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί και ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης / σουλφαμεθοξαζόλης (TMP/SMX) αντί της δοξυκυκλίνης π.χ σε εγκύους.

Λοίμωξη προσθετικών αρθρώσεων

Ο αριθμός των αρθροπλαστικών έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία έτη προσφέροντας σημαντική βοήθεια σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Εντούτοις μία πολύ σημαντική επιπλοκή των προσθετικών αρθρώσεων είναι η λοίμωξη, η οποία συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα, αναπηρία και αντιμετωπίζεται με δυσκολία. Οι λοιμώξεις των προσθετικών αρθρώσεων διακρίνονται σε πρώιμες που χαρακτηρίζονται από λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος και όψιμες με σύμπτωμα κυρίως το άλγος και τον περιορισμό της κινητικότητας. Η διάγνωση της λοίμωξης είναι δυσχερής και απαιτούνται πολλαπλές καλλιέργειες διεγχειρητικά ώστε να απομονωθεί ο υπεύθυνος μικροοργανισμός [30]. Ο βασικός κανόνας στη θεραπεία της λοίμωξης των προσθετικών αρθρώσεων είναι η αφαίρεση της άρθρωσης και ο χειρουργικός καθαρισμός που ακολουθείται από τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για τέσσερις τουλάχιστον εβδομάδες και την τοποθέτηση νέας πρόθεσης σε δεύτερο χρόνο (επέμβαση δύο σταδίων). Εκτός από την επέμβαση δύο σταδίων έχει δοκιμασθεί και η αντικατάσταση της άρθρωσης σε ένα στάδιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως χρησιμοποιείται τσιμέντο με αντιμικροβιακά. Εντούτοις ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος (13-17%) από ότι στην περίπτωση της επέμβασης δύο σταδίων (9%) [31]. Διατήρηση της πρόθεσης είναι δυνατό να επιχειρηθεί σε περιπτώσεις πρώιμης λοίμωξης καθώς και σε περιπτώσεις που η διάγνωση τίθεται έγκαιρα και ο υπεύθυνος μικροοργανισμός είναι είτε πολύ ευαίσθητος όπως στρεπτόκοκκος, ή είναι *Staphylococcus aureus*, οπότε είναι δυνατό να επιτευχθεί ίαση με πολύμηνη χορήγηση ριφαμπικίνης και κινολόνης από το στόμα [32]. Η διατήρηση της πρόθεσης με μακροχρόνια χορήγηση αντιμικροβιακών επιχειρείται επίσης σε περιπτώσεις ηλικιωμένων ασθενών με συνυπάρχοντα προβλήματα και υψηλό εγχειρητικό κίνδυνο.

Correspondence
K. Kanellakopoulou
4th Department of Internal Medicine
General University Hospital ATTIKON
1 Rimini str.
124 64 Chaidari, Greece
E-mail: vasp@med.uoa.gr

Αλληλογραφία:
Κ. Κανελλακοπούλου,
Δ' Παθολογική Κλινική,
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αττικόν"
Ρίμινι 1
124 64 Χαϊδάρι
E-mail: vasp@med.uoa.gr

Βιβλιογραφία

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336: 999 – 1007.
2. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. JAMA 1995; 273:721-723.
3. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. JAMA 1978; 239:2772-2775.
4. Tumeh SS, Tohmeh AG. Nuclear medicine techniques in septic arthritis and osteomyelitis. Rheum Dis Clin North Am 1991; 17: 559-583.
5. Ryan PJ. Leukoscan for orthopaedic imaging in clinical practice. Nucl Med Commun 2002; 23:707-714.
6. Malamitsi J, Giamarellou H, Kanellakopoulou K, Dounis E, Grecka V, Christakopoulos J et al. Infecton: a ^{99}mTc-ciprofloxacin radiopharmaceutical for the detection of bone infection. Clin Microbiol Infect 2003; 9:101-109.
7. Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, Togrul F, Kayaselcuk

U, Saprel Y. The efficacy of technetium-99m ciprofloxacin (Infecton) imaging in suspected orthopedic infection: a comparison with sequential bone/gallium imaging. Eur J Nucl Med 2001; 28:822-830.
8. Britton KE, Vinjamuri S, Hall AV, Solanki K, Siraj QH, Bornanji J, Das S. Clinical evaluation of technetium-99m infecton for the localization of bacterial infection. Eur J Nucl Med 1997; 24: 553-556.
9. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, et al. The promising role of ^{18}F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. J Nucl Med 2001; 42:44-48.
10. Gold RH, Hawkins RA, Katz RD. Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR and scintigraphy. AJR 1991; 157: 365-370.
11. Abiri MM, Kirpekar M, Ablow RC. Osteomyelitis: Detection with US. Radiology 1989; 172: 509-514.
12. Bureau NJ, Chhem RK, Cardinal E. Musculoskeletal infections: US manifestations. Radiographics 1999; 19:1585-1592.
13. Santiago Restrepo C, Gimenez CR, McCarthy K. Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts. Rheum Dis Clin Nor Am 2003; 29:
14. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Inf Dis 2001; 1:175-188.
15. Galanakis N, Giamarellou H, Moussas T, Dounis E. Chronic osteomyelitis caused by multi-resistant gram-negative bacteria: evaluation of treatment with newer quinolones after prolonged follow-up. J Antimicrob Chemother 1997; 39:241-246.
16. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. Clin Infect Dis 1997; 25:1327-1333.
17. Greenberg RN, Newman MT, Shariaty S, Pectol RW. Ciprofloxacin, Lomefloxacin, or Levofloxacin for chronic osteomyelitis. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:164-166.
18. Greenberg RN. Treatment of bone, joint and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2392-2397.
19. Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2002; 34:1412-1414.
20. Birmingfam MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. Clin Infect Dis 2003; 36:159-168.
21. Eliopoulos GM. Quinupristin-Dalfopristin and Linezolid: evidence and opinion. Clin Infect Dis 2003; 36:473-481.
22. Rehm SJ, Graham DR, Srinath L, Prokocimer P, Richard M-P, Talbot GH. Successful administration of quinupristin/dalfopristin in the outpatient setting. J Antimicrob Chemother 2001; 47:639-645.
23. Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. Drugs 2000; 59:1223-1232.
24. Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis. Infect Dis Clin Nor Am 1990; 4:433-439.
25. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 1996; 334:1642-1648.
26. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis. Clin Infect Dis 1995; 20:320-328.
27. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. Clin Infect Dis 2002; 34:1342-1350.
28. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. Clin Infect Dis 1999; 29:1440-1449.
29. Bayndir Y. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study. J Chemother 2003; 15:466-471.
30. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. J Clin Microbiol 1998; 36:2932-2939.
31. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. Clin Infect Dis 2003; 36:1157-1161.
32. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. Clin Infect Dis 1992; 14:1251-1253.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (3): 196-203 Ανασκόπηση

Φορείς τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των χρόνιων οστικών λοιμώξεων

Δ. ΠΛΑΧΟΥΡΑΣ[1], Κ. ΖΑΧΟΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2], Κ. ΚΑΝΕΛΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ[1], Ε. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ[1]

[1]Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ
[2]Α' Ορθοπαιδική Κλινική Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

Περίληψη

Οι φορείς τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών διακρίνονται σε μη βιοαποικοδομήσιμους και βιοαποικοδομήσιμους. Κύριος εκπρόσωπος της πρώτης κατηγορίας είναι τα σφαιρίδια πολυμεθυλμεθακρυλικού (PMMA) εμποτισμένα συνήθως με γενταμικίνη και διαθέσιμα στο εμπόριο δύο δεκαετίες. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν ο σπόγγος κολλαγόνου – γενταμικίνης, τα κεραμικά block απατίτη – γουλαστονίτη, τα block υδροξυαπατίτη, τα πολυμερή γαλακτικού / γλυκολικού και τα πολυγαλακτικά πολυμερή. Όλα αυτά τα συστήματα απελευθερώνουν αντιμικροβιακά σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τις ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες (MIC) έναντι των συχνότερων παθογόνων της χρόνιας οστεομυελίτιδας, χωρίς την είσοδο αντιμικροβιακού στη συστηματική κυκλοφορία και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Το βασικό μειονέκτημα των σφαιριδίων PMMA είναι η ανάγκη αφαίρεσής τους μετά την απελευθέρωση του αντιμικροβιακού, 4 εβδομάδες μετά την εμφύτευση. Τα βιοαποικοδομήσιμα συστήματα δεν απαιτούν χειρουργική αφαίρεση και ο σπόγγος κολλαγόνου – γενταμικίνης έχει χρησιμοποιηθεί για μία δεκαετία στις οστικές λοιμώξεις. Ανάμεσα στα υπόλοιπα συστήματα που βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο, πολλά υποσχόμενα είναι τα πολυγαλακτικά πολυμερή με κινολόνες, που χαρακτηρίζονται από μακρά διάρκεια απελευθέρωσης σε συγκεντρώσεις 100 έως 1000 φορές μεγαλύτερες από τις MIC των υπεύθυνων μικροοργανισμών. Τα αρχικά αποτελέσματα με αυτά τα συστήματα δείχνουν πως είναι πολύ αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση πειραματικής οστεομυελίτιδας από *Staphylococcus aureus*. Η εξέλιξη αυτών των συστημάτων θα αποδώσει νέα όπλα για την ίαση της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Λέξεις κλειδιά: Οστεομυελίτιδα, Αντιμικροβιακά φάρμακα, Απελευθέρωση φαρμάκων

Carrier systems for the local delivery of antimicrobials in the treatment of chronic bone infection

D. PLACHOURAS[1], K. ZAHOS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[2], K. KANELLAKOPOULOU[1], E. GIAMARELLOS-BOURBOULIS[1]

[1]4th Department of Internal Medicine,University of Athens
[2]1st Department of Orthopaedics, University of Athens Medical School, ATTIKON Hospital

Summary

Garrier systems for the local delivery of antimicrobials in bone infection are classified as nonbiodegradable and biodegradable. The major representative of the first category is polymethylmethacrylate (PMMA) beads impregnated usually with gentamycin, commercially available for over two decades. The second class includes collagen-gentamycin sponge, apatite-woolastonite ceramic blocks, hydroxy apatite blocks, lactate-glucolate polymers and polylactate polymers. All these systems release antimicrobials locally in concentrations that exceed the minimal inhibitory concentration (MIC) for most commonly isolated pathogens of chronic osteomyelitis without entering the systemic circulation or causing adverse effects. The main drawback of PMMA beads is the need for surgical removal after antimicrobial release, four weeks post implantation. Biodegradable systems do not need to be removed and the collagen-gentamycin sponge has been successfully used for a decade in bone infections. Among the carrier systems in experimental stage, the most promising are the polylactate polymers with quinolones. These are characterized by prolonged antimicrobial release at concentrations 100 to 1000 times over the MICs of the causative micro-organisms. Preliminary results with these carriers have shown them to be effective in the treatment of experimental osteomyelitis by *Staphylococcus aureus.* The development of these systems will enrich our armamentarium against chronic osteomyelitis.

Keywords: Osteomyelitis, Antibacterial agents, Drug delivery

Μελέτη	Αντιμικροβιακό	Διάρκεια απελευθέρωσης (ημέρες)	Μέγιστη απελευθέρωση (mg/l)	Ημέρα μέγιστης απελευθέρωσης
Nelson et al [10]	Τομπραμυκίνη	30	234-299	1
	Γενταμικίνη	30	125-355	1
Adams et al [11]	Κεφαζολίνη	28	250	1
	Σιπροφλοξασίνη	28	74,5	1
	Κλινδαμυκίνη	28	407	1
Kuercle et al [12]	Αμικασίνη	5	200	1
	Βανκομυκίνη	5	250	1
Mader et al [13]	Κλινδαμυκίνη	220	>250	1
	Τομπραμυκίνη	220	>250	1
	Βανκομυκίνη	12	>250	1

Πίν. 1. Χαρακτηριστικά της in vitro απελευθέρωσης διάφορων αντιμικροβιακών από τα σφαιρίδια πολυμεθυλμεθακρυλικού (PMMA).

Εισαγωγή

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας οστεομυελίτιδας είναι δυσχερής καθώς συχνά συνοδεύεται από οστική νέκρωση, διαταραχή της αιμάτωσης και λοίμωξη των μαλακών μορίων [1]. Οι συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών που επιτυγχάνονται στην εστία της λοίμωξης τόσο μετά από ενδοφλέβια όσο και μετά από του στόματος χορήγηση είναι χαμηλές με συχνά απογοητευτικά αποτελέσματα [2]. Η αντιμετώπιση της χρόνιας οστεομυελίτιδας περιλαμβάνει συνήθως το χειρουργικό καθαρισμό και τη μακροχρόνια χορήγηση αντιμικροβιακών. Με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης αυτών των ασθενών έχουν αναπτυχθεί συστήματα τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών.

Κριτήρια για την κατασκευή συστημάτων τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών

Τα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται στα συστήματα τοπικής αποδέσμευσης πρέπει να έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά [3]:

- Να είναι δραστικά έναντι των συχνότερων παθογόνων που προκαλούν χρόνια οστεομυελίτιδα
- Να απελευθερώνονται τοπικά σε συγκεντρώσεις πολύ μεγαλύτερες (συνήθως δεκαπλάσιες) από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC) του υπεύθυνου παθογόνου
- Να μην έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες
- Να μην εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία
- Να είναι σταθερά σε θερμοκρασία σώματος και υδατοδιαλυτά ώστε να επιτυγχάνεται η διάχυσή τους από το φορέα

Τα συχνότερα παθογόνα που εμπλέκονται στη χρόνια οστεομυελίτιδα είναι οι σταφυλόκοκκοι και τα gram-αρνητικά βακτήρια, ιδιαίτερα τα εντεροβακτηριακά όπως *Enterobacter* spp και η *Pseudomonas aeruginosa* [4,5]. Με βάση αυτά τα κριτήρια τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά στα συστήματα τοπικής αποδέσμευσης είναι οι αμινογλυκοσίδες και σε μικρότερο βαθμό διάφορες β-λακτάμες και οι κινολόνες. Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο υλικό φορέα τα συστήματα αυτά διακρίνονται σε μη βιοαποικοδομήσιμα και σε βιοαποικοδομήσιμα. Το κύριο μειονέκτημα των μη βιοαποικοδομήσιμων συστημάτων είναι η ανάγκη χειρουργικής αφαίρεσής τους μετά την απελευθέρωση των αντιμικροβιακών.

Η απελευθέρωση των αντιμικροβιακών εξαρτάται από το ρυθμό διάχυσης του φαρμάκου μέσω των πόρων του φορέα. Αντιμικροβιακά με μεγάλη διαλυτότητα, όπως οι β-λακτάμες παρουσιάζουν ρυθμό απελευθέρωσης ανάλογο της επιφάνειας του φορέα και της αρχικής συγκέντρωσης του αντιμικροβιακού. Αντίθετα η απελευθέρωση ουσιών με μικρή διαλυτότητα όπως οι κινολόνες, εξαρτάται από τη δομή του φορέα και τη διάχυση του αντιμικροβιακού εντός αυτού [6].

Μη βιοαποικοδομήσιμα συστήματα

Σφαιρίδια πολυμεθυλμεθακρυλικού τσιμέντου (polymethylmethacrylate – PMMA)

Η ιδέα της χρήσης σφαιριδίων PMMA για την τοπική αποδέσμευση αντιμικροβιακών πρωτοεμφανί-

Μελέτη	Ένδειξη	Αρ. ασθενών	Ασθενείς χωρίς λοίμωξη ή υποτροπή(%)	Μέση παρακολούθηση
Garvin et al [16]	Λοίμωξη πρόθεσης ισχίου	40	95	1 έτος+5 μήνες
Hanssen et al [17]	Λοίμωξη πρόθεσης ισχιου	183	84,2	7 έτη+9 μήνες
Whiteside [18]	Λοίμωξη πρόθεσης γόνατος	33	96,9	2 έτη
Raut et al [19]	Λοίμωξη πρόθεσης γόνατος	86	89,6	4 έτη+4 μήνες
Cho et al [20]	Χρονία οστεομυελίτιδα	31	87	3 έτη
Josefsson et al [21]	Προφύλαξη σε αρθροπλαστική ισχίου	1688	99,2	1-2 έτη
Izquierdo & Northmore-Ball [22]	Προφύλαξη σε αρθροπλαστική ισχίου	184	95,1	10-11 έτη

Πίν. 2. Συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών με σφαιρίδια πολυμεθυλμεθακρυλικού (PMMA) εμποτισμένα με αντιμικροβιακό.

σθηκε το 1970 από τους Buchholz και συν. [7], με την ενσωμάτωση αντιμικροβιακού σε οστικό τσιμέντο. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η γενταμικίνη και τέτοια συστήματα είναι διαθέσιμα στο εμπόριο από το 1977. Υπάρχουν σε δύο μορφές: ως οστικό τσιμέντο με ενσωματωμένο αντιμικροβιακό που χρησιμοποιείται στις αρθοπλαστικές και ως άλυσοι σφαιριδίων PMMA με αντιμικροβιακό για οστικές λοιμώξεις [8]. Η επιτυχία αυτών των συστημάτων αποδίδεται σε δύο παράγοντες: την απουσία πρόκλησης φλεγμονώδους αντίδρασης και την μεγάλη επιφάνεια των σφαιριδίων που επιτρέπει την ταχεία απελευθέρωση του αντιμικροβιακού.

Σε οστικό τσιμέντο έχουν χρησιμοποιηθεί η γενταμικίνη, η τομπραμυκίνη και η βανκομυκίνη. Είναι διαθέσιμα διάφορα προϊόντα με διαφορετικό ρυθμό απελευθέρωσης [9]. Τα σφαιρίδια διατίθενται έτοιμα στο εμπόριο σε αλυσίδες των 10 ή 30 και με διάμετρο 7 mm [10]. Είναι δυνατό να παρασκευασθούν και από το χειρουργό, σε αυτή την περίπτωση όμως ποικίλλουν σε μέγεθος και παρουσιάζουν ατελή ανάμιξη του αντιμικροβιακού με αποτέλεσμα μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Η επιλογή του χρησιμοποιούμενου αντιμικροβιακού βασίζεται στη σταθερότητά του σε υψηλές θερμοκρασίες. Οι αμινογλυκοσίδες είναι σταθερές και για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται ευρέως.

Συγκεντρωτικά στοιχεία για την *in vitro* απελευθέρωση των αντιμικροβιακών από το οστικό τσιμέντο PMMA φαίνονται στον Πίνακα 1 [10-13]. Τόσο οι αμινογλυκοσίδες όσο και οι κινολόνες απελευθερώνονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται την πρώτη ημέρα. Όσο μειώνεται το ιξώδες του ακρυλικού τσιμέντου, τόσο αυξάνεται το ποσό του απελευθερούμενου αντιμικροβιακού [14]. Ορός, φλεγμονώδες υγρό και αντιμικροβιακό συσσωρεύονται γύρω από τα σφαιρίδια. Τα χαρακτηριστικά της in vivo απελευθέρωσης της κεφαζολίνης, της σιπροφλοξασίνης και της κλινδαμυκίνης είναι παρόμοια με αυτά της in vitro απελευθέρωσης. Τα μέγιστα επίπεδα στο ορώδες υγρό επιτυγχάνονται την πρώτη ημέρα και η συνολική διάρκεια απελευθέρωσης είναι 28 ημέρες [11]. Η τομπραμυκίνη και η βανκομυκίνη παρουσιάζουν επίσης μέγιστα επίπεδα την πρώτη ημέρα [15], αλλά η συνολική περίοδος απελευθέρωσης είναι μία εβδομάδα. Η συγκέντρωση της γενταμικίνης γύρω από το εμφύτευμα είναι υψηλή σε απόσταση 2 έως 3 cm, ενώ παραμένει πολύ χαμηλή στον ορό και τους ιστούς, μειώνοντας τις πιθανότητες τοξικότητας.

Για την επαρκή εξουδετέρωση των μικροοργανισμών τα σφαιρίδια δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σύστημα έκπλυσης και η υγρασία πρέ-

Μελέτη	Σύστημα	Χαρακτ/κά	Αντιμικροβιακό	Διάρκεια απελευθέρωσης (ημέρες)	Μέγιστη απελευθέρωση (mg/L)	Ημέρα μέγιστης απελευθέρωσης
Wachol- Drewek et al [25]	Σπόγγος κολλαγόνου		Γενταμικίνη	4	613,7	1
			Βανκομυκίνη	2	2521	1
Garvin et al [26]	Συμπολυμερές πολυγαλακτικού/ πολυγλυκολικού		Κλινδαμυκίνη	38-50[α]	>300	10-14[α]
			Τομπραμυκίνη	36-75[α]	>300	25-35[α]
			Βανκομυκίνη	38-51[α]	>300	1-10[α]
Tsourvakas et al [29]	Ινική		Σιπροφλοξασίνη	60	49,9	1
Kanellakopoulou et al [28]	Πολυγαλακτικό	2kD[β]	Σιπροφλοξασίνη	51	1500	16
			Πεφλοξασίνη	56	822	13-20
		26 kD[β]	Σιπροφλοξασίνη	97	661	46-51
			Πεφλοξασίνη	102	1448	41-47
		100 kD[β]	Σιπροφλοξασίνη	350	1760	1-2
			Πεφλοξασίνη	295	2164	1-2
Dounis et al [27]	Πολυγαλακτικό	2 kD[β]	Φλεροξασίνη	56	1500	17
Schierholz et al [33]	Πολυουρεθάνες		Σιπροφλοξασίνη	5	100	1
Kawanabe et al [31]	Κεραμικό απατίτη/ γουλαστονίτη	Πορώδες 20-30%	Ισεπαμυκίνη	42	5000	2
			Κεφμεταζόλη	8	1000	2
		Πορώδες 70%	Ισεπαμυκίνη	42	10000	2
			Κεφμεταζόλη	8	50000	2

[α] ανάλογα με το λόγο πολυγαλακτικό προς πολυγλυκονικό

[β] μοριακό βάρος του πολυμερούς

Πίν. 3. Σύγκριση των in vitro χαρακτηριστικών των συστημάτων τοπικής αποδέσμευσης αντιμικροβιακών.

πει να αποφεύγεται με τη χρησιμοποίηση τεχνητού δέρματος. Με αυτά τα μέτρα το ποσό της γενταμικίνης που απελευθερώνεται από τα σφαιρίδια δεν ξεπερνά το 25% της ολικής ποσότητας που έχει εγκλωβισθεί [3]. Στη χρόνια οστεομυελίτιδα η επούλωση του τραύματος αναμένεται εντός 5 ημερών, αλλά τα σφαιρίδια PMMA είναι δυνατό να παραμείνουν έως και 4 εβδομάδες, μετά τις οποίες είναι απαραί-

τητη η χειρουργική αφαίρεσή τους και η αναπλήρωση του οστικού ελλείμματος. Αυτό αποτελεί μειονέκτημα των σφαιριδίων αν και σε μερικούς ασθενείς μικρές αλυσίδες σφαιριδίων είναι δυνατό να αφαιρεθούν και εκτός χειρουργίου με μία μικρή τομή.

Οστικό τσιμέντο εμποτισμένο με αντιμικροβιακά χρησιμοποιείται είτε σε λοίμωξη προσθετικών αρθρώσεων ή ως προφύλαξη σε αρθροπλαστική ισχίου. Αποτελέσματα των κλινικών μελετών φαίνονται στον πίνακα 2 [16-22]. Στις περιπτώσεις λοίμωξης προσθετικών αρθρώσεων χρησιμοποιούνται με σκοπό να αντικατασταθεί η άρθρωση σε ένα στάδιο χωρίς να χρειασθούν δύο επεμβάσεις με ενδιάμεση χορήγηση συστηματικής αντιμικροβιακής αγωγής, όπως απαιτείται συνήθως. Μία μελέτη που περιέλαβε 10905 ασθενείς με ολική αρθροπλαστική ισχίου κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά διατήρησης της άρθρωσης μετά 2 έτη στους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε οστικό τσιμέντο με γενταμικίνη σε συνδυασμό με συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν είτε συστηματική ή τοπική προφύλαξη [23].

Βιοαποικοδομήσιμα συστήματα

Σπόγγος κολλαγόνου-γενταμικίνης

Ο σπόγγος κολλαγόνου – γενταμικίνης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χρονίων οστικών λοιμώξεων [24]. Παράγεται από αποστειρωμένο βόειο τένοντα ο οποίος έχει εμποτισθεί με γενταμικίνη. Η αποστείρωση πραγματοποιείται είτε με αιθυλενοξείδιο ή με ακτινοβολία γ. Η αποστείρωση με αιθυλενοξείδιο σχετίζεται με καλύτερες τοπικές συγκεντρώσεις γενταμικίνης, ενώ η αποστείρωση με ακτινοβολία γ διευκολύνει την αποδόμηση του σπόγγου. Γενικά η γενταμικίνη απελευθερώνεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με τα σφαιρίδια PMMA, που φθάνουν τα 108,7 μg/g ιστού στον μυελό και 13,2 μg/g ιστού στο φλοιό. Η απελευθέρωση της γενταμικίνης πραγματοποιείται με τη διάχυσή της κατά την τοποθέτηση του σπόγγου και κυρίως κατά την αποδόμηση του κολλαγόνου από τα μακροφάγα. Η αποδόμηση είναι πλήρης συνήθως σε 8 εβδομάδες [24], αν και πρόσφατες in vitro μελέτες δείχνουν πως είναι δυνατό η απελευθέρωση να ολοκληρώνεται και μόνο εντός τεσσάρων ημερών [25].

Πολυμερή γαλακτικού οξέος

Τα πολυμερή του γαλακτικού οξέος αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο νέο φορέα αντιμικροβιακών. Τα κύρια πλεονεκτήματά τους είναι η βιοαποικοδομησιμότητά τους και η καλή φαρμακοκινητική των αντιμικροβιακών. Υπάρχουν δύο μορφές: σύμπλοκα σφαιρίδια πολυγαλακτικού / πολυγλυκολικού [26] και πολυμερισμένα διγαλακτίδια διαφόρων μοριακών βαρών [27].

Τα σύμπλοκα πολυμερή πολυγαλακτικού / πολυγλυκολικού αποικοδομούνται στο pH των ιστών. Παρασκευάζονται σε αναλογίες είτε 90:10 ή 50:50. In vitro μελέτες έχουν καταδείξει πως η μορφή 90:10 παρουσιάζει καλύτερη σταθερότητα, βραδεία αποδόμηση και καλύτερες συγκεντρώσεις κλινδαμυκίνης, τομπραμυκίνης και βανκομυκίνης [14]. Σε πειραματική οστεομυελίτιδα σε σκύλους, πολυμερή 50:50 είχαν παρόμοια αποτελέσματα με σφαιρίδια PMMA, αλλά καλύτερα αποτελέσματα από τη συστηματική χορήγηση γενταμικίνης [26]. Η ομάδα μας ήταν από τις πρώτες που μελέτησαν τη χρήση πολυμερών του γαλακτικού διαφόρων μοριακών βαρών για τη χορήγηση κινολονών [27,28]. Οι κινολόνες αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη χρόνια οστεομυελίτιδα εξαιτίας της καλής φαρμακοκινητικής τους σε εστίες λοίμωξης με ανεπαρκή αιμάτωση, της αντιμικροβιακής δράσης τους έναντι των παθογόνων που εμπλέκονται στη χρόνια οστεομυελίτιδα, της διάθεσής τους σε μορφές για χορήγηση τόσο από το στόμα όσο και παρεντερικά και της απουσίας σοβαρών παρενεργειών. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί 3 πολυμερή με μοριακά βάρη 2, 26 και 100 kDa. Το πρώτο παράγεται από τον άμεσο πολυμερισμό L-γαλακτικού και τα άλλα δύο από τον πολυμερισμό κρυσταλλικού D,L-γαλακτικού με καταλύτη $Sn(Oct)_2$. Η σιπροφλοξασίνη, η πεφλοξασίνη και η φλεροξασίνη έχουν χρησιμοποιηθεί με το πολυμερές γαλακτικού σε συγκεντρώσεις 10%. Τα χαρακτηριστικά της in vitro απελευθέρωσης των αντιμικροβιακών από αυτά τα συστήματα φαίνονται στον πίνακα 3. Αν και είναι δύσκολη η σύγκριση της in vitro αποτελεσματικότητας αυτών των συστημάτων με τα σφαιρίδια PMMA, τα στοιχεία των πινάκων 2 και 4 υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα πολυμερή του γαλακτικού σχετίζονται με βραδύτερη και μακράς διάρκειας απελευθέρωση των αντιμικροβιακών σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από ότι όλα τα υπόλοιπα συστήματα. Οι κινολόνες απελευθερώνονται σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν 100 έως 1000 φορές την MIC για τα κοινά παθογόνα της χρόνιας οστεομυελίτιδας και οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρούνται την $20^η$, $50^η$ και $1^η$ ημέρα για τα πολυμερή χαμηλού, μέσου και υψηλού μοριακού βάρους αντίστοιχα.

Η σημασία αυτών των in vitro δεδομένων επιβεβαιώθηκε σε μοντέλα πειραματικής οστεομυελίτιδας σε ζωικά πρότυπα [29,30]. Τα πολυμερή του γαλακτικού επιτυγχάνουν παρατεταμένη in vivo απελευθέρωση κινολονών σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με τα άλλα συστήματα. Η σημαντικότερη παρατήρηση είναι ότι όλα τα υπόλοιπα συστήματα εκτός από το κεραμικό τσιμέντο απατίτη – γουλαστονίτη, παρουσιάζουν μέγιστη απελευθέρωση τις πρώ-

Μελέτη	Σύστημα	Αντιμικροβιακό	Ζωικό μοντέλο	Διάρκεια απελευθέρωσης (ημέρες)	Μέγιστη απελευθέρωση (μg/g οστικού φλοιού)	Ημέρα μέγιστης απελευθέρωσης	Συγκέντρωση στον ορό κατά τη μέγιστη απελευθέρωση (mg/L)
Stemberger et al [24]	Σπόγγος κολλαγόνου	Γενταμικίνη	Κόνικλος	56	13,2	NA	
Itokazu et al [32]	Υδροξυαπατίτης	Αρβεκασίνη	Επίμυς	NA	NA	1,4	
Tsourvakas et al [29]	Ινική	Σιπροφλοξασίνη	Κόνικλος	15	32,5	0,8	
Kanellakopoulou et al [28]	Γαλακτικό πολυμερές	Πεφλοξασίνη	Κόνικλος	33	125,3	0,0	
NA δεν πραγματοποιήθηκε μέτρηση							

Πίν. 4. Συγκριτική απελευθέρωση in vivo διαφόρων αντιμικροβιακών από βιοαποικοδομήσιμα συστήματα τοπικής αποδέσμευσης.

τες ημέρες μετά την τοποθέτηση. Τα πολυγαλακτικά πολυμερή παρουσιάζουν μέγιστες συγκεντρώσεις 15 ημέρες μετά την τοποθέτησή τους , γεγονός που ίσως είναι κρίσιμης σημασίας για τη θεραπεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας. Σε in vitro μελέτη πειραματικής οστεομυελίτιδας από MRSA σε κονίκλους με τη χρήση πολυμερούς του γαλακτικού εμποτισμένου με πεφλοξασίνη παρατηρήθηκε μείωση του βακτηριακού φορτίου από την 9η ημέρα μετά την εμφύτευση, ενώ πολύ χαμηλό ενοφθάλμισμα διαπιστώθηκε και την 33η ημέρα μετά την τοποθέτηση, μετά την οποία δεν παρατηρήθηκε καμμία υποτροπή, επιβεβαιώνοντας την επάρκεια του συστήματος για την εκρίζωση της πειραματικής οστικής λοίμωξης [30]. Αν και ο MRSA είναι συνήθως ανθεκτικός στις φθοριοκινολόνες, η χρήση αυτών των πολυμερών καταργεί αυτό τον περιορισμό αφού οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται είναι πολύ υψηλότερες των MIC_{90} του MRSA [31].

Διάφορα

Άλλα συστήματα που έχουν δοκιμασθεί για την τοπική αποδέσμευση αντιμικροβιακών είναι τα κεραμικά τεμάχια (blocks) απατίτη – γουλαστονίτη [32], τα blocks υδροξυαπατίτη [32,33] και οι βιοϊατρικές πολυουρεθάνες [34] των οποίων τα χαρακτηριστικά απελευθέρωσης in vitro και in vivo φαίνονται στους πίνακες 3 και 4. Τα κεραμικά block απατίτη – γουλαστονίτη έχουν χρησιμοποιηθεί σε μία πιλοτική μελέτη για τη θεραπεία 5 ασθενών με λοίμωξη προσθετικής άρθρωσης με πολύ καλά αποτελέσματα 2 έτη μετά την τοποθέτηση [32]. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με υδροξυαπατίτη εμποτισμένο με αρβεκασίνη σε οστεομυελίτιδα από *S. aureus* [33]. Για τις πολυουρεθάνες υπάρχουν μόνο in vitro δεδομένα. Έχουν χρησιμοποιηθεί ως φορείς φλουκλοξακιλλίνης, φωσφομυκίνης, σιπροφλοξασίνης και γενταμικίνης [34].

Ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί και με τη χρήση οστικών αυτομοσχευμάτων εμποτισμένων με αντιμικροβιακό. Οστικό τεμάχιο λαμβάνεται από τη λαγόνια ακρολοφία, αναμειγνύεται με πιπερακιλλίνη ή/και βανκομυκίνη και τοποθετείται στη θέση της λοίμωξης εντός του οστικού ελλείμματος [35].

Συμπεράσματα

Τα σφαιρίδια PMMA χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 10 έτη στην κλινική πράξη και έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους σε συνδυασμό με τη συστηματική χορήγηση αντιμικροβιακών τόσο για τη θεραπεία χρόνιας οστεομυελίτιδας όσο και για την προφύλαξη κατά τις ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Ο σπόγγος κολλαγόνου – γενταμικίνης έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτεί αφαίρεση σε δεύτερο στάδιο. Τα πολυμερή του γαλακτικού οξέος αποτελούν νεότερα συστήματα που επιτυγχάνουν πολύ υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις in vitro και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε πειραματική οστεομυελίτιδα. Η προσεκτική αξιολόγησή τους και σε κλινικές μελέτες και η μελέτη τους με τις νεότερες κινολόνες είναι απαραίτητες για την εξέλιξή τους.

Correspondence
K. Kanellakopoulou
4th Department of Internal Medicine
Attikon University Hospital
1 Rimini str.
124 64 Chaidari, Greece
E-mail: giamarel@internet.gr

Αλληλογραφία:
Κ. Κανελλακοπούλου
Δ' Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικόν
Ρίμινι 1
124 64 Χαϊδάρι
E-mail: giamarel@internet.gr

Βιβλιογραφία

1. Mader KT, Landon GC, Calhoun J. Antimicrobial treatment of osteomyelitis. Clin Orthop 1993; 295:87-95.
2. Walenkamp GHIM. Chronic osteomyelitis. How I do it. Acta Orthop Scand 1997; 68:497-506.
3. Rushton N. Applications of local antibiotic therapy. Eur J Surg 1997; Suppl 578:27-30.
4. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. Clin Infect Dis 1997; 25:1327-1333.
5. Galanakis N, Giamarellou H, Moussas T, et al. Chronic osteomyelitis caused by multi-resistant gram-negative bacteria: evaluation of treatment with newer quinolones after prolonged follow-up. J Antimicrob Chemother 1997; 39:241-246.
6. Allababidi S, Shah JC. Kinetics and mechanism of release from glyceryl monostearate-based implants: evaluation of release in a gel simulating in vivo implantation. J Pharm Sci 1998; 87:738-744.
7. Bucholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic loaded acrylic cement: current concepts. Clin Orthop 1984; 190:96.
8. Henry SL, Galloway KP. Local antibacterial therapy for the management of orthopaedic infections. Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1995; 29:36-45.
9. Greene N, Holtom PD, Warren CA, et al. In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from simplex and palaces. Am J Orthop 1998;27:201-205.
10. Nelson CL, Griffin FM, Harrison BH, et al. In vitro elution characteristics of commercially and noncommercially prepared antibiotic PMMA beads. Clin Orthop 1992; 284:303-309.
11. Adams K, Couch L, Cierny G, et al. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. Clin Orthop 1992; 278:244-252.
12. Kuercle DK, Landon GC, Musher DM, et al. Elution of vancomycin, daptomycin and amikacin from acrylic bone cement. Clin Orthop 1991;264:302-308.
13. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymehylmethacrylate beads. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:415-418.
14. Bunetel L, Segui A, Cormier M, et al. Comparative study of gentamicin release from normal and low viscosity acrylic bone cement. Clin Pharmacokinet 1990; 19:333-340.
15. Brien WW, Salvati EA, Klein R, et al. Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthroplasty. An in vivo comparison of the elution properties of tobramycin and vancomycin. Clin Orthop 1993; 296:242-248.
16. Garvin KL, Evans BG, Salvati EA, et al. Palacos gentamicin for the treatment of deep periprosthetic hip infections. Clin Orthop 1994; 298:97-105.
17. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. Treatment of the infected total knee arthoplasty with insertion of another prosthesis. Clin Orthop 1994; 309:44-55.
18. Whiteside LA. Treatment of the infected total knee arthroplasty. Clin Orthop 1994; 299:169-172.
19. Raut VV, Siney PD, Wroblewski BM. One-stage revision of total hip arthroplasy for deep infection. Long-term follow-up. Clin Orthop 1995; 321:202-207.
20. Cho SH, Song HR, Koo KH, et al. Antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis. Bull Hosp Dt Dis 1997; 56:140-144.
21. Josefsson G, Gudmundsson G, Kolmert L, et al. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. Clin Orthop 1990; 253:173-178.
22. Izquierdo RJ, Northmore-Ball MD. Long-term results of revision hip arthroplasty. Survival analysis with special reference to the femoral component. J Bone Joint Surg 1994; 76:34-39.
23. Espegaug, Engeseater LB, Vollset SE, et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. J Bone Joint Surg 1997; 79:590-595.
24. Stemberger A, Grimm H, Bader F, et al. Local

treatment of bone and soft tissue infections with the collagen-gentamicin sponge. Eur J Surg 1997; Suppl 578:31-35.
25. Wachol-Drewek Z, Pfeiffer M, Scholl E. Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamicin. Biomaterials 1996; 17:1733-1738.
26. Garvin KL, Miyano JA, Robinson D, et al. Polylactide/polyglycolide antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. J Bone Joint Surg 1994; 76A:1500-1506.
27. Dounis E, Korakis T, Anastassiadis A, et al. Sustained release of fleroxacin in vitro from lactic acid polymer. Bull Hosp Jt Dis 1996; 55:16-19.
28. Kanellakopoulou K, Kolia M, Anastassiadis A, et al. Lactic acid polymers as biodegradable carriers of fluoroquinolones: an in vitro study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:714-716.
29. Tsourvakas S, Hatzigrigoris P, Tsibinos A, et al . Pharmacokinetic study of fibrin clot-ciprofloxacin complex: an in vitro and in vivo experimental investigation. Arch Orthop Trauma Surg 1995; 114:295-297.
30. Kanellakopoulou K, Galanakis N, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a biodegradable system of lactic acid polymer releasing pefloxacin. J Antimicrob Chemother 2000; 46:311-314.
31. Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. Drugs 2000; 59:1223-1232.
32. Kawanabe K, Okada Y, Matsusue Y, et al. Treatment of osteomyelitis with antibiotic-soaked porous glass ceramic. J Bone Joint Surg Br. 1998; 80:527-530.
33. Itokazu M, Ohno T, Tanemori T, et al. Antibiotic-loaded hydroxyapatite blocks in the treatment of experimental osteomyelitis in rats. J Med Microbiol 1997; 46:779-783.
34. Schierholz JM, Steinhauser H, Rump AFE, et al. Controlled release of antibiotics from biomedical polyurethanes: morphological and structural features. Biomaterials 1997; 18:839-844.
35. Chan YS, Ueng SWN, Wang CJ, et al. Management of small infected tibial defects with antibiotic-impregnated autogenic cancellous bone grafting. J Trauma 1998; 45:758-764.

ΟΣΤΟΥΝ (2004) 15 (3): 204-211 Ανασκόπηση

Παθοφυσιολογία, διάγνωση και θεραπεία της σηπτικής αρθρίτιδας

Χ.Κ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Μ. ΜΑΧΑΙΡΑ[2], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ[3], Γ. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΕΟΥΣ[1], Ε. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ[4], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]

[1]Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ και ΚΑΤ
[2]Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΓΛΑΪΑ ΚΥΡΙΑΚΟΥ
[3]Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο ΘΡΙΑΣΙΟΝ
[4]Δ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

Περίληψη

Η σηπτική αρθρίτιδα ή βακτηριακή, πυώδης ή λοιμώδης αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του αρθρικού υμένα συνοδευόμενη από πυώδες εξίδρωμα μέσα στον ινώδη θύλακο της άρθρωσης, συνήθως οφειλόμενη σε βακτηριακή λοίμωξη. Διακρίνεται σε γονοκοκκική και μη γονοκοκκική αρθρίτιδα με αντίστοιχη κλινική εικόνα και θεραπεία. Η σηπτική αρθρίτιδα εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με ανοσολογικές διαταραχές και προσθετικές αρθρώσεις, ενώ οι αρθρώσεις που προσβάλλονται περισσότερο είναι το γόνατο και το ισχίο. Οι περισσότερες περιπτώσεις σηπτικής αρθρίτιδας προκαλούνται από το χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και τους στρεπτοκόκκους. Η μόλυνση μπορεί να είναι αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς, συνέπεια τραυματισμού, λοίμωξης μαλακών μορίων ή οστεομυελίτιδας παρακείμενης στον αρθρικό υμένα. Τυπικά, ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό, η άρθρωση είναι ζεστή, ερυθρή, επώδυνη και διογκωμένη με σαφώς περιορισμένο εύρος κινήσεων. Η διάγνωση τίθεται με βάση την κλινική εικόνα, συγκεκριμένο εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο, ενώ καθοριστική είναι η παρακέντηση και η εξέταση του αρθρικού υγρού. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από την οξεία και χρόνια μονοαρθρίτιδα και την πολυαρθρίτιδα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την συντηρητική και χειρουργική θεραπεία. Η πρώιμη εκκένωση της σηπτικής άρθρωσης και η έγκαιρη χορήγηση ενδοφλεβίως αντιβιοτικών είναι καθοριστικής σημασίας. Ωστόσο, αν δεν επιτευχθεί άμεση βελτίωση, εκκένωση και πλύσεις της άρθρωσης, είτε αρθροσκοπικά είτε μέσω αρθροτομής, έχουν σαφή ένδειξη. Μείζονες επιπλοκές της σηπτικής αρθρίτιδας περιλαμβάνουν προοδευτική και μη αναστρέψιμη εκφυλιστική νόσο της άρθρωσης, τραυματισμό / βλάβη των μαλακών μορίων, οστεομυελίτιδα, ινώδη και οστική αγκύλωση, σηψαιμία και θάνατο. Παρά την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπευτική αγωγή της σηπτικής αρθρίτιδας, η πρόγνωση παραμένει πτωχή.

Λέξεις κλειδιά: Σηπτική αρθρίτιδα, Βακτηριακή αρθρίτιδα, Πυώδης αρθρίτιδα, Λοιμώδης αρθρίτιδα

Pathophysiology, diagnosis and treatment of septic arthritis

CH.K. KYRIAKOPOULOS[1], M. MACHAIRA[2], A.F. MAVROGENIS[1], O.D. SAVVIDOU[3], G. THEMISTOKLEOUS[1], E. GIAMARELLOS - BOURBOULIS[4], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]

[1]First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, ATTIKON and KAT Hospital
[2]Second Department of Paediatrics, Athens University Medical School, AGLAIA KYRIAKOU Hospital
[3]Orthopaedic Department, THRIASION Hospital
[4]Fourth Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, ATTIKON Hospital

Summary

Septic arthritis, otherwise known as bacterial, purulent or infectious arthritis, is an inflammation of a synovial membrane with purulent effusion into the joint capsule, usually due to bacterial infection. It is usually divided into gonococcal and nongonococcal arthritis, as clinical and treatment regimens differ. Septic arthritis is more common in patients with immunologic disorders and joint prosthesis and the joints usually affected are the knee and hip joints. Staphylococcus aureus and streptococci cause most cases of septic arthritis. Bacteria may enter the joint directly with trauma. Infection may spread hematogenously, from osteomyelitis that is adjacent to the capsule or from soft tissue infections. Typically the patient presents with fever and a hot, red, painful, distended joint with a markedly decreased range of motion. Diagnosis is based on clinical findings, specific lab and imaging studies as well as drainage and study of the synovial fluid, which is of great importance. Septic arthritis must be distinguished from acute and chronic monoarthritis and polyarthritis. The management of septic arthritis consists of medical and surgical therapy. In addition to drainage of the septic joint, rapid administration of IV antibiotics is paramount. If rapid improvement is not achieved, open drainage and lavage, arthroscopically or via arthrotomy, is strongly

recommended. Major complications of septic arthritis include degenerative joint disease, soft tissue injury, osteomyelitis, fibrous plus bony ankylosis, sepsis and death. Despite proper and prompt treatment of septic arthritis, prognosis remains poor.

Keywords: Septic arthritis, Bacterial arthritis, Purulent arthritis, Infectious arthritis

Εισαγωγή

Η σηπτική αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του αρθρικού υμένα συνοδευόμενη από πυώδες εξίδρωμα μέσα στον ινώδη θύλακο της άρθρωσης, συνήθως οφειλόμενη σε βακτηριακή λοίμωξη. Η νόσος αναφέρεται στη βιβλιογραφία και ως βακτηριακή, πυώδης ή λοιμώδης αρθρίτιδα [1].

Η οξεία σηπτική αρθρίτιδα είναι σχετικά σπάνια, αλλά σημαντική νόσος κατά την οποία τυπικά προσβάλλεται μία άρθρωση. Η κατανομή ηλικιών των ασθενών που προσβάλλονται είναι αρκετά ευρεία και ποικίλλει από τη νεογνική περίοδο μέχρι την προχωρημένη ηλικία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση συνίσταται σε συνδυασμένη φαρμακευτική και χειρουργική προσέγγιση. Η σηπτική αρθρίτιδα συχνά χωρίζεται σε γονοκοκκική και μη γονοκοκκική αφού η κλινική εικόνα αλλά και η θεραπεία σ'αυτές τις δυο καταγορίες διαφέρουν [2]. Στους ενήλικες η σηπτική αρθρίτιδα προσβάλλει συνήθως το γόνατο. Στα παιδιά η προσβολή της άρθρωσης του ισχίου προεξάρχει [1].

Παρά την πρόοδο στις διαγνωστικές μεθόδους, τα ισχυρά χημειοθεραπευτικά φάρμακα και την πρώιμη παροχέτευση της άρθρωσης, σημαντική καταστροφή αυτής συμβαίνει πολύ συχνά [3].

Συχνότητα

Απ' όλες τις μορφές αρθρίτιδας η σηπτική είναι η πιο επιθετική λόγω της ραγδαίας εκφύλισης της άρθρωσης. Η συχνότητα της σηπτικής αρθρίτιδας είναι 2-10 περιπτώσεις ανά 100.000 στο γενικό πληθυσμό.

Σε ασθενείς με ανοσολογικές διαταραχές (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) η επίπτωση είναι περίπου 30-70 περιπτώσεις ανά 100.000. Η συχνότητα της νόσου σε ασθενείς με προσθετικές αρθρώσεις είναι αντίστοιχη αυτής των ασθενών με ανοσολογικές διαταραχές.

Στη γονοκοκκική αρθρίτιδα, οι γυναίκες είναι τρεις φορές πιθανότερο να αναπτύξουν νόσο σε σχέση με τους άνδρες.

Η άρθρωση του γόνατος προσβάλλεται στο 40-50% των περιπτώσεων, ενώ η άρθρωση του ισχίου στο 20-25%. Ωστόσο σε βρέφη και παιδιά μικρής ηλικίας, η συμμετοχή της άρθρωσης του ισχίου είναι η πιο συνήθης. Η ποδοκνημική, η άρθρωση του ώμου και του αγκώνα προσβάλλονται στο υπόλοιπο 10-15% των περιπτώσεων. Τέλος, σηπτική αρθρίτιδα στον καρπό παρατηρείται στο 10% των περιπτώσεων.

Αιτιολογία

Οι περισσότερες περιπτώσεις σηπτικής αρθρίτιδας προκαλούνται από St. aureus και στρεπτοκόκκους. Σε όλες τις ηλικίες 80% των περιπτώσεων προκαλούνται από Gram (+) αερόβια μικρόβια (60% St. aureus, 15% β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι, 5% πνευμονιόκοκκοι) και περίπου 20% των περιπτώσεων προκαλούνται από Gram (–) αναερόβιους μικροοργανισμούς.

Στα νεογνά και βρέφη μικρότερα των 6 μηνών, ο St. aureus και τα Gram (-) αναερόβια μικρόβια είναι υπεύθυνα για την πλειοψηφία των αρθρίτιδων. Η επίπτωση της νόσου από αιμόφιλο της γρίπης έχει σημαντικά περιοριστεί λόγω της ευρείας χρήσης του εμβολιασμού.

Σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών, ο St. aureus και σε μικρότερο βαθμό ο H. influenzae είναι οι κυριότεροι μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για τις σηπτικές αρθρίτιδες. Σε ασθενείς μεγαλύτερους των δύο ετών, ο St. aureus αποτελεί το συχνότερο λοιμογόνο παράγοντα. Μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, κατά τη διάρκεια της εφηβείας, η διαγνωστική σκέψη πρέπει να περιλαμβάνει και το γονόκοκκο [4,5,6].

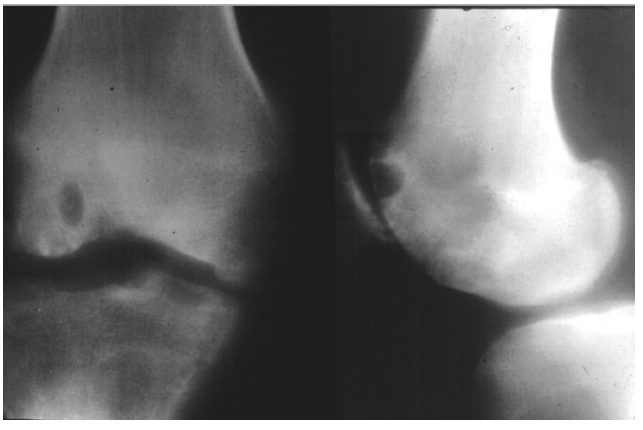
Παθοφυσιολογία

Υπάρχουν ποικίλοι τρόποι επινέμεσης της άρθρωσης από λοιμογόνους παράγοντες. Βακτήρια μπορεί να εισέλθουν στην άρθρωση ως συνέπεια τραυματισμού. Επιπρόσθετα, η μόλυνση μπορεί να είναι αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς όπως π.χ. μετά ενδοφλέβια χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών. Επίσης, μόλυνση της άρθρωσης μπορεί να προκύψει από εστία οστεομυελίτιδας παρακείμενης στον αρθρικό υμένα. Τέλος, η σηπτική αρθρίτιδα μπορεί να είναι συνέπεια λοίμωξης μαλακών μορίων όπως π.χ. κυτταρίτιδας, αποστήματος, θυλακίτιδας, τενοντοθηκίτιδας κ.λ.π.

Όπως σε κάθε άλλη λοίμωξη, η βαρύτητα της σηπτικής αρθρίτιδας και η αντίστοιχη κλινική εξέλιξη είναι ανάλογη με τον αριθμό και την τοξικότητα των μικροβίων και αντιστρόφως ανάλογη της αμυντικής ικανότητας του οργανισμού-ξενιστή.

Στη σηπτική αρθρίτιδα το φλεγμονώδες εξίδρωμα αναμιγνύεται με το αρθρικό υγρό, του οποίου η παραγωγή αυξάνεται και η σύσταση αλλοιώνεται. Οι παραπάνω διαταραχές καθώς και η αυξημένη συγκέντρωση λυτικών ενζύμων μέσα στο αρθρικό υγρό έχουν ως αποτέλεσμα τη διάβρωση και νέκρωση του αρθρικού υμένα και την καταστροφή του αρθρικού

Εικ. 1. Προσθιοπίσθια και πλάγια ακτινογραφία δεξιού γόνατος με σηπτική αρθρίτιδα και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου.



Εικ. 2. Προχωρημένη σηπτική αρθρίτιδα γόνατος με συνοδό οστεομυελίτιδα των μηριαίων και κνημιαίων κονδύλων.

χόνδρου. Η εκφύλιση αυτή μπορεί να είναι ραγδαία με αποτέλεσμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμα και σε 24 ώρες εστίες νέκρωσης να επεκτείνονται προς το υποδόριο οστό. Επίσης, η μεγάλη αρθρική πίεση είναι δυνατόν να προκαλέσει διάβρωση του αρθρικού θυλάκου και επέκταση των βλαβών στα σύστοιχα μαλακά μόρια με συνέπεια τη δημιουργία εξωαρθρικών συλλογών πύου ή συριγγίων.

Με την αποδρομή της οξείας φλεγμονής αρχίζει η απορρόφηση των εξιδρωματικών στοιχείων και η ανάπτυξη του συνδετικού ιστού με απώτερη συνέπεια την αγκύλωση της άρθρωσης.

Κλινική εικόνα

Η σηπτική αρθρίτιδα παρουσιάζει διαγνωστικές δυσκολίες, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια. Ωστόσο, μετά την εμφάνιση διαπύησης και κλυδάζουσας διόγκωσης της άρθρωσης, η διάγνωση είναι εύκολη. Τυπικά, ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό, η άρθρωση είναι ζεστή, ερυθρή, επώδυνη και διογκωμένη με σαφώς περιορισμένο εύρος κινήσεων. Ο περιορισμός αυτός εμφανίζεται τόσο σε ενεργητικές όσο και σε παθητικές κινήσεις.

Σε νέους, σεξουαλικά ενεργούς ασθενείς, με πυρετό, τενοντοελντρίτιδα, μεταναστευτική πολυαρθραλγία και δερματίτιδα, τίθεται υποψία γονοκοκκικής λοίμωξης. Το εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή διάσπαρτων βλατίδων στον κορμό και στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων, οι οποίες σταδιακά μπορεί να μεταπέσουν σε αιμορραγικές φλύκταινες. Οι γυναίκες είναι πιθανότερο να εμφανίσουν γονοκοκκική αρθρίτιδα από τους άνδρες.

Σε ασθενείς με ιστορικό χρήσεως ενδοφλέβιων ουσιών η διαγνωστική σκέψη πρέπει να προσανατολίζεται και σε λοίμωξη από ψευδομονάδα.

Σε βρέφη και παιδιά η διάγνωση μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Τα νεογνά και τα βρέφη συχνά έχουν πολύ ήπια σημειολογία φλεγμονής. Συμπτώματα όπως πυρετός, μειωμένη όρεξη και ευερεθιστότητα χωρίς εμφανή συμμετοχή κάποιας άρθρωσης συχνά προσανατολίζουν σε λανθασμένη διάγνωση. Πέρα από τα εμφανή ανοικτά κατάγματα, την παρουσία ξένου σώματος και τραύματος, η διερεύνηση απομακρυσμένων εστιών μόλυνσης είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η κλινική εικόνα σηπτικής αρθρίτιδας στα μεγαλύτερα παιδιά είναι αντίστοιχη αυτής των ενηλίκων. Το παιδί συχνά δεν ανέχεται την ψηλάφηση της άρθρωσης. Επιπρόσθετα συνοδά συμπτώματα είναι η ναυτία, έμετοι, κεφαλαλγία, φαρυγγαλγία και κοιλιακό άλγος. Οι φλεγμονές του ωτός είναι η πιο συχνή εστία διασποράς μικροβίων με συνέπεια τη σηπτική αρθρίτιδα στα παιδιά [3,7,8].

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει:

• **Γενική αίματος** - συχνά αποκαλύπτει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση.

• **Καλλιέργειες αίματος**

-μπορεί να είναι θετικές εως και σε 80% των λοιμώξεων από St. aureus.

-δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διάγνωση γονοκοκκικής λοίμωξης (περίπου 10% των περιπτώσεων ανευρίσκονται θετικές).

• **Καλλιέργειες ούρων, ΕΝΥ, φαρυγγικού επιχρίσματος και κοπράνων** - πολύ χρησιμότερες για την ανάδειξη γονόκοκκου.

• **Ανάλυση δείγματος αρθρικού υγρού** - (χρώση

	Φυσιολογικές τιμές	Μη φλεγμονώδες αρθρικό υγρό	Φλεγμονώδες αρθρικό υγρό	Σηπτικό αρθρικό υγρό
όγκος (cc)	< 3,5	> 3,5	> 3,5	> 3,5
ιξώδες	υψηλό	υψηλό	χαμηλό	ποικίλλει
χροιά	διαυγές	υποκίτρινο	κίτρινο	ποικίλλει
WBC/mm^3	<200	200-2000	2000-75.000	>100.000
καλλιέργεια	(-)	(-)	(-)	συχνά (+)
συγκέντρωση γλυκόζης	αντίστοιχη του αίματος	αντίστοιχη του αίματος	μειωμένη	πολύ μειωμένη

Πίν. 1. Ανάλυση του αρθρικού υγρού σε φυσιολογική άρθρωση και σε φλεγμονώδεις, μή φλεγμονώδεις και σηπτικές αρθρίτιδες.

Οξεία Μονοαρθρίτιδα	**Χρόνια Μονοαρθρίτιδα**	**Πολυαρθρίτιδα**
Χρυσίζων σταφυλόκοκκος	Μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης	Μηνιγγιτιδόκοκκος
Πνευμονιόκοκκος	άλλα μυκοβακτηρίδια	Γονόκοκκος
β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος	Borrelia burgdorferi	Μη γονοκοκκική αρθρίτιδα
Gram (-) βάκιλλοι	Treponema pallidum	Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
Γονόκοκκος	Candida spp	Candida spp
Candida spp.	Sporothrix schenckii	Σύνδρομο Poncet's
Κρύσταλλοι ουρικού οξέος	Coccidioides immitis	Ιός ηπατίτιδας Β
Κάταγμα	Βλαστομυκητίαση	Παρβοϊός Β19
Αίμαρθρο	Aspergillus spp	HIV
Ξένο σώμα	Cryptococcus neoformans	Ανθρώπινος λεμφοτρόπος ιός Ι
Οστεοαρθρίτιδα	Nocardia spp	ιός ερυθράς
Ίσχαιμη νέκρωση	Βρουκέλλες	Δρεπανοκυτταρική κρίση
Ρευματοειδής μονοαρθρίτιδα	Σύνδρομο Legg-Calvé-Perthes	Αντιδραστική αρθρίτιδα
	Οστεοαρθρίτιδα	Οξύς ρευματικός πυρετός
		Φλεγμονώδης νόσος εντέρου
		Σ.Ε.Λ.
		Ρευματοειδής αρθρίτιδα
		Αγγειίτιδες
		Σαρκοείδωση

Πιν. 2. Διαφορική διάγνωση και αιτιολογία των αρθρίτιδων [3,4,5,6,11].

Gram, καλλιέργειες, κυτταρολογική και ανάλυση κρυστάλλων).

Φυσιολογικά, το αρθρικό υγρό περιέχει < 180 κύτταρα/μL (κυρίως μονοκύτταρα). Μετρήσεις στις οποίες ο αριθμός των κυττάρων στο αρθρικό υγρό είναι 100.000 /μL κατά μέσο όρο (από 25.000 εως 250.000 /μL) με υπεροχή > 90% των ουδετερόφιλων, είναι ενδεικτικές οξείας βακτηριακής λοίμωξης.

Σε ουρική, ρευματοειδή και άλλες μη λοιμώδεις αρθρίτιδες ανευρίσκονται τιμές < 50.000 κύτταρα/μL στο αρθρικό υγρό, ενώ μετρήσεις μεταξύ 10.000-30.000 με 50-70% ουδετερόφιλα και τα υπόλοιπα λεμφοκύτταρα είναι συνήθεις σε μυκοβακτηριδιακές και μυκητιασικές λοιμώξεις [2,17,18,20].

Απεικονιστικός έλεγχος

Ο απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει:

• **Απλή ακτινογραφία** / προσθιοπίσθιες και πλάγιες λήψεις (Εικόνες 1, 2).

-τα ευρήματα είναι συχνά φυσιολογικά.

-οι ακτινογραφίες είναι χρήσιμες στη διερεύνηση συμμετοχής της άρθρωσης του ισχίου σε μικρά παιδιά.

-πιθανά ευρήματα οιδήματος μαλακών μορίων γύρω από την άρθρωση, αύξηση του μεσάρθριου διαστήματος και αλλαγή θέσης (αρχιτεκτονικής) των αρθρικών επιφανειών.

-σε όψιμα στάδια της νόσου υπάρχουν ευρήματα οστικών διαβρώσεων και μείωση του μεσάρθριου διαστήματος.

• **Υπερηχοτομογραφία**

-σημαντική είναι η ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση εξιδρώματος στην άρθρωση ως αποτέλεσμα σηπτικής αρθρίτιδας.

-μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον προσδιορισμό της έκτασης της σηπτικής αρθρίτιδας και συμβάλλει στην επιλογή και παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής.

-συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της σηπτικής αρθρίτιδας από άλλες καταστάσεις όπως αποστήματα μαλακών μορίων, τενοντοθηκίτιδα, στις οποίες η θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να διαφέρει [9].

• **Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος**

Συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της παροδικής υμενίτιδας από τη σηπτική αρθρίτιδα

• **Παρακέντηση αρθρικού υγρού**

-είναι η καλύτερη πρώιμη διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδος στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

-μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματική αποσυμφόρηση της άρθρωσης.

-υπάρχει η δυνατότητα να γίνουν επαναλαμβανόμενες αρθροκεντήσεις με σκοπό την ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα και τη μείωση του αρθρικού εξιδρώματος.

Στις περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να διεξαχθεί χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία, με την εισαγωγή βελόνας με ευρύ αυλό στο σημείο μέγιστου κλυδασμού ή ευαισθησίας, ή απλά μέσω της ευκολότερης οδού. Η παρακέντηση, συλλογών στην άρθρωση του ισχίου, στον ώμο και άλλες αρθρώσεις που είναι δύσκολο να εντοπισθούν γίνεται υπό υπερηχογραφικό ή ακτινοσκοπικό έλεγχο

-αν δεν επιτευχθεί ταχεία βελτίωση μετά από εκκενωτική παρακέντηση, εκκένωση και πλύσεις της άρθρωσης (αρθροσκοπικά ή μέσω αρθροτομής) έχει απόλυτη ένδειξη.

-**Αντενδείξεις**: Γενικά λίγες αντενδείξεις υπάρχουν για την παρακέντηση της άρθρωσης. Μία περίπτωση που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η παρουσία λοίμωξης των μαλακών μορίων πάνω από την άρθρωση. Η αρθροκέντηση σε τέτοια περιοχή μπορεί να προκαλέσει είσοδο μικροβίων σε μία, κατά τ'άλλα, μη προσβεβλημένη άρθρωση. Ασθενείς με διαταραχές πηκτικότητας του αίματος καθώς κι εκείνοι που βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή, αποτελούν δύσκολη πρόκληση και θα πρέπει να εκτιμώνται τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της παρακέντησης σε κάθε τέτοιο ασθενή ξεχωριστά [3,7,10].

Η διαφορική διάγνωση της παροδικής υμενίτιδας από τη σηπτική αρθρίτιδα είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Από την πρόσφατη βιβλιογραφία [12], τέσσερις ανεξάρτητες μεταβλητές φαίνεται πως είναι χρήσιμες ως προγνωστικοί δείκτες για τη σηπτική αρθρίτιδα στα παιδιά [13].

- ιστορικό πυρετού
- αδυναμία φόρτισης του σκέλους
- ΤΚΕ > 40 mm/h
- WBC > 12.000/μL

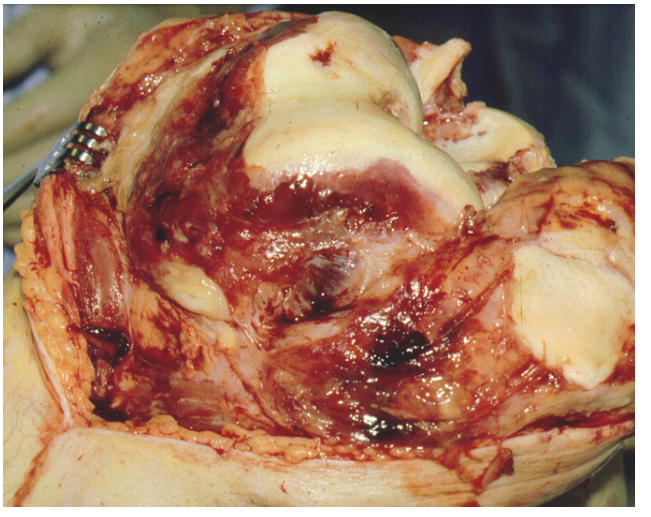
Θεραπεία

Γενικά

Η σηπτική αρθρίτιδα μπορεί να προκαλέσει ραγδαία καταστροφή μίας άρθρωσης, συνοδευόμενη από πολλαπλές επιπλοκές όπως, οστεομυελίτιδα, οστικές διαβρώσεις, ινώδη αγκύλωση, σηψαιμία ή ακόμα και θάνατο. Εμπόδια στην αποτελεσματική αντιμετώπιση αποτελούν ο χαμηλός βαθμός κλινικής υποψίας στα αρχικά στάδια της νόσου, η καθυστέρηση στη διενέργεια διαγνωστικής παρακέντησης και η αποτυχία στην επαρκή εκκενωτική παρακέντηση της άρθρωσης. Επιπρόσθετα, η σηπτική αρθρίτιδα στα νεογνά και στα βρέφη μπορεί να είναι ιδιαιτέρως επικίνδυνη εξαιτίας της αμβλύτητας των σημείων της φλεγμονής ή/και της συνυπάρχουσας φλεγμονής σε απομακρυσμένη εστία (π.χ. αυτί, ομφάλιος λώρος κ.λ.π.) [7,12,14,15].

Συντηρητική θεραπεία

Σε συνδυασμό με την πρώιμη εκκένωση της σηπτικής άρθρωσης, η έγκαιρη χορήγηση IV αντιβιοτικών είναι καθοριστικής σημασίας. Απαραίτητη είναι η λήψη δειγμάτων αρθρικού υγρού και αίματος για καλλιέργεια πριν τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Η αντιβιοτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει ακόμα και αν δεν έχει προσδιοριστεί επακριβώς η κατα Gram χρώση



Εικ. 3. Διεγχειρητική εικόνα γόνατος με σηπτική αρθρίτιδα και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου.

Εικ. 4. Προσθιοπίσθια ακτινογραφία λεκάνης. Παρατηρείται καταστροφή της δεξιάς μηριαίας κεφαλής λόγω σηπτικής αρθρίτιδας του δεξιού ισχίου.

ή/και τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψη, οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στην ενδοφλέβια (IV) χορήγηση οξακιλλίνης ή ναφκιλλίνης, σε συνδυασμό με IV χορήγηση κεφτριαξόνης, κεφοταξίμης ή κεφτιζοξίμης.

Ειδικές καταστάσεις απαιτούν τροποποίηση της αντιβιοτικής αγωγής. Για παράδειγμα, σε νοσηλευόμενους ασθενείς με υποψία λοίμωξης από σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλλίνη (MRSA), η θεραπεία εκλογής περιλαμβάνει IV χορήγηση βανκομυκίνης. Σε ασθενείς, με υποψία λοίμωξης από ψευδομονάδα (π.χ. χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών), η IV χορήγηση αμινογλυκοσίδης σε συνδυασμό με μία αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη (π.χ. κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, κεφοπεραζόνη) θεωρείται επαρκής για την αντιμετώπιση της νόσου.

Ασθενείς με προσθετικές αρθρώσεις ή αρθρίτιδα μετά παρακέντηση της άρθρωσης είναι πολύ επιρρεπείς σε MRSA και MRSE (St. epidermidis ανθεκτικός στη μεθικιλλίνη) καθώς επίσης σε Enterobacteriaceae και Pseudomonas. Σ'αυτήν την περίπτωση η IV χορήγηση βανκομυκίνης και IV σιπροφλοξασίνης θεωρούνται η θεραπεία εκλογής [8].

Σε νεαρούς, σεξουαλικά ενεργούς ασθενείς, με υποψία γονοκοκκικής αρθρίτιδας, η IV κεφτριαξόνη (1g q 24h) συνιστάται στις περισσότερς μελέτες παγκοσμίως. Στα νεογνά και στα παιδιά, IV ναφκιλλίνη ή οξακιλλίνη σε συνδυασμο με μία κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς είναι αποτελεσματική αγωγή στις περισσότερες περιπτώσεις. Η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με το λοιμογόνο παράγοντα και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Η αντιμετώπιση φλεγμονής σε προσθετικές αρθρώσεις ποικίλλει. Εξαρτάται σημαντικά από το αν η προσθετική άρθρωση θα αφαιρεθεί ή όχι. Στην πρώτη περίπτωση, την αφαίρεση της προσθετικής άρθρωσης ακολουθεί αντιβιοτική αγωγή για 6 εβδομάδες. Στη δεύτερη περίπτωση, το σχήμα που φαίνεται να έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα περιλαμβάνει IV οξακιλλίνη/ναφκιλλίνη ή βανκομυκίνη, η οποία ακολουθείται από χορήγηση από το στόμα σιπροφλοξασίνης και ριφαμπικίνης για 6 μήνες στις αρθρώσεις γόνατος και 3 μήνες για τις αρθρώσεις του ισχίου [16].

Οι αρθρώσεις που μολύνονται με St. aureus αντιμετωπίζονται γενικά με 4 εβδομάδες αντιβιοτικής αγωγής. Για τις ψευδομοναδικές μολύνσεις απαιτείται θεραπεία τουλάχιστον 3 εβδομάδων, ενώ οι λοιμώξεις από στρεπτόκοκκους και H.influenzae αντιμετωπίζονται με αντιβιοτική αγωγή 2 εβδομάδων. Οι αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί από γονόκοκκο ανταποκρίνονται καλά στην IV χορήγηση κεφτριαξόνης για μία εβδομάδα. Αν η βελτίωση του ασθενούς είναι άμεση, η εβδομαδιαία θεραπευτική αγωγή μπορεί να συμπληρωθεί με φάρμακα από του στόματος, όπως σιπροφλοξασίνη 500mg δύο φορές τη μέρα [8,17,18].

Χειρουργική θεραπεία

Η παροχέτευση της σηπτικής άρθρωσης αποτελεί το πιο σημαντικό στοιχείο της αποτελεσματικής θεραπείας. Καθώς ο St. aureus είναι ο μικροοργανισμός με το μεγαλύτερο επιπολασμό και την ισχυρότερη τοξική δράση, η εκφύλιση της άρθρωσης σ'αυτή την περίπτωση είναι ραγδαία. Η αρθροκέντηση εξυπηρετεί τόσο διαγνωστικούς όσο και θεραπευτι-

Εικ. 5. Αφαιρετική αρθροπλαστική δεξιού ισχίου (Girdlestone) στον ασθενή της εικόνας 4.

Εικ. 6. Σηπτική αρθρίτιδα δεξιού ώμου μετά από παρακέντηση και έγχυση κορτικοστεροειδούς.

κούς σκοπούς σε πολλές περιπτώσεις. Ωστόσο, αν δεν επιτευχθεί άμεση βελτίωση, εκκένωση και πλύσεις της άρθρωσης, αρθροσκοπικά είτε μέσω αρθροτομής, έχουν σαφή ένδειξη.

Η αρθροσκοπική παρακέντηση και πλύσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε σαν πρώιμη παρέμβαση είτε αφού η εκκενωτική παρακέντηση αποτύχει ως προς την ανακούφιση του ασθενούς ή τη βελτίωση της μόλυνσης. Είναι καλή μέθοδος για την αποσυμφόρηση των αρθρώσεων του αγκώνα, του γόνατος και την ποδοκνημική άρθρωση.

Η αρθροτομή είναι η καλύτερη μέθοδος σε περιπτώσεις ανθεκτικών σηπτικών αρθριτίδων και σε οστικές διαβρώσεις (Εικόνα 3). Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην παροχέτευση της άρθρωσης του ώμου και του ισχίου [8,10,19].

Μετεγχειρητικές λεπτομέρειες / οδηγίες

Γενικά θα πρέπει να αποφεύγεται η φόρτιση της άρθρωσης μετεγχειρητικά, σε συνδυασμό με εφαρμογή νάρθηκα σε λειτουργική θέση. Όταν τα σημεία της μόλυνσης υποχωρήσουν σημαντικά, θα πρέπει να ξεκινήσει φυσιοθεραπεία με παθητικές κινήσεις. Μακροπρόθεσμα, οι ασθενείς θα πρέπει να περάσουν από το στάδιο της τοποθέτησης νάρθηκα σε λειτουργική θέση, στην ισομετρική ενδυνάμωση των μυών και τελικά στην ενεργητική άσκηση των μυών σε όλο το εύρος των κινήσεων.

Επιπλοκές

Μη αναστρέψιμη καταστροφή της άρθρωσης συμβαίνει σ'ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών, παρά την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής (Εικόνες 4,5,6). Μείζονες επιπλοκές της σηπτικής αρθρίτιδας περιλαμβάνουν προοδευτική και μη αναστρέψιμη εκφυλιστική νόσο της άρθρωσης, τραυματισμό / βλάβη των μαλακών μορίων, οστεομυελίτιδα, ινώδη και οστική αγκύλωση, σηψαιμία και θάνατο [3,6,10].

Αποτελέσματα και πρόγνωση

Παρά την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπευτική αγωγή της σηπτικής αρθρίτιδας, η πρόγνωση παραμένει πτωχή. Σε διετή προοπτική μελέτη, από τους Kaandorp και συνεργάτες, με 154 ασθενείς (ενήλικες και παιδιά), 21% των ασθενών κατέληξε σε θάνατο ή εμφάνισε σημαντική πολυσυστηματική βλάβη, το 33% είχε απογοητευτικά αποτελέσματα ως προς το μέλος (ακρωτηριασμός, αρθρόδεση, αντικατάσταση της άρθρωσης με προσθετική).

Σε εκτιμήσεις αναδρομικών μελετών σε σχέση με τη γονοκοκκική αρθρίτιδα από τους Pioro και τους συνεργάτες του, απώλεια της λειτουργικότητας της άρθρωσης συνέβη στο 34-50 % του γενικού πληθυσμού. Η θνητότητα στον ίδιο πληθυσμό ποίκιλλε από 2-14%. Η θνητότητα σε ασθενείς με σηπτική πολυαρθρίτιδα ποίκιλλε από 23-32 % [11,20].

Οι μελλοντικές έρευνες θα εστιάσουν σε βακτηριακούς και ανοσολογικούς παράγοντες οι οποίοι επιδεινώνουν τη λοίμωξη. Για παράδειγμα, εκτός από τη μεγάλη ποσότητα πύου και την αύξηση της ενδαρθρικής πίεσης εξαιτίας του St. aureus, ο συγκεκριμένος μικροοργανισμός παράγει σταφυλοκινάση

η οποία συντελεί στην περαιτέρω καταστροφή του χόνδρου. Η αναστολή του συγκεκριμένου ενζύμου θα μπορούσε να αποδειχθεί ιδιαίτερα επωφελής για τον ασθενή.

Επιπρόσθετα, η αναστολή της έκκρισης κυτοκινών από τα κύτταρα του ξενιστή μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική. Για παράδειγμα, η ιντερλευκίνη 1 είναι γνωστό πως αναστέλλει την παραγωγή γλυκοζαμινογλυκάνης καθώς επίσης διεγείρει την παραγωγή κολλαγενασών και μεταλλοπρωτεϊνασών, οι οποίες προκαλούν μεγάλη καταστροφή του χόνδρου.

Συνοψίζοντας, καθίσταται σαφές πως, παρά την έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, τη χρήση σύγχρονων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και την εφαρμογή παρεμβατικών τεχνικών θεραπευτικά και διαγνωστικά, η σηπτική αρθρίτιδα εξακολουθεί να αποτελεί νόσο με επιφυλακτική πρόγνωση, τόσο τοπικά, καθώς συχνά προκαλεί βαρύτατη βλάβη και δυσλειτουργία της άρθρωσης, όσο και συστηματικά λόγω επινέμισης γειτονικών ή και απομακρυσμένων οργάνων, σηψαιμία, θάνατο. Με βάση τα παραπάνω, σκιαγραφείται ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας της σηπτικής αρθρίτιδας και καθίσταται επιτακτική η προτεραιότητα στη μελέτη ανοσολογικών παραγόντων και την εφαρμογή των αποτελεσμάτων στη σύγχρονη θεραπευτική [3,18,21].

Correspondence
P.J. Papagelopoulos,
4 Christobasili str.
N. Psychikon, Athens, Greece
E-mail: pjp@hol.gr

Αλληλογραφία:
Π.Ι. Παπαγγελόπουλος
Χρηστοβασίλη 4,
Νέο Ψυχικό, Αθήνα
E-mail: pjp@hol.gr

Βιβλιογραφία

1. Avinash KS, Abraham G. Septic arthritis in children. Rheumatic Disease Clinics of North America 1998; 24 (2).
2. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24(2):305-22.
3. Mathilde HP, Brian FM: Septic arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America 1997; 23 (2).
4. Metzger AL, Morris RI. Rheumatoid arthritis. In: Primary Practice. Lippincott 1988; 2(1):52-65.
5. Olayinka O, Brahm P, Jim Scott. Index of suspicion. Case 3. Diagnosis: Septic Arthritis. Pediatrics in Review 2000; 21 (2).
6. Schattner A, Vosti KL. Bacterial arthritis due to beta-hemolytic streptococci of serogroups A, B, C, F, and G. Analysis of 23 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1998 Mar; 77(2):122-39.
7. Thaler SJ, Maguire JH. Acute bacterial arthritis. In: Harrison's Online. 1999; Chapter 324.
8. Bettin D, Schul B, Schwering L. Diagnosis and treatment of joint infections in elderly patients. Acta Orthop Belg 1998; 64(2):131-5.
9. Craig JG: Infection: ultrasound-guided procedures. Radiol Clin North Am 1999; 37(4):669-78.
10. Vigorita VJ. Septic arthritis. In: Orthopedic Pathology. 1999:241-7, 523-5.
11. Pioro MH, Mandell BF. Septic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23(2):239-58.
12. Nowbar S, Ridout E, Chan ED. A 60-year-old man with septic arthritis and hypotension after a fall. Chest 1999; 115(3):883-5.
13. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. J Bone Joint Surg Am 1999; 81(12):1662-70.
14. Simon RR, Koenigsknecht SJ. Transient synovitis. In: Emergency Orthopedics: The Extremities. 2001:89-90.
15. Simon RR, Koenigsknecht SJ. Septic arthritis of the hip joint. In: Emergency Orthopedics: The Extremities. 2001; 404-6.
16. Kim HK, Alman B, Cole WG. A shortened course of parenteral antibiotic therapy in the management of acute septic arthritis of the hip. J Pediatr Orthop 2000; 20(1):44-7.
17. Van der Heijden IM, Wilbrink B, Vije AE. Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42(10):2198-203.
18. Williams KD. Infectious arthritis. In: Campbell's Operative Orthopaedics. 1998; 1(15):601-7.
19. Donatto KC: Orthopedic management of septic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24(2) :275-86.
20. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. Arthritis Rheum 1997; 40(5):884-92.
21. Izidore SL, Ofer Y, Leonid K. Septic arthritis of the glenohumeral joint: A report of 11 cases and review of the literature. Medicine 1998; 77(3).

Προσεχείς Επιστημονικές Εκδηλώσεις

Δεκέμβριος 10-12, 2004

9ο Διεθνές Σεμινάριο Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης

Διοργάνωση: ΕΛΙΟΣ
Πολεμικό Μουσείο Αθηνών
Πληροφορίες: Mastermind ΑΕ
Αστροναυτών 7, 15 125 Μαρούσι
Τηλ.: 2 10-6839690-1
www.heliost.gr

Απρίλιος 22-24, 2005

13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών

Διοργάνωση: ΕΕΜΜΟ
Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα
Πληροφορίες: ΕΕΜΜΟ
Θράκης 2, 15 124 Μαρούσι
Τηλ.: 2 10-6 128606
www.eemmo.gr

Μάϊος 17-21, 2005

31ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

Διοργάνωση: Ιατρική Εταιρία Αθηνών
Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα
Ημερομηνία υποβολής περιλήψεων:
10 Ιανουαρίου 2005
Πληροφορίες: Ιατρική Εταιρεία Αθηνών
Μαιάνδρου 23, 11528 Αθήνα
Τηλ.: 2 10-72 11845
www.mednet.gr

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών πάνω στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών. Για την πραγμάτωση του σκοπού αυτού το περιοδικό δημοσιεύει:

- Άρθρα του εκδότη.
- Ξένες δημοσιεύσεις. Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννοήσεως με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.
- Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων στις οποίες θα υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.
- Ερευνητικές εργασίες.
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports).
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια.
- Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- Γράμματα προς τον Εκδότη.

Έκταση άρθρων: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες). Η σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα ανασκόπησης με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες, καθώς και οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500 λέξεις. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη τις 400 λέξεις.

Σύνταξη των κειμένων: Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί, στη μία μόνο όψη, με περιθώρια τουλάχιστον 3.5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται ο τίτλος, η Ελληνική περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, η Αγγλική περίληψη, το κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα με τον τίτλο. Οι αριθμοί αναγράφονται στο άνω δεξιό μέρος κάθε σελίδας.

Σελίδα με τον τίτλο: Περιλαμβάνει: 1) τον τίτλο του άρθρου, 2) το όνομα του (ων) συγγραφέα (ων), 3) το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η εργασία, 4) το όνομα, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα, 5) ενδεχόμενες πηγές που ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

Ελληνική περίληψη και όροι ευρετηρίου: Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 200 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Αγγλική περίληψη (Summary): Στην Αγγλική περίληψη πρέπει να περιλαμβάνονται ο τίτλος και τα ονόματα των συγγραφέων. Η περίληψη πρέπει να είναι εκτεταμένη και να αποτελεί πραγματική σύνοψη του κειμένου. Την αγγλική περίληψη συνοδεύουν οι όροι ευρετηριασμού επίσης στα Αγγλικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Η βιβλιογραφία και οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο θα τοποθετούνται με αριθμητική σειρά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές που θα αναφέρονται στο κείμενο. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Αναγράφονται κατά σειρά τα επώνυμα, τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, το έτος δημοσιεύσεως (σε παρένθεση), ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού, ο τόμος και η πρώτη σελίδα του άρθρου, με τις συντομεύσεις που αναφέρονται στο Index Medicus π.χ.

Handler NM (1985) Osteoarthritis as a public health problem.
Clin Rheum Dis 11:175

Προκειμένου για βιβλίο θα αναφέρεται το όνομα του συγγραφέα, η χρονολογία εκδόσεως, ο τίτλος, ο εκδοτικός οίκος και η πόλη που εκδόθηκε το βιβλίο π.χ.

Rasmussen H. Bordier PJ (1974). The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins. Baltimore.

Καλούνται οι συγγραφείς να ερευνούν την Ελληνική βιβλιογραφία και να αναφέρονται στους Έλληνες συγγραφείς.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο.

Εικόνες (σχήματα, φωτογραφίες): Τα σχήματα (σχεδιαγράμματα) πρέπει να γίνονται σε ριζόχαρτο με σινική μελάνη ή ραπιντογράφο. Το ίδιο ισχύει και για τα στοιχεία που αναφέρονται σε αυτά. Οι φωτογραφίες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες, τυπωμένες σε γυαλιστερό χαρτί, στο πίσω μέρος του οποίου να σημειώνεται με απλό μολύβι το όνομα του συγγραφέα και ο αριθμός της εικόνας όπως μπαίνει στο κείμενο. Ένα βέλος δείχνει το πάνω μέρος της φωτογραφίας. Εάν χρησιμοποιηθούν εικόνες ασθενών θα πρέπει τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται, αλλιώς θα πρέπει να υποβληθεί στη Σύνταξη έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση των φωτογραφιών. Εάν μία φωτογραφία έχει δημοσιευθεί αλλού πρέπει να συνοδεύεται από γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Στη λεζάντα της φωτογραφίας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσής της. Οι λεζάντες των σχημάτων και των φωτογραφιών δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε ξεχωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Γλώσσα: Ως γλώσσα του περιοδικού θεωρείται η νεοελληνική και ως σύστημα γραφής το μονοτονικό. Ξένοι όροι πρέπει να αποφεύγονται, ιδίως όταν υπάρχουν αντίστοιχοι Ελληνικοί σε χρήση. Αν ο Ελληνικός όρος θεωρηθεί αδόκιμος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο ξενικός σε παρένθεση.

Τα άρθρα που υποβάλλονται θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Ό,τι δημοσιεύεται στο «ΟΣΤΟΥΝ» δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να στέλνονται σε 3 πλήρη αντίγραφα, με συνοδευτική επιστολή, στη διεύθυνση: «ΟΣΤΟΥΝ», Διευθυντή Σύνταξης, Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι.