οστούν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Εις μνήμην της
Φωτεινής Παπαδοπούλου

Τόμος 26
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2019

ΟΣΤΟΥΝ
ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ

ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ανδρέας Μαυρογένης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Παναγιώτης Αναγνωστής

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΕΜΜΟ 2019-2020

Πρόεδρος
Πολυζώης Μάκρας

Αντιπρόεδρος
Ευστάθιος Χρονόπουλος

Γενικός Γραμματέας
Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Ταμίας
Ανδρέας Μαυρογένης

Μελη
Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Συμεών Τουρνής

QUARTERLY PUBLICATION

OF THE HELLENIC SOCIETY

FOR THE STUDY OF BONE

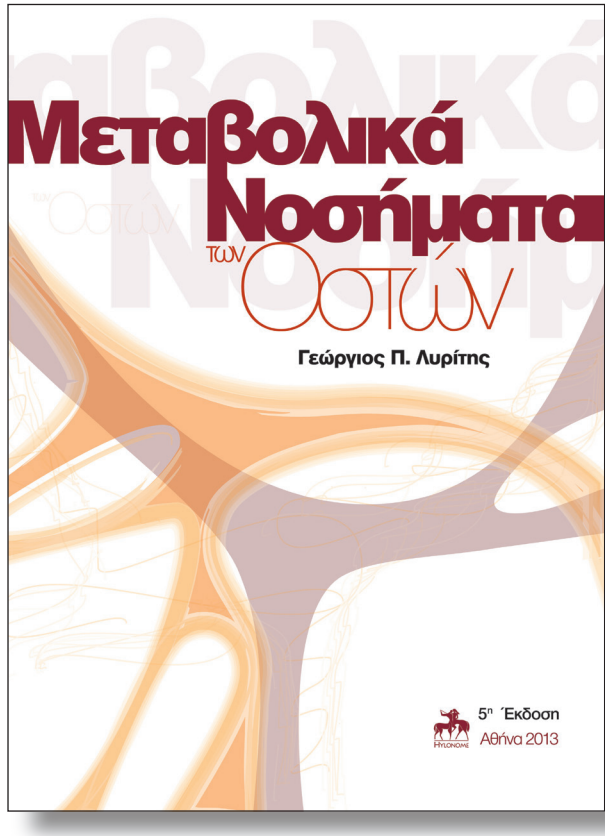
METABOLISM

EDITOR IN CHIEF

Andreas Mavrogenis

ASSOCIATE EDITOR

Panagiotis Anagnostis



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

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 26, Τεύχος 2, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2019

Εις μνήμην 55

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Επίδραση των γλυκοκορτικοστεροειδών στα οστά
Σ.Α. Ναούμ 56

Οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων και λήψη αντιπηκτικών
Χ. Ζήδρου, Α. Καπετάνου 61

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Χορήγηση τρανεξαμικού οξέος σε ολικές αρθροπλαστικές γόνατος
Ρ. Μαυραγάννη και συν. 69

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Περιπροσθετικές λοιμώξεις και ο οικονομικός αντίκτυπος στο σύστημα υγείας
Ι. Τρικούπης και συν. 82

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 87

In memoriam 55

REVIEWS

Effects of glucocorticosteroids on bones
S.A. Naoum 56

Osseointegration and anticoagulants
C. Zidrou, A. Kapetanou 61

ORIGINAL ARTICLE

Administration of tranexamic acid in total knee arthroplasties
R. Mavraganni et al. 69

REVIEW

Periprosthetic joint infections and their impact to healthcare system
I. Trikoupis et al. 82

Instructions to authors 87

Εις μνήμην

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Την Τετάρτη 28 Αυγούστου 2019, μετά από πολύχρονη μάχη με τον καρκίνο, έφυγε από τη ζωή η αγαπημένη φίλη και συνάδελφος, Διευθύντρια Σύνταξης του παρόντος περιοδικού, πρώην Πρόεδρος της Ε.Ε.Μ.Μ.Ο., ιατρός ενδοκρινολόγος, Φωτεινή Παπαδοπούλου. Πριν μερικές εβδομάδες συζητούσαμε τη μορφή και θεματολογία του επόμενου τεύχους – το παρόν – το οποίο η μοίρα επεφύλαξε να συμπεριλάβει και το αποχαιρετιστήριο αυτό άρθρο. Ο καθορισμός της μοίρας και κυρίως ο θάνατος είναι πάνω από την ανθρώπινη δύναμη και έξω από την ανθρώπινη επιθυμία.

Δεν είναι δυνατό να περιγράψεις σε λίγες γραμμές το βίο και το έργο ενός ανθρώπου ιατρού. Η Φωτεινή Παπαδοπούλου πήρε το πτυχίο της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) το 1980 και την Ειδικότητα της Ενδοκρινολογίας από την Ενδοκρινολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Παναγία» Θεσσαλονίκης το 1990, ενώ το 1999 έλαβε, με άριστα, τον τίτλο του διδάκτορα του ΑΠΘ. Εργάστηκε στην Ενδοκρινολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Παναγία» Θεσσαλονίκης, όπου οργάνωσε το εξωτερικό ιατρείο Οστεοπόρωσης και Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών και αργότερα εργάστηκε στην Ενδοκρινολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Άγιος Παύλος» στη Θεσσαλονίκη. Εξειδικεύτηκε σε αρκετά εργαστήρια κλινικών διαφόρων νοσοκομείων, συμπεριλαμβανομένης και μετεκπαίδευσης στο τμήμα Εμβρυϊκής Ιατρικής του King's College Hospital στο Λονδίνο. Δίδαξε για πολλά χρόνια στους φοιτητές της Ιατρικής Σχολής αλλά και σε ειδικευομένους ιατρούς ως επιστημονική συνεργάτης της Γ΄ Μαιευτικής Κλινικής στο «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο και της Γ΄ Ορθοπαιδικής Κλινικής στο Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης. Διετέλεσε ειδική γραμματέας και μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας με εξειδίκευση τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. Συμμετείχε ενεργά για πολλά χρόνια στις δραστηριότητες του ελληνικού παραρτήματος των Γιατρών του Κόσμου, του οποίου μάλιστα υπήρξε και ιδρυτικό μέλος. Με την οργάνωση συμμετείχε σε πολλές αποστολές, συχνά υπό εξαιρετικά αντίξοες συνθήκες, όπως στο Σαράγεβο και στη Μπάνια Λούκα κατά τη διάρκεια του εμφυλίου πολέμου στη Βοσνία, στις περιοχές των Γρεβενών και Κοζάνης μετά τους καταστροφικούς σεισμούς το 1995, αλλά και στις ακριτικές περιοχές των Πρεσπών, φροντίζοντας και εμβολιάζοντας τον τοπικό, ευπαθή πληθυσμό. Για την προσφορά της στο συνάνθρωπο, τιμήθηκε από συλλόγους ασθενών, όπως από τον Ελληνικό Σύλλογο Υποστήριξης Ασθενών με Οστεοπόρωση αλλά και από την Ένωση Γυναικών Ελλάδος για τα ακαδημαϊκές της επιδόσεις.

Με σεμνό πρόσωπο, φιλομαθής και ιατρός, αδιάφθορη και ανιδιοτελής, φιλική και οπαδός του διαλόγου διετέλεσε για πολλά χρόνια μέλος των διοικητικών συμβουλίων, αντιπρόεδρος και πρόεδρος της Ε.Ε.Μ.Μ.Ο. Με θετική έννοια και πράο χαρακτήρα είχε πάντα παραγωγικό τρόπο σκέψης και μεθοδικότητα. Πολλές εικόνες από συνέδρια, σεμινάρια, σχολεία και διοικητικά συμβούλια θα μείνουν ανεξίτηλα στη μνήμη όλων μας. Διαφωνίες και έντονες συζητήσεις με ελεύθερη διατύπωση σκέψεων, πάντοτε σε κλίμα αλληλοσεβασμού, κατέληγαν συχνά σε αποφάσεις σωστές ή ισορροπίες. Σε όλες τις περιπτώσεις όμως μόνο σαν ευχάριστες εμπειρίες έχουν καταγραφεί στις μνήμες όλων μας. Παρά την εκδηλωθείσα ασθένεια, δεν ζήτησε αντικατάσταση αλλά ενεργή συμμετοχή στα κοινά της εταιρείας και τη διεύθυνση σύνταξης του περιοδικού, αφήνοντας ξεκάθαρα τη σφραγίδα της.

Η απώλεια ενός συνανθρώπου είναι δυσβάστακτη, πόσο μάλλον όταν είναι φίλη και συνεργάτης επί σειρά πολλών ετών. Θα στερηθούμε την παρουσία της αλλά η μνήμη της θα παραμείνει για πάντα ζωντανή στις καρδιές μας.

Το Δ.Σ. της Ε.Ε.Μ.Μ.Ο.

ΟΣΤΟΥΝ (2019) 26 (2): 56-60 Ανασκόπηση

Επίδραση των γλυκοκορτικοστεροειδών στα οστά

Σ.Α. ΝΑΟΥΜ, MD
Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα Μάχης, Άραξος

Περίληψη

Η επαγόμενη από κορτικοστεροειδή οστεοπόρωση είναι η πιο κοινή μορφή δευτερογενούς οστεοπόρωσης και η συχνότερη αιτία της οστεοπόρωσης στους νέους. Η απώλεια οστικού ιστού και ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνονται ταχέως μετά την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή και είναι ανάλογες με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Η αύξηση του κινδύνου κατάγματος δεν αξιολογείται πλήρως με τη μέτρηση της πυκνότητας της οστικής μάζας, καθώς σχετίζεται επίσης με την εξασθένιση της ποιότητας του οστικού ιστού και την αύξηση των πτώσεων. Η πρόληψη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όλους τους ασθενείς που αρχίζουν τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, δεδομένου ότι η ίδια η υποκείμενη φλεγμονή του οστικού ιστού επηρεάζει την ποιότητά του. Τα διφωσφονικά και η τεριπαρατίδη έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της επαγόμενης από κορτικοστεροειδή οστεοπόρωσης. Υπάρχουν αρκετές εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη βελτίωση της διαχείρισης της επαγόμενης από κορτικοστεροειδή οστεοπόρωσης, η οποία παραμένει ανεπαρκής. Η διάρκεια της αντι-οστεοπορωτικής θεραπείας θα πρέπει να συζητείται σε ατομικό επίπεδο, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ατόμου και την εξέλιξη της υποκείμενης φλεγμονής.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Κάταγμα, Γλυκοκορτικοειδή, Διφωσφονικά, Τεριπαρατίδη

Effects of glucocorticosteroids on bones

S.A. NAOUM, MD
116 Combat Wing Health Service, Araxos, Greece

Summary

Corticosteroid-induced osteoporosis is the most common form of secondary osteoporosis and the most frequent cause of osteoporosis in youngpeople. Bone loss and fracture risk increase rapidly after the initiation of corticosteroid therapy and are proportional to dose and treatment duration.The increase in fracture risk is not fully assessed by bone mineral density measurement, as it is also related to impaired bone quality and increasedrisk of falls. Prevention should be considered in all patients beginning corticosteroid therapy, especially as the underlying inflammation in itselfimpairs bone quality. Bisphosphonates and teriparatide have shown efficacy in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. Several nationaland international guidelines are available to improve management of corticosteroid-induced osteoporosis, which remains inadequate. Duration ofanti-osteoporotic treatment should be discussed at the individual level, depending on the subject's characteristics and on the progression of theunderlying inflammation.

Keywords: Osteoporosis, Fracture, Glucocorticosteroids, Bisphosphonates, Teriparatide

Εισαγωγή

Η επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση (Glucocorticoid induced osteoporosis-GIOP) είναι η πιο συχνή αιτία δευτερογενούς οστεοπόρωσης, η συνηθέστερη αιτία οστεοπόρωσης πριν την ηλικία των 50 ετών και η πιο συχνή αιτία ιατρογενούς οστεοπόρωσης [1]. Η προηγούμενη καθώς και η τρέχουσα έκθεση σε γλυκοκοκορτικοειδή αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος και απώλειας οστού. Η οστική ευθραυστότητα στην επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση (Ε.Α.Γ.Ο.) χαρακτηρίζεται από ταχεία απώ-

λεια οστού μετά από εισαγωγή γλυκοκορτικοειδών, με μια διαφορά μεταξύ της οστικής πυκνότητας (bone mineral density-BMD) και του κινδύνου κατάγματος.

Αναφορικά με την παθογένεια της Ε.Α.Γ.Ο., η φλεγμονή έχει αποδειχθεί ότι έχει επιβλαβή επίδραση στην οστική ανακατασκευή (bone remodeling), προκαλώντας αύξηση της απορρόφησης των οστών και μείωση του σχηματισμού πριν από την εμφάνιση οποιασδήποτε επίδρασης των ίδιων των γλυκοκορτικοειδών [1]. Η κυρίαρχη επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στα οστά, είναι η διαταραχή του σχηματισμού τους. Τα γλυκοκορτικοειδή σε υψηλές συγκεντρώσεις μειώνουν σημαντικά το ρυθμό οστικού σχηματισμού, τον αριθμό των οστεοβλαστών και τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκυττάρων [2]. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν έμμεσες επιδράσεις στον μεταβολισμό ασβεστίου, μέσω της μειωμένης γαστρεντερικής απορρόφησης του ασβεστίου, με αποτέλεσμα την απώλεια ασβεστίου διαμέσου των νεφρών. Τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν την παραγωγή στεροειδών ορμονών του φύλου, με τον υπογοναδισμό να μπορεί να προκαλέσει αυξημένη οστική απορρόφηση. Τέλος, η επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή μυοπάθεια σχετίζεται με μια άμεση επίδραση στη μυϊκή μάζα και τη μυϊκή δύναμη, η οποία συνιστά έναν από τους καθοριστικούς παράγοντες κινδύνου για πτώσεις και κατάγματα σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιδημιολογία των καταγμάτων

Ο κίνδυνος καταγμάτων διπλασιάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, με υψηλότερο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος. Σε ασθενείς που έλαβαν γλυκοκορτικοειδή για μεγάλη διάρκεια, ο επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 37%, με το 14% των ασθενών να έχουν 2 ή περισσότερα ασυμπτωματικά σπονδυλικά κατάγματα [3]. Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία, η οποία αποτελεί βασικό σημείο για τις στρατηγικές πρόληψης. Η αύξηση του κινδύνου κατάγματος είναι άμεση, μόλις 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και αναστρέφεται μετά τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών [3]. Το γεγονός αυτό εξηγείται από τις επιπρόσθετες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στην οστική ανακατασκευή που ήδη προκαλείται από την ίδια τη φλεγμονή. Ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος παρατηρείται ακόμη και σε χαμηλές δόσεις πρεδνιζόνης (2,5-5 mg ημερησίως). Υπάρχει μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στη συχνότητα κατάγματος [4]. Ο κίνδυνος κατάγματος σχετίζεται κυρίως με την αύξηση και την παρατεταμένη χρήση γλυκοκορτικοειδών, περισσότερο από προηγούμενες ή βραχυχρόνιες χρήσεις [5].

Αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος

Ο ρόλος της οστικής πυκνότητας

Η απώλεια οστικής πυκνότητας (BMD) αποτελεί άμεση συνέπεια της εισαγωγής των γλυκοκορτικοειδών και επηρεάζει περισσότερο το δοκιδωτό οστό (π.χ. σπόνδυλοι) από ό,τι το φλοιώδες (π.χ. μηριαίο οστό). Σε παρόμοια επίπεδα BMD, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή έχουν υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος από ό,τι οι ομάδες ελέγχου που δεν λαμβάνουν. Υπάρχει συζήτηση σχετικά με την κατώτατη κατάλληλη τιμή του T score που θα πρέπει να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύει κίνδυνο και ένδειξη θεραπείας σε ασθενείς με γλυκοκορτικοειδή. Έχει προταθεί ένα κατώτατο όριο T score ≤-1,5, καθώς η απώλεια οστικής μάζας μπορεί να είναι 10% ή και μεγαλύτερη σε μεμονωμένα άτομα κατά το πρώτο έτος χρήσης των γλυκοκορτικοειδών, ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία για τον προσδιορισμό ενός κατώτατου ορίου που να βασίζεται σε αποδεικτικά στοιχεία για τις θεραπευτικές αποφάσεις. Μια πρακτική προσέγγιση είναι η σύσταση μέτρησης της BMD σε χρήστες γλυκοκορτικοειδών (το βέλτιστο, κατά την έναρξη της θεραπείας) και ότι οι ασθενείς με T score≤-2,5 πρέπει να έχουν την υψηλότερη προτεραιότητα για θεραπεία [6].

Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου και το FRAX score

Η ηλικία, το γυναικείο φύλο, ο χαμηλός Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), το ιστορικό πτώσεων και τα προηγούμενα κατάγματα, η διάρκεια της εμμηνόπαυσης και το κάπνισμα σχετίζονται με κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή, όπως και στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Το FRAX score αναπτύχθηκε για να εκτιμήσει τον 10ετή κίνδυνο καταγμάτων ισχίου και άλλων μεγάλων καταγμάτων (σπονδυλική στήλη, βραχιόνιου οστού ή καρπού) βάσει κλινικών παραγόντων κινδύνου, με ή χωρίς BMD. Ένας από τους περιορισμούς του FRAX score είναι ότι η χρήση από του στόματος χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών εισάγεται ως παράγοντας κινδύνου, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η δόση ή η διάρκεια χρήσης. Επιπλέον, το FRAX score δεν λαμβάνει υπόψη τον κίνδυνο διαφοράς μεταξύ της προηγούμενης και της τρέχουσας χρή-

σης, γεγονός μπορεί να οδηγήσει σε υποτίμηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις. Το FRAX score έχει ήδη συμπεριληφθεί σε ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές και σε διάφορα στάδια των θεραπευτικών αποφάσεων [7-9]. Σύμφωνα με τις γαλλικές κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπεία μπορεί να θεωρηθεί άμεση (χωρίς αξιολόγηση FRAX score) εάν οι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο, όπως ορίζεται από ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: ήδη υπάρχον κάταγμα, ηλικία ≥70 ετών, έκθεση σε δόση γλυκοκορτικοειδών ≥7,5 mg ημερησίως ή μικρή τιμή BMD (T score ≤-2,5). Σε διαφορετκές περιπτώσεις, το FRAX score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων [6].

Η πρόληψη και η θεραπεία της Ε.Α.Γ.Ο.

Δεδομένου ότι η καθημερινή δόση των γλυκοκορτικοειδών είναι ένας καθοριστικός παράγοντας κινδύνου για κάταγμα, πρέπει να επανεξετάζεται συχνά, λαμβάνοντας υπόψη τη μείωση της δόσης για ασθενείς με ελάχιστη ενεργητικότητα ή εναλλακτικές θεραπείες. Ο κίνδυνος πτώσης θα πρέπει να αξιολογηθεί και να ληφθούν προληπτικά μέτρα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D

Η επίδραση των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D στην οστική πυκνότητα είναι αμφιλεγόμενη, καθώς δεν έχουν αποδειχθεί οφέλη από τη βιβλιογραφία. Εντούτοις, είναι λογικό να θεωρηθεί ότι οποιαδήποτε ανεπάρκεια σε ασβέστιο και βιταμίνη D μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς που αρχίζουν ή λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή [10]. Για το ασβέστιο, η σύσταση είναι συνολική πρόσληψη 1.000-1.200mg/ημέρα, με χορήγηση συμπληρώματος μόνο σε ασθενείς των οποίων η πρόσληψη σε τρόφιμα είναι ανεπαρκής. Τα επίπεδα βιταμινών θεωρούνται επαρκή σε 800-2000 IU ανά ημέρα, με στόχο την τιμή της 25-OH-D ≥30 ng/ml.

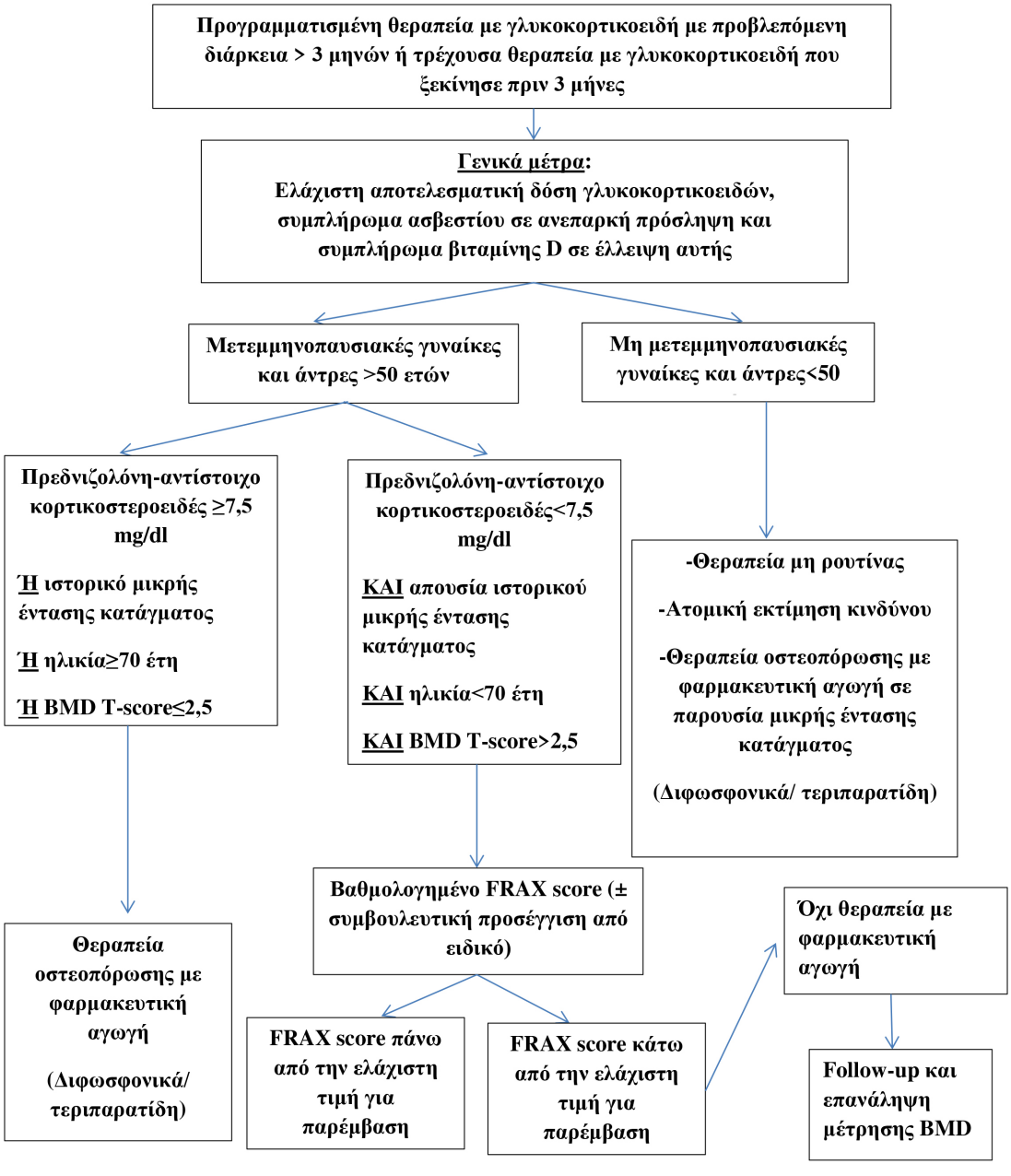
Αντι-οστεοπορωτική θεραπεία

Τα διφωσφοσφονικά και η τεριπαρατίδη έχουν αξιολογηθεί για την πρόληψη και θεραπεία της Ε.Α.Γ.Ο. Η συχνότητα εμφάνισης κατάγματος δεν ήταν το κύριο τελικό σημείο σε οποιασδήποτε μελέτη, ενώ το κύριο σημείο ήταν η BMD. Οι περίοδοι των μελετών ήταν μικρές (1 έτος κατά μέσο όρο) και ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν ήταν επίσης μικρός. Δύο μονοετείς μελέτες πραγματοποιήθηκαν με ρισεδρονάτη: μία για την πρόληψη ασθενών που άρχισαν να λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή και μία για τη θεραπεία του Ε.Α.Γ.Ο σε χρόνιους ασθενείς με γλυκοκορτικοειδή μακροχρόνιας λήψης [11,12]. Η συγκέντρωση των αποτελεσμάτων από αυτές τις δύο μελέτες δείχνει μείωση των θραυσμάτων κατά το πρώτο έτος της θεραπείας: 16% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο έναντι 5% για τη ρισεδρονάτη 5 mg/ημέρα. Σε μία συγκριτική διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, το ζολεδρονικό οξύ (1 ένεση) αύξησε την BMD της σπονδυλικής στήλης περισσότερο από τη ρισεδρονάτη (καθημερινή χορήγηση) στη θεραπεία (+4.06 έναντι +2.71%) και την πρόληψη (+2.6 έναντι 0.6%) σε υποομάδες με παρακολούθηση 1 έτους [13].

Αυτό είναι η λογική για τη χρήση της τεριπαρατίδης, ενός πεπτιδίου παραθορμόνης με αναβολικά αποτελέσματα στο σκελετικό σύστημα μέσω της διέγερσης του σχηματισμού οστού. Σε μια 18μηνη τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με Ε.Α.Γ.Ο., η χορήγηση τεριπαρατίδης 20 μg ημερησίως συγκρίθηκε με την αλενδρονάτη 10 mg ημερησίως. Όπως αναμενόταν, η αύξηση της BMD στην οσφυϊκή μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν μεγαλύτερη με τον αναβολικό παράγοντα σε σύγκριση με τον αντιαπορροφητικό παράγοντα (7,2% έναντι 3,4%). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερα σπονδυλικά κατάγματα: 0,6% και 6,1% στις ομάδες τεριπαρατίδης και αλενδρονάτης, αντίστοιχα [14,15]. Η διάρκεια της αντι-οστεοπορωτικής θεραπείας πρέπει να συζητηθεί σε ατομικό επίπεδο, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ατόμου και την εξέλιξη της υποκείμενης φλεγμονής. Οι ενδείξεις για την αντι-οστεοπορωτική θεραπεία στην Ε.Α.Γ.Ο. σύμφωνα με τις γαλλικές οδηγίες παρουσιάζονται στην Εικόνα 1 [6].

Συμπέρασμα

Η Ε.Α.Γ.Ο. είναι η πιο συχνή αιτία δευτερογενούς οστεοπόρωσης. Η προηγούμενη και η πρόσφατη έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος και απώλειας οστικής μάζας. Η αύξηση του κινδύνου κατάγματος δεν αξιολογείται πλήρως με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, καθώς σχετίζεται επίσης με την ποιότητα των οστών και τον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων. Πρέπει να εξετάζεται η πρόληψη της οστεοπόρωσης σε όλους τους



Εικ. 1. Ενδείξεις για αντι-οστεπορωτική θεραπεία: Γαλλικές κατευθυντήριες οδηγίες για την οστεοπόρωση που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή [6].

ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Οι πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες είναι διαθέσιμες και πρέπει να κατευθύνουν τη διαχείριση της οστεοπόρωσης που προκαλείται από κορτικοστεροειδή, η οποία παραμένει υπο-διαγνωσμένη και ατελώς διαχειρισμένη.

Correspondence
S. Naoum,
29 Aristomenous street,
Glyfada, Attiki, 16674,
Greece
E-mail: naoumsimeon@gmail.com

Αλληλογραφία
Σ. Ναούμ,
Αριστομένους 29,
16674, Γλυφάδα,
Αττική
E-mail: naoumsimeon@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. Osteoporos Int 2011;22:421-33.
2. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteo-porosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007;18:1319-28.
3. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15:993-1000.
4. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and othe rpredictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2003; 11:3224-9.
5. Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, et al. Influence of recency and dura-tion of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. Osteoporos Int 2013;24:2493-8.
6. Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations onthe prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine 2014;81:493-501.
7. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, et al. FRAX(®) Position Development Conference Member. Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). J Clin Densitom 2011;14:212-9.
8. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken)2010;62:1515-26.
9. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al., Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. OsteoporosInt 2012;23:2257-76.
10. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med1996;125:961-8.
11. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999;42:2309-18.
12. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily rise-dronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced OsteoporosisTreatment Study. J Bone Miner Res 2000;15:1006-13.
13. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronatein the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1253-63.
14. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate inglucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357:2028-39.
15. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-monthresults of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum 2009;60:3346-55.

ΟΣΤΟΥΝ (2019) 26 (2): 61-68 Ανασκόπηση

Οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων και λήψη αντιπηκτικών

Χ. ΖΗΔΡΟΥ[1], Α. ΚΑΠΕΤΑΝΟΥ[2]
[1]Β' Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης
[2]Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν. Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Η οστεοενσωμάτωση αναφέρεται σε μια άμεση δομική και λειτουργική σύνδεση ανάμεσα στο ζωντανό οστούν και στη φορτιζόμενη επιφάνεια του εμφυτεύματος.Ένα εμφύτευμα θεωρείται ενσωματωμένο όταν δεν υπάρχει επιδεινούμενη σχετική κίνηση ανάμεσα στο εμφύτευμα και στο οστούν με το οποίο έρχεται σε άμεση επαφή. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους χρησιμοποιούνται συνήθως για την πρόληψη της θρομβοεμβολής στην ορθοπαιδική, ειδικότερα στη θεραπεία των καταγμάτων ή μετά από ολική αρθροπλαστική. Η ατελής πώρωση των καταγμάτων λόγω αυξημένης οστικής απορρόφησης, καθυστερημένης ανακατασκευής και χαμηλής ασβεστοποίησης προκαλείται από άμεσο ερεθισμό των οστεοκλαστών που είναι μια γνωστή παρενέργεια της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ανεπάρκεια της πώρωσης σε μελέτες στο εργαστήριο και πειραματικά μοντέλα που χαρακτηρίζονται από σημαντική μείωση στον όγκο και την ποιότητα του νεοσχηματισθέντος πώρου, συστηματική οστεοπόρωση και πτωχή ενσωμάτωση των υλικών. Απαιτούνται περαιτέρω μεγάλες κλινικές μελέτες για να συγκρίνουν διαφορετικούς τύπους ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους σε διαφορετικές δοσολογίες, σε διάφορα μοντέλα ασθενών ή ζωικά μοντέλα με στόχο τη διερεύνηση των αποτελεσμάτων των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στη διαδικασία της πώρωσης των καταγμάτων και της ενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων. Επιπλέον, η ενοξαπαρίνη από την πρώτη εβδομάδα χορήγησής της αυξάνει το ενδεχόμενο των μεσεγχυματικών κυττάρων να μεταναστεύσουν στην περιοχή του τραύματος και να πολλαπλασιαστούν ενώ επιπρόσθετα αναστέλλει τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυπάρων σε οστεοβλάστες, έχει δηλαδή ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην επούλωση των οστών. Από την άλλη, η ριβαροξαμπάνη δεν έχει σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των μεσεγχυματικών κυπάρων ή στην ικανότητα τους για οστεογενετική διαφοροποίηση σε πειραματικές μελέτες και φαίνεται να υπερέχει της ενοξαπαρίνης στα πρώιμα στάδια της πώρωσης των καταγμάτων και της ενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων στο εργαστήριο.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοενσωμάτωση, Αντιπηκτικά, Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, Ριβαροξαμπάνη

Osseointegration and anticoagulants

C. ZIDROU[1], A. KAPETANOU[2]
[1]2nd Orthopaedic Department, G. Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki
[2]3rd University Orthopaedic Department, G. Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki

Summary

Osseointegration refers to a direct structural and functional connection between ordered, living bone and the surface of a load-carrying implant. Currently, an implant is considered as osseointegrated when there is no progressive relative movement between the implant and the bone with which it has direct contact. Low-molecular weight heparin (LMWH) is routinely used to prevent thromboembolism in orthopaedic surgery, especially on the treatment of fractures or after joint-replacement. Impairment of fracture healing due to increased bone resorption, delayed remodeling and lower calcification caused by direct osteoclast stimulation is a well-known side-effect of unfractioned heparin. However, the effect of LMWH is unclear and controversial. Recent studies strongly suggest impairment of bone healing in vitro and in animal models, characterized by a significant decrease in volume and quality of new-formed callus, systemic osteoporosis and poor materials' osseointegration. Further large clinical studies to compare different types of LMWHs, in different dosages and in different patient or animal models are needed for

exploring the effects of LMWH on fracture healing process and implant osseointegration. Moreover, enoxaparin, as early as the first week of treatment, increases mesenchymal stem cells (MSCs) potential to migrate to the trauma site and proliferate, however, enoxaparin also inhibits MSCs to differentiate into osteoblasts. Rivaroxaban has minimal to no impact on MCS migration, proliferation or mRNA expression of osteogenic markers and seems to be superior to Enoxaparin in early stages of bone healing and osseointegration of implants in vitro.

Keywords: Anticoagulants, Low-molecular weight heparin, Osseointegration, Rivaroxaban

Οστεοενσωμάτωση

Στην καθημερινή Ορθοπαιδική η συχνότερη «πράξη» είναι η τοποθέτηση μεταλλικών υλικών-εμφυτευμάτων στα οστά. Είτε για την οστεοσύνθεση καταγμάτων, τις οστεοτομίες, τις αρθροδέσεις, τις σπονδυλοδεσίες όπου εφαρμόζονται πλάκες, βίδες, διάφοροι ήλοι, εσωτερικά ή εξωτερικά (διαδερμικά) είτε για την αντικατάσταση πολλαπλώς κατεστραμμένων αρθρώσεων όπου τοποθετούνται διάφορα είδη αρθροπλαστικών σχεδόν σε όλες τις αρθρώσεις του ανθρωπίνου σώματος. Σε κάθε περίπτωση τοποθέτησης «ξένου σώματος»-εμφυτεύματος στον ανθρώπινο οργανισμό τα βασικά ζητούμενα και οι στόχοι είναι δύο: α) η αποδοχή και βιοσυμβατότητα του εμφυτεύματος από τον ανθρώπινο οργανισμό, πράγμα που σήμερα σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις έχει επιτευχθεί και β) την επιβίωση του εμφυτεύματος και την ολοκλήρωση του σκοπού για τον οποίο τοποθετήθηκε που ιδιαίτερα για τις αρθροπλαστικές είναι καθοριστικής σημασίας για τη επιτυχία της εγχείρησης.

Η επιβίωση-χρόνος ζωής των εμφυτευμάτων εξαρτάται ασφαλώς από τη βιολογική κατάσταση του ασθενούς, τη χειρουργική τεχνική, τη χρήση του μέλους μετεγχειρητικά αλλά κυρίως από τη δυνατότητα του εμφυτεύματος να ενσωματώνεται με το οστούν (οστεοενσωμάτωση, osteointegration ή osseointegration). Η οστεοενσωμάτωση αναφέρεται σε μια άμεση δομική και λειτουργική σύνδεση ανάμεσα στο ζωντανό οστούν και τη φορτιζόμενη επιφάνεια του εμφυτεύματος [1]. Οι αρχικές παρατηρήσεις της οστεοενσωμάτωσης διενεργήθηκαν το 1950 με εμφύτευση βιδών τιτανίου σε οστά κουνελιών και πλήρη ενσωμάτωσή τους σε βαθμό που η αφαίρεσή τους μπορούσε να διενεργηθεί μόνο με κάταγμα [2]. Σήμερα, ένα εμφύτευμα θεωρείται ενσωματωμένο όταν δεν υπάρχει επιδεινούμενη σχετική κίνηση ανάμεσα στο εμφύτευμα και στο οστούν με το οποίο έρχεται σε άμεση επαφή. Ο όρος οστεοενσωμάτωση περιγράφει μια κλινική κατάσταση που παρέχει μακροχρόνια σταθερότητα της πρόθεσης αλλά δεν είναι βιολογική ιδιότητα κανενός συστήματος εμφυτεύματος ή μετάλλου. Με άλλα λόγια, η άμεση επαφή με το οστούν που παρατηρείται ιστολογικά μπορεί να είναι ενδεικτικός παράγοντας έλλειψης τοπικής ή συστηματικής βιολογικής αντίδρασης στην επιφάνεια με την οποία έρχεται σε επαφή το εμφύτευμα. Για το λόγο αυτό, προτείνεται ότι η οστεοενσωμάτωση δεν είναι το αποτέλεσμα μιας πλεονεκτικής βιολογικής ανταπόκρισης του ιστού αλλά η έλλειψη αρνητικής ιστολογικής αντίδρασης [3].

Η ολοκλήρωση της οστεοενσωμάτωσης, που είναι μια διαχρονική πρόκληση για την Ορθοπαιδική Έρευνα (συνένωση ενός ζώντος ιστού με ένα νεκρό υλικό) έχει πολλαπλά κέρδη όπως η σταθερότητα, η καλύτερη λειτουργικότητα, η μεγαλύτερη επιβίωση και κατά συνέπεια η ελάττωση της νοσηρότητας και του κόστους φροντίδας της υγείας [4].

Παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση

Η έννοια της οστεοενσωμάτωσης είναι ένα εξαιρετικά πολύπλοκο φαινόμενο που εξαρτάται από πολλούς γνωστούς και άγνωστους παράγοντες και έχει οριστεί σε πολλαπλά επίπεδα δηλαδή κλινικά, ανατομικά, ιστολογικά και μικροσκοπικά [4]. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοενσωμάτωση όπως αναφέρθηκε είναι:

- **οι σχετιζόμενοι με το εμφύτευμα.** Ο κατάλληλος σχεδιασμός, η χημική σύνθεση του εμφυτεύματος, η τοπογραφία της επιφάνειας επαφής, το υλικό, το σχήμα, το μήκος, η διάμετρος του εμφυτεύματος και η επικάλυψη της πρόθεσης φαίνεται ότι αυξάνουν την κλινική αποτελεσματικότητα [5]. Η βιοσυμβατότητα του υλικού είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της οστεοενσωμάτωσης δεδομένου ότι είναι καθοριστικής σημασίας η σταθερή στερέωση

με άμεση επαφή οστού-εμφυτεύματος χωρίς την παρουσία ινώδους ιστού στη διεπιφάνεια επαφής. Ένα εμφύτευμα θεωρείται ιδανικό όταν είναι ανοξείδωτο, βιο-ουδέτερο, μη αλλεργιογόνο, ελαστικό, ανθεκτικό και εύκολα επεξεργάσιμο [6].

- **οι σχετιζόμενοι με το οστικό υπόστρωμα.** Η ποιότητα και η ποσότητα του οστικού υποστρώματος (ειδικότερα η αγγειοβρίθεια και η κυτταροβρίθεια της θέσης εμφύτευσης) καθώς και η ελαχιστοποίηση του χειρουργικού τραύματος παίζουν καθοριστικό ρόλο για τη γρήγορη και σταθερή οστεοενσωμάτωση [7]. Φαίνεται ότι συννοσηρότητες και δημογραφικοί παράγοντες όπως η οστεοπόρωση, η προχωρημένη ηλικία, η φυλή, η παχυσαρκία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νεφρική οστεοδυστροφία, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα μεταβολικά σύνδρομα, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζονται με το χρόνο και την ποιότητα της οστεοενσωμάτωσης [7]. Ένα υγιές οστικό υπόστρωμα με ελάχιστο χειρουργικό τραύμα είναι σημαντικό καθώς είναι η πηγή των κυττάρων, των τοπικών ρυθμιστικών παραγόντων, των θρεπτικών συστατικών και των αγγείων που συνεισφέρουν στην αντιμετώπιση της επούλωσης των οστών. Η περιοχή της εμφύτευσης επηρεάζει τη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης μέσα από διαφορετικά επίπεδα κυτταροβρίθειας και αγγειοβρίθειας [8].Ένα οστικό υπόστρωμα υψηλής ποιότητας είναι σημαντικό για την αρχική μηχανική σταθερότητα [9].
- **η μηχανική σταθερότητα των εμφυτευμάτων.** Η πρωτογενής μηχανική σταθερότητα της πρόθεσης και η απουσία μικροκινήσεων παίζει καθοριστικό ρόλο στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων [10]. Η πρωτογενής μηχανική σταθερότητα συνίσταται σε άκαμπτη στερέωση μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστικού υποστρώματος χωρίς μικροκινήσεις του εμφυτεύματος. Η υπερβολική κίνηση του εμφυτεύματος ή τα φτωχά αποτελέσματα σταθερότητας έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία δυνάμεων ελκυσμού και διάτμησης που ενεργοποιούν το σχηματισμό μιας ινώδους μεμβράνης γύρω από το εμφύτευμα και προκαλούν παρεκτόπιση στη διεπιφάνεια επαφής οστού και εμφυτεύματος γεγονός που οδηγεί σε αναστολή της οστεοενσωμάτωσης [11,12]. Η πρωτογενής σταθερότητα εξαρτάται από τη χειρουργική τεχνική, το σχήμα και τη μορφή του εμφυτεύματος. Το φλοιώδες οστούν επιτρέπει μεγαλύτερη μηχανική σταθερότητα στο εμφύτευμα από το σπογγώδες. Η αρχική μηχανική σταθερότητα περιορίζει τις μικροκινήσεις του εμφυτεύματος στα αρχικά στάδια της πώρωσης και προάγει την οστεοενσωμάτωση [13]. Οι μικροκινήσεις των εμφυτευμάτων πρέπει να κυμαίνονται κάτω των 150μm. Σε μεγαλύτερες τιμές μικροκινήσεων πυροδοτείται ο σχηματισμός της ινώδους μεμβράνης γύρω από το εμφύτευμα που οδηγεί σε αστάθεια και άσηπτη χαλάρωση της πρόθεσης.
- **η χρήση επικουρικών θεραπειών και φαρμάκων** (οστικά μοσχεύματα, συστηματική χορήγηση διφωσφονικών και τεριπαρατίδης, ινδομεθακίνη, βαρφαρίνη, ηπαρίνη, μεθοτρεξάτη) [3,4]. Ειδικότερα, αυξητικοί παράγοντες, οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs), διφωσφονικά, στατίνες και κυρίως η τεριπαρατίδη φαίνεται ότι έχουν ευεργετική επίδραση στην οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων και την πώρωση των καταγμάτων [3]. Αρνητικές δράσεις στην οστεοενσωμάτωση έχουν τα αντιφλεγμονώδη και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2). Συμπληρωματικά, η κυκλοσπορίνη Α, η μεθοτρεξάτη και η σισπλατίνη επηρεάζουν αρνητικά την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων [3].

Αντιπηκτικά και οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν ένδειξη στην πρόληψη και τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, στην πρόληψη εμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σε ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες. Η βαρφαρίνη μειώνει την πηκτικότητα του αίματος, αναστέλλοντας την εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων ΙΙ, VII, IX και X. Με παρόμοιο τρόπο αναστέλλει τη γ-καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης. Η οστεοκαλσίνη συντίθεται κατά κύριο λόγο από τους οστεοβλάστες και με την καρβοξυλίωση αποκτά μοριακές ιδιότητες που είναι κατάλληλες για να συνδεθεί με τον υδροξυαπατίτη ώστε να ευοδώσει τη μετάλλωση του οστού. Η μη καρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη δεν έχει τη δυνατότητα να συνδεθεί αποτελεσματικά στα οστά [14,15].

Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει ότι η βιταμίνη Κ αυξάνει την οστική πυκνότητα και μειώνει την οστική απώλεια [14,16]. In vitro, η βιταμίνη Κ αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση και επάγει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων σε οστε-

οβλάστες [17]. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αντιφατικά σχετικά με τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς που είχαν κολπική μαρμαρυγή και ελάμβαναν βαρφαρίνη, μόνο όσοι έλαβαν το φάρμακο για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του 1 έτους εμφάνισαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε σχέση με τους μάρτυρες και αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος (στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο στους άνδρες) [18]. Σε μια άλλη αντίστοιχη μελέτη η χορήγηση βαρφαρίνης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικών και πλευρικών καταγμάτων [19]. Άλλες μελέτες ωστόσο δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα. Συνεπώς δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών στον οστικό μεταβολισμό και ούτε να δοθεί απάντηση στο ερώτημα αν θα πρέπει να δίνεται προφυλακτικά αντιοστεοπορωτική αγωγή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Η ηπαρίνη και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν ευρεία χρήση ως αντιπηκτικά φάρμακα στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, σε θρομβωτικές καταστάσεις (π.χ. πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης [20]. Η χρήση ηπαρίνης προκαλεί απώλεια οστίτη ιστού είτε μέσω ελάττωσης δημιουργίας νέου οστού είτε λόγω αυξημένης απορρόφησης οστού. Χορηγείται συνήθως για μικρό χρονικό διάστημα, οπότε η αρνητική της επίδραση στον οστικό μεταβολισμό δεν είναι σημαντική. Ωστόσο, σε ορισμένες καταστάσεις όπως στην εγκυμοσύνη, όπου αντενδείκνυται η χρήση άλλων αντιπηκτικών (π.χ. των κουμαρινικών) μπορεί να δοθεί μακροχρόνια με συνέπεια μείωση της οστικής πυκνότητας. Σε μια μελέτη που αφορούσε τη μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης σε 184 έγκυες παρατηρήθηκαν 4 (2,2%) οστεοπορωτικά κατάγματα στη σπονδυλική στήλη. Αν και το ποσοστό είναι μικρό, επισημαίνεται ότι πρόκειται για νεαρές γυναίκες όπου τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι εξαιρετικά σπάνια. Επιπλέον, παρατηρήθηκε και ελάττωση της μέσης οστικής πυκνότητας του ισχίου κατά 5% σε έγκυες γυναίκες με μακροχρόνια χορήγηση ηπαρίνης [21].

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους ενδεχομένως να έχουν μικρότερη επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Ωστόσο, σε μελέτη παρατήρησης δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δυο μορφές ηπαρίνης. Όμως, τα αρνητικά τους αποτελέσματα στον οστικό μεταβολισμό υποχωρούν στη διάρκεια της λοχείας και μετά τη διακοπή της χορήγησής τους [22]. Επιπλέον, αναφορικά με την οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων ανάλογη δράση εμφανίζουν η βαρφαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη και δελταπαρίνη) και οι μη κλασματοποιημένες μορφές ηπαρίνης μέσω της μείωσης του κολλαγόνου τύπου ΙΙ και της επιμετάλλωσης. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με το fondaparinux, μια συνθετική αντιπηκτική ουσία.

Συγκεκριμένα, η χορήγηση βαρφαρίνης βρέθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά και τη δύναμη προσάρτησης και την εσωτερική ανάπτυξη του οστού σε εμφυτεύματα χωρίς πορώδη επικάλυψη κατασκευασμένα από κοβάλτιο, χρώμιο και μολυβδαίνιο; όμως παρόμοιο ανασταλτικό αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε εμφυτεύματα με επικάλυψη με υδροξυαπατίτη [23]. Η ενοξαπαρίνη, η δελταπαρίνη και η μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη οδήγησαν σε σημαντική μείωση στη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου ΙΙ και στην επιμετάλλωση του οστού, ενώ έχουν επιβλαβείς δράσεις στην πώρωση των καταγμάτων και στη διαδικασία της οστεοενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών υλικών [24,25]. Η χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους για 3-6 μήνες μπορεί να μην αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων, αλλά η μακροχρόνια χορήγηση πάνω από 24 μήνες ειδικά σε καρκινοπαθείς και ηλικιωμένους οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο οστικής απώλειας ή κατάγματος [26].

Η μελαγατράνη δείχνει λιγότερο ανασταλτικά αποτελέσματα σε πειραματικές μελέτες σε ανθρώπινους οστεοβλάστες συγκριτικά με τη δελταπαρίνη ή τη μη-κλασματοποιηπένη ηπαρίνη. Η μελέτη αυτή των Winkler και συν. είναι η πρώτη που υποστηρίζει ότι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης μπορεί να βοηθήσουν στο να προληφθούν τα αρνητικά αποτελέσματα από την ηπαρίνη στον οστικό μεταβολισμό [27]. Οι Papathanasopoulos και συν. υποστήριξαν ότι η οστεογενετική και η χονδρογενετική διαφοροποίηση δεν επηρεάστηκαν ούτε από την τινζαπαρίνη ούτε από το fondaparinux σε πειραματικές μελέτες, ενώ ο πολλαπλασιασμός των μεσεγχυματικών κυττάρων αρνητικά επηρεάστηκε από την τινζαπαρίνη αλλά δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες από το Fondaparinux γεγονός που συνηγορεί για τη χρήση του στην ορθοπαιδική [25].

Το fondaparinux είναι μια συνθετική αντιπηκτική ουσία παρόμοια με την ηπαρίνη, που δεν έδειξε ανασταλτικά αποτελέσματα σε συνθήκες εργαστηρίου στους ανθρώπινους οστεοβλάστες τουλάχιστον στο

εύρος των συγκεντρώσεων που διερευνήθηκε (0,01-100 μg/ml). Για το λόγο αυτό, το fondaparinux μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποφευχθούν οι αρνητικές επιπτώσεις της ηπαρίνης στην πώρωση των καταγμάτων που εξαρτάται από τους οστεοβλάστες καθώς και την ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων [28,29].

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στη βιολογία του οστού δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, φαίνεται ότι οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους ελαττώνουν τον όγκο του σπογγώδους οστού δρώντας άμεσα στους οστεοβλάστες και στα βασικά κύτταρα σε εντελώς πρώιμα στάδια της επουλωτικής διεργασίας [24,25,30]. Πάντως είναι δύσκολο να προσδιορίσει κανείς το αληθινό αποτέλεσμα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στη διαδικασία πώρωσης των καταγμάτων. Δεν υπάρχουν μελέτες για το ρόλο των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στην πώρωση των καταγμάτων σε ανθρώπους καθώς και στην οστεοενσωμάτωση των ορθοπαιδικών υλικών. Οι δυσκολίες στο να εκτιμήσει κανείς τα αποτελέσματα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στο ανθρώπινο μυοσκελετικό σύστημα προκύπτουν από δύο βασικούς λόγους. Πρώτον, ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι περιορισμένος. Δεύτερον, επειδή τα πειράματα που αφορούν την πώρωση των καταγμάτων σε ανθρώπους εμπεριέχουν κινδύνους και επιπλοκές. Για αυτούς τους λόγους τα πιο σημαντικά αποδεικτικά στοιχεία για το ρόλο των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στην πώρωση των καταγμάτων και στην ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων προέρχονται από πειραματικές μελέτες στο εργαστήριο και σε ζώα [24].

Πάντως, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τις επιδράσεις των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στη διεργασία πώρωσης των καταγμάτων και στην ενσωμάτωση των εμφυτευμάτων, οι Falck-Yiter και συν. υποστηρίζουν ότι η καθημερινή χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους συνεχίζει να είναι ο χρυσός κανόνας για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωσης σε ασθενείς που έχουν υποστεί τραυματικές κακώσεις [31]. Οι Kluter και συν. υποστηρίζουν ότι επιπλέον οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους προσβάλλουν το αγγειακό ενδοθήλιο διαταράσσοντας την αιμάτωση του πώρου και επίσης αυξάνουν την τοξική επίδραση στα κύτταρα του ενδομυελικού πώρου [32]. Επιπλέον, η ομάδα των Kluter και συν., χορηγώντας 3 mg/Kg ριβαροξαμπάνη σε πειραματικό μοντέλο κατάγματος μηριαίου σε ποντίκια βρήκαν ότι το συγκεκριμένο φάρμακο δεν εμποδίζει καθόλου τη διεργασία της πώρωσης μετά από έλεγχο με CT scans. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος και συγκεκριμένα η rivaroxaban (Xarelto) δεν παρεμβαίνουν ουσιαστικά στον οστικό μεταβολισμό και δεν επηρεάζουν τη διαδικασία πώρωσης [33,35].

Ειδικότερα, είναι γνωστό ότι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι σημαντική πιθανή επιπλοκή μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Η ενοξαπαρίνη που χορηγείται υποδορίως έχει χρησιμοποιηθεί σαν σημείο αναφοράς για να μειώσει τη συχνότητα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Υπάρχουν όμως ανησυχίες αναφορικά με τη μακροχρόνια χορήγηση της ενοξαπαρίνης και τα πιθανά αρνητικά αποτελέσματα στην επούλωση των οστών και στην οστική πυκνότητα με αύξηση του κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα. Τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος και συγκεκριμένα η ριβαροξαμπάνη (Xarelto) έχουν σχετικά πρόσφατα χρησιμοποιηθεί και υπάρχει ακόμα έλλειψη στοιχείων αναφορικά με το πώς αυτά τα φάρμακα επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό και τη μετεγχειρητική επούλωση των οστών [33].

Σε μια συγκριτική μελέτη της ενοξαπαρίνης και της ριβαροξαμπάνης βρέθηκε ότι έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στα πρώιμα στάδια της πώρωσης. Η μεν ενοξαπαρίνη από την πρώτη εβδομάδα χορήγησής της αυξάνει το ενδεχόμενο των μεσεγχυματικών κυττάρων να μεταναστεύσουν στην περιοχή του τραύματος και να πολλαπλασιαστούν, ενώ επιπρόσθετα αναστέλλει τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες, έχει δηλαδή ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην επούλωση των οστών. Από την άλλη, η ριβαροξαμπάνη δεν έχει σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό των μεσεγχυματικών κυττάρων ή στην ικανότητα τους για οστεογενετική διαφοροποίηση σε πειραματικές μελέτες [33]. Σε μια μελέτη από τη Ιαπωνία, οι ερευνητές συνέκριναν την επίδραση της ηπαρίνης και του rivaroxaban στην μικροδομή και τον οστικό μεταβολισμό (οστική ποιότητα και οστική ποσότητα) και βρήκαν ότι το rivaroxaban οδηγεί σε λιγότερο δυσμενείς παρεμβάσεις στο οστούν [36]. Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη, οι Prodinger και συν. σε μια πρόσφατη συγκριτική μελέτη του rivaroxaban και της enoxaparin σε μοντέλο κλειστού κατάγματος μηριαίου σε ποντίκια δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα

δύο φάρμακα αναφορικά με τις επιπτώσεις τους στην ποιότητα του οστού, την ποσότητα και τελικά στην πώρωση του κατάγματος [34]. Επιπλέον, σε μια παλαιότερη μελέτη για την επίδραση της enoxaparin, του fondaparinux και του rivaroxaban στην πώρωση των καταγμάτων δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στα τρία φάρμακα από τους ερευνητές αλλά αυτοί χρησιμοποίησαν πολύ μικρή δόση rivaroxaban [37].

Πάντως για τη οστεοενσωμάτωση των υλικών, μετά από χορήγηση rivaroxaban δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα παρόλο που είναι διαδικασία παρεμφερής με την πώρωση, περισσότερο πολύπλοκη όμως και πολυπαραγοντική καθώς εδώ επιδιώκεται η «συγκόλληση» ενός ζώντος (οστούν) και ενός νεκρού (εμφύτευμα) ιστού [37].

Σε μια πειραματική μελέτη σε επίμυες της κ. Καπετάνου και συν. επιλέχθηκε ένα μάλλον πρωτόγονο, απλό αλλά κλασικό και ευρύτατα χρησιμοποιούμενο υλικό (βίδα ανοξείδωτου χάλυβα) με σκοπό την ελαχιστοποίηση άλλων παραμέτρων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον εμβιομηχανικό έλεγχο [4]. Παρά το γεγονός ότι η χορήγηση του φαρμάκου στον άνθρωπο γίνεται από του στόματος, με βάση δεδομένα προηγούμενων μελετών [25,38] χρησιμοποιήθηκε η ενδοπεριτοναϊκή οδός χορήγησης σαν πιο ακριβής και αξιόπιστη για τη λήψη του φαρμάκου από το πειραματόζωο. Η δόση ήταν η μέγιστη δυνατή για να φανούν οι όποιες θετικές ή αρνητικές επιδράσεις του rivaroxaban και η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ήταν 4 εβδομάδες, αποδεκτό χρονικό διάστημα για τη πώρωση και την ανάπτυξη οστού γύρω από τη βίδα σύμφωνα με την ηλικία των ποντικιών. Στη μελέτη βρέθηκε ότι η rivaroxaban, ένα από τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος για τη θρομβοπροφύλαξη τουλάχιστον δεν επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης βίδας ανοξείδωτου χάλυβα στην κνήμη επιμύων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [4].

Το εύρημα είναι ενθαρρυντικό για τη χρήση των αντιπηκτικών από του στόματος, μετεγχειρητικά σε ασθενείς που έχουν τοποθετηθεί υλικά. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά μόνο και απαιτούνται μελλοντικές μελέτες μεγαλύτερης έκτασης και πιο εξειδικευμένες τεχνικές εκτίμησης της οστεοενσωμάτωσης, τόσο in vitro, όσο και κυρίως in vivo. Επιπλέον, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής από βαρφαρίνη σε ριβαροξαμπάνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή συσχετίστηκε με αύξηση των δεικτών οστικής παραγωγής και μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης [39].

Συμπεράσματα

Η οστεοενσωμάτωση αναφέρεται σε μια άμεση δομική και λειτουργική σύνδεση ανάμεσα στο ζωντανό οστούν και στην φορτιζόμενη επιφάνεια του εμφυτεύματος. Η βαρφαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη και δελταπαρίνη) και οι μη κλασματοποιημένες μορφές ηπαρίνης μέσω της μείωσης του κολλαγόνου τύπου ΙΙ και της επιμετάλλωσης φαίνεται ότι έχουν αρνητική δράση στην οστεοενσωμάτωση. Δε συμβαίνει όμως το ίδιο με το fondaparinux. Τέλος, όσον αφορά τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και συγκεκριμένα το rivaroxaban (Xarelto), οι πρώτες ερευνητικές μελέτες δείχνουν ότι τουλάχιστον δεν επηρεάζει αρνητικά τη διαδικασία οστεοενσωμάτωσης σε πειραματικά μοντέλα επιμύων.

Correspondence
Dr Christiana Zidrou,
Orthopaedic Surgeon,
Kimonos Voga 60,54646,
Thessaloniki, Greece
Email: czidrou@gmail.com

Αλληλογραφία
Δρ Χριστιάνα Ζήδρου,
Διευθύντρια Ορθοπαιδικός,
Κίμωνος Βόγα 60, 54646,
Θεσσαλονίκη
Email: czidrou@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Branemark PI. Osseointegration and its experimental studies. J Prosthet Dent 1983; 50:399
2. Branemark PI. Vital Microscopy of bone marrow in rabbit. Scand J Clin Lab Invest 1959 II (suppl.38):1-82.
3. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interactions 2009; 9:61-71.
4. Καπετάνου Α. Η επίδραση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών φαρμάκων στην οστική ενσωμάτωση ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων. Πειραματική μελέτη σε επίμυες- Διδακτορική Διατριβή Θεσσαλονίκη, 2017.
5. Macro F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. Micron 2005; 36:630-44.
6. Καπετάνος Γ. Συνοπτική Ορθοπαιδική. University Studio Press. Θεσσαλονίκη, 2008.
7. Miller D Mark. Review Ορθοπαιδικής. Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας, Αθήνα 2010.
8. Spadaro JA, Albanese SA, Chase SE. Electromagnetic effects on bone formation at implants in the medullary canal in rabbits. J Orthop Res 1990; 8:685-93.
9. Wittenberg RH, Shea M, Swartz DE, Lee KS, White AA III, Hayes WC. Importance of bone mineral density in instrumented spine fusions. Spine 1991; 16:647-52.
10. Soballe K. Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation. Mechanical and histological studies in dogs. Acta Orthop Scand Suppl 1993; 255:1-58.
11. Giori NJ, Ryd L, Carter DR. Mechanical influences on tissue differentiation at bone-cement interfaces. J Arthroplasty 1995; 10:514-22.
12. Pilliar RM, Lee JM, Maniatopoulos C. Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous surfaced implants. Clin Orthop Relat Res 1986; 208:108-13.
13. Sennerby L, Thomsen P, Ericson LE. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. Int J Oral Maxillofac Implants 1992; 7:62-71.
14. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis Orthop Sci 2000; 5(6):546-551.
15. Adams J and Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. Am J Health System Pharm 2005; 62(15):1574-81.
16. Hidaka T., Hasegawa T., Fujimura M., Sakai M., Saito S. Treatment for patients with postmenopausal osteoporosis who have been placed on HRT and show a decrease in bone mineral density: effects of concomitant administration of vitamin K(2). J Bone Miner Metab 2002; 20(4):235-9.
17. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates and inhibits osteoblastogenesis in human bone marrow cell culture. J Endocrinol 2003; 176(3):339-48.
18. Gage BF, Birman-Devch E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. Arch Intern Med 2006; 166(2):241-6.
19. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. Arch Intern Med 1999; 159(15):1750-6.
20. Μάλλιος Π. Καρδιολογικά φάρμακα και οστικός μεταβολισμός-Φάρμακα οστεοπόρωσης και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Health and Life, περιοδικό του Ομίλου Υγεία; Φεβρουάριος 2016.
21. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective longitudinal study. Hum Reprod 1999; 14(11):2876-80.
22. Sudrova M, Kyasnicka J, Kudrnova Z, Zenahlikova Z, Mazoch J, Brzezkova R. Influence of long-term thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin (enoxaparin) on changes of bone metabolism markers in pregnant women. Clin Appl Thromb Hemost 2011; 17(5):508-13.
23. Callahan BC, Lisecki EJ, Banks RF, Dalton JE, Cook SD, Wolf JD .The effect of warfarin on the attachment of bone to hydroxyapatite-coated and uncoated porous implants. J Bone Joint Surg Am 1995; 77:225-30.

24. Kapetanakis S, Nastoulis E, Demesticha T, Demetriou T. The Effect of Low Molecular Weight Heparins on Fracture Healing. The Open Orthopaedics Journal 2015; 9:226-236.
25. Papathanasopoulos A, Kouroupis D, Henshaw K, McGonagle D, Jones EA, Giannoudis PV. Effects of antithrombotic drugs fondaparinux and tinzaparin on in vitro proliferation and osteogenic and chondrogenic differentiation of bone-derived mesenchymal stem cells. J Orthop Res 2011; 29(9):1327-35.
26. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-term Low-Molecular Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant adults: A systematic review with meta-analysis. J Gen Intern Med 2016; 31(8): 947-957.
27. Winkler T, Perka C, Matziolis D, Matziolis G. Effect of a direct thrombin inhibitor compared with dalteparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. Open Orthop J 2011; 5:52-8.
28. Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Effects of Fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin, and unfractionated heparin on human osteoblasts. Calcif Tissue Int 2003; 73:370-9.
29. Bagno A, Piovan A, Dettin M, Chiarion A, Brun P, Gambaretto R, Fontana G, Di Bello C, Palu G, Castagliulo I. Human osteoblast-like cell adhesion on titanium substrates covalently functionalized with synthetic peptides. Bone 2007; 40:693-9.
30. Handschin E, Trenz O, Hoestrup S, Kock HJ, Wanner T, Trentz O. Effect of LMWH and Fondaparinux. British Journal of Surgery 2005; 92:177-183.
31. Falck-Yiter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (Suppl. 2):278-325.
32. Kluter T, Weuster M, Bruggemann S, Menzdorf L, Fitschen-Oestern S, Steubesand N, Acil Y, Pufe T, Varoga D, Seekamp A, Lippross S. Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: an experimental study. BMC Musculoskelet Disord 2015; 16:79.
33. Pilge H, Frobel J, Prodinger PM, Mrotzek SI, Fischer JC, Zilkens C et al. Enoxaparin and Rivaroxaban have different effects on human stromal cells in the early studies of bone healing. Bone Joint Research 2016; 5:95-110.
34. Prodinger PM, Burgkart R, Kreutzer K, Liska F, Pilge H, Schmitt A, et al. Does anticoagulant medication after fracture healing? A morphological and biomechanical evaluation of the possible effects of Rivaroxaban and Enoxaparin using a rat closed fracture Model, PLOS ONE, 2016, July 25;1-19.
35. Laux V, Person E, Kubitza D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of Rivaroxaban: a novel oral, direct factor Xa inhibitor. Semin Thromb Hemost 2007; 33:515-23.
36. Xia J, Zhang Z, Wang J, Zu J, Wand N, Wand D. Comparison of the effect of Heparin and Direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban on bone microstructure and metabolism in adult rats. Commect Tissue Res 2015; 56:477-82.
37. Demitras A, Asboy I, Bulut M, Ucar B, Alabalie U, Necmioglou N. Enoxaparin, Fondaparinux and Rivaroxaban used in thromboembolism prophylaxis on fracture healing in rats. Europ Review Medical and Pharmacological Sciences 2013; 17:1850-56.
38. Σαμδάνης Β. Η επίδραση της χορήγησης αντιπηκτικών στην εμφάνιση μεταβολικής οστικής νόσου. Μεταπτυχιακό. Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα 2010.
39. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoski K, Hashikata T, et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. Heart Vessels 2017; 32(8):977-982.

ΟΣΤΟΥΝ (2019) 26 (2): 69-81 Πρωτότυπη Εργασία

Χορήγηση τρανεξαμικού οξέος σε ολικές αρθροπλαστικές γόνατος

Ρ. ΜΑΥΡΑΓΑΝΝΗ[1], Α. ΜΕΛΑ-ΚΑΡΑΜΑΝΑΚΟΥ[1], Β. ΨΥΧΟΓΙΟΣ[2], Ε. ΣΟΥΛΙΩΤΗ[3], Ι. ΤΡΙΚΟΥΠΗΣ[4], Α. ΤΣΑΝΤΕΣ[4], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[4]

[1] Κλινική Αναισθησιολογίας, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

[2] Ε' Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

[3] Δεύτερη Κλινική Αναισθησιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ

[4] Α' Ορθοπαιδική Πανεπιστημιακή Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ) είναι μία χειρουργική επέμβαση με πιθανή σημαντική απώλεια αίματος. Το τρανεξαμικό οξύ (ΤΧΑ), αναστολέας της ινωδόλυσης, επιδρά στη μείωση της απώλειας αίματος και συνεπώς των μεταγγίσεων. Χορηγείται ενδοφλεβίως ή ως ενδοαρθρική ένεση, είτε ως συνδυασμός. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση κατά πόσο η ενδαρθρική χορήγηση ΤΧΑ μπορεί να μειώσει την απώλεια αίματος και την ανάγκη για μετάγγιση. **Υλικό και Μέθοδοι**: Η μελέτη διεξήχθη από 10/2018 έως 1/2019. Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με πρωτογενή οστεοαρθρίτιδα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Οι ασθενείς με ASA (American Society of Anesthesiologists) II-III 60-80 ετών χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στην Α' ομάδα (n= 15) χορηγήθηκε ΤΧΑ και στη Β' ομάδα (n= 15) δεν χορηγήθηκε το φάρμακο. ΤΧΑ 2 g χορηγήθηκαν μαζί με φυσιολογικό ορρό από το σωλήνα της παροχέτευσης μετά τη σύγκλειση του τραύματος. Όλοι οι ασθενείς πήραν αντιθρομβωτική προφύλαξη με rivaroxaban 10 mg για 30 ημέρες. Καταγράφηκαν κατά την 1η, την 3η και την 5η μετεγχειρητική ημέρα ο αιματοκρίτης, η αιμοσφαιρίνη, ο αριθμός χορηγούμενων μονάδων αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια), η απώλεια αίματος στην παροχέτευση στις 24 ώρες μετεγχειρητικά, ο όγκος λανθάνουσας απώλειας αίματος (HBL) και η συνολική απώλεια αίματος (TBL). **Αποτελέσματα**: Οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες ως προς τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία, BMI, p>0,05). Ο αιματοκρίτης και και η αιμοσφαιρίνη διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων κατά την 1η, 3η και 5η μέρα, με την ομάδα των ασθενών που πήραν τρανεξαμικό οξύ να έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές. Η απώλεια αίματος στην παροχέτευση των ασθενών που πήραν τρανεξαμικό οξύ ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών που δεν πήραν τρανεξαμικό οξύ (360 ml +/- 158,5 συγκριτικά με 134 +/- 86.7 ml, p<0.001). Οι ασθενείς που δεν πήραν τρανεξαμικό οξύ μεταγγίστηκαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν τρανεξαμικό οξύ. Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα HBL και TBL στους ασθενείς που δεν πήραν τρανεξαμικό οξύ. **Συμπέρασμα**: Η χορήγηση ΤΧΑ μειώνει σημαντικά την απώλεια αίματος και την ανάγκη μεταγγίσεων σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος.

Λέξεις κλειδιά: Μετάγγιση αίματος, Ολική αρθροπλαστική γόνατος, Τρανεξαμικό οξύ

Administration of tranexamic acid in total knee arthroplasties

R. MAVRAGANNI[1], A. MELA-KARAMANAKOU[1], V. PSYCHOGIOS[2], E. SOULIOTI[3], I. TRIKOUPIS[4], A. TSANTES[4], A.F. MAVROGENIS[4]

[1] Department of Anesthesiology, Asklepieion Voulas General Hospital

[2] Fifth Department of Orthopaedics, Asklepieion Voulas General Hospital

[3] Second Department of Anesthesiology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece, ATTIKON General Hospital

[4] First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece, ATTIKON General Hospital

Summary

Introduction: Total knee arthroplasty (TKA) is a surgical procedure with potentially significant blood loss. Tranexamic acid (TXA) is an inhibitor of fibrinolysis that may prevent excessive blood loss and reduce the need for blood transfusions through an intravenous and/or intra-articular administration). The purpose of this study was to evaluate the effects of TXA intraarticular injection for the reduction of blood loss and the need for RBC transfusion. **Materials and Mathods**: The study was conducted from 10/2018 to 1/2019. A total of 30 patients with primary osteoarthritis and TKA were included. Patients ASA II-III and 60-80 years of age were divided into two groups: Group A (n=15) were administered TXA and Group B (n=15) were not. TXA 2 g was administered in a saline solution via the drain tube after wound closure. All patients were administered rivaroxaban 10 mg for thromboprophylaxis for 30 days postoperatively. Hematocrit and hemoglobin levels, blood transfusion (number of blood units) administered, blood loss in drainage 24 hours after surgery, hidden blood loss (HBL) and total blood loss (TBL) were recorded postoperatively, on the 1st, 3rd and 5th day. **Results**: The demographic and clinical characteristics of patients in both groups were similar (sex, age BMI; p>0.05). Significant differences in hematocrite and hemoglobin levels were observed on day 1, 3 and 5. The levels were higher in TXA patients. Postoperative blood loss in drainage in TXA patients was significantly lower compared to patients who were not administered TXA (360ml +/- 158.5 vs 134 +/- 86.7ml; p<0.001). Patients who were not administered TXA required more blood transfusion than patients who were administered tranexamic acid. Significantly higher were also HBL and TBL levels in patients who were not administered TXA. **Conclusion**: The administration of TXA reduces blood loss and transfusion requirements in patients with knee arthritis undergoing TKA.

Keywords: Blood transfusion, Total knee arthroplasty, Tranexamic acid

Εισαγωγή

Η οστεοαρθρίτιδα είναι χρόνια, εκφυλιστικού τύπου πάθηση που εμφανίζεται κυρίως σε άτομα άνω των 50 ετών. Ο αρθρικός χόνδρος εκφυλίζεται σταδιακά. Η διαδικασία συνοδεύεται από σκλήρυνση των οστικών επιφανειών κάτω από το χόνδρο, ανάπτυξη νέου οστού και χόνδρου στις παρυφές της άρθρωσης (οστεόφυτα) και ίνωση του αρθρικού θυλάκου. Η χειρουργική θεραπεία σε προχωρημένα στάδια είναι η ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ). Για λόγους που δεν είναι απολύτως σαφείς, η οστεοαρθρίτιδα είναι συχνότερη στις γυναίκες (18%) από ότι τους άνδρες (9,6%), γεγονός που εξηγεί το υψηλότερο ποσοστό ΟΑΓ στις γυναίκες (Εικόνα 1).

Εικ. 1. Σχηματική απεικόνση του υγιούς (αριστερά) και αρθριτικού (δεξιά) γόνατος.

Οι πρώτες επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος (Total Knee Arthroplasty - TKA) ξεκίνησαν στα τέλη της δεκαετίας του 1950, όμως είχαν υψηλά ποσοστά αποτυχίας και επιπλοκών. Στη δεκαετία του ’70 παρουσιάστηκε ένας σχεδιασμός αρθροπλαστικής γόνατος ο οποίος περιελάμβανε την τοποθέτηση ενός μεταλλικού καλύμματος γύρω από το κατώτερο τμήμα του μηριαίου οστού και μιας πλαστικής επιφάνειας στο ανώτερο τμήμα της κνήμης. Τα τελευταία χρόνια χάρη στην εξέλιξη του σχεδιασμού και της εφαρμογής των προθέσεων παρατηρούνται βέλτιστα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Κάθε χρόνο στις ΗΠΑ πραγματοποιούνται περίπου 300.000 επεμβάσεις ΟΑΓ συνολικού κόστους 14 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Το 2030 προβλέπεται ότι θα πραγματοποιούνται ετησίως περίπου 3,6 εκατομμύρια επεμβάσεις ΟΑΓ με εκτιμώμενο κόστος 162 δισεκατομμύρια δολάρια.

Τα τελευταία 5-10 χρόνια οι χειρουργοί υιοθετούν μία νέα προσέγγιση για την ΟΑΓ (ελάχιστα επεμβατική χειρουργική). Ο συνδυασμός μίας ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής τεχνικής και ενός πρωτοκόλλου γρήγορης αποκατάστασης επιτρέπει στους ασθενείς να επιστρέψουν στις προηγούμενες δραστηριότητές τους πολύ νωρίτερα (Εικόνα 2).

Εικ. 2. Ολική αρθροπλαστική γόνατος.

Μεταγγίσεις

Ένα κρίσιμο στοιχείο της επιτυχημένης φροντίδας του ασθενούς με ΟΑΓ είναι η στρατηγική διαχείρισης αίματος. Η ΟΑΓ μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική περιεγχειρητική απώλεια αίματος, και οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αλλογενή μετάγγιση αίματος [1]. Η ΟΑΓ και ισχίου και η χειρουργική επέμβαση για κατάγματα είναι ο υπ' αριθμόν ένα λόγος μετάγγισης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και αντιπροσωπεύουν το 9,8% όλων των μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταγγίζονται. Το πρόγραμμα διαχείρισης αίματος στην ΟΑΓ στοχεύει στη μείωση του αλλογενούς ποσοστού μετάγγισης και των σχετικών κινδύνων, ενώ παράλληλα μεγιστοποιεί το επίπεδο αιμοσφαιρίνης και την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στη μετεγχειρητική περίοδο. Η αποτελεσματική διατήρηση του αίματος περιλαμβάνει τη βελτιστοποίηση της προεγχειρητικής μάζας των ερυθροκυττάρων, τη διάσωση αίματος που χάνεται κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου, την ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος με αιμοστατικά μέτρα και την εξατομίκευση της ανάγκης μετάγγισης, σύμφωνα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και τις ιατρικές συννοσηρότητες.

Σύμφωνα με τη Ελληνική Νομοθεσία (Π.Δ. 138/2005 για την εναρμόνιση προς την οδηγία 2004/33/ΕΚ) ορίζεται ως αυτομετάγγιση «.....η μετάγγιση στη οποία ο δότης και ο αποδέκτης είναι το ίδιο άτομο και στη οποία χρησιμοποιείται προαποθηκευμένο αίμα ή προϊόντα αίματος.....». Επίσης σύμφωνα με το Π.Δ.138/2005 ορίζεται ως αυτόλογη αιμοδοσία «.....η αιμοδοσία κατά την οποία το αίμα και τα συστατικά του αίματος που συλλέγονται από ένα άτομο προορίζονται αποκλειστικά για μεταγενέστερη αυτόλογη μετάγγιση ή άλλη ανθρώπινη χρήση για το ίδιο το άτομο.....».

Τα 2/3 των συνολικών μεταγγίσεων στις ΗΠΑ συνδέονται με μεγάλες ορθοπαιδικές επεμβάσεις [2]. Κατά τη διάρκεια μιας πρωτογενούς ΟΑΓ υπολογίζεται απώλεια αίματος μεταξύ 600 και 1500ml. Στην αμφοτερόπλευρη επέμβαση οι απώλειες είναι διπλάσιες, ενώ στις αναθεωρήσεις ακόμη μεγαλύτερες [3]. Η αλλογενής μετάγγιση σχετίζεται με ανοσοτροποποίηση και με αυξημένη πιθανότητα περιπροσθετικής λοίμωξης. Οι Bierbaum et al. [4] ανέφεραν ποσοστό μετάγγισης 39% μετά ΟΑΓ, με αυξημένο κίνδυνο υπερφόρτισης υγρών, ποσοστού λοίμωξης και διάρκειας νοσηλείας σε ασθενείς που έλαβαν αλλογενή μετάγγιση.

Αρχικά η ανησυχία για τις αλλογενείς μεταγγίσεις προήλθε από την μετάδοση ιογενών λοιμώξεων από τους ιούς της ηπατίτιδας Β, C, τον ιό HIV και τον ανθρώπινο λεμφοτρόπο ιό HTLV. Αυστηρά και αξιόπιστα διαγνωστικά τεστ έχουν μειώσει τον κίνδυνο της μετάδοσής τους, αλλά έχουν αυξήσει το κόστος κάθε μονάδας αίματος. Πρόσφατα οι ανησυχίες επικεντρώθηκαν στην διάδοση της νόσου Creutzfeld-Jakob και του ιού του Δυτικού Νείλου.

Παρά την αυστηρή επιλογή των αιμοδοτών και τον λεπτομερή έλεγχο κάθε μονάδας αίματος, η μετάγγιση αλλογενούς αίματος, αν και είναι σήμερα ασφαλέστερη από ό,τι στο παρελθόν, εξακολουθεί να συνοδεύεται από κινδύνους, εκτός από το τραγικό ανθρώπινο λάθος της μετάγγισης ασύμβατου αίματος, που θα οδηγήσει σε οξεία αιμολυτική αντίδραση και θάνατο. Οι κίνδυνοι από τις ετερόλογες μεταγγίσεις είναι:

- Άμεσες αντιδράσεις ανοσολογικής αιτιολογίας: οξεία αιμόλυση, αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετικές αντιδράσεις, αιμορραγικά σύνδρομα.
- Άμεσες αντιδράσεις μη ανοσολογικής αιτιολογίας: σήψη από βακτηριδιακή επιμόλυνση του μεταγγιζομένου αίματος, υπερφόρτιση της κυκλοφορίας, υπερκαλιαιμία, αιμόλυση οφειλόμενη π.χ. σε πολύ ζεστό ή κρύο αίμα.
- Απώτερες αντιδράσεις ανοσολογικής αιτιολογίας: καθυστερημένη αιμολυτική αντίδραση (συμβαίνει 5-10 μέρες μετά τη μετάγγιση), αλλοανοσοποίηση, θρομβοπενία, αντίδραση μοσχεύματος κατά του ξενιστή.

- Απώτερες αντιδράσεις μη ανοσολογικής αιτιολογίας: μετάδοση νοσημάτων από ιούς, βακτήρια, ρικέτσιες, παράσιτα, υπερφόρτιση με σίδηρο.

Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει τα μειονεκτήματα του αλλογενούς αίματος συμπεριλαμβανομένης μίας αρνητικής επίδρασης στις μετεγχειρητικές επιπλοκές, τη διάρκεια της νοσηλείας, το κόστος και τη θνησιμότητα. Σε όλα τα παραπάνω έρχεται να προστεθεί το αυξημένο κόστος του αίματος. Σύμφωνα με το National Blood Service 2008, το κόστος μίας μονάδας ερυθρών αιμοσφαιρίων κυμαίνεται στα 175 ευρώ, μίας μονάδας FFP στα 45 ευρώ, και ενός ασκού αιμοπεταλίων δότου στα 290 ευρώ.

Μέθοδοι αποφυγής αλλογενούς μετάγγισης

Η διαχείριση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας περιλαμβάνει πολλαπλές στρατηγικές για τη διασφάλιση της κατάλληλης φροντίδας των ασθενών. Πρέπει να χρησιμοποιηθούν στρατηγικές για τη σταθεροποίηση της μακροκυκλοφορίας και της μικροκυκλοφορίας και τη βελτιστοποίηση της ανοχής του ασθενούς στην αιμορραγία. Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αναισθησιολογικής Εταιρίας [5], οι οποίες αναφέρουν τους τρόπους αποφυγής αλλογενούς μετάγγισης αίματος περιλαμβάνουν:

- Τη μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας, που τα ποσοστά της κυμαίνονται από 3-10% για καρδιοχειρουργικά περιστατικά, γυναικολογικά ή περιστατικά γενικής χειρουργικής και 30-40% στη χειρουργική τραύματος. Η διεγχειρητική μείωση αιμορραγίας στην αίθουσα του χειρουργείου συμπεριλαμβάνει τη σωστή τοποθέτηση του ασθενούς (ύπτια θέση του ασθενούς, ανάρροπη θέση του άκρου), ίσχαιμο περίδεση, ελεγχόμενη υπόταση (ραχιαία ή επισκληρίδια αναισθησία), αποφυγή υποθερμίας, οξέωσης, υπασβεστιαιμίας, χορήγηση επιπρόσθετου οξυγόνου, προσεκτική αιμόσταση του τραύματος, χορήγηση τοπικών αιμοστατικών παραγόντων (αδρεναλίνη, ΤΧΑ, παράγωγα χοίρειας ζελατίνης, ανασυνδυασμένης κυτταρίνης, κολλαγόνου, θρομβίνης, ινωδογόνου, ινώδους, αιμοπεταλίων) και αποφυγή παροχέτευσης ή καθυστερημένο άνοιγμα αυτής (2 ώρες μετεγχειρητικά), βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής και χορήγηση συστηματικών αιμοστατικών παραγόντων (δεσμοπρεσίνη, απροτινίνη, ΤΧΑ, ε-αμινοκαπρικό οξύ, συμπύκνωμα προθρομβίνης, ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa, ινωδογόνο). Η επιτρεπτή ελεγχόμενη υπόταση συνεπάγεται αποδοχή μίας επαρκούς πίεσης αίματος. Με τον ορισμό ελεγχόμενη υπόταση εννοούμε την εκούσια, διεγχειρητική μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης [6]. Τα ασφαλή όρια της ελεγχόμενης υπότασης δεν είναι ξεκάθαρα και εξαρτώνται από τον ασθενή. Καθορίζουμε τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στα 80-90 mmHg, της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) στα 50-65 mmHg ή μείωση της βασικής τιμής ΜΑΠ κατα 25-30%. Υγιείς, νέοι ασθενείς ανέχονται χαμηλές τιμές ΜΑΠ έως 50-60 mmHg σε σχεση με τούς ασθενείς με χρόνια υπέρταση, οι οποίοι ανέχονται τιμές ΜΑΠ έως 25% χαμηλότερες της βασικής τιμής. Οι ασθενείς με παροδικά ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια δεν ανέχονται καμία μεταβολή στην ΜΑΠ. Η εφαρμογή ελεγχόμενης υπότασης έχει ενδείξεις **α)** στον περιορισμό της διεγχειρητικής απώλειας αίματος και της ανάγκης για μετάγγιση και **β)** στην εξασφάλιση αναίμακτου χειρουργικού πεδίου και συνεπώς μείωση του χειρουργικού χρόνου. Ελεγχόμενη υπόταση μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε ασθενείς με σπάνια ομάδα αίματος και σε ασθενείς οι οποίοι αρνούνται μετάγγιση αίματος λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων (Μάρτυρες του Ιεχωβά). Διάφορα φάρμακα και τεχνικές χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ελεγχόμενης υπότασης όπως η περιοχική αναισθησία, πτητικά αναισθητικά, β-αποκλειστές (εσμολόλη), αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες (νιτροπρωσσικό νάτριο, νιτρώδη), ή ρεμιφεντανίλη, αποκλειστές ασβεστίου (νικαρδιπίνη), α-2 αδρενεγικοί αγωνιστές (δεξμεντετομιδίνη), επιλεκτικοί αγωνιστές του ντοπαμίνη-1 υποδοχέα, ή αδενοσίνη, ή προσταγλανδίνη Ε1.
- Την ανοχή χαμηλότερου αιματοκρίτη. Σε υγιή άτομα με φυσιολογική αντιρροπιστική ικανότητα η απαιτούμενη τιμή αιμοσφαιρίνης είναι περίπου 7 gr/dL και μπορεί να γίνει >6 gr/dLγια τους ασθενείς με χρόνια αναιμία αλλά με φυσιολογική αντιρροπιστική ικανότητα. Σε ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης >10 gr/dL δεν απαιτείται μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών περιεγχειρητικά σε αντίθεση με τους ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης <7 gr/dL. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή νόσο του αναπνευστικού συστήματος, οι τιμές αιμοσφαιρίνης είναι >9,5 gr/dL και για εκείνους με εμφανώς αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο πχ.σηπτικούς οι τιμές είναι >10 gr/dL. Στην απόφαση για μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ
Διόρθωση αναιμίας[79] • Διερεύνηση αιτίας • Συμπληρώματα σιδήρου • Ερυθροποιητίνη	**Οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση**	Μετεγχειρητική κυτταρική διάσωση[80,62]
Αυτόλογη Προκατάθεση	**Διεγχειρητική κυτταρική διάσωση**	**Συλλογή και επαναχορήγηση του απολεσθέντος αίματος**
Διακοπή αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής[24,33]	**Τρανεξαμικό οξύ**[81,82] Ενδοφλέβια Τοπικά Από το στόμα **Τοπικά fibrin sealant** (κόλλες)[83,84]	**Τρανεξαμικό οξύ**[85,86] Ενδοφλέβια Από το στόμα
	Θρομβοελαστογραφία POCT (point of care tests)	**Αποδοχή χαμηλών τιμών αιμοσφαιρίνης για αλλογενή μετάγγιση**

Εικ. 3. Μέθοδοι αποφυγής αλλογενούς μετάγγισης αίματος.

σε χειρουργικούς ασθενείς πρέπει να συνυπολογίζονται παράγοντες όπως ο τύπος και η διάρκεια της επέμβασης, ο ρυθμός της απώλειας αίματος, η ηλικία καθώς και η συνύπαρξη καρδιαγγειακής και αναπνευστικής νόσου. Ο αριθμός των μονάδων που απαιτούνται και διασταυρώνονται δεν πρέπει να υπερβαίνει αυτόν που προτείνεται από το Maximum surgical blood order schedules (MSBOS) [8,9]. Για τις ορθοπαιδικές επεμβάσεις, π.χ. ολική αρθροπλαστική γόνατος, απαιτούνται 3 μονάδες αίματος και στην αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής μεγάλων αρθρώσεων (revision) 3-4 μονάδες αίματος [10].

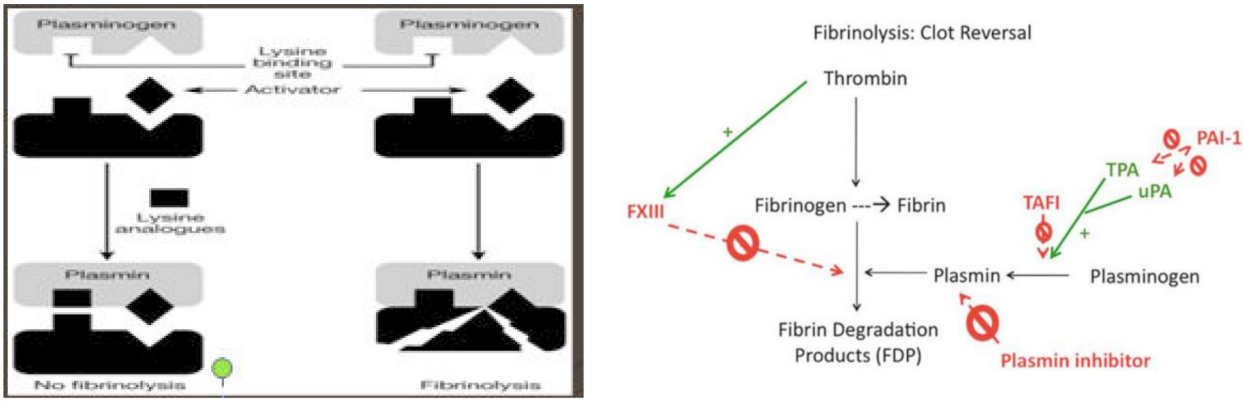
- Την αυτόλογη μετάγγιση με προκατάθεση αίματος, ισοογκαιμική αιμοαραίωση και διεγχειρητική και μετεγχειρητική συλλογή και επαναχορήγηση αίματος.
- Φαρμακολογικές τεχνικές αποφυγής αλλογενούς μετάγγισης με φάρμακα που αυξάνουν τη μάζα των ερυθροκυττάρων προεγχειρητικά (ερυθροποιητίνη) και με φάρμακα που περιορίζουν την περιεγχειρητική αιμορραγία (δεσμοπρεσσίνη, αντιινωδολυτικά).

Στρατηγική διαχείρισης αίματος στην ΟΑΓ

Ο στόχος της διαχείρισης του αίματος είναι να εξαλειφθεί η ανάγκη για αλλογενές αίμα ενώ παράλληλα να αποφευχθεί η αναιμία. Με αυτόν τον τρόπο απομακρύνεται ο κίνδυνος μετάγγισης, μεγιστοποιείται η κατάσταση της αιμοσφαιρίνης και η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου, με αποτέλεσμα τη θετική επίδραση στην ανάνηψη του ασθενούς τόσο σε πρώιμα όσο και σε μακροχρόνια αποτελέσματα. Οι στρατηγικές διαχείρισης του αίματος θα πρέπει να εξατομικεύονται, με βάση τους παράγοντες κινδύνου του συγκεκριμένου ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του προεγχειρητικού επιπέδου Hb, της αναμενόμενης δυσκολίας της διαδικασίας και της αναμενόμενης απώλειας αίματος και των συναφών ιατρικών δεδομένων συννοσηρότητας. Η απώλεια αιμοσφαιρίνης στην πρωτογενή ΟΑΓ έχει υπολογιστεί να είναι 3,8 g/dl. Δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες υπογράμμισαν τα οφέλη της διεπιστημονικής προσέγγισης για τη βελτιστοποίηση της περίθαλψης σε ασθενείς με αντικατάσταση άρθρωσης όπου ενδεχομένως απαιτείται αλλογενής μετάγγιση [17-60] .

Οι διαθέσιμες στρατηγικές διαχείρισης αίματος μπορούν να χωριστούν σε 3 στάδια: προεγχειρητική βελτιστοποίηση, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά πρωτόκολλα (Εικόνα 3).

Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει τη σημασία της προεγχειρητικής τιμής της αιμοσφαιρίνης για την ανάγη μετάγγισης στην ΟΑΓ. Οι Salido et al. [20] έδειξαν πολύ λίγους ασθενείς με Hb μεγαλύτερη από 150 g/L που χρειάζονταν προληπτικά αλλογενές αίμα, ενώ οι ασθενείς με προεγχειρητικό επίπεδο αιμοσφαιρίνης μικρότερο από 110 g/L είχαν ποσοστό μετάγγισης 100%. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη ανάγκη μετάγγισης περιλαμβάνουν το βάρος, την ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών, το αρσενικό φύλο, την υπέρταση και το δείκτη μάζας σώματος κάτω από 27 kg/cm^2.



Εικ. 4. Ινωδόλυση. Ο tPA ενεργοποιεί το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Ο FXIII αναστέλει τη διάσπαση της ινικής σε διαλυτά προϊόντα αποδόμησης ινικής (FDP). Ο ενεργοποιητής της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (TAFI) εμποδίζει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, εμποδίζοντας τη σύνδεση tPA με το πλασμινογόνο.

Ο κίνδυνος διεγχειρητικής αιμορραγίας επηρεάζεται από τη δυσκολία της επέμβασης και από παράγοντες των ασθενών όπως η παχυσαρκία, οι συννοσηρότητες και οι αιμορραγικές διαταραχές. Η ικανοποιητική αποτελεσματική χειρουργική τεχνική με προσεκτική ανατομική προσπέλαση, χειρισμό των μαλακών ιστών και έλεγχο αιμορραγίας βοηθά στη μείωση της απώλειας αίματος. Η διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης του αίματος και νορμοθερμίας συνιστώνται επίσης για τη μείωση της αιμορραγίας.

Μετεγχειρητικά, η συνηθισμένη χρήση παροχετεύσεως στην ΟΑΓ έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την απαίτηση μετάγγισης αίματος, επειδή οδηγεί σε συνεχή ροή και απώλεια αίματος [39,52]. Η χρήση των αντιινωδολυτικών παραγόντων όπως το ΤΧΑ, που είναι αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, φαίνεται να έχουν αποτελεσματικότητα και ασφάλεια [52,53,57]. Επίσης, το ΤΧΑ δεν επηρεάζει τεχνικά τη χειρουργική επέμβαση, έχει εύκολη χορήγηση και χαμηλό κόστος [39]. Η ενδοφλέβια χορήγησή του μειώνει σημαντικά την απώλεια αίματος και τις ανάγκες για μετάγγιση χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής [52,57].

ΤΧΑ σε ΟΑΓ

Το ΤΧΑ είναι συνθετικός αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, το οποίο αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, εμποδίζοντας τις θέσεις πρόσδεσης της λυσίνης του πλασμινογόνου σε ινώδες. Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της πρωτεολυτικής δράσης στα μονομερή ινώδους και στο ινωδογόνο, οδηγώντας σε σταθεροποίηση του θρόμβου [42]. Η χορήγηση ΤΧΑ σε πρωτογενείς ΟΑΓ συνδέεται με μειωμένα ποσοστά μετάγγισης, λιγότερες μέρες νοσηλείας και μειωμένο κόστος [36]. Ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής συναίνεση σχετικά με την ιδανική δοσολογία, τον συγχρονισμό, τη συχνότητα και την οδό χορήγησης για το ΤΧΑ στην ΟΑΓ. Η ενδοαρθρική χορήγηση περιορίζει τη συστηματική έκθεση και μεγιστοποιεί τη συγκέντρωση και τη δραστικότητα του φαρμάκου απευθείας στο σημείο της αιμορραγίας [37,38,41,48,52,59]. Οι Wong et al. [37] έδειξαν την αποτελεσματικότητα της ενδαρθρικής χορήγησης ΤΧΑ σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με ΟΑΓ. Η τοπική δόση στις αναλυθείσες μελέτες κυμαίνεται από 250 έως 3.000 mg.

Διάφορες εργασίες έκαναν απευθείας σύγκριση της ενδοφλέβιας με ενδαρθρική χορήγηση ΤΧΑ που αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τοπικής χορήγησης στην ΟΑΓ [39-41,57]. Η ενδαρθρική χορήγηση ΤΧΑ είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ενδοφλέβια όσον αφορά στην περιεγχειρητική μεταβολή της αιμοσφαιρίνης, τη χαμηλότερη μετεγχειρητική αιμοσφαιρίνη, τη συνολική απωλεία αίματος, το ρυθμό μετάγγισης και την αύξηση των επιπλοκών [41,57].

Επειδή το ΤΧΑ αναστέλλει την ινωδόλυση, υπάρχει πιθανότητα η χρήση του να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια (φλεβική

θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το ΤΧΑ αντενδείκνυται στους ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης [43,44]. Ωστόσο, μειώνοντας τη χειρουργική αιμορραγία, το ΤΧΑ μπορεί να μειώσει την διεγχειρητική ταχυκαρδία που αυξάνει τη ζήτηση οξυγόνου του μυοκαρδίου και να αποτρέψει τη μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μείωση της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο [12,45]. Επιπλέον, η πλασμίνη είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της φλεγμονής και με την αναστολή της παραγωγής πλασμίνης, το ΤΧΑ μπορεί να μειώσει τη φλεγμονώδη αντίδραση που πιστεύεται ότι συμβάλλει στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες [11]. Άλλες αντενδείξεις είναι η υπερευαισθησία στο ΤΧΑ, στεφανιαία ή αγγειακή ενδοπρόθεση που έχει τεθεί εντός των τελευταίων 6 μηνών, φλεμβοεμβολικά επεισόδια ή έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών, υπαραχνοειδής αιμορραγία, διαταραχές της πηκτινότητας, απόφραξη της φλέβας ή αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, ενεργός ενδαγγειακή πήξη και συγχορήγηση συμπυκνωμάτων παράγοντα πήξης ή συμπυκνωμάτων πηκτικού αντι-αναστολέα (Εικόνα 4).

Οι ενδαρθρικές δόσεις ΤΧΑ σε ΟΑΓ κυμαίνονται από 250 mg-2 g σε 20-50 ml φυσιολογικού ορού [46-48]. Οι ενδοφλέβιες δόσεις ΤΧΑ που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ποικίλουν σημαντικά, αλλά οι συχνότερες χρησιμοποιημένες δόσεις ήταν 10-15 mg/kg ή 1 γραμμάριο. Προκειμένου να αποφευχθεί η υπόταση, η έγχυση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg / min. Επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί με υψηλές δόσεις ΤΧΑ (>4 g). Το ΤΧΑ απεκκρίνεται ουσιαστικά από τα νεφρά, οπότε τα ανεπιθύμητα συμβάντα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [39,40,49-53].

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να μελετήσουμε κατά πόσο η ενδαρθρική χορήγηση ΤΧΑ (μέσα από την παροχέτευση μετά από τη σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος) μπορεί να μειώσει την απώλεια αίματος και την ανάγκη αλλογενούς μετάγγισης σε ασθενείς με ΟΑΓ.

Υλικά και Μέθοδοι

Η μελέτη διεξήχθη από τον Οκτώβριο του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2019. Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με πρωτογενή οστεοαρθρίτιδα του γόνατος οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΟΑΓ. Οι ασθενείς με ASA II-III 60-80 ετών χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: Την Α' ομάδα (n=15) στην οποία χορηγήθηκε ΤΧΑ και τη Β' ομάδα (n=15) στην οποία δεν χορηγήθηκε ΤΧΑ. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με αντένδειξη για χορήγηση ΤΧΑ (ως ανωτέρω). Στην Α' ομάδα χορηγήθηκαν ενδαρθρικά δια του σωλήνα της παροχέτευσης του τραύματος 2 g ΤΧΑ σε διάλυμα φυσιολογικού ορού ώστε ο συνολικός όγκος να είναι 20 ml. Ο σωλήνας παροχέτευση διατηρήθηκε κλειστός για 1 ώρα μετά. Οι ασθενείς χειρουργήθηκαν υπό ραχιαία αναισθησία και όλοι έλαβαν αντιθρομβωτική προφύλαξη με rivaroxaban 10 mg για 30 ημέρες μετεγχειρητικά. Μετρήσαμε κατά την 1^{η}, την 3^{η} και την 5^{η} μετεγχειρητική ημέρα τον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό χορηγούμενων μονάδων αίματος, την απώλεια αίματος στην παροχέτευση την 1^{η} ημέρα μετεγχειρητικά και τον όγκο λανθάνουσας απώλειας αίματος (HBL). Οι ενδείξεις για μετάγγιση αίματος ήταν αιμοσφαιρίνη <8 mg/dL ή κλινικά κριτήρια όπως ταχυκαρδία, υπόταση, στηθάγχη. Η συνολική απώλεια αίματος (TBL) υπολογίστηκε την 5^{η} ημέρα μετεγχειρητικά, χρησιμοποιώντας την εξίσωση Mercuriali (εκφράζεται σε ml συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων), η οποία απαιτεί τον όγκο αίματος του ασθενούς (BV), που υπολογίζεται μέσω του τύπου του Nadler.

Mercuriali formula

Estimated blood loss = blood volume x (Hct_{preop} - $Hct_{day\ 5\ postoperative}$) + ml of transfused RBC

Nadler's formula

Blood volume in man (L) = Height $(m)^3$ x 0,367 + body weight (kg) x 0,032 + 0,604

Blood volume in woman (L) = Height $(m)^3$ x 0,356 + body weight (kg) x 0,033 + 0,183

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Η ανάλυση διασποράς για τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθούν διαφορές στις μετρήσεις των Hb και Htc μεταξύ των ομάδων αλλά

		Λήψη τρανεξαμικού οξέος		P
		Όχι	Ναι	Fisher's exact test
		N (%)	N (%)	
Φύλο	Άνδρες	2 (13,3)	4 (26,7)	0,651
	Γυναίκες	13 (86,7)	11 (73,3)	
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD)		73,2 (5,5)	70,1 (7,5)	0,210+
BMI, μέση τιμή (SD)		30,9 (5)	30,1 (4)	0,649+
BMI	Φυσιολογικοί	0 (0)	2 (13,3)	0,545
	Υπέρβαροι	9 (60)	8 (53,3)	
	Παχύσαρκοι	6 (40)	5 (33,3)	
ASA	2	2 (13,3)	7 (46,7)	0,109
	3	13 (86,7)	8 (53,3)	
+Student's t-test				

Πίν. 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων μελέτης.

		Λήψη τρανεξαμικού οξέος		P
		Όχι	Ναι	Fisher's exact test
		N (%)	N (%)	
Λήψη αίματος	Όχι	2 (13,3)	12 (80)	**<0,001+**
	Ναι	13 (86,7)	3 (20)	
Μονάδες αίματος	1	9 (69,2)	3 (100)	0,529
	2	4 (30,8)	0 (0)	
+Pearson's x^2 test				

Πίν. 2. Σύγκριση όσον αφορά στη λήψη και αριθμό μονάδων αίματος.

και χρονικά σε σχέση με τον χρόνο. Επίσης, με την ανωτέρω μέθοδο εκτιμήθηκε εάν ο βαθμός μεταβολής στον χρόνο των υπό μελέτη παραμέτρων ήταν διαφορετικός μεταξύ των δυο ομάδων. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0. Οι δύο ομάδες ασθενών ήταν συγκρίσιμες ως προς τα χαρακτηριστικά τους (Πίνακας 1).

Αποτελέσματα

Η απώλεια αίματος στην παροχέτευση των ασθενών που πήραν ΤΧΑ ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με των ασθενών που δεν πήραν ΤΧΑ. Οι ασθενείς που δεν πήραν ΤΧΑ χρειάστηκαν αλλογενή μετάγγιση σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πήραν ΤΧΑ (Πίνακας 2).

Ο αιματοκρίτης διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μόνο στην 3η ημέρα, με την ομάδα των ασθενών που πήραν ΤΧΑ να έχει σημαντικά υψηλότερες τιμές. Η αιμοσφαιρίνη διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων κατά την 1η, 3η και 5η μέρα, με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν ΤΧΑ να έχει σημαντικά υψηλότερες τιμές (Πίνακας 3).

Η HBL και TBL ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που δεν πήραν ΤΧΑ (Πίνακας 4).

Λήψη τρανεξαμικού οξέος	Αιμοσφαιρίνη						
	Προεγχειρητικά	1η μέρα	3η μέρα	5η μέρα	Μεταβολή από πριν το χειρουργείο μέχρι την 5η μέρα		
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	P[2]	P[3]
Όχι	12,7 (1)	10,3 (0,9)	9,8 (1)	10,2 (0,8)	-2,5 (1,2)	**<0,001**	
Ναι	13,3 (1,1)	11,1 (1,2)	10,9 (1)	11 (1,1)	-2,3 (1,0)	**<0,001**	0,450
P[1]	0,124	**0,045**	**0,009**	**0,023**			

[1]Διαφορά μεταξύ των ομάδων. [2]Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων. [3]Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση στην άλλη μεταξύ των ομάδων.

Πίν. 3. Σύγκριση όσον αφορά στην τιμή αιμοσφαιρίνης.

	Λήψη τρανεξαμικού οξέος				P Mann-Whitney test
	Όχι		Ναι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
HBL	373,4 (186,1)	331,5 (317,8 - 616,9)	95,8 (122,4)	39,9 (28,7 - 59,3)	**<0,001**
TBL	733,4 (311,4)	681,5 (530,1 - 916,9)	229,8 (170,2)	182,7 (128,7 - 274,6)	**<0,001**

Πίν. 4. Σύγκριση όσον αφορά στη HBL και TBL.

Καμία από τις μετρήσεις δεν είχε διαφορά ως προς το φύλο ή την ηλικία των ασθενών.

Συμπέρασμα

Η απώλεια αίματος και η ανάγκη αλλογενούς μετάγγισης είναι σημαντικά μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ΟΑΓ. Το μεγαλύτερο μέρος της απώλειας αίματος στις ΟΑΓ συμβαίνει κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες (37% στις 2 ώρες, 55% την 4η ώρα) [57]. Η μετεγχειρητική αναιμία (Hb< 6 mg/dL) αυξάνει τη θνητότητα και τη νοσηρότητα και έχει αρνητική επίδραση στη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών [54,55]. Το ΤΧΑ εμποδίζει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη και τη λύση των θρόμβων, μειώνοντας έτσι τις ανάγκες για αλλογενή μετάγγιση αίματος [56]. Ωστόσο, δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με την ιδανική δοσολογία, συχνότητα και οδό χορήγησης για το ΤΧΑ στην ΟΑΓ. Η ενδαρθρική χορήγηση ΤΧΑ έχει γίνει πρόσφατα η πλέον δημοφιλής μέθοδος σε σύγκριση με την ενδοφλέβια, λόγω ασφάλειας (μείωση θρομβοεμβολικών επιπλοκών). Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας έδειξαν ότι η ενδαρθρική χορήγηση ΤΧΑ είναι αποτελεσματική για τη μείωση της απώλειας αίματος με ελάχιστη συστηματική απορρόφηση και επιπλοκές.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. David Liu et al. Blood Management Strategies in Total Knee Arthroplasty, 2016;28(3):179-87. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.3.179. Epub 2016 Aug 25.
2. Keating E. Michael. Current Options and Approaches for Blood Management in Orthopaedic Surgery. AAOS Instructional Course Lectures 1999; 48:655-665. 2. Dalen T. Blood-Saving Procedures in Orthopaedic Surgery. Eur Fed of National Assoc of Orthopaedics and Traumatology Eur Instr Course Lectures 2001; 5:1-7.
3. Dalen T. Blood-Saving Procedures in Orthopaedic Surgery. Eur Fed of National Assoc of Orthopaedics and Traumatology Eur Instr Course Lectures 2001; 5:1-7.
4. Bierbaum BE, Galante JO, et al. Prediction of red cell transfusion in orthopaedic surgery. Paper presented at 65th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons: March 1998; New Orleans, L.A. Paper 380.
5. Kozek-Langenecker et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of AnaesthesiologyFirst update 2016, European Journal of Anaesthesiology: June 2017 - Volume 34 - Issue 6 - p 332-395 doi: 10.1097/ EJA .0000000000000630 Guidelines
6. O'Connor PJ et al. Induced hypotension with epidural/general anesthesia reduces transfusion in radical prostate surgery. Can J Anaesth, 2006 Sep;53(9):873-80.
7. O'Connor PJ, et al. Induced hypotension with epidural/general anesthesia reduces transfusion in radical prostate surgery, 2006 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960264
8. Maximum Surgical Blood Ordering Schedule https://www.health.gov.nl.ca/health/bloodservices/pdf/max_surgical_blood_order.pdf
9. Canadian Society for Transfusion Medicine. CSTM standards for hospital transfusion service. Version 3. Ottawa: Canadian Society for Transfusion Medicine; February 2011.
10. American Association of Blood Banks. Guidelines for blood utilization review. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 2001.
11. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Eur Heart J 2014; 35: 2383-2431
12. Bell AD et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Cardiovascular Society guidelines 2011;27 Suppl A:S1-59. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.015.
13. Burger W, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. J Intern Med 2005;257:399-414.
14. Oscarsson A. et al., To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth 2010;104:305-312.
15. Devereaux PJ, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 2014;370:1494-1503.
16. Αρναούτογλου Ε, et al. Συστάσεις της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας για την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες, feb. 2016. https://anaesthesiology.gr/media/File/pdf/GL20160210_PERIEGXEIRITIKI_DIAXEIRISI_ASTHENON_POY_LAMBANOYN_ANTITHROMBOTIKOYS.pdf
17. Loftus TJ, et al. A patient blood management program in prosthetic joint arthroplasty decreases blood use and improves outcomes. J Arthroplasty 2016; 31:11-14.
18. Holt JB, et al. Minimizing blood transfusion in total hip and knee arthroplasty through a multimodal approach. J Arthroplasty 2016;31:378-382.
19. Dan M, et al. Intra-operative blood salvage in total hip and knee arthroplasty 2016; 24(2):204-8.

20. Salido JA, et al. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. J Bone Joint Surg Am 2002; 84-A:216-220.
21. Bong MR, et al. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2004; 19:281-287.
22. Munoz M, et al. Very-short term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients, 2014 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23581484 [Last accessed on 2017 Jun 21].
23. Bernabeu-Wittel M, et al. PAHFRAC-01 Investigators, Ferric carboxymaltose with or without erythropoietin in anemic patients with hip fracture: a randomized clinical trial, 2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195774 [Last accessed on 2017 Jun 21].
24. Weber EW, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). Eur J Anaesthesiol, 2005. Available from: https://www.researchgate.net/publication/7849753_Effects_of_epoetin_alfa_on_blood_transfusions_and_postoperative_recovery_in_orthopaedic_surgery_The_European_Epoetin_Alfa_Surgery_Trial_EEST [Last accessed on 2017 Jun 21].
25. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology 2010; 113:482-495.
26. Baron TH, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. New Eng J Med 2013; (368) 22:2113-24.
27. Douketis JD, et al. American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e326S-50S.
28. Biesma DH, et al. Lower homologous blood requirement in autologous blood donors after treatment with recombinant human erythropoietin. Lancet 1994. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369491401X [Last accessed on 2017 Mar 30].
29. Cushner FD, et al. Blood loss and transfusion rates in bilateral total knee arthroplasty. J Knee Surg. 2005. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915830 [Last accessed on 2017 Jun 12].
30. Dan M, et al. Blood loss in primary total knee arthroplasty: body temperature is not a significant risk factor: a prospective, consecutive, observational cohort study. J Orthop Surg Res 2015; 10:97.
31. Munoz Gomez M, et al. Pre and post-operative autotransfusion: a comparative study of hematology, biochemistry and red cell metabolism in pre-donated blood and blood from post-operative surgical drainage. Sangre (Barc) 1999; 44:443-450.
32. Noon GP. Intraoperative autotransfusion. Surgery 1978; 84:719-721.
33. Randelli F, et al. Is the newest fibrin sealant an effective strategy to reduce blood loss after total knee arthroplasty? A randomized controlled study. J Arthroplasty 2014; 29:1516-1520.
34. Brander L, et al. Severe transfusion-related acute lung injury, Anesth Analg 2005. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037167 [Last accessed on 2017 Jun 15].
35. Molloy DO, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. J Bone Joint Surg Br 2007; 89:306-309.
36. Tuttle JR, et al. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. J Arthroplasty 2014; 29:1512-1515.
37. Wong J, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. J Bone Joint Surg Am 2010; 92-B:2503-2513. [PubMed] [Google Scholar].
38. Alshryda S, et al. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. Bone Joint J 2014; 96:1005-1015.
39. Mutsuzaki H, et al. Intra-articular injection of

tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. J Orthop Surg Res 2012;7:32. doi: 10.1186/1749-799X-7-32.
40. Alshryda S, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusionrates following total knee replacement:arandomizedcontroltrial(TRANXK) JBoneJt Surg Am 2013; 95(21):e1961-1968.
41. Patel JN, et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. J Arthroplasty 2014;29:1528-1531.
42. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs 1999; 57:1005-1032.
43. Shakur H, et al. Cyklokapron Injection. Summary of product characteristics. Updated 29 Nov 2012. 10 CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376:23-32.
44. Shakur H, et al. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376:23-32.
45. Roberts I. Scientific letter: could tranexamic acid use in surgery reduce perioperative myocardial infarction? Heart 2013; 99:1785.
46. Tranexamic Acid-Use in Orthopedic Surgery. Washington, DC: Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel and VISN Pharmacist Executives, Veterans Health Administration, Department of Veterans Affairs; October 2014. https://vaww.cmopnational.va.gov/cmop/PBM/Clinical%20Guidance/Abbreviated%20Reviews/T RANEXAMIC%20ACID-Use%20in%20Orthopedic%20Surgery.docx 2. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/019281s031lbl.pdf Tranexamic Acid. April, 2013 3. Ipema HJ, Tanzi MG. Use of Topical Tranexamic Acid or Aminocaproic Acid to Prevent Bleeding After Major Surgical Procedures. Ann Pharmacother 2012;46:97-107
47. Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. J Orthop Surg (Hong Kong) 2016; 24(2):204-8.
48. Ipema HJ, Tanzi MG. Use of Topical Tranexamic Acid or Aminocaproic Acid to Prevent Bleeding After Major Surgical Procedures. Ann Pharmacother 2012; 46:97-107.
49. Ker K, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ 2012; 344:e3054. DOI: 10.1136/bmj.e3054
50. Messerschmidt C, Friedman RJ. Clinical experience with novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective hip and knee arthroplasty. 2015. Arterioscler Thromb Vasc Biol 35(4):771-778. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303400CrossRefGoogle Scholar
51. Papadopoulos DV, et al. The role of new oral anticoagulants in orthopaedics: an update of recent evidence. 2017. Eur J Orthop Surg Traumatol 27(5):573-582. https://doi.org/10.1007/s00590-017-1940-xCrossRefGoogle
52. Kiely N, et al. Does temporary clamping of drains following kneearthroplasty reduce blood loss? A randomised controlled trial. Knee 2001; 8(4):325-327.
53. Shen PC, et al. Comparison between 4-hour clamping drainage and nonclamping drainage after total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2005; 20(7):909-913.
54. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5. Epub 2010 Jun 14.
55. Lemaire R. Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. J Bone Joint Surg Br 2008; 90(9):1128-36. doi: 10.1302/0301-620X.90B9.21115.
56. Ker K, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ 2012; 344:e3054. doi: 10.1136/bmj.e3054.
57. Senthil Kumar, et al. Rate of blood loss over 48

hours following total knee replacement. Knee 2005; 12(4):307-9.
58. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood 2012; 120:2954-2962.
59. Liew A, Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. Intern Emerg Med 2013; 8:477-484.
60. Krebs V, et al. Eliminating transfusion in primary joint arthroplasty-an achievable goal. J Arthroplasty 2014; 29:1511.
61. Alshryda S, et al. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. Bone Joint J, Knee Surg Relat Res 2014. Available from: http://bjj.boneandjoint.org.uk/content/96-B/8/1005 [Last accessed on 2017 Jun 10].
62. Katharine Ker, Ian Roberts. Tranexamic acid for surgical bleeding Uncertainty over vascular occlusive events warrants an adequately powered RCT Clinical Trials Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK BMJ 2014; 349:g4934.
63. Patel JN, et al. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study, J Arthroplasty 2014. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768543 [Last accessed on 2017 Jun 21].
64. Yang ZG, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis, J Bone Joint Surg Am 2012. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22623147 [Last accessed on 2017 Jul 8].
65. Wong J, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. J Bone Joint Surg Am 2010; 92-B:2503-2513.
67. Hoffman M, et al. Cellular interaction in hemostasis. Haemostasis. 1996; 26 (Supp 1):12-6. DOI: 10.1159/000217233
68. Wagener G. Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine, Springer ed. 2012.
69. Tanaka KA, et al. Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. Anesth Analg 2009; 108:1433-46.
70. Bolliger D, et al. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution. Anesthesiology 2010; 113:1016-8.
71. Huet C, et al. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery: International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. Anesth Analg 1999;89:861-869.

ΟΣΤΟΥΝ (2019) 26 (2): 82-86 Ανασκόπηση

Περιπροσθετικές λοιμώξεις και ο οικονομικός αντίκτυπος στο σύστημα υγείας

Ι. ΤΡΙΚΟΥΠΗΣ, Α. ΤΣΑΝΤΕΣ, Μ. ΛΙΟΝΤΟΣ, Θ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ, Λ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Ά Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. Απικόν

Περίληψη

Οι περιπροσθετικές λοιμώξεις αποτελούν μείζον πρόβλημα της σύγχρονης ορθοπαιδικής με πολύ σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και τα συστήματα υγείας. Αν και η επίπτωσή τους στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική είναι σχετικά χαμηλή, ο απόλυτος αριθμός των ασθενών είναι αρκετά μεγάλος λόγω της ευρείας εφαρμογής των επεμβάσεων αυτών, ενώ τα επόμενα χρόνια προβλέπεται να αυξηθεί ακόμα περισσότερο. Τόσο η διαγνωστική προσέγγιση όσο και η αντιμετώπισή τους παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες και αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση για τους ορθοπαιδικούς. Οι σύγχρονες αντιμικροβιακές αγωγές σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση για χειρουργικό καθαρισμό ή αφαίρεση των υλικών αποτελούν σήμερα τη θεραπεία εκλογής. Όμως, η θεραπεία αυτή απαιτεί μακροχρόνια νοσηλεία ενώ δεν επιφέρει πάντα τα επιθυμητά αποτελέσματα, και έτσι σε ορισμένες περιπτώσεις οι περιπροσθετικές λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε μόνιμη αναπηρία. Συνεπώς, η πρόληψη και η τήρηση των κανόνων περιορισμού των περιπροθετικών λοιμώξεων αποτελούν κομβικό σημείο στην προσπάθεια περιορισμού τους και περιστολής των οικονομικών πόρων που δαπανώνται για τη θεραπεία τους.

Λέξεις κλειδιά: Περιπροσθετικές λοιμώξεις, Αντιβιοτικά, Κόστος, Δαπάνες υγείας

Periprosthetic joint infections and their impact to healthcare system

I. TRIKOUPIS, A. TSANTES, M. LIONTOS, T. ANTONIADOU, L. DIMOPOULOS, A.F. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Summary

Periprosthetic joint infections (PJI) consist a major problem with substantial clinical and financial impact on patients' quality of life and healthcare systems. Although the incidence of PJIs is relatively low, the absolute number of patients suffering from PJIs is considerable due to the wide spread of joint replacements, with projections to largely increase in number over the next years. There are certain difficulties associated with the diagnostic approach and treatment of PJIs, therefore they remain an exceptionally challenging problem for orthopaedic surgeons. Nowadays, modern antibiotic regimes and surgical treatment for debridement or implants' revision is considered the gold standard for the management of PJIs. However, this treatment requires a long hospital stay for the patients while the eradication of infection is not always achieved, thus in many cases PJIs may even lead to permanent disability. Therefore, strict compliance to the preventive measures for PJIs is the most critical point in the struggle against PJI and is the most effective measure to decrease PJI rates and their associated cost.

Keywords: Periprosthetic joint infections, Infection, Antibiotics, Cost, Healthcare expenses

Εισαγωγή

Οι περιπροσθετικές λοιμώξεις αποτελούν μία από τις πιο σοβαρές και δύσκολα αντιμετωπίσιμες επιπλοκές των αρθροπλαστικών, με πολύ σημαντικό οικονομικό, κοινωνικό και ψυχολογικό αντίκτυπο στους ασθενείς και τα συστήματα υγείας. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών εμφάνισής τους, η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και των συνθηκών αντισηψίας σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντιβιοτικής χημειοπροφύλαξης, έχουν περιορίσει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισής του από 10% το 1960, σε <1% σήμερα. Παρόλα αυτά, ο αριθμός των ασθενών που αντιμετωπίζουν περιπροσθετική λοίμωξη έχει αυξηθεί. Υπολογίζεται πως το 2030 ο αριθμός των ασθενών θα ξεπεράσει τα 3,5 εκατομμύρια. Η ραγδαία αυτή αύξηση οφείλεται στο ολοένα αυξανόμενο αριθμό ασθενών που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αρθροπλαστικής [1-3].

Ορισμός - Παράγοντες κινδύνου

Ο όρος χρησιμοποιείται για την περιγραφή των μικροβιακών λοιμώξεων σε οποιαδήποτε επέμβαση αντικατάστασης αρθρικών επιφανειών. Οι αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος αποτελούν τις πιο συχνά προσβαλλόμενες επεμβάσεις [4]. Το 2011, η Εταιρία Μυοσκελετικών Λοιμώξεων των ΗΠΑ (Musculoskeletal Infection Society, MSIS), όρισε τα κριτήρια διάγνωσης των περιπροσθετικών λοιμώξεων. Έτσι για την επιβεβαίωση της ύπαρξης λοίμωξης απαιτείται: α) η ύπαρξη τουλάχιστον δύο καλλιεργειών αρθρικού υγρού ή ιστικού τεμαχίου το οποίο να εμφανίζει λοίμωξη από φαινοτυπικά πανομοιότυπα βακτήρια, ή β) η ύπαρξη συριγγίου που να επικοινωνεί με την άρθρωση, ή γ) η ύπαρξη τριών τουλάχιστον από τα ακόλουθα κριτήρια: 1) αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) και C-Reactive Protein (CRP), 2) αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων στην εξέταση του αρθρικού υγρού, 3) αυξημένο ποσοστό πολυμορφοπύρηνων στο αρθρικό υγρό, 4) θετική ιστολογική ανάλυση ιστών πέριξ της πρόθεσης, 5) μονήρης θετική καλλιέργεια αρθρικού υγρού [4,5].

Ο αρρύθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, η κακή διατροφική κατάσταση, η νοσογόνος παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ ή/και ναρκωτικών ουσιών, οι ανοσοκατασταλτικές νόσοι και η ρινική φορεία *S. aureus* αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες. Επίσης, η ύπαρξη λοίμωξης σε οποιαδήποτε άρθρωση, η σηψαιμία, ενεργός λοίμωξη επιπολής ή εν τω βάθει ιστών και οι μεταγγίσεις αίματος αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης των προθέσεων [6]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα είδη *Streptococcus ssp, Staphylococcus ssp* και *Enterococcus ssp* αποτελούν τα υπεύθυνα παθογόνα. Τα τελευταία χρόνια όμως, ο αριθμός των περιπροσθετικών λοιμώξεων που οφείλονται σε MRSA, Gram αρνητικά και πολυανθεκτικά βακτήρια έχει αυξηθεί σημαντικά, γεγονός που αποδίδεται στην εξάπλωση των ανθεκτικών βακτηρίων [7,8].

Κλινική εικόνα - Θεραπεία

Κλινικά, οι περιπροσθετικές λοιμώξεις εκδηλώνονται με άλγος, ερυθρότητα, αύξηση της θερμοκρασίας και εκροή υγρού από το χειρουργικό τραύμα. Σε περιπτώσεις καθυστερημένης διάγνωσης μπορεί να εμφανιστεί επέκταση της λοίμωξης και στους μαλακούς ιστούς πέριξ της άρθρωσης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός, κακουχία η εικόνα σηψαιμίας μπορεί να αποτελούν κλινική εκδήλωση μιας τέτοιας λοίμωξης [6,9].

Ανάλογα του χρόνου εμφάνισης των συμπτωμάτων, οι περιπροσθετικές λοιμώξεις μπορούν να ταξινομηθούν σε οξείες, με εμφάνιση συμπτωμάτων σε χρονικό διάστημα μικρότερο των τριών εβδομάδων μετά τη χειρουργική επέμβαση, και σε χρόνιες, οι οποίες εμφανίζονται μετά τις τρεις εβδομάδες από την αρθροπλαστική [9]. Για την θεραπεία των περιπροσθετικών λοιμώξεων απαιτείται συνεργασία ειδικών από πολλές ειδικότητες. Οι θεραπευτικές επιλογές ποικίλλουν ανάλογα τη θέση της αρθροπλαστικής και τον ασθενή. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν: α) άμεσο χειρουργικό καθαρισμό ακολουθούμενο από αντιβιοτική αγωγή (η επιλογή αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς που πληρούν πολύ συγκεκριμένα κριτήρια, αλλιώς τα ποσοστά επιτυχίας της είναι απογοητευτικά) [10-12], β) αναθεώρηση της αρθροπλαστικής σε ένα στάδιο ακολουθούμενο από αντιβιοτική αγωγή, τεχνική ιδιαίτερα διαδεδομένη στην Ευρώπη, ή γ) αναθεώρηση σε 2 στάδια, η οποία χρησιμοποιείται κατεξοχήν στις ΗΠΑ. Και στις τρείς περιπτώσεις και αναλόγως του παθογόνου μικροοργανισμού που θα απομονωθεί απαιτείται 2-3 εβδομάδες λήψη ενδοφλέβιας αντιβίωσης και άλλες 10 εβδομάδες συνέχιση της αγωγής από του στόματος [9].

Κόστος περιπροσθετικών λοιμώξεων

Είναι σαφές ότι η χειρουργική και φαρμακευτική αντιμετώπιση των περιπροσθετικών λοιμώξεων αυξά-

νει σημαντικά τις δαπάνες υγείας, γεγονός που έχει μελετηθεί ενδελεχώς στα ανεπτυγμένα συστήματα υγείας [13,14]. Οι επιπρόσθετες απεικονιστικές εξετάσεις (απλές ακτινογραφίες, αξονικές και μαγνητικές τομογραφίες), οι μικροβιολογικές καλλιέργειες και η χρήση σύγχρονων τεχνικών ανίχνευσης και ταυτοποίησης των υπεύθυνων βακτηρίων (υπερήχηση [sonication] και PCR), ο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος, ο χειρουργικός χρόνος, τα υλικά αναθεώρησης (προθέσεις αναθεώρησης, ένθετα ακρυλικού τσιμέντου), η αντιβιοτική αγωγή, η παρατεταμένη παραμονή σε νοσοκομειακές μονάδες, τα υλικά περιποίησης των χειρουργικών τραυμάτων, οι επιπλέον συνεδρίες φυσικοθεραπείας και οι επισκέψεις επανεξέτασης στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων αποτελούν το επιπρόσθετο άμεσο κόστος των περιπροσθετικών λοιμώξεων. Οποιαδήποτε επιπλοκή που προκύπτει στο πλαίσιο της παρατεταμένης νοσοκομειακής παραμονής (π.χ. ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων) αυξάνουν ακόμη περισσότερο το κόστος αντιμετώπισης. Επιπροσθέτως, οι ημέρες απουσίας από τον εργασιακό χώρο, η πιθανή μείωση της κινητικής δραστηριότητας και η ανάγκη βοήθειας προς αυτοεξυπηρέτησης των ασθενών αποτελούν το έμμεσο κόστος [3,15].

Σε αριθμούς, στις ΗΠΑ, κάθε λοίμωξη μιας αρθροπλαστικής επιβαρύνει την αρχική επέμβαση κατά περίπου 30.000 - 70.000 δολάρια ανά ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ, το κόστος για την αναθεώρηση μιας σηπτικής αρθροπλαστικής ισχίου είναι 2,8 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με την αναθεώρηση μιας άσηπτης και 4,8 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με μια πρωτογενή αρθροπλαστική [16], ενώ στη Γαλλία η αναθεώρηση σηπτικών αρθροπλαστικών κοστίζουν 2,6 φορές περισσότερο από την αναθεώρηση άσηπτων και 3,6 φορές περισσότερο από την πρωτογενή [17]. Συνολικά υπολογίζεται,πως το 2020, το κόστος της αντιμετώπισης των περιπροσθετικών λοιμώξεων στις ΗΠΑ θα ξεπεράσει το 1,6 δισεκατομμύρια δολάρια [8].

Το πολύ μεγάλο κόστος αντιμετώπισης, καθιστά την εφαρμογή μέτρων πρόληψης και περιορισμού των περιπροσθετικών λοιμώξεων εξαιρετικά αναγκαία. Προεγχειρητικά, έχει βρεθεί πως ο περιορισμός ή η εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου κάθε ασθενή, η εφαρμογή αντισηπτικών μέτρων εξάλειψης του MRSA και η δερματική αντισηψία μπορούν να περιορίσουν το ποσοστό εμφάνισης τους. Η αντιβιοτική προφύλαξη, η προετοιμασία του δέρματος (αφαίρεση τριχών, τακτική δερματική αντισηψία και χρήση αντισηπτικών μεμβρανών), η ελαχιστοποίηση της πιθανότητας μόλυνσης του χειρουργικού πεδίου και η προσπάθεια ελάττωσης του αίματος που χάνεται κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς, αποτελούν τα διεγχειρητικά μέτρα περιορισμού των λοιμώξεων. Μετεγχειρητικά, η χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής και η χρήση παροχετεύσεων κενού, βοηθούν στη μείωση του ποσοστού εμφάνισης περιπροσθετικών λοιμώξεων [6].

Συμπέρασμα

Οι περιπροσθετικές λοιμώξεις αποτελούν μια εξαιρετικά σοβαρή επιπλοκή των αρθροπλαστικών. Η θεραπεία τους απαιτεί πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις και παρατεταμένη λήψη αντιβιοτικής αγωγής, χωρίς αυτό να συνοδεύεται πάντα από επιτυχής έκβαση. Η εξέλιξη των διαγνωστικών τεχνικών και η ανακάλυψη νέων ισχυρότερων αντιβιοτικών σκευασμάτων έχει βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά ίασης των ασθενών. Η εξάπλωση, όμως, των πολυανθεκτικών μικροβιακών στελεχών αποτελεί σημαντικό κίνδυνο, καθώς μπορεί να αυξήσει σημαντικά το κόστος θεραπείας. Η αυστηρή τήρηση των κανόνων χειρουργικής αντισηψίας, η εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου και η πιστή τήρηση των μέτρων προφύλαξης αποτελούν παράγοντες ικανούς να περιορίσουν την εμφάνισή τους, η οποία επιβαρύνει τους ασθενείς και αυξάνει σημαντικά τις δαπάνες υγείας.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Charnley J, Eftekhar N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint with special reference to the bacterial content of the air of the operating room. Br J Surg [Internet]. 1969 Sep;56(9):641-9. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.1800560902
2. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2001 Nov;(392):15-23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11716377
3. Garrido-Gómez J, Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, Cabello-Salas J, Torres-Barroso J, Parra-Ruiz J. Descriptive Analysis of the Economic Costs of Periprosthetic Joint Infection of the Knee for the Public Health System of Andalusia. J Arthroplasty [Internet]. 2013 Aug;28(7):1057-60. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540313001757
4. Haddad FS, Ngu A, Negus JJ. Prosthetic Joint Infections and Cost Analysis? In 2017. p. 93-100. Available from: http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_155
5. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2011 Nov 22;469(11):2992-4. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11999-011-2102-9
6. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. Lancet [Internet]. 2016 Jan;387(10016):386-94. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614617980
7. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. N Engl J Med [Internet]. 2004 Oct 14;351(16):1645-54. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra040181
8. Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ. Periprosthetic Joint Infection. J Arthroplasty [Internet]. 2010 Sep;25(6):103-7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540310002433
9. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. Hip Pelvis [Internet]. 2018;30(3):138. Available from: https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5371/hp.2018.30.3.138
10. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly [Internet]. 2005 Apr 30;135(17-18):243-51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15965826
11. Deirmengian C, Greenbaum J, Lotke PA, Booth RE, Lonner JH. Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of acute Staphylococcus aureus infections after total knee arthroplasty. J Arthroplasty [Internet]. 2003 Oct;18(7 Suppl 1):22-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560406
12. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Jakob M, Balmelli C, Schaefer DJ, et al. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention—results from a prospective observational cohort study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2016 May;22(5):457.e1-457.e9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X16000112
13. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. J Arthroplasty [Internet]. 2012 Sep;27(8):61-65.e1. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540312001325
14. Peel TN, Dowsey MM, Buising KL, Liew D, Choong PFM. Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2013 Feb;19(2):181-6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14602524
15. Alp E, Cevahir F, Ersoy S, Guney A. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: A report from a middle-income country. J Infect Public Health [Internet]. 2016 Jul;9(4):494-8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034116000058
16. Bozic KJ. The Impact of Infection After Total Hip Arthroplasty on Hospital and Surgeon Resource

Utilization. J Bone Jt Surg [Internet]. 2005 Aug 1;87(8):1746. Available from: http://jbjs.org/cgi/doi/10.2106/JBJS.D.02937

17. Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P, et al. Infected total hip arthroplasty revision: One- or two-stage procedure? Orthop Traumatol Surg Res [Internet]. 2012 Apr;98(2):144-50. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877056812000187

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.
- Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων στις οποίες θα υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Πρωτότυπες εργασίες.
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports).
- Γράμματα προς τον Εκδότη.
- Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις.
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια.

ΕΙΔΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

Άρθρα προς τον Εκδότη: Γράφονται από τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από τον διευθυντής σύνταξης ή τον πρόεδρο του ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δυο σελίδες

Ξένες δημοσιεύσεις: Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννοήσεως με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.

Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων με έμφαση στις σύγχρονες απόψεις. Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μια συγγραφέα, κατ εξαίρεση από δύο ή τρείς, ιδίως όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφόρων ειδικοτήτων. **Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15-20 σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και στα Ελληνικά και Αγγλικά , η περίληψη, οι λέξεις κλειδιά, οι συγγραφείς και ο τίτλος του άρθρου.**

Πρωτότυπες εργασίες: έχουν κλινικό ή εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, στην οποία αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. **Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες, μαζί με τη βιβλιογραφία.**

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports): Σε αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, ή περιπτώσεις με ιδιαίτερη επιστημονική αξία, καθώς και περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι , ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένεια τους. Πρέπει να έχουν έκταση έως 5 σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης, πίνακες ή εικόνες (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο- συζήτηση, και περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 παραπομπές).

Γράμματα προς τον Εκδότη: Σε αυτά περιγράφονται κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα (στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ ή ακόμα και σε άλλα επιστημονικά περιοδικά) παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. **Η έκτασή τους δεν υπερβαίνει τις 400 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8.**

Επίκαιρα θέματα: Πρόκειται για σύντομα άρθρα 4-5 σελίδων που αποσκοπούν στη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν προσκλήσεως ανατίθεται σε μέλος της εταιρείας να παρουσιάσει τα αποτελέσματα σημαντικών ερευνών, τα οποία έχουν πρόσφατα δημοσιευτεί σε έγκριτα περιοδικά ή ανακοινώθηκαν σε διεθνή συνέδρια.

Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια: Περιλήψεις, ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις, προγράμματα συνεδρίων.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της Εταιρείας ostoun@eemmo.gr ως συνημμένα αρχεία (κείμενο, πίνακες, εικόνες).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και η απόσταση των σειρών (διάστιχο) πρέπει να είναι 1,5. Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα με τον τίτλο. Οι αριθμοί αναγράφονται στο άνω δεξιό μέρος κάθε σελίδας.

Πρώτη σελίδα - Σελίδα του τίτλου: Στη σελίδα αυτή αναγράφονται:

1) ο τίτλος του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) αλλά κατατοπιστικός.
2) το πρώτο όνομα, τα αρχικά του πατρικού και το επίθετο κάθε συγγραφέα.
3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε η εργασία.
4) το όνομα και η διεύθυνση (φυσική και ηλεκτρονική) και το τηλέφωνο του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Περιέχει την περίληψη στα Ελληνικά και **όρους του ευρετηρίου** (λέξεις κλειδιά): Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και **να μην υπερβαίνει τις 300 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.

Οι ακόλουθες σελίδες περιέχουν το κείμενο της εργασίας.

Τελευταία σελίδα: περιέχει τον τίτλο και τα ονόματα του/των συγγραφέων, την Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα και τους πρόσθετους όρους ευρετηρίου στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις και πρέπει να αναφέρει τον σκοπό της εργασίας, τη βασική μεθοδολογία και τα κύρια ευρήματα και τα κύρια συμπεράσματα. Την αγγλική περίληψη συνοδεύουν οι όροι ευρετηριασμού επίσης στα Αγγλικά.

Ακολουθεί η Βιβλιογραφία (λίστα βιβλιογραφικών αναφορών) και ακλουθούν οι λεζάντες των εικόνων και πινάκων του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Παραδείγματα τρόπου γραφής των βιβλιογραφιών (κατά το σύστημα Vancouver):

Αριθμήστε τις βιβλιογραφικές παραπομπές διαδοχικά, με τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Χρησιμοποιείστε για τις βιβλιογραφίες στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες, αραβικούς αριθμούς σε εκθέτες (1,2,3 κ.λπ.) μετά την τελεία της πρότασης (π.χ.....διαβητικής κετοξέωσης.[1]). Αν μια βιβλιογραφία επαναλαμβάνεται ισχύει ο αριθμός της πρώτης αναφοράς. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά.

Οι τίτλοι των περιοδικών πρέπει να γράφονται κατά τον καθιερωμένο τρόπο για κάθε περιοδικό, σε συντομογραφία αν πρόκειται για λέξεις περισσότερες από μία (σύμφωνα με τον Index Medicus), π.χ., Diabet Med. Προκειμένου για βιβλίο θα αναφέρεται το όνομα του συγγραφέα, η χρονολογία εκδόσεως, ο τίτλος, ο εκδοτικός οίκος και η πόλη που εκδόθηκε το βιβλίο.

Η αναφορά σε περιλήψεις συνεδρίων (abstracts), «αδημοσίευτες παρατηρήσεις» (unpublished data), και «προσωπικής επικοινωνίας» (personal communication) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς δε μπορεί να ελεγχθεί η εγκυρότητά τους.). Οι εργασίες οι οποίες έχουν γίνει δεκτές προς δημοσίευση, αλλά δε δημοσιεύτηκαν ακόμη, μπορεί να αναφερθούν στη βιβλιογραφία. Στην περίπτωση αυτή σημειώστε το περιοδικό και τη φράση “in press”- «υπό δημοσίευση» (σε παρένθεση). Η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών στη λίστα στο τέλος του κειμένου θα πρέπει να είναι όπως ακριβώς αυτές αποδίδονται στο PubMed.

Άρθρα: Τυπικό άρθρο περιοδικού (Γράψτε όλους τους συγγραφείς, εφόσον είναι έξι ή λιγότεροι. Όταν είναι επτά ή περισσότεροι, αναφέρετε μόνο τους πρώτους τρεις και προσθέστε «et al» ή «και συν.» αν πρόκειται για ελληνική δημοσίευση).

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Rupp T, Butscheidt S, Vettorazzi E, Oheim R, Barvencik F, Amling M, Rolvien T. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019; May 1. [Epub ahead of print]

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, Chim YN, Leung KS, Cheung WH. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review. Osteoporos Int. 2019; 30(3):541-553.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε βιβλίο:

Mihalko MJ. Amputations of the hip and pelvis. In: Canale TS, Beaty J (Eds). Campbell’s operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia: Mosby. 2013: 651- 658.

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): Οι εικόνες μπορεί να είναι ασπρόμαυρες ή έγχρωμες και υψηλής ανάλυσης >150 dpi) ώστε να είναι δυνατή η ικανοποιητική απόδοσή τους σε ηλεκτρονική μορφή. 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.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ - ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ (copyright)

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο ΟΣΤΟΥΝ θα αξιολογούνται για δημοσίευση από Επιτροπή Αξιολόγησης και θα δημοσιεύονται εφόσον ισχύουν οι ανωτέρω προϋποθέσεις και εφόσον τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο ελληνικό περιοδικό. Οποιαδήποτε εργασία δημοσιευθεί στο ΟΣΤΟΥΝ δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.