

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ,
ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ**

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονίστρια: **Κ. Κανελλακοπούλου**

Ομάδα εργασίας: **Α. Βαρβαρούσης
Ε. Γιαννιτσιώτη
Μ. Λελέκης
Κ. Μαλίζος
Α. Παπαδόπουλος
Ε. Πλατσούκα
Δ. Χαλκιαδάκη
Δ. Χατζηγεωργίου**

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονίστρια: **Κ. Κανελλακοπούλου**

Ομάδα εργασίας: **Σ. Αθανασιά
Ε. Γιαννιτσιώτη
Κ. Μαλίζος
Α. Παπαδόπουλος
Ε. Πλατσούκα
Δ. Χατζηγεωργίου**

I. ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η οστεομυελίτιδα είναι μία φλεγμονώδης εξεργασία του οστού που προκαλείται από παθογόνο μικροοργανισμό και συνοδεύεται από οίδημα, αγγειακή συμφόρηση, θρόμβωση των μικρών αγγείων και τελικά, οστική νέκρωση. Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης (π.χ. Cierny-Mader) ανάλογα με την παθογένεια (αιματογενής, κατά συνέχεια ιστού, μετατραυματική), τη διάρκεια (οξεία, χρόνια), τον ξενιστή (ανοσοεπαρκής, ανοσοκατεσταλμένος).

Τα συχνότερα παθογόνα αίτια είναι οι σταφυλόκοκκοι (60-80%) και ακολουθούν άλλα Gram θετικά μικρόβια (στρεπτόκοκκοι, εντερόκοκκοι) καθώς και Gram αρνητικά, ενώ λιγότερο συχνά ανευρίσκονται αναερόβια, και σπανιότερα μύκητες και μυκοβακτηρίδια. Η οξεία οστεομυελίτιδα στον ενήλικα εντοπίζεται συχνότερα στα πλατέα οστά και ιδίως, στη σπονδυλική στήλη. Τα συχνότερα αίτια είναι σταφυλόκοκκοι και Gram αρνητικά παθογόνα. Η χρόνια οστεομυελίτιδα συνήθως προκαλείται από βλάβη που επινέμεται το περιόστεο (δήγμα, νήσουσα βλάβη μαλακών μορίων), ανοιχτά κατάγματα, χειρουργικές επεμβάσεις πλησίον του οστού καθώς και προσβολή οστού κατά συνέχεια ιστών από γεινιάζουσα σηπτική εστία μαλακών μορίων. Η ύπαρξη νεκρωμένου οστού είναι χαρακτηριστικό της χρόνιας οστεομυελίτιδας.

1.1. Μικροβιολογία

Πίνακας 1. Συνήθη βακτηριακά αίτια χρόνιας οστεομυελίτιδας.

Βακτήριο	Επιδημιολογικά στοιχεία
<i>Staphylococcus aureus</i>	50-70%, το συνηθέστερο παθογόνο
Coagulase negative Staphylococci	30-50%, σε παρουσία ξένων σωματιών
Gram(-) αερόβια (π.χ. <i>Escherichia coli</i>)	25%, σε νοσοκομειακή λοίμωξη ή επιμολυσμένο επιπλεγμένο κάταγμα
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50%, σε μετατραυματική οστεομυελίτιδα, σε χρήστες IV ουσιών

Βακτήριο	Επιδημιολογικά στοιχεία
<i>Salmonella</i> sp.	20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20%, σε δρεπανοκυτταρική νόσο
Αναερόβια	≥5% του συνόλου, μεικτές λοιμώξεις

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά παθογόνα αίτια οστεομυελίτιδας σε ειδικούς πληθυσμούς.

Δρεπανοκυτταρική ή μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	<i>Salmonella</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Ασθενείς HIV (+)	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Bartonella quintana</i>
Μετά από δήγματα ζώων	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Eikenella corrodens</i>
Ανοσοκατεσταλμένοι	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida albicans</i> , <i>Mycobacterium</i> spp.
Πληθυσμοί σε περιοχές, στις οποίες ορισμένα μικρόβια ενδημούν	<i>Brucella melitensis</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
Χρήστες IV ουσιών	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Eikenella</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ

2.1. Εργαστηριακός έλεγχος

A) Δείκτες φλεγμονής (χρήσιμοι και για παρακολούθηση της πορείας της νόσου): Ποσοτική CRP, TKE.

B) Καλλιέργειες:

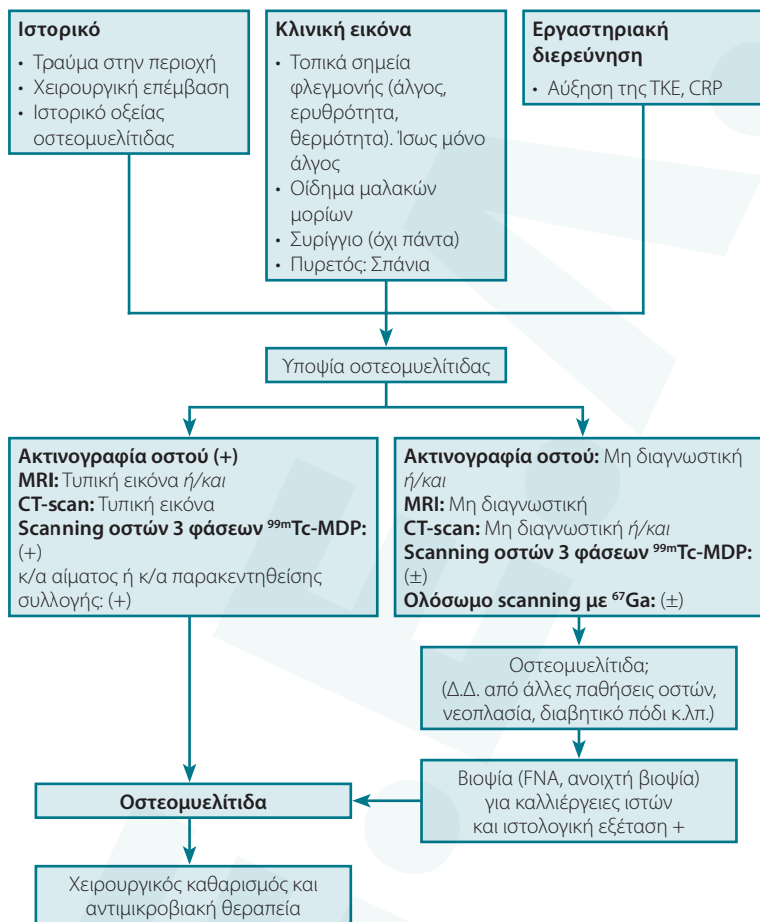
- *Καλλιέργεια αίματος:* Είναι θετική στο 50% των περιπτώσεων της οξείας αιματογενούς οστεομυελίτιδας.
- *Καλλιέργειες οστού* μετά από ανοικτή ή κλειστή βιοψία (FNA) μέσα από υγιές δέρμα.
- Στη χρόνια οστεομυελίτιδα συνιστάται προηγηθείσα διακοπή αντιβιοτικών για ≥2 εβδομάδες, διότι αυξάνεται η ευαισθησία των διεγχειρητικών καλλιιεργειών.
- *Διεγχειρητικές καλλιέργειες:* ≥6 για την τεκμηρίωση του παθογόνου αίτιου.
- *Καλλιέργεια συριγγίου:* Αναξιόπιστη. Ίσως αντανακλά το παθογόνο μόνο όταν απομονώνεται *S. aureus*.

Γ) Παθολογοανατομική εξέταση διεγχειρητικών δειγμάτων: Είναι υποχρεωτική. Η παρουσία >5-10 ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε περισσότερες από 2 ιστολογικές τομές είναι ενδεικτική λοίμωξης (ευαισθησία 43-84%, ειδικότητα 93-97%).

Δ) Απεικονιστικές μέθοδοι

- **Ψηφιακή ακτινογραφία:** Καθυστέρηση απεικόνισης παθολογικών ευρημάτων όπως τοπική οστεοπενία και η υπέγερση του περιοστέου τις πρώτες 7 ημέρες της νόσου.
- **US:** Χρήσιμο για τη διάγνωση σε πραγματικό χρόνο μιας εξελισσόμενης συλλογής στα μαλακά μόρια καθώς και για καθοδηγούμενη παρακέντηση της συλλογής.
- **CT-scan:** Απεικόνιση έκτασης βλάβης. Ζητείται και όταν υπάρχει ανένδειξη MRI (βηματοδότης, προσθετική βαλβίδα, μη συμβατά ορθοπαιδικά εμφυτεύματα).
- **MRI:** Μέθοδος εκλογής. Ευαισθησία 95%, ειδικότητα 90%. Ωστόσο, δεν συνιστάται στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου μετά από θεραπεία.
- Πυρηνική ιατρική (σπινθηρογραφήματα):
 - **Scanning οστών 3 φάσεων με τεχνητό $^{99m}\text{Tc-MDP}$:** Ευαισθησία >90%, ειδικότητα ~33%. Θετικό για οστική φλεγμονή όταν και οι 3 φάσεις είναι θετικές. Το αρνητικό αποτέλεσμα ουσιαστικά αποκλείει την ενεργό νόσο.
Επί υποψίας οστεομυελίτιδας ενδείκνυνται επίσης το $^{99m}\text{Tc-Sulfur Colloid}$ ή το Leukoscan.
Μετά από χειρουργείο ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ ΘΕΤΙΚΟ ΕΠΙ 1-1,5 ΕΤΟΣ.
 - **Scanning με ^{67}Ga :** Ευαισθησία 70%, ειδικότητα ως 100%. Ο συνδυασμός των σπινθηρογραφημάτων με τεχνητό και γάλλιο αυξάνει τη διαγνωστική αξία των μεθόδων αυτών.
 - **FDG-PET CT scan (Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography CT):** Υψηλή ευαισθησία (>95%). Η μέχρι τώρα εμπειρία αφορά κυρίως τη διάγνωση οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι όπου διαφαίνεται θετική προγνωστική αξία έως 94% και αρνητική προγνωστική αξία 90%.

Σχήμα 1. Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος χρόνιας οστεομυελίτιδας.



3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ✓ Δεν συνιστάται μακροχρόνια αντιμικροβιακή αγωγή πριν τον χειρουργικό καθαρισμό. Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας είναι πρωτίστως χειρουργική.

Συνδυασμός εκτεταμένου χειρουργικού καθαρισμού επί υγιών ιστών και αντιμικροβιακής αγωγής.

3.1. Χειρουργική θεραπεία

- Χειρουργικός καθαρισμός (Bone debridement)

- Κάλυψη νεκρού χώρου (Reconstruction & dead space management)
- Οστική σταθεροποίηση (Bone stabilization)
- Οστική αποκατάσταση με αυτόλογα οστικά μοσχεύματα ή/και διατακτική οστεογένεση
- Κάλυψη μαλακών μοριών (Soft tissue coverage).

3.2. Αντιμικροβιακή αγωγή

Χρόνος έναρξης της αντιμικροβιακής αγωγής: Θεωρείται η ημερομηνία του χειρουργικού καθαρισμού. Αρχικά χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και στη συνέχεια *per os* θεραπεία.

A) Εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία μέχρι το αποτέλεσμα των διεγχειρητικών καλλιιεργειών

A1. Ασθενείς από την κοινότητα χωρίς προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο

1. Κλινδαμυκίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή κινολόνη ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή φουσιδικό Na ή μινοκυκλίνη. Ο συνδυασμός ενός από τα παραπάνω αντιβιοτικά με ριφαμπικίνη είναι δυνατός. Άλλοι συνδυασμοί αντιβιοτικών: Κλινδαμυκίνη + κινολόνη ή κοτριμοξαζόλη, φουσιδικό Na + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη, μινοκυκλίνη + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη.

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από MRSA κοινότητας, χορηγείται βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη, σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη. Εναλλακτικά δύναται να χορηγηθεί δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.

2. Σε ασθενείς με αιμοφαιρινοπάθεια: Συνιστάται αντισταφυλοκοκκική αγωγή σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη ή κεφτριαζόνη.
3. Σε χρήστες IV ουσιών: Συνιστάται συνδυασμένη αντισταφυλοκοκκική με αντιψευδομοναδική αγωγή (ενδεικτικά: σιπροφλοξασίνη + κλινδαμυκίνη). Επί υποψίας MRSA επιβάλλεται τροποποίηση αγωγής.

A2. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου νοσοκομειακού MRSA ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών μικροβίων (μετεγχειρητική οστεομυελίτιδα)

Συνιστώνται γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη ή τείκοπλανίνη) σε συνδυασμό με καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη -εξαιρούμενης της ερταπενέμης που δεν είναι δραστική στην ψευδομονάδα). Σε σηπτικό νοσοκομειακό ασθενή ή ασθενή ΜΕΘ εξετάζεται η προσθήκη κολιμυκίνης. Εναλλακτικά στα γλυκοπεπτιδία, χορηγείται δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη.

B) Αιτιολογική θεραπεία βάσει αποτελέσματος διεγχειρητικών καλλιιεργειών

Πίνακας 3.

Μικροοργανισμός	Επιλογές αντιμικροβιακών
<i>S. aureus</i> (ευαίσθητος στη μεθικιλίνη - MSSA)	<p>1. Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη) ΕΦ ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή σιπροφλοξασίνη ή μινοκυκλίνη ή φουσιδικό Na</p> <p>2. Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη Τα ανωτέρω μπορούν να συνδυασθούν μεταξύ τους ανάλογα με τις ευαισθησίες του στελέχους. Η αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη συνιστάται στην αρχική ενδοφλέβια αγωγή</p>
<i>S. aureus</i> (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη - MRSA)	<p>1. Βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη (εναλλακτικά δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη). Αν ταυτοποιούνται υψηλές τιμές MIC στη βανκομυκίνη (>1 μg/ml και δεν συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης: προτείνεται δαπτομυκίνη σε υψηλές δοσολογίες ως 10 mg/kg ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη βάσει ευαισθησιών του αντιβιογράμματος</p> <p>2. Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη Η νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη αλλά και λεβοφλοξασίνη/μοξιφλοξασίνη) ή μινοκυκλίνη ή φουσιδικό Na</p> <p>3. Φουσιδικό Na ± κλινδαμυκίνη ή ριφαμπικίνη</p>
<i>Coagulase negative Staphylococci (CNS)</i>	Όπως σε MR <i>S. aureus</i> . Προσοχή στην MIC της βανκομυκίνης/ τεϊκοπλανίνης. Συνήθως οι CNS έχουν αυξημένη MIC στην τεϊκοπλανίνη και ενίοτε και στη βανκομυκίνη
<i>Streptococcus sp.</i>	Πενικιλίνη G ή αμπικιλίνη ή κλινδαμυκίνη ή κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) ή κεφτριαξόνη
<i>Enterococcus sp.</i>	Αμπικιλίνη/αμοξικιλίνη ± γενταμικίνη Επί αντοχής στην αμπικιλίνη: Βανκομυκίνη. Αν VRE (ανθεκτικός στα γλυκοπεπτιδία εντερόκοκκος), τότε λινεζολίδη ή δαπτομυκίνη σε υψηλή δοσολογία (βλ. ανωτέρω)
Gram(-) βακτηρίδια πλην <i>P. aeruginosa</i>	Νεότερη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό IV ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό IV ή κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς (κεφτριαξόνη, ή κεφταζιδίμη, ή κεφοταξίμη ή κεφεπίμη) IV ή αζτρεονάμη ή καρβαπενέμες (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη, ερταπενέμη) IV
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Σιπροφλοξασίνη (IV/PO) ή κεφταζιδίμη ή κεφεπίμη ή αζτρεονάμη ή καρβαπενέμη (μεροπενέμη, ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, πλην ερταπενέμη)

* Για δοσολογία φαρμάκων βλ. σχόλια στη διάρκεια θεραπείας.

Γ) Διάρκεια θεραπείας

Διάρκεια θεραπείας οξείας οστεομυελίτιδας: 4-6 εβδομάδες.

Διάρκεια θεραπείας χρόνιας οστεομυελίτιδας: ≥ 6 εβδομάδες, συνήθως 3 μήνες, δυνατόν μέχρι και 6 μήνες, ανάλογα με την κλινικοεργαστηριακή πορεία του ασθενούς. Η θεραπεία εξατομικεύεται. Μακρύτερος χρόνος θεραπείας: Οστεομυελίτιδα ποδοκνημικής (≥ 3 μήνες), τοποθέτηση οστικών μοσχευμάτων (ως 6 μήνες).

Σχόλια:

- Δοσολογικά σχήματα:** Μέγιστες δυνατές δοσολογίες, φαρμακοκινητικές παράμετροι χορήγησης.
 Πενικιλίνη G: 3-4.000.000 IU x 6 IV
 Αμπικιλίνη: 2 g x 4 IV
 Αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (π.χ. κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη): 2 g x 6 IV και 1 g x 4 PO
 Αμπικιλίνη ή αμοξικιλίνη: 3 g x 4 IV \pm γενταμικίνη 1 mg/kg x 3 IV
 Αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη: 3 g x 4 IV
 Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό: 1,2 g x 3 IV
 Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη: 4,5 g x 4 IV
 Τικαρκιλίνη/κλαβουλανικό: 5,2 g x 4, ή x 3 IV
 Κεφαλοσπορίνη γ'-δ' γενεάς: (π.χ. κεφτριαξόνη 2 g x 1 IV ή IM, κεφταζιδίμη 2 g x 3 IV, κεφοταξίμη 2 g x 3 IV, κεφεπίμη 2 g x 3 IV)
 Αζτρεονάμη: 2 g/8ωρο IV
 Αμπικιλίνη/αμοξικιλίνη: 3 g x 4 IV/1 g x 3 PO
 Κλινδαμυκίνη: 600 mg x 3 IV, 300 mg x 4 PO
 Κοτριμοξαζόλη: 960 mg x 3 ή x 2 IV ή PO
 Φουσιδικό Na: 500 mg x 3 IV ή PO
 Ριφαμπικίνη: 600 mg + 300 mg IV ή PO
 Σίπροφλοξασίνη: 600 mg x 2 (ή 400 mg x 3) IV, 750 mg x 2 (1 g x 2 σε ψευδομονάδα) PO
 Οφλοξασίνη: 400 mg/12ωρο IV, PO, λεβοφλοξασίνη 750 mg x 1 ή 500 mg x 2 IV ή PO, μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1 IV ή PO
 Βανκομυκίνη: 15-20 mg/kg x 2 IV
 Δαπτομυκίνη: 8 ως 10 mg/kg x 1 IV
 Τεϊκοπλανίνη: 10 mg/kg IV, IM (μετά από φόρτιση με 400 mg ανά 12ωρο κατά το πρώτο 24ωρο της αγωγής)
 Λινεζολίδη: 600 mg x 2 IV, PO
- Ριφαμπικίνη δεν χρησιμοποιείται ΠΟΤΕ ως μονοθεραπεία αλλά πάντα σε συνδυασμό με άλλο αντιβιοτικό λόγω ταχείας ανάπτυξης αντοχής.**

II. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Η επιλογή του αντιβιοτικού εξαρτάται από την επιδημιολογία και τη μικροβιακή αντοχή σε κάθε νοσοκομείο.

Πίνακας 1. Χημειοπροφύλαξη στην ορθοπαιδική.

Ενδείξεις χημειοπροφύλαξης	Δοσολογία (IV)	Αριθμός δόσεων
Ολικές αρθροπλαστικές	1) Βανκομυκίνη 1 g ή τεϊκοπλανίνη 10 mg/kg	1-2 1
	2) Κεφαζολίνη 1-2 g	1-2
	3) Κεφουροξίμη 1,5 g	1-2
Εσωτερική οστεοσύνθεση κλειστού κατάγματος	Ως επί αρθροπλαστικών	1-2
Ανοικτά κατάγματα (ταξινόμηση Gustilo)	Ημερήσια δοσολογία	Διάρκεια αγωγής
Τύπου I & II	Κεφουροξίμη 1,5 g/8ωρο ή κλινδαμυκίνη 600 mg/8ωρο	1 ημέρα
Τύπου III	Κεφουροξίμη 1,5 g/8ωρο + μετρονιδαζόλη 500 mg/8ωρο ή αμπικιλίνη/σουλμπακτάνη 3 g/6ωρο ή Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό 1 g/8ωρο	3-5 ημέρες

Σχόλια:

- Η πρώτη δόση των αντιβιοτικών χορηγείται με την είσοδο στην αναισθησία.
Η επόμενη δόση της κεφουροξίμης και της κεφαζολίνης χορηγείται 8 ώρες μετά από την πρώτη δόση.
- Η χρήση της βανκομυκίνης/τεϊκοπλανίνης συνιστάται:
 - Σε νοσοκομεία με επιπολασμό σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (MRSA και MRSE) $\geq 20\%$ και
 - Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες. Η πρώτη δόση της βανκομυκίνης χορηγείται 1 ώρα πριν την έναρξη του χειρουργείου και με διάρκεια έγχυσης 1 ώρα. Η δεύτερη δόση χορηγείται μετά από 12 ώρες.
- Αν συμβεί μεγάλη αιμορραγία ($>1,5$ l αίματος) ή αν η χειρουργική επέμβαση παραταθεί, χορηγείται επιπλέον δόση για τη βανκομυκίνη (πρόταση >6 ώρες) και την κεφαζολίνη (πρόταση >3 ώρες).
- Η αντιμικροβιακή προφύλαξη των ανοιχτών καταγμάτων συνιστά, ουσιαστικά, θεραπεία. Η αγωγή αυτή προηγείται του χειρουργικού καθαρισμού και πρέπει να χορηγείται παρεντερικώς και άμεσα, κατά το δυνατόν εντός 3 ωρών και οπωσδήποτε εντός 6-8 ωρών από τον

τραυματισμό. Αν ακολουθήσει δεύτερος χειρουργικός χειρισμός (π.χ. τοποθέτηση οστικού μοσχεύματος, σύγκλιση τραύματος), χορηγούνται εκ νέου αντιβιοτικά το πολύ για άλλες 3 ημέρες και με βάση τα αποτελέσματα των ενδοεγχειρητικών καλλιεργείων. Οι τοπικές πλύσεις με αντιβιοτικά δεν συνιστώνται.

5. Αν χρησιμοποιηθεί εγγύς περιχειρίδα (tourniquet), η έγχυση του αντιβιοτικού πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 20 min πριν την τοποθέτησή της.
6. Δεν συνιστάται η συνεχιζόμενη χορήγηση αντιβιοτικών πέραν της ενδεδειγμένης διάρκειας παρά τις διάφορες αιτιάσεις (π.χ. αντιβιοτικά έως ότου αφαιρεθούν οι παροχετεύσεις μετά την επέμβαση).
7. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και πρόσφατη (<2 έτη) τοποθέτηση αρθροπλαστικής, συνιστάται χημειοπροφύλαξη για αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις και ουρολογικούς χειρισμούς.

III. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση των λοιμώξεων υπολογίζεται διεθνώς σε 0,3-1% σε αρθροπλαστικές ισχίου, 0,5-2% σε αρθροπλαστικές γόνατος, 1,3% σε αρθροπλαστικές ώμου και 5% στα υπόλοιπα εμφυτεύματα. Για την Ελλάδα, εκτιμάται ότι το ποσοστό αυτό κυμαίνεται έως το διπλάσιο των διεθνών. Η επίπτωση υπερτριπλασιάζεται σε αναθεωρήσεις (revisions).

Πίνακας 1. Παθογόνα αίτια σε ορθοπαιδικές λοιμώξεις με εμφυτεύματα.

Coagulase negative <i>Staphylococci</i> (CNS)	20-43%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12-25%
Πολυμικροβιακές	10-19%
Gram αρνητικά βακτηρίδια	3-11%
<i>Streptococcus</i> spp.	8-10%
Αναερόβια βακτήρια	2-10%
<i>Enterococcus</i> spp.	3-7%
<i>Candida</i> sp., <i>Brucella</i> sp., <i>Mycobacterium</i> sp., <i>P. acnes</i>	Σπάνια
Μη ανίχνευση παθογόνου	8-19%

Πίνακας 2. Ταξινόμηση λοιμώξεων παρουσία ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης.

Κατηγορία λοιμώξεως	%	Χρονική έναρξη μετά την επέμβαση	Κύρια παθογόνα αίτια	Κλινική εικόνα
Πρώιμη μετεγχειρητική (early) • οξεία • υποξεία	29-45	≤2-4 εβδ. (ή από <2 εβδ. έως 3 μήνες, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως)	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. (Gram αρνητικά βακτήρια, Coagulase negative <i>Staphylococci</i>)	Συνήθως συμπτώματα/σημεία οξείας φλεγμονής (πυρετός, ρίγος, τοπικά σημεία φλεγμονής στο δέρμα ή την περιοχή της τομής), πιθανώς συρίγγιο
Ώσιμη χρονία (delayed)	23-41	≥4 εβδ.-2 έτη (ή από 3 μήνες έως 2 έτη, εφόσον πρόκειται για λοίμωξη χαμηλής εντάσεως)	Coagulase negative <i>Staphylococci</i> , <i>Propionibacterium</i> spp., Αναερόβια βακτήρια <i>S. aureus</i>	Αβληχρότερη εικόνα, επίμονο ή επιδεινούμενο άλγος, δυσκαμψία, οίδημα, πυρετός <30%, πιθανώς συρίγγιο, με ή χωρίς χαλάρωση υλικού
Ώσιμη αιματογενής (late)	30-33	>2 έτη	<i>Streptococcus</i> spp. <i>S. aureus</i> Gram αρνητικά βακτήρια	Οξείας ή υποξείας ενάρξεως φλεγμονή, δυσλειτουργία μιας άρθρωσης που προηγουμένως λειτουργούσε καλά, συνοδός ή απομεικρυσμένη άλλη πηγή λοίμωξης π.χ. από δέρμα, ουροποιητικό ή αναπνευστικό σύστημα, οδόντες ή μετά από σήψη

Με δεδομένο ότι η εγκατάσταση βιομεμβράνης γίνεται μέσα σε λίγες ώρες από τον αποικισμό ενός εμφυτεύματος (3 ώρες), ο χαρακτηρισμός μιας λοίμωξης με την προτεινόμενη από 10ετία και πλέον ταξινόμηση δεν συμβάλλει στη λήψη απόφασης από μέρος του θεράποντα χειρουργού, γιατί αυτή δεν επιλύει το δίλημμα για την αφαίρεση ή όχι των εμφυτευμάτων κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση της διαγνωσθείσας λοίμωξης. Μεγαλύτερη αξία έχουν η σταθερότητα ή η χαλάρωση των εμφυτευμάτων, η ανάπτυξη βιομεμβράνης, η ανθεκτικότητα του μικροβίου και η παρουσίαση συρίγγιου. Παραμένει, όμως, χρήσιμος για την «κλινική» μας επικοινωνία και για την ερευνητική καταγραφή.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ

Κλινική εικόνα (βλ. Πίνακας 2)

Η διαφορική διάγνωση από άσηπτη χαλάρωση είναι συχνά δύσκολη.

Εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής

Αύξηση λευκών: Μικρή ειδικότητα και χρησιμότητα.

Δείκτες φλεγμονής (CRP-ΤΚΕ)

- Αρκετά υψηλή ευαισθησία, χαμηλή ειδικότητα, είναι χρήσιμες οι διαδοχικές μετρήσεις τους, ιδίως της CRP.
- Φυσιολογική τιμή και των δύο δεικτών αποτελεί ισχυρό, αλλά όχι απόλυτο δείκτη απουσίας της φλεγμονής.

2.1. Απεικονιστικός έλεγχος

Ακτινογραφίες (με εστίαση στην πρόθεση και υψηλής ευκρίνειας)

- Χαμηλή ευαισθησία (<50%) - Οι βλάβες εμφανίζονται σε 3-6 μήνες.
- Η παρουσία χαλάρωσης ή ταχέως εξελισσομένων ακτινοδιαυγάσεων (>2 mm περίε της προθέσεως) εγείρουν ιδιαίτερη υποψία για πιθανότητα λοίμωξης. Η περιουσιακή αντίδραση στην περιοχή του μηριαίου στελέχους αποτελεί δείκτη ενδεικτικό λοίμωξης και χαλάρωσης στις αρθροπλαστικές του ισχίου.

Υπερηχογράφημα

- Συμβάλλει: 1) στην απεικόνιση της παρουσίας και έκτασης συλλογής στο ισχίο, και 2) για υποβοήθηση της αρθροκέντησης.

Υπολογιστική αξονική (CT) και μαγνητική (MRI) τομογραφία

- MRI → μεγάλη ευαισθησία στην ανάδειξη παθολογικών αλλοιώσεων στους περίε ιστούς αλλά χαμηλή ειδικότητα των ευρημάτων για λοίμωξη. Είναι ακίνδυνη σε εμφυτεύματα τιτάνιου ή ταντάλιου.
- CT → είναι χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης στο ισχίο. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multislice CT) παρέχει τη δυνατότητα καλύτερης απεικόνισης των διεπιφανειών χωρίς όμως απόλυτη ευκρίνεια, λόγω παραθλάσεων από τα μέταλλα της αρθροπλαστικής.

Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες (Πίνακας 3)

Ευαίσθητες τεχνικές με σχετικά μικρή ειδικότητα -δεν διαχωρίζουν τη σηπτική χαλάρωση ή τη λοίμωξη από την άσηπτη χαλάρωση των εμφυτευμάτων.

Πίνακας 3. Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος στη διάγνωση λοιμώξεων οστικών εμφυτευμάτων.

Σπινθηρογράφημα με διφωσφονικό τεχνητίο (^{99m} Tc-MDP) 3 φάσεων	Σπινθηρογράφημα με γάλλιο (Ga 67)	Σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα λευκά (ίνδιο-111, τεχνητίο ΗΜΡΑΟ)
<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία έως 100%, ειδικότητα 40% • Παραμένει θετικό έως 1-2 έτη μετά την επέμβαση • Το αρνητικό αποτέλεσμα αποτελεί ισχυρή ένδειξη απουσίας λοιμώξεως 	<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 40%, ειδικότητα έως 100% • Απαιτεί 48 ώρες και η προσθήκη του στο σπινθηρογράφημα με τεχνητίο ωφελεί περιορισμένα 	<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 60% • Ειδικότητα 73% • Ο συνδυασμός με σπινθηρογράφημα ^{99m}Tc-sulfur-colloid αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σε 95% • Εργώδες, χρονοβόρο, δύσκολο διαθέσιμο, υψηλό κόστος
Σπινθηρογράφημα με τεχνητίο σεσημασμένο με αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα (^{99m} Tc-anti-NCA 90, ^{99m} Tc Sulesomab, Leukoscan)	Τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίου με 18F φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG-PET Scan)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 67-91%, ειδικότητα 81-99% • Εύκολο, ταχύ, διαθέσιμο • Χρήσιμο κυρίως για τον αποκλεισμό της λοίμωξης 	<ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθησία 82-95%, ειδικότητα 50-97% • Συνδυάζεται και με CT (PET-CT) • Υπό αξιολόγηση, πιθανή εναλλακτική επιλογή 	

2.2. Μικροβιολογικές και ιστολογικές εξετάσεις

1. **Καλλιέργεια συριγγίου:** Γενικά αναξιόπιστη. Πιθανώς αξιολογείται μόνο η απομόνωση *S. aureus* από βαθεία λήψη.
2. **Αρθροκέντηση:** Ταχεία και ακριβής εξέταση. Η ανεύρεση στο υγρό της αρθροκέντησης >1.700 λευκοκυττάρων μl και/ή >65% πολυμορφοπύρηνων (στο γόνατο) και >4.200 λευκοκυττάρων μl και/ή >80% πολυμορφοπύρηνων (στο ισχίο) είναι συμβατή με λοίμωξη της αρθροπλαστικής. Η χρώση Gram του υγρού έχει χαμηλή ευαισθησία (<26-32%), αλλά υψηλή ειδικότητα (>97%). Η καλλιέργεια έχει ευαισθησία 45-100% και ειδικότητα 82-97%. Το υγρό της παρακέντησης πρέπει να ενοφθαλμισθεί σε φιαλίδιο καλλιέργειας αίματος.
3. **Διεγχειρητικά περιπροθετικά δείγματα:** Απαραίτητη η λήψη τουλάχιστον 6-10 κατάλληλα σημασμένων διεγχειρητικών δειγμάτων περιπροθετικού πύου, ιστού, και μεμβρανών και ταχεία αποστολή αυτών στο εργαστήριο (εντός 2 ωρών). Η χρώση Gram των υλικών αυτών παρουσιάζει μικρή ευαισθησία (6-19%), αλλά μεγάλη ειδικότητα (97-99,5%). Οι καλλιέργειες των υλικών παρουσιάζουν για το γόνατο και το ισχίο ευαισθησία 67% και 100% και ειδικότητα 93% και 96% αντίστοιχα. Για την πιστοποίηση της λοίμωξης απαιτούνται τουλάχιστον 2 θετικά

δείγματα καλλιεργείων με τον ίδιο μικροοργανισμό. Δεν συνιστώνται διεγχειρητικές λήψεις καλλιεργείων με στυλεό.

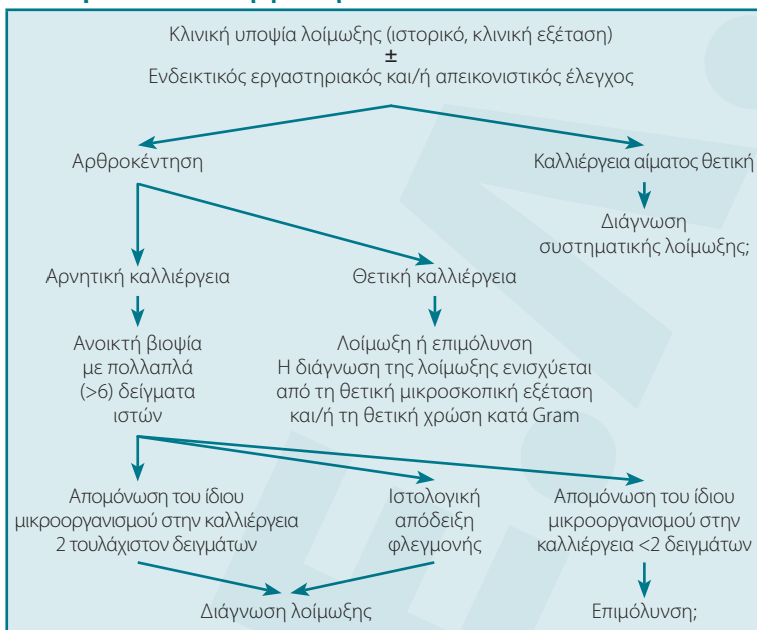
4. **Ταχεία βιοψία των ιστών πέριξ των εμφυτευμάτων:** Ιστολογική απόδειξη της φλεγμονής με ευαισθησία 50-93% και ειδικότητα 77-100% και ορίζεται σε ένα δείγμα με την ανεύρεση >5 (ή και 10) ουδετεροφίλων ανά οπτικό πεδίο σε μεγέθυνση x 400 και το κριτήριο αυτό πρέπει να πληρούν >50% των 10 ελεγμένων οπτικών πεδίων.
5. **Μετεγχειρητική καλλιέργεια εμφυτευμάτων:** Προς αποφυγή επιμολύνσεων πρέπει να τα χειριζόμαστε με καθαρά εργαλεία ή γάντια. Η χρήση υπερήχων (sonication) αυξάνει την ευαισθησία από 60% σε 78,5% και διατηρεί υψηλή ειδικότητα (99%), ενώ είναι ιδιαίτερως χρήσιμη εάν έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών (αύξηση ευαισθησίας από 45% σε 75%).
6. **Μοριακές μέθοδοι:** Ευρίσκονται υπό αξιολόγηση μέθοδοι (multiplex PCR, Plex ID).
7. Η λήψη των αντιβιοτικών συνιστάται να διακόπτεται 14 ημέρες προ της αρθροκεντήσεως και 14-28 ημέρες προ της ανοιχτής βιοψίας. Η διεγχειρητική προφύλαξη με αντιβιοτικά πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά από τη λήψη των δειγμάτων.

2.3. Κριτήρια διάγνωσης λοίμωξης αρθροπλαστικής

Σύμφωνα με ένα γενικά αποδεκτό ορισμό (Del Pozo J. Patel R. *N Engl J Med* 2009), απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Συρίγγιο, που επικοινωνεί με την περιοχή των εμφυτευμάτων.
2. Πύον πέριξ της αρθρώσεως.
3. Ιστολογική απόδειξη οξείας μικροβιακής φλεγμονής των περιπροθετικών ιστών.
4. Απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από τουλάχιστον δύο καλλιέργειες από υγρό αρθροκέντησης ή από διεγχειρητικά περιπροθετικά δείγματα.

2.4. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης σε λοιμώξεις ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων



3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ

Αφορά:

1. εσωτερική οστεοσύνθεση
2. αρθροπλαστική
3. εμφυτεύματα συνδεσμοπλαστικών.

Βασικές αρχές

1. Η εκρίζωση της λοίμωξης παρουσία εμφυτεύματος πρέπει να θεωρείται εξαιρετικά δύσκολη έως αδύνατη, γι' αυτό και στις περισσότερες των περιπτώσεων απαιτείται αφαίρεση του εμφυτεύματος.
2. Αποφυγή κατά το δυνατόν της εμπειρικής αγωγής. Όταν αφαιρεθούν τα εμφυτεύματα αποστέλλονται για καλλιέργεια.
3. Χορηγείται συμπληρωματικά συνδυασμός αντιβιοτικών με καλή φαρμακοκινητική στον οστίτη ιστό και με δραστικότητα έναντι μικροοργανισμών, που αναπτύσσονται αργά και παράγουν βιομεμβράνη. Για το είδος και τη δοσολογία των αντιβιοτικών βλ. κεφάλαιο οστεομυελίτιδας.
4. Δεν υπάρχουν κριτήρια πλήρους ίασης. Συνιστώνται μετρήσεις των δεικτών φλεγμονής (CRP, TKE) και τακτική παρακολούθηση ανά έτος μετά τη θεραπεία.

Εσωτερική οστεοσύνθεση: Συνιστάται η αφαίρεση της εσωτερικής οστεοσύνθεσης όταν είναι χαλαρή και τοποθέτηση εξωτερικής οστεοσύνθεσης στηριζομένης σε υγιές τμήμα του οστού, σε συνδυασμό με αφαίρεση όλων των επαφτόμενων σε αυτή ιστών και του προσβεβλημένου και νεκρωμένου οστού μέχρις αιμάσσοντος (Parrika sign). Στο έλλειμμα τοποθετούνται προσωρινά βόλοι ακρυλικού τσιμέντου με πρόσμιξη αντιβιοτικών (2 g βανκομυκίνης και 500 mg γενταμικίνης ή 2 g δαπτομυκίνης ή/και 2 g ιμιπενέμης/40 g τσιμέντου). Μετά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων και τον χειρουργικό καθαρισμό, η αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται στις διεγχειρητικές καλλιέργειες και ακολουθεί τις οδηγίες της χρονίας οστεομελίτιδος (βλ. χρόνια οστεομελίτιδα). Το τσιμέντο αποδίδει τοπικά πολύ υψηλές πυκνότητες αντιβιοτικών μέχρι την 7^η μετεγχειρητική ημέρα.

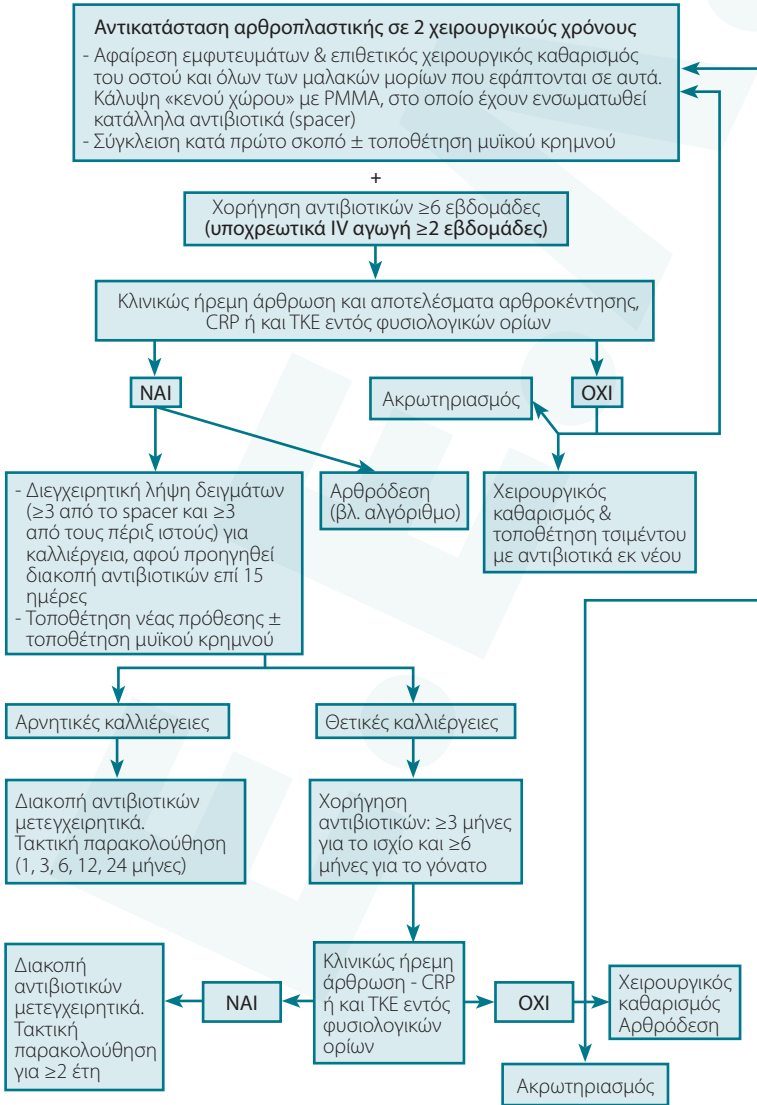
Ολική αρθροπλαστική: Βλ. αλγόριθμο αρθροπλαστικής (Σχήμα 1). Σε ορισμένες περιπτώσεις καθίσταται δυνατή η διατήρηση της αρθροπλαστικής, εάν πληρούνται τα κατωτέρω κριτήρια:

Οξεία πρώιμη μετεγχειρητική λοίμωξη (1-3 μήνες) με κλινική σημειολογία και συμπτώματα διάρκειας ≤ 21 ημερών ή πρόσφατη όψιμη αιματογενής λοίμωξη, με σταθερή πρόθεση χωρίς σημεία και συμπτώματα χαλαρώσεως και χωρίς συρίγγιο ή απόστημα. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει πολύ χαμηλά ποσοστά διάσωσης της πρόθεσης και πολύ υψηλά ποσοστά υποτροπής της λοίμωξης **και προτείνεται μόνον όταν έχει τεκμηριωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός** και η ευαισθησία σε αντιβιοτικά που μπορούν να δοθούν *per os* για μεγάλο χρονικό διάστημα.

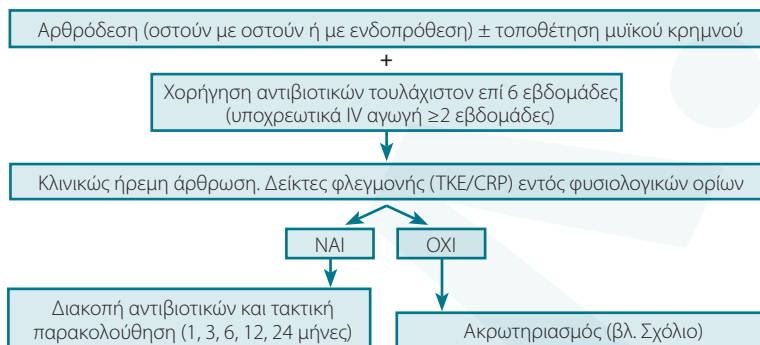
Εφόσον πληρούνται τα κριτήρια αυτά, γίνεται προσπάθεια διάσωσης της αρθροπλαστικής:

- α) Με άμεσο επιθετικό χειρουργικό καθαρισμό με αφαίρεση των αρθροϋμένων επιφανειών, π.χ. κεραμικού - πλαστικού και όλων των μαλακών μορίων που εφάπτονται σε αυτά και λήψη δειγμάτων για καλλιέργειες.
- β) Με χορήγηση συνδυασμού αντιβιοτικών ενδοφλεβίως κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες και ακολούθως από του στόματος. Η διάρκεια της αγωγής είναι τουλάχιστον 6 εβδομάδες και συνήθως διαρκεί 3 μήνες για το ισχίο και 6 μήνες για το γόνατο.
- γ) Με παρακολούθηση της πορείας της λοίμωξης με τους δείκτες φλεγμονής (CRP, TKE) και παρακλινικός έλεγχος τοξικότητας των φαρμάκων.
- δ) Επί ανταποκρίσεως (υποχώρηση των κλινικών ευρημάτων και φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής), συνιστάται τακτική παρακολούθηση επί 2 έτη μετά το πέρας της αγωγής (στους 1, 3, 6, 12, 24 μήνες) κλινικώς και με τους δείκτες φλεγμονής.
- ε) Επί αποτυχίας ή υποτροπής, η αντιμετώπιση συνεχίζεται με χειρουργική αφαίρεση της προθέσεως (βλ. αλγόριθμο Σχήμα 1).
- στ) Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται: 1) κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο (<4 εβδομάδες) και 2) μετά από πολύ πρώιμη αντιμετώπιση (≤ 4 ημέρες) από τον χρόνο έναρξεως των οξέων συμπτωμάτων.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης χρόνιας λοιμώξεως ολικών αρθροπλαστικών (παράταση οξέων φαινομένων ≥ 5 ημέρες ή ηπιότερα φαινόμενα, ως επί χρόνιας φλεγμονής, κατά την όψιμη περίοδο, όπως επίσης σε κάθε ασταθή άρθρωση ή σε παρουσία συρίγγιου).



(Συνέχεια από Σχήμα 1).



Σχόλια:

1. Το ακριβές χρονικό μεσοδιάστημα μεταξύ της αφαίρεσης της μολυσμένης αρθροπλαστικής και της τελικής αναθεώρησης δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένο και εξαρτάται κυρίως από το είδος του παθογόνου. Για ανθεκτικά σε αντιβιοτικά παθογόνα ή δύσκολα στην εκρίζωσή τους (π.χ. MRSA, Gram(-), *Enterococcus spp.*, μύκητες) συνιστώνται μεγαλύτερα διαστήματα (>2-4 εβδομάδων) κατά τα οποία ο ασθενής λαμβάνει συστηματικά αντιμικροβιακή αγωγή.
2. Στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις πρέπει να αποφεύγεται η μονοθεραπεία με κινολόνες, φουσιδικό οξύ και ειδικά η ριφαμπικίνη, διότι επάγεται ταχέως αντοχή. Τα αντιβιοτικά είναι σκόπιμο να συνδυάζονται με ριφαμπικίνη, η οποία προτιμάται στο τελικό στάδιο των επεμβάσεων διότι είναι αποδεδειγμένα δραστική στη βιομεμβράνη. Αν όμως χορηγηθεί στην αρχική φάση και μετά την πρώτη επέμβαση, υπάρχει ο κίνδυνος επαγωγής αντοχής σε αυτήν.
3. Για το *Propionibacterium acnes*, χορηγείται αμοξυκιλλίνη ή κεφτριαξόνη ή κλινδαμυκίνη. Σε στείρες καλλιέργειες η εμπειρική πλέον χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να βασιστεί στο ιστορικό πρόσφατης προηγούμενης λήψης αντιβιοτικών, νοσηλείας ή χειρουργικής επεμβάσεως, καθώς και στην επικρατούσα αντοχή των σταφυλοκοκκικών στο νοσοκομείο.
4. Η τοπική θεραπεία, όπως και οι εκπλύσεις με αντιβιοτικά, δεν συνιστώνται. Για τοπική συμπληρωματική θεραπεία, θέση έχουν μόνον τα τοπικά συστήματα απελευθέρωσης αντιβιοτικών, στα οποία έχουν ενσωματωθεί αντιβιοτικά.
5. Άμεση αντικατάσταση σηπτικής αρθροπλαστικής σε ένα χειρουργικό χρόνο δύναται να αποτελεί επιλογή σε: α) φυσιολογικό ξενιστή (host A), β) γνωστό εκ των προτέρων παθογόνο μικρο-οργανισμό με χαμηλή

λοιμογόνο ικανότητα (π.χ. MSSA, MSSE, στρεπτόκοκκοι) και γ) όταν, μετά τον χειρουργικό καθαρισμό οστού, μαλακών μοριών και του αυλού των οστών, εξασφαλίζεται ιστικό περίβλημα του εμφυτεύματος με φυσιολογική αιμάτωση.

6. Ακρωτηριασμός ενδείκνυται όταν η τοπική κατάσταση των ιστών δεν επιδέχεται περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις και σε συνδυασμό με τη βεβαρυμένη κατάσταση του ασθενούς και τη βαρύτητα της λοιμώξεως, θέτει σε περαιτέρω κίνδυνο την ακεραιότητα και τη ζωή του ασθενούς.

3.1. Αντιμικροβιακή χημειοκαταστολή

Εφαρμόζεται κυρίως επί οψίμου χρονίας λοιμώξεως (>1 μήνα-2 έτη μετά την επέμβαση) με συγκεκριμένες ενδείξεις (Πίνακας 2):

- Αντένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως λόγω κακής υγείας του ασθενούς π.χ. υποκείμενα νοσήματα, υπερήλικες κ.ά.
- Μεγάλη χειρουργική επιβάρυνση από την αφαίρεση της πρόθεσης.
- Άρνηση του ασθενούς να χειρουργηθεί μετά από ενημέρωση του ότι συνιστάται η χειρουργική επέμβαση.
- Δυνατότητα του ασθενούς να λάβει τα φάρμακα από του στόματος επί μακρόν.
- Ενδείξεις ότι συντηρεί εκτεταμένη οστική καταστροφή.

Σχόλια:

- Το ποσοστό επιτυχίας ποικίλλει ανάλογα με το διάστημα παρακολούθησης με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών.
- Η διάρκεια κατασταλτικής θεραπείας εξατομικεύεται και διαρκεί από 1 έως και >4 έτη. Η επιλογή των αντιβιοτικών γίνεται, όπως και στη θεραπεία ολικής αρθροπλαστικής, με διατήρηση της προθέσεως. Τις πρώτες 2 εβδομάδες τα αντιβιοτικά συνιστάται να χορηγούνται ενδοφλεβίως.
- Προτεινόμενα σχήματα *per os* καταστολής: Μινοκυκλίνη ± κοτριμοξαζόλη, κινολόνη + ριφαμπικίνη, δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη ή κοτριμοξαζόλη ή κλινδαμυκίνη ή λινεζολίδη ± ριφαμπικίνη.

4. ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΙΑΣΤΩΝ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ

- Στην Ευρωπαϊκή Ένωση διενεργούνται ετησίως 1.000.000 συνδεσμοπλαστικές γόνατος.
- Η επίπτωση της μετεγχειρητικής λοίμωξης είναι 0,4-1%.
- Κλινική εικόνα: Εντεινόμενο άλγος, διόγκωση και θερμότητα της αρθρώσεως, περιορισμός κίνησης, άλγος κατά τη φόρτιση, περιαρθρική ευαισθησία.
- Υπερηχογράφημα: Υμένιτιδα - «θολερό» αρθρικό υγρό.

- Παρακέντηση: - Συνήθως αιματηρό υγρό χωρίς πύργματα
- Συνήθως πολυμορφοπύρηνια
- Χρώση Gram και καλλιέργεια.
- Εργαστηριακές εξετάσεις: Λευκοκυττάρωση με υπεροχή πολυμορφοπυρήνων
Αύξηση ΤΚΕ και CRP.
- Αντιμετώπιση: Πρόκειται για επείγουσα κλινική κατάσταση. Χειρουργική αντιμετώπιση (με βάση τα κλινικά ευρήματα).
 - Αρθροσκοπικός καθαρισμός - μενεκτομή.
 - Επί ανευρέσεως πύου αφαιρείται το μόσχευμα και τα εμφυτεύματα υποστήριξής του.
- Αντιμικροβιακή αγωγή: Ενδοφλεβίως επί 2 εβδομάδες και στη συνέχεια *per os* μέχρι να καταστούν φυσιολογικές οι τιμές της ΤΚΕ και της CRP.

IV. ΣΗΠΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η σηπτική αρθρίτιδα είναι μία κατά κανόνα αιματογενής μικροβιακή φλεγμονή του αρθρικού υμένα, που απειλεί την ακεραιότητα του αρθρικού χόνδρου και απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση. Νοσοκομειακή θνητότητα: 2,6%. Συνηθέστερες εντοπίσεις: Γόνατο (45%), ισχίο (15%).

1.1. Προδιαθεσικοί παράγοντες (στο 88% των περιπτώσεων)

Πρωτεύοντες	Δευτερεύοντες
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Αρθροσκόπηση
Ερυθηματώδης λύκος	Ενδοαρθρική έγχυση φαρμάκων
Οστεοαρθρίτιδα	Ψωρίαση, έκζεμα, άτονα έλκη
Ουρική - ψευδοουρική αρθρίτιδα	Ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών
Τραύμα	Σακχαρώδης διαβήτης
Χειρουργική επέμβαση	Νεφρική ανεπάρκεια
	Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
	Χρήση anti-TNF παραγόντων
	Ηλικία άνω των 80 ετών

1.2. Κυριότερα παθογόνα

Gram(+) μικροοργανισμοί (90%)	Gram(-) μικροοργανισμοί	Ειδικά παθογόνα
<i>Staphylococcus aureus</i> (44%)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> & non tuberculosis
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Brucella</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (σε χρήστες ΕΦ ουσιών)	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
	Άλλα Gram(-) βακτηρίδια	Άλλα σπανιότερα

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Αρθροκέντηση και λήψη αρθρικού υγρού: Λευκά αιμοσφαίρια $>50.000/\text{mm}^3$ (στο 65%) με υπεροχή πολυμορφοκυττάρων.

Άμεσος κατά Gram χρώση: 71% αν το παθογόνο είναι Gram(+).

Καλλιέργεια αρθρικού υγρού: Σε γονοκοκκική αρθρίτιδα: Θετική $<50\%$.

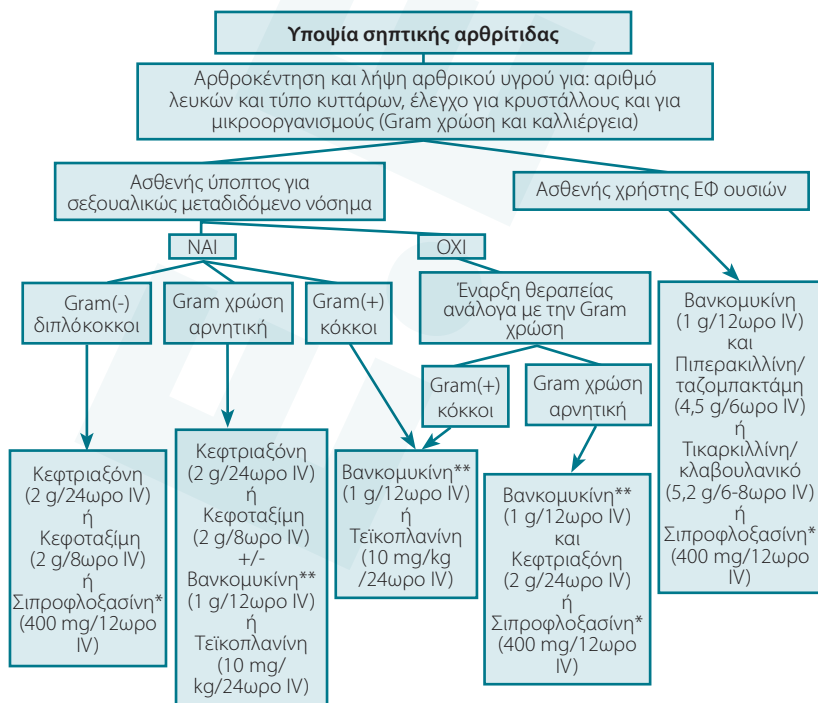
Σε μη γονοκοκκική αρθρίτιδα: Θετική $>90\%$.

Το αρθρικό υγρό πρέπει να ενοφθαλμίζεται σε θρεπτικό υλικό καλλιέργειών αίματος.

2.1. Απεικονιστικός έλεγχος

- Ακτινογραφίες: Μη βοηθητικές σε πρώιμη φάση.
- Υπερηχογράφημα: Ιδιαίτερα χρήσιμο για τη διάγνωση συλλογής υγρού στο ισχίο και στον ώμο (καθοδήγηση της αρθροκέντησης).
- MRI: Πρώιμη διάγνωση ενδάρθρικής συλλογής και διαβρώσεων χόνδρων και οστών.
- CT: Χαμηλή διαγνωστική αξία σε πρώιμο στάδιο, μπορεί να αναδείξει τις οστικές αλλοιώσεις σε παραμελημένες περιπτώσεις.

2.2. Αλγόριθμος εμπειρικής θεραπείας



* Σε περίπτωση αλλεργίας στα β-λακταμικά.

** Εναλλακτικά: δαπτομυκίνη, λινεζολίδη.

Σχόλια:

- Το εμπειρικό σχήμα τροποποιείται ανάλογα με το αποτέλεσμα των καλλιιεργειών.
- Διάρκεια θεραπείας: 14 ημέρες ΕΦ και στη συνέχεια 14 ημέρες από του στόματος.
- Θεραπεία γονοκοκκικής αρθρίτιδας: 7-10 ημέρες.
- Απαραίτητη η παροχέτευση με αρθροκέντηση, μέχρι την εξαφάνιση της συλλογής και την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών.
- Δεν συνιστάται η ενδοαρθρική έγχυση διαλυμάτων αντιβιοτικών.
- Στη σηπτική αρθρίτιδα του ισχίου, σε περίπτωση ανεπιτυχούς ανταπόκρισης μετά από αντιμικροβιακή θεραπεία με συνοδό αρθροκέντηση, επιβάλλεται άμεση χειρουργική παροχέτευση.

V. ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ**1. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑΣ****1.1. Ορισμοί - Επιδημιολογία**

- Σηπτική δισκίτιδα: Προσβολή μεσοσπονδυλίου δίσκου από λοιμώδη αίτια
- Σπονδυλοδισκίτιδα: Εγκατεστημένη λοίμωξη με διαβρώσεις παρακειμένων σπονδύλων-πλακών
- Είναι δυνατόν να επιπλακούν από επισκληρίδια/παρασπονδυλική συλλογή και σπανιότερα από μηνιγγίτιδα
- Αποτελούν το 2-7% των οστεομυελίτιδων
- Προσβολή αυχενικής μοίρας 15-20%, θωρακικής 35%, οσφυϊκής 50%

1.2. Παράγοντες κινδύνου (>25%)

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών
- Λοιμώξεις ουροποιητικού
- Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
- Ηλικιωμένοι
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Άρρεν φύλο
- Ρευματολογικά νοσήματα
- Ανοσοκαταστολή (HIV λοίμωξη, χρόνια λήψη κορτικοειδών, μονοκλωνικών αντισωμάτων και άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων)

1.3. Παθογόνοι μικροοργανισμοί

Παθογόνο	Χαρακτηριστικά
<i>S. aureus</i>	Το συχνότερο παθογόνο (60% επί του συνόλου)
CNS ¹	Συνήθως μετεγχειρητικά
<i>Streptococcus</i> spp ²	Πιο συχνά σε ενδοκαρδίτιδα
<i>Enterobacter</i> spp	Μετεγχειρητικά
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Χρήστες ΕΦ ουσιών
<i>Salmonella</i> spp.	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
<i>Fungi</i> ³	Χρήστες ΕΦ ουσιών, ανοσοκατεσταλμένοι
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Αυξημένη συχνότητα σε ενδημικές περιοχές
<i>Brucella</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i>	Ανευρίσκεται στις μεσογειακές χώρες

¹ *Coagulase negative Staphylococci*.

² Β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδα Β και G, *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp.

³ *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp.

Σχόλιο:

Η σπονδυλοδισκίτιδα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αποτελεί δευτεροπαθή εντόπιση άλλης λοίμωξης π.χ. ενδοκαρδίτιδας, βακτηριαμίας κεντρικού καθετήρα, ενδοκοιλιακής λοίμωξης), γι' αυτό και πρέπει πάντα να διερευνάται η τυχόν ύπαρξη πρωτοπαθούς εστίας λοίμωξης.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Κλινική εικόνα	Εργαστηριακός έλεγχος		
Τοπικό άλγος-μυϊκός σπασμός	>90%	ΤΚΕ ↑	>90%
Πυρετός	30%	WBC ↑	<50%
Συρίγγιο κυρίως επί υλικών σπονδυλοδεσίας	Σπάνια	CRP ↑	>90%
Επισκληρίδιο απόστημα	20-50%	Αιμοκαλλιέργειες θετικές	50%-70%
Παρασπονδυλικό απόστημα	20-50%	Έλεγχος βρουκέλλωσης*	
Νευρολογική σημειολογία συμπίεσης νωτιαίου μυελού. Απαιτεί κατεπείγουσα παροχέτευση	15%	Βιοψία διά βελόνης υπό απεικονιστικό έλεγχο ή ανοιχτή βιοψία οστού/δίσκου	
Επί επιπλοκών, θνητότητα 30%		Καλλιέργεια ιστού και άμεση αναζήτηση κοινών μικροβίων, μυκήτων και μυκοβακτηριδίων	
		Φυματινοαντίδραση Mantoux	
		PCR ιστού βιοψίας	
		<i>M. tuberculosis</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i>)*	

* Οι μοριακές μέθοδοι σε εξειδικευμένα εργαστήρια αναφοράς.

2.1. Απεικονιστικός έλεγχος

2.1.1. Ακτινογραφία (σε όρθια στάση)

- Χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανάδειξη βλάβης λοιμώδους αιτιολογίας. Απαραίτητη για την απεικόνιση της στατικής κατάστασης της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ).

2.1.2. Μαγνητική τομογραφία (MRI) με χορήγηση γαδολινίου

- Εξέταση εκλογής. Αναδεικνύει οστικές αλλοιώσεις των σωμάτων των σπονδύλων και την ύπαρξη παρασπονδυλικού ή επισκληριδίου αποστήματος.
- Δυνατή και σε εμφυτεύματα με ορισμένα μέταλλα (π.χ. τιτάνιο, ταντάλιο).

2.1.3. Αξονική τομογραφία (CT)

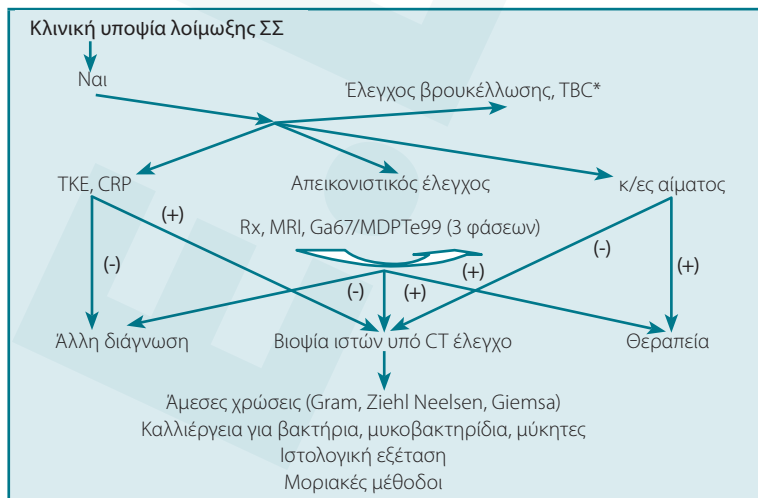
- Χρήσιμη στην καθοδήγηση παρακέντησης και βιοψίας σπονδύλων/παρασπονδυλικών μαζών. Η πολυτομική αξονική τομογραφία (multi-slice CT) είναι χρήσιμη στον ακριβή προσδιορισμό της οστικής βλάβης και στον προγραμματισμό της χειρουργικής αποκατάστασης ΣΣ.

Σχόλιο: Ο συνδυασμός ακτινογραφίας, multi-slice CT και MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διάγνωση σπονδυλοδισκίτιδας παρουσία εμφυτευμάτων.

2.1.4. Υπερηχογράφημα μαλακών μοριών

- Πρακτικά είναι χρήσιμο για την ανάδειξη βλαβών αυχενικής μοίρας ΣΣ.

2.1.5. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με σπονδυλοδισκίτιδα



3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑ

1. Συνδυασμένη αντιμικροβιακή αγωγή με βάση τις ευαισθησίες του παθογόνου που απομονώθηκε σε καλλιέργεια υλικού παρακέντησης ή/και από αιμοκαλλιέργειες (βλ. θεραπεία οστεομυελίτιδας). Συνιστάται αρχικά παρεντερική αγωγή για τουλάχιστον 15 ημέρες και στη συνέχεια από του στόματος αγωγή.
2. Επί μη ανίχνευσης παθογόνου, εμπειρικά προτείνεται συνδυασμός αντισταφυλοκοκκικής αγωγής για MRSA (βανκομυκίνη/τεϊκοπλανίνη και εναλλακτικά δαπτομυκίνη ή λινεζολίδη) σε συνδυασμό με αγωγή για Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς με βάση την τοπική επιδημιολογία αντοχής (κοινότητας ή νοσοκομείου).
3. Η ελάχιστη διάρκεια αγωγής είναι 6-8 εβδομάδες και δύναται να παραταθεί μέχρι 3-6 μήνες σε επιπλεγμένες περιπτώσεις ή παρουσία εμφυτευμάτων.
4. Το είδος και η συνολική διάρκεια της αγωγής εξατομικεύονται.
5. Κριτήρια για διακοπή της αγωγής είναι η αποκατάσταση της κλινικής εικόνας και των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP).
6. Μέτρα στήριξης σπονδυλικής στήλης (κηδεμόνας, ακινησία).

3.1. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης οξείας σπονδυλοδισκίτιδας

1. Σημαντική νευρολογική επιβάρυνση με σημειολογία αισθητικού και κινητικού νευρώνα.
2. Αστάθεια σπονδυλικής στήλης.
3. Ευμεγέθες απόστημα.
4. Ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη υπό συντηρητική θεραπεία.
5. Για την τεκμηρίωση της μικροβιολογίας της λοίμωξης ΣΣ, συνοδευόμενη από χειρουργικό καθαρισμό επί υγιών ιστών και αποκατάσταση ΣΣ.

3.2. Αντιμετώπιση μετεγχειρητικής σπονδυλοδισκίτιδας

1. **Μετά από χειρουργική αντιμετώπιση κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου χωρίς εμφυτεύματα** (διαδερμική μικροδισκεκτομή, ablation). Η αντιμετώπιση είναι ως επί οξείας σπονδυλοδισκίτιδας (βλ. ανωτέρω).
2. **Μετά από σπονδυλοδεσία με εμφυτεύματα**
Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει παροχέτευση, χειρουργικό καθαρισμό και χορήγηση αντιβιοτικών επί μακρόν ή/και χειρουργική αποκατάσταση αναλόγως του βαθμού επιβάρυνσης της εμβιομηχανικής της σπονδυλικής στήλης. Επί επανεμφάνισης αστάθειας ΣΣ, συνιστάται αφαίρεση όλων των εμφυτευμάτων και αποκατάσταση ΣΣ σε συνδυασμό με αντιμικροβιακή αγωγή επί μακρόν. Σημειώνεται ότι όλα τα αφαιρεθέντα υλικά πρέπει να αποστέλλονται για καλλιέργεια - επιθυμητές νέες τεχνικές (sonication).

3.3. Θεραπεία ειδικών λοιμώξεων σπονδυλικής στήλης

Α. Φυματιώδης σπονδυλοδισκίτιδα

Τα θεραπευτικά σχήματα φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας αναφέρονται στον Πίνακα 1. Συνοπτικά, η αρχική θεραπεία είναι 4πλή (ισονιαζίδη + ριφαμπικίνη + πυραζιναμίδη + εθαμβουτόλη) για 2 μήνες ακολουθούμενη από 10μηνη χορήγηση συνδυασμού ισονιαζίδης + ριφαμπικίνης. Επί δυσανεξίας στην αγωγή αυτή ή επί ανθεκτικής νόσου (MDR) συιστάται η συμβουλή ειδικού.

Πίνακας 1. Θεραπευτική αγωγή φυματιώδους σπονδυλοδισκίτιδας.

Φάρμακο	Δοσολογία	Διάρκεια αγωγής	Έλεγχος τοξικότητας
Ριφαμπικίνη	600 mg/24 h	12 μήνες	ALT, AST, γGT, ALP, χολερυθρίνη μηνιαίως
Ισονιαζίδη (συγχορήγηση βιταμίνης Β6)	300 mg/24h	12 μήνες	
Εθαμβουτόλη	15-20 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος οπτικής νευρίτιδας μηνιαίως
Πυραζιναμίδη	20-25 mg/kg	2 μήνες	Έλεγχος υπερουριχαιμίας
Κινολόνη	Συνήθης δοσολογία	Επί MDR	

Β. Θεραπεία βρουκελλικής σπονδυλοδισκίτιδας

- Δεν υπάρχουν συντεταγμένες οδηγίες για το είδος και τη διάρκεια της αντιβρουκελλικής αγωγής.
- Προτείνεται αγωγή για 3 μήνες και σε υποτροπή ή ατελή αρχική θεραπεία, παράτασή της έως 6 μήνες.
- Στα κλασικά σχήματα της οξείας βρουκελλώσεως (δοξυκυκλίνη 100 mg bid PO + στρεπτομυκίνη 1 g IM για 45 και 21 ημέρες αντίστοιχα, ή εναλλακτικά δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη 900 mg QD PO για 45 ημέρες) προτείνεται η συγχορήγηση 3^{ου} φάρμακου: κινολόνης (σιπροφλοξασίνης, οφλοξασίνης) ή κοτριμοξαζόλης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γαλανάκης Ν. Βρουκέλλωση: Στο «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία», Αθήνα 2009.
2. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: «Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία», Ε. Γιαμαρέλλου και συν., Αθήνα, Πασχαλίδης 2010, σ. 613-646.
3. Κανελλακοπούλου Κ. Λοιμώξεις οστών. Στο: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία, Ε. Γιαμαρέλλου και συν., Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2009.
4. «Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων». ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, Αθήνα 2007, σ. 228-256.

5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee, guideline and evidence report, 2010. www.aaos.org.
6. Barclay L. Guidelines issued for monitoring of vancomycin treatment of *S. aureus* infection. *CID*. 2009;49:325-327.
7. Del Pozo J.L., Patel R. Infection associated with prosthetic joints, *N Engl J Med*. 2009;361:787-94.
8. Esposito S., Leone S., Bassetti M. et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009;37:478-96.
9. Esposito S. et al., Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009;37:478-496.
10. Game FL. Osteomyelitis in the diabetic foot: Diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2013 Sep;97(5):947-56.
11. Garcia-De LaTorre I. et al. Gonococcal and non gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin of North America*. 2009;35:63.
12. Giannitsioti E., Papadopoulos A., Nikou P., Athanasia S., Kelekis A., Economopoulos N., Drakou A., Papagelopoulos P., Papakonstantinou O., Sakka V., Fragou A., Koukous G., Kanellakopoulou K., Giamarellou. Long-term triple-antibiotic treatment against brucellar vertebral osteomyelitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jul;40(1):91-93
13. Kang S.N., Sanghera T., Mangwani J., Paterson J.M., Ramachandran M. The management of septic arthritis in children: Systematic review of the English language literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Sep;91:1127-1133.
14. Liu K., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *S. aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1-38.
15. Liu C. et al., Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *CID*. 2011;52:285-292.
16. Mathews C.J. et al. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010;375:846-55.
17. Mathews C.J., Coakley G. Septic arthritis: Current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:457.
18. Mc Henry et al. Vertebral osteomyelitis: Long term outcome for 253 patients from 7 Cleveland area hospitals. *CID*. 2002;34:1342-50.
19. Morita K. et al., Antimicrobial prophylaxis in orthopedic surgery. *Orthopedics*. August 2005;28(8):749.
20. Osmon D., Hanssen A., Patel R. Prosthetic joint infection: Criteria for future definitions. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;437:89-90.
21. Osmon D.R., Barbari E.F., Berendt A.R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J.M., Rao N., Hanssen A. and Wilson W.R. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-25.
22. Pertuiset E., Beaudreuil J., Lide F. et al. Spinal tuberculosis in adults: A study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. *Medicine*. 1999;78:309-320.
23. Rice A.K.D. Daptomycin in bone and joint infections: A review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. (2009)129:1495-1504.
24. Senneville E., Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: Convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Apr;14(6):723-34.
25. Sia I., Barbari E., Karchmer A. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin N Amer*. 2005;19(4):885-913.
26. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Médecine et maladies infectieuses*. 2010;40:185-211.
27. Swanson A.N., Pappou I.P., Cammisu F.P., Girardi F.P. Chronic infections of the spine: Surgical indications and treatments. *Clin Orth relat Res*. 2006;444:100-6.
28. Trampuz A., Zimmerli W. Prosthetic joint infections: Update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:243-51.
29. Zimmerli W., Trampuz A., Ochner P. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351:1645-54.
30. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1022-1029.

