

maths x SA.

Literature review, kiindulási ötletek.

Az általunk talált, lentebb idézett cikkek alapján:

- A porckárosodás a szzeptikus ízületi gyulladás egyik fő lehetséges szövődménye. *[L. Farrow]*
- Bármilyen ellátásbeli késlekedés súlyos porckárosodást vagy akár halált is okozhat. *[Nathen et al.]*
- Egy szzeptikus ízületi gyulladás még sikeres antibiotikus kezelés esetén is okozhat szövődményként porckárosodást a fertőzést követő hetekben, hónapokban. Ezt a porckárosodást a baktériumok teljes eliminációja sem tudja biztosan kivédeni, mert ezt a porckárosodást nem közvetlenül maga a bakteriális fertőzés okozza, hanem a szervezetnek a bakteriális fertőzésre adott immunválasza. Minél később kap orvosi ellátást egy ilyen szzeptikus ízületi gyulladásos folyamat, annál pusztítóbb és erősebb lehet a szervezetben kiváltott immunválasz. *[Donell], [Weston et al.]*
- Statisztikai kapcsolat van az ellátásbeli késlekedés és az esetlegesen kialakuló maradandó porckárosodás esélye között (több nap késlekedés nagyobb károsodási valószínűséget jelent). *[Weston et al.]*
- A szzeptikus ízületi gyulladásnak magas a morbiditási rátája *[Nathen et al.]*
- A tünetektől számított 3 napon túli ellátás, azaz az ellátásbeli késlekedés statisztikailag szignifikáns rizikófaktora a szövődményeknek *[Weston et al.]*
- A jelen kísérleti eredmények és rendelkezésre álló adatok határozottan azt jelzik, hogy a kortikoszteroidok alkalmazásának jótékony hatása van a szzeptikus ízületi gyulladások kezelésekor. A kortikoszteroidok csökkentik a porckárosodás mértékét és sebességét. [L. Farrow, 2015] A szteroidoknak a szzeptikus ízületi gyulladások során való alkalmazására vonatkozó klinikai kísérletek nem jeleztek komoly mellékhatásokat vagy negatív kimenetelű fejleményeket. A rendelkezésre álló eredmények azt bizonyítják, hogy amennyiben a szteroidokat megfelelő antibiotikumkezelés mellett alkalmazzák a szzeptikus ízületi gyulladások ellátásakor, akkor ezek csökkentik az ízületi működést érintő károsodást. A szteroidok AB melletti alkalmazása egyéni megfontolás tárgya lehetne. [Donell]

Mini összefoglaló.

A porckárosodás mértéke, úgy tűnik, két fő dolog függvénye:

- 1.) Mennyi idő telik el a tünetek megjelenésétől mire orvosi ellátást kap a beteg, és
- 2.) az egyéni immunrendszer reakciójának erősségéé.

Egyéni diverzitás: Vannak esetek, ahol a beteget a tünetek megjelenésétől számítva 5 nap múlva látták el és nem szenvedett jelentős porckárosodást. Vannak esetek, ahol a porc nagyon gyorsan károsodik, hiába kap hamar ellátást a beteg. Vannak esetek, ahol a beteg a

6. napon kapott ellátást, és bár magát a fertőzést sikeresen eliminálták, a porckárosodás néhány hónap leforgása alatt gyakorlatilag teljes lett. Tehát van egyfajta háttér-változatosság, de létezik általánosan elmondható tendencia is, ld. alább.

Általánosan elmondható tendencia: Az egyéni esetek változatossága mellett ami általánosságban elmondható, hogy nagy számok tekintetében statisztikailag kimutathatóan védő hatásúnak bizonyul a mihamarabbi (3 napon belüli) antibiotikum + lavage ellátás. A gyulladás esélyét növeli a gyors és szakszerű ellátás. A rendelkezésre álló kísérleti eredmények alapján az AB + kortikoszteroid kombináció porcvédő hatású lehet, különösebb negatív mellékhatások nélkül (egyelőre nem a standard kezelés része, egyéni megfontolás tárgya lehet?). Ilyenkor: in silico kísérletek?

Fő cél: egy minimális, kompakt, értelmezhető modell.

Fő kérdések:

- Térbeli hatás. Mind a fertőzés, mind az immunrendszer szempontjából. ODEs vs térbeli hibrid modell.
- A delay függvényében hogyan nő a maradandó károsodás esélye (lineárisan / polinomiálisan / exponenciálisan / ... ?) és mikor következik be.
- Az immunrendszer. Jelenleg "absztrakt immun rendszer". Neutrophils? Mi van jelen hetek / hónapok múlva ilyen mennyiségben? A kialakuló szövődmények hogyan ragadhatók meg, főleg időben? Mik a kölcsönhatások?
- Az antibiotikum mennyisége, hatásossági paramétere. Az ismert IV mennyiség lokálisan milyen koncentrációnak felel meg?
- Az efficacy függvények.
- Ha a porcsejtek elpusztulnak, akkor az rögtön látszik a röntgenen? Vagy a porcsejtek pusztulása és az ízületi rés eltűnése 2 külön, egymást követő dolog?

Original quotes.

"Even if the joint infection is eradicated by antibiotic treatment, the inflammatory process may produce residual joint damage and sequelae" [Delgado-Noguera, Corticosteroids for septic arthritis in children](#)

"Failure to eliminate the bacteria results in strong activation of the immune response which leads to destruction of the joint. It is the exaggerated immune response of the host rather than the direct cytotoxicity of the bacteria that has the most detrimental effect", "The evidence suggests that the use of steroids suppresses the adverse effects of the infective inflammatory response on the articular cartilage and bone.", "Clinical studies of steroid use in native septic arthritis show no serious adverse events provided appropriate antibiotics are given. There is evidence that steroids used as an adjunct with antibiotics reduces pain and loss of function." [Donell, Why do we not prescribe steroids in acute native septic arthritis?](#)

“Mortality for septic arthritis varies in different studies, but seems to be around 11% for monoarticular sepsis. In view of the 11% mortality rate for septic arthritis, patients should be admitted to hospital for prompt assessment, supportive care and intravenous antibiotic treatment, along with measures to aspirate pus from the joint.” [Ribeiro et al., Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions](#)

“Septic arthritis is a devastating joint infection with high morbidity rates. Any delay in diagnosis can result in severe joint destruction, and in some cases, systemic illness or even death” [Nathen et al., Polyarticular septic arthritis in the foot and ankle: A unique case report. 2021.](#)

“Septic arthritis is a medical emergency, and so delayed or inadequate treatment can lead to irreversible joint destruction and thus substantial morbidity and mortality. In the literature, the reported mortality rate for SA ranges from 4 to 42 %, with values as high as 50 % in polyarticular disease. Morbidity is also substantial, with persistent joint dysfunction occurring in up to 30 % of cases” [Ferrand et al., Morbimortality in adult patients with septic arthritis: a three-year hospital-based study](#)

“The association between delay in diagnosis and increased morbidity has been noted before.”, “With regard to morbidity, a delay in presentation of greater than three days, the presence of prosthetic material and both arthroscopic and open surgical drainage were associated with increased morbidity (poor function or osteomyelitis).” [Weston et al., Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982–1991](#)

“Chondral damage is one of the major sequelae of septic arthritis; occurring even after prompt treatment of a septic joint. Subsequent loss of joint function can have a significant impact on a patient’s quality of life. Corticosteroids are known to have beneficial effects on the rate and extent cartilage destruction in arthritis through a variety of mediators such as synovial RANKL expression, mast cells and pro-inflammatory cytokines. Investigation into sepsis at other sites has suggested improved outcomes with corticosteroid use despite the theoretical risks.” [L. Farrow, A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis](#)

“Overall results did however reveal a consensus between these studies for a reduced duration of symptoms and a reduction in inflammatory markers. Animal data suggested a protective effect on the articular cartilage with the addition of corticosteroids to antibiotic therapy. No article noted an adverse effect associated with steroid use. Findings were consistent with systematic reviews of corticosteroid use in other bacterial infections.”, [L. Farrow, A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis](#)

“Septic arthritis (SA) of a native joint is still a disease that may bring on severe sequelae even though appropriate surgical debridement and antibiotic treatment is promptly applied. Whereas the management of native-joint infection is well established, sequelae after this disease can be devastating and may impair patient function and quality of life. SA may also require several surgeries, prolonged hospitalization and antibiotic therapy carried out over weeks to cure the infection. The most dreaded complication after SA is cartilage

degeneration ending in joint osteoarthritis that develops in subsequent months or years. There is also the possibility of other related sequelae like stiffness and chronic pain.”

esska.org

“The articular damage is an important feature and a challenge in this disease, since about 25–50% of patients have irreversible articular damage with total loss of joint function”. [Boff et. al. Neutrophils: Beneficial and Harmful Cells in Septic Arthritis](#)

“Despite the eradication of staphylococci by, for example, the use of efficient antibiotics, tissue destruction continues. This can clearly be seen in both human and murine septic arthritis and is caused by an exaggerated activation of the host immune response” [Tarkowski et al., Model systems: Modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse](#)

“staphylococcal joint infection in both species leads to rapid and severe joint destruction” [Tarkowski et al. Model systems: Modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse](#)

“The staphylococci have been recognized as serious pathogens for over a century and are the etiological agent of a variety of diseases ranging from mild cutaneous infections to often fatal forms of septic arthritis, endocarditis, toxic shock syndrome and sepsis” [Tarkowski et al., Model systems: modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse](#)