

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



DISERTAČNÍ PRÁCE

**Antibiotická profylaxe a role zánětlivých a nutričních parametrů u pooperačních
komplikací v ortopedii**

Antibiotic prophylaxis and the importance of the inflammatory and nutritional parameters in
postoperative complications in orthopaedics

Autor: PharmDr. Petr Domecký

Školitel: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně (pod vedením svého školitele). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

PharmDr. Petr Domecký

Dne

Tato práce vznikla za podpory Specifického vysokoškolského výzkumu (SVV 260 665).

Poděkování

Za spolupráci na multioborové studii děkuji dr. Lence Žaloudkové z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové a doc. Tomáši Kučerovi a prof. Pavlu Šponerovi z Ortopedické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Za odborné vedení a cenné rady děkuji panu doc. Josefu Malému. Děkuji také ostatním členům Katedry klinické a sociální farmacie a pracovníkům Ortopedické kliniky, Ústavu klinické biochemie a diagnostiky a pracovníkům Hematologické laboratoře IV. interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové.

OBSAH

1. Úvod práce.....	14
2. Cíl práce	16
3. Teoretická část	17
3.1. Osteoartróza	17
3.1.1. Etiopatogeneze	17
3.1.2. Klinický obraz	18
3.1.3. Epidemiologie	21
3.1.4. Klasifikace	21
3.1.5. Cíle a strategie léčby osteoartrózy.....	23
3.2. Endoprotetické operace	26
3.2.1. Endoprotéza kyčelního kloubu	26
3.2.2. Endoprotéza kolenního kloubu.....	27
3.3. Perioperační opatření.....	29
3.3.1. Předoperační opatření	29
3.3.2. Antibiotická profylaxe u endoprotetických operací.....	32
3.3.3. Tromboprofylaxe u endoprotetických operací	35
3.4. Periprotetické komplikace.....	37
3.4.1. Rizikové faktory	37
3.4.2. Pooperační komplikace	38
3.5. Možnosti stanovení individuálního rizika pooperačních komplikací	49
3.5.1. Nutriční parametry a nástroje pro hodnocení nutrice	49
3.5.2. Zánětlivé parametry.....	56
3.5.3. ACS skóre.....	61
4. Praktická část	67

4.1.	Zánětlivé a nutriční parametry a jejich role u pooperačních komplikací po totální endoprotéze kolene nebo kyčle	67
4.1.1.	Cíle práce	67
4.1.2.	Metodika	67
4.1.3.	Výsledky	71
4.1.4.	Diskuze	85
4.1.5.	Závěr.....	88
4.2.	Zánětlivé parametry a jejich role u pooperačních infekcí po totální endoprotéze kolene nebo kyčle	89
4.2.1.	Cíle práce	89
4.2.2.	Metodika	89
4.2.3.	Výsledky	91
4.2.4.	Diskuze	101
4.2.5.	Závěr.....	103
5.	Souhrnná diskuze	104
6.	Souhrnný závěr	109
7.	Seznamy tabulek, grafů a obrázků	111
7.1.	Seznam grafů	111
7.2.	Seznam tabulek.....	111
7.3.	Seznam obrázků	112
8.	Přehled publikační činnosti.....	114
8.1.	Publikace v časopise s impaktním faktorem.....	114
8.2.	Publikace v časopise s impaktním faktorem mimo téma disertační práce	114
8.3.	Ostatní publikace přijaté v časopisech indexovaných v databázi Scopus	114
9.	Přehled další odborné činnosti	115
9.1.	Ústní sdělení	115
9.2.	Posterová sdělení.....	115
9.3.	Zapojení do projektů	116

9.4.	Další odborná činnost.....	117
9.5.	Pedagogická činnost.....	117
10.	Seznam použité literatury.....	119

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště: Katedra sociální a klinické farmacie

Doktorský studijní program: Klinická a sociální farmacie

Kandidát: PharmDr. Petr Domecký

Školitel: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Název disertační práce: Antibiotická profylaxe a role zánětlivých a nutričních parametrů u pooperačních komplikací v ortopedii

Úvod: Riziko pooperačních komplikací spjatých s implantátem (IAC) zahrnující podskupinu infekcí spjatých s implantátem (IAI) souvisí jak s faktory pacienta, tak faktory operace, a je proto žádoucí toto riziko kvantifikovat. V případě kvantifikace rizika lze jako prognostické faktory využít například různé zánětlivé a nutriční parametry. Tyto parametry lze kromě kvantifikace rizika využít i pro přizpůsobení perioperačních opatření a zejména antibiotické profylaxe, jejíž délka je především u endoprotetických operací předmětem diskuzí. **1)** Cílem první části praktické části bylo porovnat diagnostickou a prognostickou přesnost vybraných parametrů při stanovení rizika IAC u pacientů podstupující totální endoprotézu kolenního kloubu (TKA) nebo totální endoprotézu kyčelního kloubu (THA). **2)** Cílem druhé části bylo formou systematického přehledu literatury vyhodnotit dostupné informace pro prognostickou přesnost zánětlivých parametrů pro stanovení rizika IAI u pacientů podstupující TKA nebo THA.

Metodika: **1)** Prospektivní neinterventní studie s konsekutivním sběrem byla provedena v období od května 2020 do července 2022 na Ortopedické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové v České republice. Všichni dospělí pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas a podstoupili TKA nebo THA, byli zařazeni do studie. Naopak pacienti s klinickou známkou infekce, přítomností nádorového onemocnění, imunosuprese, autoimunitního onemocnění nebo skóre ASA (*angl. American Society of Anaesthesiologists Physical Status*) vyšší než 4 do studie zařazeni nebyli. Data byla získána ze zdravotnické dokumentace a doplněna údaji z nemocničního informačního systému. U každého pacienta byly odebrány vzorky pro stanovení zánětlivých a nutričních parametrů, a to jeden den před operací (předoperační hodnota), dva dny po operaci a při plánované ambulantní kontrole šest až sedm týdnů po operaci (pooperační hodnota). Diagnostická a prognostická přesnost byla vypočtena na základě funkce křivky ROC (*angl. receiver operating characteristic curve*), plochy pod křivkou (AUC), senzitivity a specificity. Spojité proměnné byly analyzovány pomocí t-testu nebo Mannova-Whitneyho U testu, kategoriální proměnné byly analyzovány pomocí Fisherova exaktního testu. **2)** Do systematického přehledu literatury byly zařazeny studie, které hodnotily

zánětlivé parametry u pacientů po primární THA nebo primární TKA a byly publikovány v období od vzniku daných databází (nebo rok 1902) do ledna 2020. Vyloučeny byly případové studie a dále studie nehodnotící zánětlivé parametry u pacientů s infekční komplikací či bez předoperačního odběru sledovaných parametrů. Vyhledávací strategie byla provedena za pomoci výzkumné otázky definované na základě PICOS(S) rámce – populace; intervence, komparátor; zdravotní výsledek; design studie. Hodnocení rizika zkreslení bylo provedeno za pomoci metody QUADAS-2 (*angl. Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*). K posouzení přítomnosti nezbytných informací pro daný typ studie bylo použito doporučení STARD 2015 (*angl. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*).

Výsledky: 1) Do studie bylo zařazeno 168 pacientů, z nichž 159 (74 mužů a 85 žen) bylo zahrnuto do finální analýzy; devět pacientů bylo vyřazeno z důvodu vylučovacích kritérií (imunosuprese). Průměrný věk všech pacientů byl $66,75 \pm 9,30$ let. THA podstoupilo 102 pacientů, TKA podstoupilo 57 pacientů. Při předoperačním laboratorním vyšetření byl mezi skupinami v souvislosti s IAC zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotě albuminu ($p = 0,042$). Analýza ROC odhalila pouze málo parametrů s $AUC \geq 0,6$ (albumin, geriatrický nutriční rizikový index, prealbumin, počet leukocytů). Albumin s předoperační hodnotou $< 43,0$ g/l a pooperační hodnotou $< 45,1$ g/l byl nejvíce asociován s rizikem IAC; albumin s předoperační hodnotou $< 41,1$ g/l a pooperační hodnotou $< 45,1$ g/l byl nejvíce asociován s rizikem IAI; ICIS (*angl. Intensive Care Infection Score*) s předoperační hodnotou $> 1,5$ a pooperační hodnotou $> 0,5$ byl nejvíce asociován s rizikem IAI; prealbumin s pooperační hodnotou $< 0,25$ g/l byl nejvíce asociován s přítomností IAI. **2)** Na základě vyhledávací strategie bylo identifikováno 4 068 studií. Celkem 12 studií (3 113 pacientů) bylo zařazeno do narativní syntézy důkazů. Pouze minimum studií bylo sepsáno v souladu s pokyny STARD 2015 a riziko zkreslení na základě QUADAS-2 bylo nejasné zejména z důvodu chybějících informací pro referenční standard. Kromě nedostatečné kvality dat pro kvantitativní analýzu nebyla ve studiích pozorována dostatečná klinická evidence, která by podpořila prognostický potenciál analyzovaných zánětlivých parametrů pro stratifikaci rizika pacientů na IAI. Současné nebyly nalezeny žádné vyhovující studie pro hodnocení poměru neutrofilů k lymfocytům u pacientů po primární THA nebo TKA.

Závěr: 1) Výsledky prezentované studie zdůrazňují zásadní roli komplexního zánětlivého a nutričního hodnocení při řízení a prognóze IAC, což může mít významné důsledky pro hodnocení individuálního rizika pacientů postupující TKA nebo THA. Při zohlednění výsledků pro C-reaktivní protein lze tvrdit, že konvenčně užívaný a doporučovaný parametr poskytuje horší výsledky než většina testovaných parametrů. Zařazení dalších parametrů mezi standardní předoperační a pooperační vyšetření by mohlo vést k větší individualizaci péče a umožnit pečlivější sledování pacientů s vyšším rizikem IAC. **2)** Dle systematického přehledu literatury neexistuje dostatek údajů, které by potvrdily prognostický potenciál analyzovaných zánětlivých parametrů pro použití v rámci stratifikace rizika pacientů na IAI. Heterogenita a nízká kvalita evidence poukazuje na potřebu dalšího výzkumu.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove

Training Workplace: Department of Social and Clinical Pharmacy

Doctoral Degree Program: Clinical and Social Pharmacy

Candidate: PharmDr. Petr Domecký

Supervisor: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Title of Doctoral Thesis: Antibiotic prophylaxis and the importance of the inflammatory and nutritional parameters in postoperative complications in orthopaedics

Introduction: The risk of postoperative implant-associated complications (IAC), which includes a subset of implant-associated infections (IAI), is related to both patient and surgical factors, and it is therefore desirable to quantify this risk. In the case of risk quantification, various inflammatory and nutritional parameters can be used as prognostic factors. In addition to risk quantification, these parameters can also be used to tailor perioperative measures and, in particular, antibiotic prophylaxis, the length of which, especially in endoprosthesis surgery, is a matter of debate. **1)** The aim of the first part of the practical section was to compare the diagnostic and prognostic accuracy of selected parameters in determining the risk of IAC in patients undergoing total knee arthroplasty (TKA) or total hip arthroplasty (THA). **2)** The second part aimed to evaluate the available information for the prognostic accuracy of inflammatory parameters for determining the risk of IAI in patients undergoing TKA or THA using a systematic literature review approach.

Methods: **1)** A prospective non-interventional study with consecutive sampling was conducted between May 2020 and July 2022 at the Orthopaedic Clinic of the University Hospital Hradec Kralove in the Czech Republic. All adult patients who signed informed consent and underwent TKA or THA were included in the study. Conversely, patients with clinical evidence of infection, presence of cancer, immunosuppression, autoimmune disease or American Society of Anaesthesiologists Physical Status (ASA) score higher than 4 were excluded from the study. Data were obtained from medical records and supplemented with data from the hospital information system. Samples for inflammatory and nutritional parameters were collected from each patient one day before surgery (preoperative value), two days after surgery, and at the scheduled outpatient follow-up six to seven weeks after surgery (postoperative value). Diagnostic and prognostic accuracy was calculated as a function of receiver operating characteristic curve (ROC), area under the curve (AUC), sensitivity and specificity. Continuous variables were analysed using a t-test or Mann-Whitney U test; categorical variables were analysed using Fisher's exact test. **2)** Studies that evaluated inflammatory parameters in patients after primary THA or primary TKA and were published between the inception of the databases

(or 1902) and January 2020 were included in the systematic literature review. Case-control studies were excluded, as well as studies not assessing inflammatory parameters in patients with infectious complications or without preoperative collection of the inflammatory parameters. The search strategy was conducted using research questions defined based on the PICOS(S) framework – population, intervention, comparator, outcome, and study design. The risk of bias was assessed using the QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) method. The 2015 STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) guidelines were used to assess necessary information in the diagnostic accuracy studies.

Results: 1) 168 patients were included in the study, of whom 159 (74 men and 85 women) were included in the final analysis; nine patients were excluded due to exclusion criteria (immunosuppression). The mean age of all patients was 66.75 ± 9.30 years. 102 patients underwent THA, and 57 patients underwent TKA. In the preoperative laboratory measurement, there was a statistically significant difference in albumin level between the groups in relation to IAC ($p = 0.042$). ROC analysis revealed a few parameters with $AUC \geq 0.6$ (albumin, geriatric nutritional risk index, prealbumin, leukocyte count). Albumin with a preoperative value < 43.0 g/l and a postoperative value < 45.1 g/l was most strongly associated with IAC risk; albumin with a preoperative value < 41.1 g/l and a postoperative value < 45.1 g/l was most strongly associated with IAI risk; Intensive Care Infection Score (ICIS) with a preoperative value > 1.5 and a postoperative value > 0.5 was most associated with the risk of IAI; prealbumin with a postoperative value < 0.25 g/l was most associated with the presence of IAI. **2)** Based on the search strategy, 4,068 studies were identified. Twelve studies (3,113 patients) were included in the narrative evidence synthesis. Only a minimum of studies was written up according to the 2015 STARD guidelines, and the risk of bias based on QUADAS-2 was unclear, mainly due to missing information for the reference standard. In addition to poor data quality for quantitative analysis, insufficient clinical evidence was observed in the studies to support the prognostic potential of the analysed inflammatory parameters for risk stratification of patients for IAI. At the same time, no satisfactory studies were found to assess the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients after primary THA or TKA.

Conclusion: 1) The results of the present study highlight the critical role of comprehensive inflammatory and nutritional assessment in the management and prognosis of IAC, which may have important implications for assessing the individual risk of patients undergoing TKA or THA. Considering the results for C-reactive protein, the conventionally used and recommended parameter provides worse results than most of the tested parameters. Including additional parameters among standard preoperative and postoperative examinations could lead to more excellent individualised care and allow closer monitoring of patients at higher risk of IAC. **2)** According to a systematic literature review, there is insufficient data to confirm the prognostic potential of the analysed inflammatory

parameters for use in the risk stratification of patients for IAI. The heterogeneity and low quality of evidence points to the need for further research.

SEZNAM ZKRATEK

ABW	Aktuální tělesná hmotnost v kilogramech
ACS	American College of Surgeons
ACS NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
ASA	American Society of Anaesthesiologists Physical Status
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AUC	Plocha pod křivkou
BMI	Index tělesné hmotnosti
CI	Interval spolehlivosti
CRP	C-reaktivní protein
EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESR	Rychlost sedimentace erytrocytů
GNRI	Geriatrický nutriční rizikový index
IAC	Pooperační komplikace spjaté s implantátem
IAI	Pooperační infekce spjaté s implantátem
IBW	Ideální tělesná hmotnost v kilogramech
ICIS	Intensive Care Infection Score
ICM	International Consensus Meeting
IDSA	Infection Diseases Society of America
IL-6	Interleukin-6
IKN	Infekce kloubní náhrady
JS-BACH	Joint-Specific, Bone involvement, Anti-microbial options, Coverage of the soft tissues, Host status
KSS	The Knee society score
MeSH	Medical subject headings
MCP-1	Monocytní chemoatraktantní protein-1
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
NLR	Poměr neutrofilů k lymfocytům
NRI	Nutriční rizikový index
OA	Osteoartróza
OR	Poměr šancí
ORM	Orosomukoid
PCT	Prokalcitonin

PINI	Prognostický zánětlivý a nutriční index
PNI	Prognostický nutriční index
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ROC	Receiver operating characteristic
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSI	Infekce v místě chirurgického výkonu
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
SYSADOA	Sympatomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis
TKA	Totální endoprotéza kolenního kloubu
THA	Totální endoprotéza kyčelního kloubu
WAIOT	The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma
WBC	Leukocyty

1. Úvod práce

Osteoartróza (OA) je chronické multifaktoriální degenerativní onemocnění, jehož predispozicí jsou především systémové faktory (genetické, hormonální a endokrinní) a biomechanické faktory (zátěž kloubů způsobená nadměrnou hmotností nebo opakovaným používáním a zatěžováním kloubu zejména při sportu). OA představuje jednu z hlavních příčin bolesti a omezení fyzického pohybu u starších pacientů. Epidemiologické údaje nejsou pro Českou republiku dostupné, u celosvětové populace se předpokládá prevalence OA okolo 7,6 %.

Při OA dochází k postupnému ubývání a přestavbě kloubní chrupavky. Dle stupně OA (nejčastěji dle Kellgrenovi-Lawrencovi klasifikace) je volena léčba – od konzervativní léčby čítající režimová opatření přes farmakologickou léčbu zahrnující především analgetickou léčbu, symptomaticky pomalu působící přípravky SYSADOA (angl. *Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis*) a intraartikulárně aplikované kortikosteroidy až po definitivní chirurgické řešení.

Chirurgická léčba je doporučena především u OA 3. a 4. stupně. Při endoprotetických operacích dochází k náhradě nefunkčního kloubu (totální endoprotéza) či jeho části (parciální endoprotéza) mechanickou náhradou. Ačkoli se v případě endoprotetické operace jedná o léčbu OA s vysokou mírou úspěšnosti, existuje zde poměrně vysoká míra rizika výskytu pooperačních komplikací.

Pooperační komplikace spjaté s implantátem (IAC) zahrnují podskupinu pooperačních infekcí spjatých s implantátem (IAI). IAI zahrnují zejména infekce v místě chirurgického výkonu (SSI), což jsou potenciální komplikace všech typů operací, endoprotetických operací nevyjímaje, a infekce kloubní náhrady (IKN), které jsou pro endoprotetické operace charakteristické, a jedná se také o největší riziko selhání artoplastiky s nutností revizní operace. Mezi další IAI lze zahrnout zejména mitigované infekce a mezi IAC například manifestace tromboembolické nemoci.

Prevalenci IAI lze snížit různými předoperačními i pooperačními opatřeními. Jedním ze způsobů ovlivnění IAI je antibiotická profylaxe. Délka antibiotické profylaxe u endoprotetických operací je předmětem diskuzí a její délku je vhodné přizpůsobit individuálnímu riziku IAI, které je nutné stanovit vhodnými postupy. S ohledem na to, že riziko IAC souvisí jak s faktory pacienta, tak faktory operace, je žádoucí toto riziko kvantifikovat. V případě kvantifikace rizika lze jako prognostické faktory využít například různé zánětlivé a nutriční parametry.

Jako zánětlivé parametry lze pro endoprotetické operace uvažovat zejména konvenčně užívaný c-reaktivní protein (CRP) a rychlost sedimentace erytrocytů (ESR). Tyto zánětlivé parametry se ale vyznačují některými více či méně výhodnými vlastnostmi souvisejícími především s farmakokinetikou a patofyziologickým mechanismem. Z tohoto důvodu je nutné mít povědomí

o dalších zánětlivých a nutričních parametrech, jako jsou například nutriční rizikový index (NRI) nebo jeho modifikace – geriatrický NRI (GNRI), poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR), prognostický zánětlivý a nutriční index (PINI) nebo naprosto nový přístup k hodnocení infekce pomocí ICIS (angl. *Intensive Care Infection Score*), který prozatím pro endoprotetické operace nebyl testován a je využíván pouze na jednotkách intenzivní péče. Kromě prognostického využití je možné tyto zánětlivé a nutriční parametry využít pro diagnostiku IAC spolu s kombinací klinického nálezu a kultivačními testy.

2. Cíl práce

Teoretická část práce shrnuje aktuální poznatky o OA včetně etiopatogeneze, klinického obrazu, epidemiologie, klasifikace a strategie léčby. Dále se věnuje vybraným endoprotetickým operacím. Hlavní důraz teoretické části je ovšem kladen na individuální riziko pooperační komplikace po endoprotetických operacích. Pro determinaci tohoto rizika byly popsány perioperační opatření, rizikové faktory, nutriční parametry a nástroje pro hodnocení nutrice, zánětlivé parametry a vybraná skóre pro evaluaci rizika nejenom pooperačních komplikací. V neposlední řadě byly v teoretické části shrnuty aktuální poznatky relevantní k pooperačním komplikacím, včetně problematiky správné diagnostiky IKN.

Cílem prvního bloku praktické části bylo porovnat diagnostickou a prognostickou přesnost vybraných zánětlivých a nutričních parametrů oproti referenčnímu standardu reprezentovanému CRP při stanovení rizika IAC u pacientů podstupujících totální endoprotézu kolenního kloubu (TKA) nebo totální endoprotézu kyčelního kloubu (THA).

V druhém bloku praktické části byl zpracován systematický přehled literatury, jehož cílem bylo vyhodnotit dostupné informace pro prognostickou přesnost zánětlivých parametrů pro stanovení rizika IAI u pacientů podstupujících TKA nebo THA.

3. Teoretická část

3.1. Osteoartróza

3.1.1. Etiopatogeneze

OA je komplexní multifaktoriální onemocnění charakterizované degenerací kloubní chrupavky, synoviální zánětem a změnami v periartikulární tkáni a subchondrální kosti. OA se dle etiopatogeneze rozděluje na dvě základní skupiny, a to na primární OA a sekundární OA. (1–3)

Primární (idiopatická) OA je degenerativní onemocnění kloubů bez identifikovatelné příčiny. Souvisí především se stárnutím a přirozeným opotřebením (mechanickým) kloubů v průběhu času. Tento typ OA se nejčastěji vyskytuje u váhonosných kloubů, jako jsou kolena, kyčle či klouby v oblasti páteře, ale může postihnout i ruce a další klouby. (4,5)

Sekundární OA vzniká v důsledku identifikovatelné příčiny, jako je trauma s nitrokloubními frakturami, obezita nebo jiné onemocnění, které má přímou souvislost s funkcí kloubů (dysplazie kyčelních kloubů). Na rozdíl od primární OA se může rozvinout v jakémkoli věku a často souvisí se specifickými rizikovými faktory či typickými onemocněními. (2,6,7)

Etiologie OA zahrnuje kombinaci mechanických, biologických a genetických faktorů.

Mechanické faktory

Mechanická zátěž hraje významnou roli při vzniku a progresi OA. Lze sem zahrnout předchozí poranění, fraktury, nestabilitu na základě poranění vazů nebo předchozí operace. Všechny tyto faktory vedou k nestabilitě kloubů a abnormálně ovlivňují biomechaniku. Posttraumatická OA se vyvíjí v důsledku poranění kloubu. Posttraumatické kloubní abnormality, především nestabilita a inkongruence kloubního povrchu, vedou k progresivnímu úbytku kloubní chrupavky, k remodelaci kosti a ke změnám v měkkých tkáních kloubu. Mezi mechanické faktory lze zařadit i opakované zatěžování kloubů například při zaměstnání, které vyžadují časté klečení nebo zvedání těžkých břemen, a také při sportu, kdy se lokálně zatěžují některé klouby. Kumulativní nadměrné zatížení kloubního povrchu vede k rozvoji OA. Na druhou stranu, za normálních okolností nemá zátěž žádné nepříznivé účinky na chrupavku nebo jiné kloubní tkáně a vhodné zvolené cvičení je pro osoby s OA bezpečné a účinné. (8–13)

Biologické faktory

K biologickým faktorům přispívajícím ke vzniku OA patří stárnutí. Věk je významným rizikovým faktorem OA a výskyt OA se zvyšuje s věkem v důsledku kumulativního opotřebením kloubní chrupavky.

(14) Změny pohybového aparátu související s věkem, jako je snížení svalové síly a změny v biomechanice kloubů, přispívají k rozvoji OA. Zvyšující se věk rovněž vede k modifikaci mechanických vlastností chrupavky kvůli indukci přestavby extracelulární matrix (15). Dále mezi tyto faktory patří pohlaví – ženy mají větší pravděpodobnost vzniku OA než muži, a to zejména po 50. roce života. K tomuto rozdílu mezi pohlavími mohou přispívat hormonální faktory, rozdíly v anatomii kloubů a rovněž genetické predispozice. Tvar kloubu je samostatným rizikovým faktorem pro rozvoj OA. V případě kolenního kloubu je nutné uvažovat o diskrepanci v délce dolní končetiny ≥ 1 cm, varózních a valgózních deformitách a stavu zkříženého vazů. Obezita představuje další biologický faktor. Jedná se o hlavní rizikový faktor rozvoje OA, zejména u kloubů jako jsou kolena nebo kyčle, které jsou tělesnou hmotností úměrně zatíženy. Nadměrná tělesná hmotnost zvyšuje mechanickou zátěž těchto kloubů a urychluje degradaci chrupavky. Kromě toho tuková tkáň produkuje zánětlivé cytokiny, které mohou rovněž přispívat k rozvoji OA a dalšímu poškození chrupavky. (12,16,17) Dále je nutné v případě obezity brát v potaz i metabolické abnormality indikované produkcí leptinu a adiponektinu adipocyty v tukové tkáni, které jsou spojeny s přímým efektem na stav kloubní tkáně. (18)

Genetické faktory

Vliv genetických faktorů na rozvoj OA je založen na několika studiích, včetně epidemiologických. Genetické faktory jsou příčinou nejméně 50 % případů OA horní končetiny a kyčlí a menšího procenta případů OA kolen. (19) Ve studii s dvojčaty ženského pohlaví ve věku 48–70 let bylo prokázáno, že 39–65 % případů OA v běžné populaci lze přičíst genetickým faktorům, a to nezávisle na zkreslujících demografických faktorech a faktorech prostředí. Korelace radiografických osteofytů a zúžení kloubního prostoru na většině míst a přítomnost Heberdenových uzlů (na prstech) a bolesti kolen byly vyšší u jednovaječných dvojčat oproti dvojvaječným. (20,21) Za genetické faktory je možné považovat i dědičné formy OA v důsledku určitých mutací v kolagenu typu II, IX nebo XI, což jsou běžné kolageny kloubní chrupavky. Tato mutace má za následek předčasnou OA, která může začít již v období dospívání a vede k těžké destruktivní formě OA. (22) Další genetické mutace pro OA mohou zahrnovat změny v metabolismu kostí a chrupavek. Je nutné také poznamenat, že OA se jen zřídka přenáší jako jednoduchá mendelovská (jednogenová) porucha a jedná se převážně o multifaktoriální onemocnění, jak již bylo uvedeno dříve. (8)

3.1.2. Klinický obraz

OA se vyznačuje výraznou variabilitou fenotypových projevů. Způsob postižení kloubů a rychlost progresu se může individuálně lišit. OA může být například asymptomatickým náhodným nálezem při radiografickém vyšetření (radiografická OA) nebo progresivním, bolestivým a invalidizujícím onemocněním (symptomatická OA). (23)

3.1.2.1. Symptomatická osteoartróza

Hlavními příznaky OA jsou bolest kloubů, ztuhlost, omezení pohybového aparátu a různý stupeň funkčního postižení. Příznaky se obvykle projevují pouze u jednoho nebo několika málo kloubů u osob středního a vyššího věku. (24) Bolest se zhoršuje při zatěžování kloubu (mechanická bolest) a zmírňuje se při odpočinku. (25) Seznam všech příznaků a projevů při fyzikálním vyšetření je uveden v Tabulka 1.

Tabulka 1: Klinický obraz osteoartrózy (převzato a upraveno dle (24))

Příznak	Charakteristika příznaku
Bolest kloubů	Obvykle postihuje jeden až několik kloubů najednou (dle lokalizované osteoartrózy nebo generalizované osteoartrózy). Intenzita bolesti se může v průběhu dne měnit. Zvyšuje se při používání kloubů a zmírňuje se při odpočinku. Typickou bolestí je startovací bolest. U těžké osteoartrózy se může objevit noční bolest. Vyznačuje se pomalou progresí v průběhu měsíců až let.
Ztuhlost	Krátkodobá (< 30 minut) ranní ztuhlost nebo krátkodobá ztuhlost související s inaktivitou.
Otok	U některých pacientů (například s nodální osteoartrózou) je častější přítomnost otoku. Obecně vzniká při zánětlivé iritaci kloubu s osteoartrózou.
Projevy při fyzikálních vyšetření	Charakteristika projevu
Pohled	Otok (obvykle kostní tekutina/měkká tkáň). Antalgická chůze nebo kulhání. Deformita. Svalové hypotrofie.
Palpace	Absence tepla (při zánětlivé iritaci kloubu může být i mírné proteplení kloubu, ale není tak výrazné jako při infekci). Výpotek, pokud je přítomen, je obvykle malý (v kolenním nebo ramenním kloubu může být i velký) a chladný. Periartikulární citlivost (zejména koleno, kyčel).
Hybnost	Krepitus. Snížený rozsah pohybu. Hypotrofické svalstvo okolo osteoartrózou postiženého kloubu.

3.1.2.2. Radiografická OA

OA s radiografickými známkami se vyskytuje bez příznaků a jedná se tedy pouze o strukturální změny viditelné na zobrazovacích metodách. Prevalence tohoto typu OA je vyšší u žen než u mužů, a to zejména po 50. roce života. OA kolene postihuje přibližně 25 % pacientů ve věku 50 let a více, je rovněž častější u osob s delší anamnézou a trvalejšími symptomy. Je nutné zdůraznit, že existuje konzistentní souvislost mezi závažností bolesti, ztuhlostí a fyzickou funkcí kloubu a přítomností radiografické OA u kolenního kloubu. (26,27)

3.1.3. Epidemiologie

OA je celosvětově nejčastější kloubní onemocnění. V celosvětovém měřítku postihuje OA přibližně 16 % populace ve věku 15 let a více, přičemž prevalence se s věkem zvyšuje. V případě epidemiologické charakteristiky OA je nutné brát v potaz regionální rozdíly, jelikož demografické faktory a životní styl souvisejí s incidencí OA. (28–31) Prevalence a incidence se liší dle kloubu. Ve studii zahrnující korejské pacienty byla prevalence radiografické OA kolenního kloubu 35,1 % se zohledněním věku a pohlaví. (32) V jiné studii z Velké Británie byla pozorována pětiletá kumulativní incidence symptomatické OA kolenního kloubu 17,6 %. (33) Tyto nálezy byly v souladu s jinou studií z Velké Británie, kde byla symptomatická prevalence 17,4 % se zohledněním věku a pohlaví. (34) Naopak ve španělské studii byla prevalence symptomatické OA kolenního kloubu 13,8 %. (35) Údaje od pacientů ve věku 60–74 let z americké studie ukázaly, že od roku 1974 do roku 1994 se prevalence OA kolenních kloubů adjustovaná podle věku a index tělesné hmotnosti (BMI) zvýšila o 2,5 %. (36) V případě kyčelního kloubu byla ve španělské studii prevalence symptomatické OA kyčelního kloubu 5,1 %. (35) V japonské studii byla prevalence radiografické OA kyčelního kloubu 5,6 na 1 000 osob za rok pro muže a 8,4 na 1 000 osob za rok. (37) Naopak v jiné studii byla prevalence radiografické OA kyčelního kloubu dospělých pacientů ve věku ≥ 50 let 19,6 % a prevalence symptomatické OA kyčlí 4,2 %. (38) Prevalence a incidence se napříč studiemi liší, a to dle geografie ale rovněž i dle postiženého kloubu. Ve studii (30) z roku 2023 bylo odhadnuto, že až 595 milionů lidí (95% interval nejistoty měření: 535–656) trpělo v roce 2020 OA, což odpovídá 7,6 % (95% interval nejistoty měření 6,8–8,4) celosvětové populace a nárůst celkového počtu případů o 132,2 % od roku 1990. Na základě této studie byla rovněž prokázána souvislost mezi BMI a vznikem OA, kdy se BMI podílel na vzniku OA ve 20,4 % (95% interval nejistoty měření: 17,7–36,6). Nejčastějším místem výskytu OA byl kolenní kloub.

3.1.4. Klasifikace

OA není homogenní jednotka. Klasifikovat lze OA dle etiologie (primární sekundární), rozsahu (monoartikulární, oligoartikulární, polyartikulární), lokalizace a počtu postižených kloubů. Dále lze OA

klasifikovat dle přítomnosti zánětu (remise, iritace) nebo dle radiologického nálezu. Za standardní klasifikaci je považována klasifikace podle Kellgrena-Lawrence (39), která je uvedena v Tabulka 2.

Tabulka 2: Klasifikace osteoartrózy podle Kellgrena-Lawrence (převzato a upraveno dle (39))

Stupeň	Radiologický nález
0	Žádný radiologický nález osteoartrózy
1	Nepatrné zúžení kloubního prostoru a malá přítomnost osteofytů
2	Značné osteofyty a možné zúžení kloubního prostoru
3	Vícečetné osteofyty, značné zúžení kloubního prostoru, malé pseudocystické oblasti se sklerotickými stěnami, možná deformace kostní kontury
4	Velké osteofyty, významné zúžení kloubního prostoru až zaniklá kloubní štěrbina, těžká skleróza a značná deformace kostní kontury

Mezi další používané klasifikační systémy pro posouzení poškození chrupavky patří klasifikace dle Osteoarthritis Research Society International (40), která umožňuje podrobnější hodnocení jednotlivých radiografických znaků OA, včetně zúžení kloubního prostoru, osteofytů a změn subchondrální kosti.

Celý klasifikační systém je postavený na systému „Grade“, neboli „závažnost“ a „Stage“, neboli „rozsah“. Závažnost OA je definována jako progresse OA do chrupavky, jedná se o index závažnosti nebo biologické progresse závažnosti onemocnění. Vychází se z předpokladu, že postižení chrupavky OA do větší hloubky představuje pokročilejší onemocnění a lze jej tak považovat za dobrý ukazatel progresse onemocnění. Rozsah OA je hodnocen na základě horizontálního rozsahu postižení chrupavky na jedné straně kloubního oddílu bez ohledu na základní závažnost OA. Výsledkem hodnocení je poté skóre, které je definováno jako součet hodnot závažnosti a rozsahu. Skóre tedy představuje kombinované hodnocení závažnosti a rozsahu OA, jak je uvedeno v Tabulka 3.

Tabulka 3: Výpočet skóre osteoartrózy dle klasifikačního systému OARSI (převzato a upraveno dle (40))

Závažnost	Rozsah			
	S1	S2	S3	S4
G1	1	2	3	4
G2	2	4	6	8
G3	3	6	9	12
G4	4	8	12	16
G5	5	10	15	20
G6	6	12	18	24

OARSI – Osteoarthritis Research Society International.

Dalším používaným klasifikačním systémem OA je například Ahlbäck Classification, který se používá pro klasifikaci OA kolenního kloubu, a zaměřuje se na zúžení kloubního prostoru a úbytek kosti nebo Tönnisova klasifikace pro OA kyčelního kloubu. (41) Mezi používané nástroje patří rovněž klasifikační systém odborné společnosti *American College of Rheumatology*. (42) I když se jedná o klasifikační systém, kritéria tohoto nástroje se používají pro diagnózu OA různých kloubů a kombinují klinické a radiografické znaky. Využití je především v revmatologii.

3.1.5. Cíle a strategie léčby osteoartrózy

Zásady strategie léčby OA jsou založeny na následujících principech: péče by měla být kontinuální, přizpůsobená pacientům podle individuálních potřeb, cílů a hodnot a měla by být orientována na pacienta. Rozhodování o další léčbě musí být založeno na medicíně založené na důkazech, přičemž prioritou by měla být bezpečnost pacienta. (43) Cílem léčby OA by mělo být zpomalení progresu onemocnění, kompenzace příznaků onemocnění a v pokročilém stádiu OA náhrada postiženého kloubu implantátem.

Léčbu OA lze rozdělit do třech hlavních kategorií: nefarmakologická léčba; farmakologická léčba; chirurgická léčba.

3.1.5.1. Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba je základem léčby OA a měla by být (pokud je to možné s ohledem na stupeň OA) doporučena jako první. Nefarmakologická léčba zahrnuje redukci hmotnosti, cvičení a rehabilitaci (fyzikální terapie, balneoterapie aj.). Zásadní částí nefarmakologické léčby je edukace pacienta. (44) Cvičení v nižších stupních OA má ve srovnání s nesteroidními antiflogistiky podobný účinek na bolest a funkci. Obvykle se jedná o kombinaci aerobních a posilovacích cvičení se zaměřením na posílení svalů v okolí kloubu. (45–47) Ztráta alespoň 10 % tělesné hmotnosti kombinací diety a cvičení byla spojena s 50 % snížením skóre bolesti u pacientů s nadváhou nebo obezitou s OA kolenního kloubu. Pomůcky pro chůzi a kolenní ortézy pro pacienty s poruchou postavení (tibiofemorální nebo patelofemorální OA) mohou zlepšit bolest a měly by být vždy zvažovány jako doplňková léčba s přihlédnutím k potřebám konkrétního pacienta. (48) Snížení hmotnosti lze doporučit také pacientům s OA kyčle, ačkoli zatím neexistují metodologicky dostatečné randomizované klinické studie prokazující přímý efekt. (48,49) Do nefarmakologické léčby dále patří režimová opatření (pacient se vyhýbá činnostem či pohybu, které mu způsobují bolest).

3.1.5.2. Farmakologická léčba

Farmakologická léčba je doporučována především u pacientů se symptomatickou OA, kteří dostatečně nereagovali na počáteční nefarmakologickou léčbu, nebo i přes indikaci nefarmakologické léčby došlo

k rozvoji závažnějších příznaků OA. Analgetická léčba zahrnující především paracetamol a nesteroidní antiflogistika (u zánětlivé iritace kloubu při OA), kapsaicin a u některých typů OA i duloxetin, by měly být používány pouze akutně ke snížení bolesti, jelikož u nich není prokázán vliv na modifikaci onemocnění. (48) Další možností léčby OA je použití SYSADOA, do kterých patří: chondroitin sulfát, glukosamin, hyaluronová kyselina a nezmýdelnitelný olej ze sóji a avokáda. Názory na benefit SYSADOA se ovšem různí, proto SYSADOA (kromě hyaluronové kyseliny aplikované intraartikulárně) nejsou doporučovány napříč některými doporučenými postupy. (48,50–53) U některých pacientů lze uvažovat o intraartikulárně aplikovaných kortikosteroidech (u zánětlivé iritace kloubu při OA).

Při nízkém stupni OA je vhodné začít s topickou léčbou pomocí nesteroidních antiflogistik, a to zejména u pacientů s postižením jednoho kloubu. Topické použití nesteroidní antiflogistik se vyznačuje lepším bezpečnostním profilem a srovnatelnou účinností s perorální léčbou nesteroidními antiflogistiky. Zejména lokálně aplikovaný diklofenak nebo ketoprofen přináší dobrou úlevu od bolesti. Efekt této léčby je ale při OA u většiny pacientů nízký, jelikož topická léčba má nejvyšší účinnost spíše u muskuloskeletární bolesti z jiných příčin. (54)

U pacientů s nedostatečnou úlevou od bolesti po lokální aplikaci nesteroidních antiflogistik se dle potřeby ke kontrole bolesti používají systémová nesteroidní antiflogistika. I přes jejich značná rizika (gastrointestinální, kardiovaskulární a renální) jsou u většiny pacientů vhodnější než paracetamol. U paracetamolu se začaly objevovat důkazy o jeho zanedbatelném vlivu na bolest při OA a dle zahraničních doporučených postupů již není analgetikem volby pro léčbu bolesti při OA kolenních a kyčelních kloubů. (48,55)

V terapii chronické bolesti je možné standardně využívat i silnější analgetika, jako jsou opioidní analgetika, a to buď samostatně nebo v kombinaci například s paracetamolem v případě slabých opioidních analgetik. Terapeutickou alternativou mohou být i silné opioidy. V terapii chronické bolesti související s OA se však standardně opioidní analgetika nepoužívají kvůli jejich celkově malému účinku na bolest oproti placebo a možným nežádoucím účinkům, které jsou pro pacienta s OA zejména rizikové (například nevolnost, závratě, ospalost). Opioidní analgetika lze zvažovat pouze pro krátkodobou léčbu u pacientů se závažnou bolestí, u nichž jiné intervence nejsou vhodné nebo nebyly s dostatečným efektem. (48,56) Obecně by se měla analgetická léčba řídit dle analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace a hlavním principem je kvantifikace intenzity bolesti a rozlišení typu bolesti. (57)

SYSADOA lze indikovat v počátečních stupních OA. Jejich cílem je zmírnit příznaky a modifikovat průběh onemocnění. Na základě meta-analýzy bylo prokázáno, že glukosamin a chondroitin sulfát jsou účinné při léčbě OA kolenního kloubu a mohou být alternativa k analgetikům v počáteční fázi onemocnění.

(58) V případě glukosaminu lze pozorovat výhody přesahující mírnění příznaků, včetně oddálení strukturálních změn kloubu a snížení potřeby dalších analgetik. (59) Sloučeniny nezmýdelnitelného oleje ze sóji a avokáda prokázaly účinnost při snižování bolesti a zlepšení funkce kloubů u OA kolene. Lze je využívat jak pro podporu úlevy od příznaků OA, tak mají pravděpodobně potenciální vliv na strukturální změny kloubu. (60,61) Dlouhodobé studie s kyselinou hyaluronovou prokázaly, že opakované podávání může snížit potřebu dalších analgetik a potenciálně oddálit definitivní chirurgické řešení postiženého kloubu. (62) Účinnost hyaluronové kyseliny je dokonce vyšší v kombinaci s polynukleotidy (makromolekuly odvozené od deoxyribonukleové kyseliny s přirozeným původem a trofickou aktivitou, které podporují růst buněk a produkci kolagenu). (63) Dále existují některé nové přístupy v léčbě OA, například intrartikulární aplikace plasmy nebo léčba pomocí kmenových buněk. (64,65)

3.1.5.3. Chirurgická léčba

Chirurgická léčba se dělí na výkony bez implantace endoprotézy (artroskopické výkony, osteotomie, artrodézy) a na výkony s implantací endoprotézy. V chirurgické léčbě OA dominuje definitivní chirurgické řešení ve formě totální náhrady postiženého kloubu. Je velice účinná u pacientů s pokročilou OA kyčelního a kolenního kloubu, pokud konzervativní léčba nepřinesla dostatečnou úlevu od bolesti a zpomalení progresu onemocnění. (66,67) O endoprotetických operacích pojednává samostatná kapitola [3.2]. Mezi chirurgické postupy, které byly dříve používány k léčbě OA, a které se již obecně nedoporučují, patří irigace kloubu, artroskopický debridement, artroskopická abrazivní artroplastika a artroskopická synovektomie. U mladších aktivnějších pacientů s OA kolenního kloubu lze uvažovat o proximální tibiální osteotomii a distální femorální osteotomii. Základním předpokladem osteotomie kolene je odlehčení nemocného kompartmentu přenastavením mechanické osy dolní končetiny. Tento postup s sebou nese výhody zachování anatomie kolene, menší omezení funkce a oddálení potřeby endoprotetické operace. (68–70)

3.2. Endoprotetické operace

Chirurgická léčba kloubů postižených pokročilou OA je indikována především tehdy, pokud pacient trpí přetrvávající bolestí a funkčním omezením a závažnost OA je potvrzena radiograficky a předchozí terapeutické alternativy nepřinášejí dostatečnou úlevu od příznaků. (71) Chirurgická léčba OA má v zásadě dva hlavní cíle. Prvním cílem je obnovit povrch terminálně poškozeného kloubu umělou kloubní náhradou neboli totální endoprotézou kloubu. Druhým cílem je zabránění progresu OA v podstatě tím, že chirurgická léčba řeší extra- a intraartikulární preosteoartritické deformity, které jsou definovány jako vrozené nebo získané poruchy struktury kloubu a nepříznivě ovlivňují jeho funkci – dojde tedy k obnovení mechanické osy končetiny. (71) Tento druhý cíl je podložen podstatně menším množstvím klinické evidence, oproti endoprotetickým operacím, které patří mezi nejúspěšnější zákroky a mezi operace s nepochybným přínosem i přesto, že je jedná o stále velmi traumatickou a náročnou operaci, která s sebou nese určitou míru rizika. (72,73)

3.2.1. Endoprotéza kyčelního kloubu

THA je nejčastější a nejzavedenější technikou prováděnou u OA kyčelního kloubu. Kromě THA je možné uvažovat o cervikokapitální náhradě. (71) THA zahrnuje acetabulární komponentu, která nese polyethylenovou nebo keramickou vložku, a keramickou nebo kovovou slitinu jako hlavici femuru, která je umístěná na kovovém dříku, který se zavádí do proximálního femuru. Volba a kombinace materiálu nosného povrchu činí čtyři kombinace (kov na kov, kov na polyethylen, keramika na polyethylen, keramika na keramiku). Možné techniky fixace (způsob upevnění materiálu nosné plochy ke kosti) jsou cementované (kdy jsou cementovány obě komponenty), necementované (není cementována ani jedna komponenta), hybridní (cementován je femorální dřík, ale nikoli acetabulární kalíšek) nebo reverzní hybrid (cementován je acetabulární kalíšek, ale nikoli femorální dřík). V dřívějších studiích bylo selhání implantátu po primární THA přisuzováno použití cementu, ale v současné době existuje jen málo klinické evidence prokazující, že míra přežití implantátu je lepší při použití jiných fixačních technik. (74) V recentní síťové meta-analýze bylo zjištěno, že novější kombinace implantátu byly lepší než referenční kombinace implantátu (kov na polyethylen, malá hlavice, cementovaný), a to jak z hlediska revizní operace, tak z hlediska Harrisova skóre na základě vyšetření pacienta. (75)

V závislosti na použitém implantátu, operační technice, typu fixace, ostatních biomateriálech, věku pacienta a jiných faktorech souvisejících s předoperační či pooperační péčí lze u THA očekávat vynikající klinické a funkční výsledky. THA lze úspěšně provést u pacientů všech věkových kategorií, včetně pacientů nad 80 let. Riziko revizní operace je paradoxně vyšší u mladších pacientů, kteří jsou aktivními sportovci. (76,77) Kontraindikace pro THA lze rozdělit na absolutní a relativní kontraindikace.

Mezi absolutní kontraindikace patří například systémové infekce, infekce kloubu nebo jiný nekompenzovaný závažný stav ohrožující pacienta. Za relativní kontraindikace lze považovat například morbidní obezitu, nekontrolovaný diabetes, závažné kardiopulmonální onemocnění, recentní stav po transplantaci orgánu nebo osteomyelitidu. Dále je třeba jmenovat obavu z non-adherence pacienta k léčbě. (78) Výčet absolutních a relativních kontraindikací není kompletní a vždy by se kontraindikace měla hodnotit ve vztahu k pacientovi a THA.

3.2.2. Endoprotéza kolenního kloubu

Před TKA byla primární léčbou OA kolene artrodéza, která ovšem výrazně měnila biomechaniku chůze. Při TKA dochází obvykle k nahrazení povrchu obou tibiofemorálních kompartmentů (u některých TKA dochází k nahrazení i patelofemorálního kompartmentu). (79) Cílem TKA je nahrazení poškozené plochy kolenního kloubu umělými materiály, což vede ke zmírnění bolesti, obnovení funkce a zlepšení kvality života pacientů s OA kolenního kloubu. Je indikována, pokud je postižen více než jeden ze tří kompartmentů. (71) Při přítomnosti OA pouze v jednom kompartmentu, lze provést unikompartmentální endoprotézu, která je nejčastěji indikována u postižení mediálního kompartmentu. (80) Ve srovnání s TKA přináší unikompartmentální endoprotéza lepší rozsah pohybu, funkční zotavení a menší riziko pooperačních komplikací. (81)

Implantát je obvykle složen z femorální komponenty, tibiální komponenty a patelární komponenty. Výběr materiálu je rozhodující pro životnost implantátu. Základními materiály jsou slitina kovů (kobalt, chrom), titan a crosslinkový polyetylen pro kloubní vložku a patelární komponentu. Slitina kovů má vysokou odolnost proti opotřebení, vynikající biokompatibilitu a odolnost proti korozi. Často se používají pro femorální komponenty díky své trvanlivosti a schopnosti odolávat vysokému namáhání. Naproti tomu vysoká tuhost může vést ke snížení hustoty kosti v okolí implantátu. Titan má v porovnání se slitinou kovů (kobalt, chrom) nižší hustotu a tuhost, dobrou biokompatibilitu a vynikající odolnost proti korozi. Rovněž se používá pro tibiální a femorální komponenty, který podporuje vrůstání kosti. Oproti slitině kovů (kobalt, chrom) pomáhá udržovat hustotu kosti. (82) Crosslinkový polyetylen má vysokou odolnost proti opotřebení, vyznačuje se nízkým třením a dobrou biokompatibilitou. Běžně se používá pro tibiální vložku, která slouží jako nosná plocha mezi kovovou femorální komponentou a tibiální komponentou. (83) Mezi keramické materiály patří především sloučeniny hliníku a zirkonia. Používají se především ve femorálních komponentách a ke snížení opotřebení polyethylenové tibiální vložky. Keramické materiály se vyznačují odolným povrchem, vlivem na snížení míry opotřebení, a v konečném důsledku prodloužením životnosti implantátu. Je nutné ovšem myslet na to, že keramické materiály jsou křehké a při použití může docházet k produkci zvukových fenoménů při pohybu pacienta. (84,85)

O TKA by se mělo uvažovat až po vyčerpání terapeutických alternativ. Uvolnění protézy a infekce jsou hlavními důvody revizní operace. (86) Mezi absolutní kontraindikace patří aktivní nebo latentní (menší než jeden rok) sepse, přítomnost infekce na jiném místě v těle, závažná dysfunkce extenzoru, jiný nekompensovaný stav závažně ohrožující pacienta. Za relativní kontraindikace lze považovat neuropatické onemocnění, morbidní obezitu, riziko non-adherence k léčbě, nedostatečnou zásobu kosti pro rekonstrukci, závažné periferní cévní onemocnění nebo osteomyelitida. (87) Výčet absolutních a relativních kontraindikací není kompletní a vždy by se kontraindikace měla hodnotit ve vztahu k pacientovi a TKA.

3.3. Perioperační opatření

3.3.1. Předoperační opatření

Předoperační opatření hrají klíčovou roli při snižování rizik a negativního dopadu prováděné operace. V rámci předoperačních opatření před TKA nebo THA pacient podstupuje zejména procedury, které se zabývají modifikovatelnými rizikovými faktory v oblastech orálního zdraví, kardiovaskulárního stavu, metabolického stavu a funkční kapacity. Předoperační vyšetření je důležitou součástí perioperační péče a zahrnuje komplexní posouzení zdravotního stavu pacienta s cílem identifikovat a zmírnit potenciální rizika spojená s operací a anestezií. (88) V rámci předoperačních opatření lze indikovat laboratorní vyšetření, která by měla být spíše cílená, a měla by se řídit anamnézou pacienta, fyzikálními nálezy a povahou plánované operace. (89,90) Ke klasifikaci fyzického stavu nemocného se používá skórovací systém ASA (angl. *American Society of Anaesthesiologists Physical Status*), přičemž vyšší třídy ASA korelují s vyšší morbiditou a mortalitou. (91) Důležité je, že předoperační vyšetření by mělo být vnímáno jako příležitost k optimalizaci stavu pacienta a vypracování individuálního plánu předoperačního managementu. Důležitou součástí předoperačních opatření v případě endoprotetických operací je vyloučení infekčního fokusu.

V České republice existuje *Doporučený postup interního předoperačního vyšetření před elektivními operačními výkony* z roku 2018 (92), který shrnuje výše uvedené skutečnosti do praktického použití v reálné klinické praxi a uvádí i českou mutaci klasifikace ASA.

Tabulka 4: Česká mutace klasifikace ASA (převzato a upraveno dle (92))

Kategorie	Popis
I.	Zdravý pacient bez klinického patologického nálezu. Chorobný proces, jenž je indikací k operaci, je lokalizovaný a nezpůsobuje systémovou poruchu.
II.	Pacient s lehkým, kontrolovaným, funkčně nelimitujícím systémovým onemocněním.
III.	Pacient s těžkým nebo obtížně kontrolovatelným systémovým onemocněním, pacienta funkčně limitujícím, neohrožujícím však trvale pacienta na životě.
IV.	Pacient s funkčně limitujícím onemocněním, které ho trvale ohrožuje na životě, dále pacienti po transplantacích, chemoterapiích, radioterapiích, klinicky imunodeficientní a pacienti ve střední a těžké malnutrici.
V.	Moribundní pacient, u kterého je předpoklad úmrtí do 24 hodin a operační výkon je poslední možností záchrany života (tzv. vitální indikace).

ASA – American Society of Anaesthesiologists Physical Status.

Nad to je v tomto doporučeném postupu uvedena klasifikace pro komplementární vyšetření v rámci interního předoperačního vyšetření dle rozsahu operace a klasifikace ASA. Operace jsou dle rozsahu rozděleny na malé (čas do jedné hodiny; krevní ztráty žádné; malé riziko komplikací), střední (čas 1–4 hodiny; krevní ztráty do 15 % cirkulujícího objemu; střední riziko komplikací) a velké (čas nad čtyři

hodiny; krevní ztráty nad 15 % cirkulujícího objemu; vysoké riziko komplikací). (92) Algoritmus rozsahu komplementárních vyšetření je poté uveden v Tabulka 5. Nad rámec tohoto dělení, lze dělit endoprotetické operace explicitně dle rizika a to následovně:

- Primární totální endoprotéza – střední riziko.
- Revizní totální endoprotéza – vysoké riziko.

Tabulka 5: Algoritmus rozsahu komplementárních vyšetření v rámci interního předoperačního vyšetření dle rozsahu výkonů a ASA (převzato a upraveno dle (92))

Rozsah operace		ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV	ASA V
Malé operace	A	1	1	2	2	3
Střední operace	B	3	3	3	3	3
Velké operace	C	3	3	3	3	3

ASA – American Society of Anaesthesiologists Physical Status.

Na základě algoritmu komplementárních vyšetření lze pak sestavit souhrn minimálních požadavků na interní předoperační vyšetření, který je uveden v Tabulka 6.

Tabulka 6: Souhrn minimálních požadavků na interní předoperační vyšetření u elektivních operací (převzato a upraveno dle (92))

ASA	Minimální rozsah požadovaných vyšetření
I/A, IIA	Anamnéza a klinické vyšetření praktickým lékařem, respektive pediatrem. Moč a sediment.
I/B, II/B	Anamnéza a klinické vyšetření praktickým lékařem, respektive pediatrem, orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího předoperační vyšetření, klinický obraz, aPTT, Quickův test, moč a sediment.
I/C	Anamnéza a klinické vyšetření praktickým lékařem nebo internistou, respektive pediatrem, orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího předoperační vyšetření, klinický obraz, aPTT, Quickův test, moč a sediment.
II/C	Anamnéza a klinické vyšetření praktickým lékařem nebo internistou, respektive pediatrem, orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího předoperační vyšetření, klinický obraz, aPTT, Quickův test, moč a sediment, RTG hrudních orgánů u pacientů nad 60 let a u CHOPN.
III/A	Anamnéza a klinické vyšetření praktickým lékařem nebo internistou, respektive pediatrem, orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího interní předoperační vyšetření, aPTT, Quickův test, moč a sediment.
III/B	Anamnéza a klinické vyšetření praktickým lékařem nebo internistou, respektive pediatrem, pečlivá anamnéza, orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího interní předoperační vyšetření, klinický obraz, aPTT, Quickův test, moč a sediment, EKG u pacientů nad 40 let.
III/C	Anamnéza a klinické vyšetření internistou, respektive pediatrem, orgánově specifický vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího interní předoperační vyšetření, klinický obraz, aPTT, Quickův test, moč a sediment, RTG hrudních orgánů u pacientů nad 60 let a u CHOPN, EKG u pacientů nad 40 let.
IV/A	Anamnéza a klinické vyšetření internistou, respektive pediatrem, orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího interní předoperační vyšetření, aPPT, Quickův test, moč a sediment, RTG hrudních orgánů, EKG.
IV/B,C V/B,C	Anamnéza a klinické vyšetření internistou, respektive pediatrem. Orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího interní předoperační vyšetření, klinický obraz, aPTT, Quickův test, moč a sediment, RTG hrudních orgánů, EKG.
V/A	Anamnéza a klinické vyšetření internistou, respektive pediatrem, orgánově specifická vyšetření dle rozhodnutí lékaře provádějícího interní předoperační vyšetření, klinický obraz, aPTT, Quickův test, moč a sediment, RTG hrudních orgánů, EKG.

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; ASA – American Society of Anaesthesiologists Physical Status; EKG – elektrokardiografie; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; RTG – rentgenové vyšetření.

Kromě výše uvedených vyšetření bylo rovněž prokázáno, že předoperační cvičení snižuje bolest, zkracuje pobyt v nemocnici a zlepšuje časnou pooperační funkční výkonnost. Dlouhodobé účinky na pohyblivost a funkci kolena po 3–12 měsících od operace se ovšem zdají být omezené. (93) Účinnost předoperační rehabilitace byla zvláště pozoruhodná u křehkých starších pacientů, kde byla spojena s lepším pooperačním zotavením a snížením komplikací. (94) Začlenění cílených předoperačních fyzioterapeutických intervencí je vhodné jako součást komplexní strategie perioperační péče s cílem optimalizovat pooperační výsledky. (95) O rizikových faktorech pro periprotetické komplikace, které

Ize v rámci předoperačních opatření hodnotit a optimalizovat, pojednává Podkapitola 3.4.1, o možnostech stanovení individuálního rizika na pooperačních komplikací poté Kapitola 3.5.

3.3.2. Antibiotická profylaxe u endoprotetických operací

Antibiotická profylaxe v chirurgických oborech byla všeobecně popsána, včetně principů pro správné provedení, v diplomové práci autora s názvem *Analýza profylaktického podávání antibiotik I.* (96) Na základě této původní práce poté byl vědecký zájem soustředěn na velké operace v ortopedii, jelikož dle dostupných dat bylo uvažováno, že celková délka antibiotické profylaxe u endoprotetických operací je kontroverzní. Celková doba antibiotické profylaxe po dobu 24 hodin vychází z randomizované klinické studie u pacientů podstupující TKA, THA nebo operaci pro frakturu krčku femuru, kde bylo pozorováno, že sedmidenní délka profylaxe nepřináší žádný statisticky významný benefit v míře výskytu SSI oproti 24hodinové profylaxi. (97) To je v souladu s novějšími daty a doporučenými postupy, které v zásadě nedoporučují delší antibiotickou profylaxi než 24 hodin, lze ale přistoupit i k podání pouze jedné dávky antibiotika, popřípadě peroperačního podání s ohledem na délku operace, krevní ztráty a biologický poločas použitého antibiotika. (98) Antibiotická profylaxe u TKA a THA je poté popsána v diplomové práci PharmDr. Přemysla Preisse s názvem *Analýza možností ovlivnění antibiotické profylaxe v ortopedii na základě zánětlivých markerů* (99) a Mgr. Gabriely Strnadové s názvem *Analýza možností ovlivnění antibiotické profylaxe na základě zánětlivých markerů II.* (100)

Dle aktuálních českých doporučených postupů *České společnosti pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí* lze v případě TKA a THA zvolit následující provedení antibiotické profylaxe, které je uvedeno v Tabulka 7.

Tabulka 7: Volba antibiotika a pravidla podání před endoprotetickou operací (převzato a upraveno dle (101))

Antibiotikum	Dávka	Opakování dávky
Cefazolin	1 g u pacienta s hmotností do 60 kg.	4 dávky/24 hodin, ponechat do extrakce drénů.
	2 g u pacienta s hmotností 60–90 kg.	
	3 g u pacienta s hmotností nad 90 kg.	
Klindamycin*	600 mg u pacienta s hmotností do 80 kg.	4 dávky/24 hodin, ponechat do extrakce drénů.
	900 mg u pacienta s hmotností nad 80 kg.	
Vankomycin**	750 mg u pacienta s hmotností do 40 kg.	Celkem dvě dávky po 12 hodinách.
	1 000 mg u pacienta s hmotností 40–60 kg.	
	1 500 mg u pacienta s hmotností 61–90 kg.	Další dávku 1 000–1 500 mg po 12 hodinách.
	2 000 mg u pacienta s hmotností nad 90 kg.	

*U pacientů s alergií na beta-laktamy.

**U pacientů s prokázaným výskytem meticilin-rezistentního kmene *Staphylococcus aureus*.

U cefazolinu a klindamycinu je nutné první dávku podat v době 20–30 minut před incizí (maximálně jednu hodinu) a peroperační opakování dávky je poté nutné provést v případě velké krevní ztráty (více než jeden a půl litru krve) a dlouhého operačního času. Vankomycin není nutné rutinně podávat při prokázaném výskytu meticilin-rezistentního kmene *Staphylococcus aureus*, ale je vhodné jej zvážit u pacientů dlouhodobě hospitalizovaných s vysokým rizikem nozokomiální nákazy, a také u zaměstnanců nemocnice pracujících na oddělení se zvýšeným rizikem meticilin-rezistentního kmene *Staphylococcus aureus*. (101) Dávku vankomycinu je nutné podat v době dvě hodiny před incizí a peroperační opakování dávky není nutné provést z důvodu dlouhého biologického poločasu vankomycinu. (101)

Zahraniční doporučené postupy v případě antibiotické profylaxe pro THA a TKA doporučují provedení, která jsou uvedena dále.

Tabulka 8: Antibiotická profylaxe dle American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Surgical Infection Society, and the Society for Healthcare Epidemiology of America (převzato a upraveno dle (98))

Antibiotikum	Dávka	Opakování dávky**
Cefazolin	2 g.	Po 4 hodinách.
	3 g u pacienta s hmotností > 120 kg.	
Vankomycin*	15 mg/kg.	Není nutné.
Klindamycin*	900 mg u všech váhových kategorií.	Po 6 hodinách.

*U pacientů s alergií na beta-laktamy.

**Standardně se nedoporučuje pooperační dávka, pokud je to nutné, tak délku profylaxe omezit na 24 hodin.

Tabulka 9: Antibiotická profylaxe dle National Health Service (převzato a upraveno dle (102))

Antibiotikum	Dávka	Opakování dávky**
Teikoplanin + gentamicin	600 mg + 160 mg.	U dlouhé operace opakovat podání teikoplaninu.

Tabulka 10: Antibiotická profylaxe dle Stanford Health Care (převzato a upraveno dle (103))

Antibiotikum	Dávka	Opakování dávky**
Cefazolin	2 g.	Po 4 hodinách.
	3 g u pacienta s hmotností > 120 kg.	
Vankomycin*	1 000 mg u pacienta s hmotností < 80 kg.	Po 12 hodinách.
	1 250 mg u pacienta s hmotností 80–99 kg.	
	1 500 mg u pacienta s hmotností 100–120 kg.	
	2 000 mg u pacienta s hmotností > 120 kg.	
Klindamycin*	900 mg u všech váhových kategorií.	Po 6 hodinách.

*U pacientů s alergií na beta-laktamy.

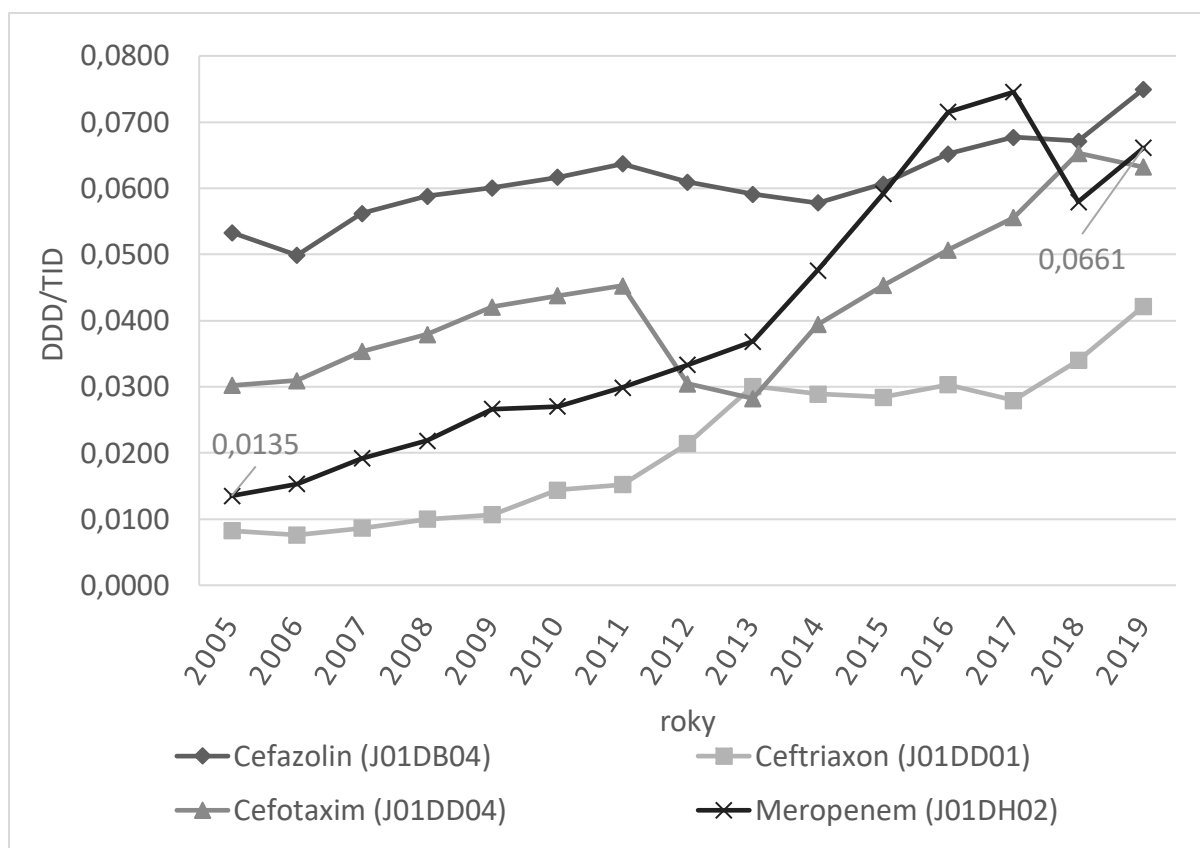
**Standardně se nedoporučuje pooperační dávka, pokud je to nutné, tak délku profylaxe omezit na 24 hodin.

Tabulka 11: Antibiotická profylaxe dle South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance (převzato a upraveno dle (104))

Antibiotikum	Dávka	Opakování dávky**
Cefazolin	2 g u všech váhových kategorií	Po 8 hodinách, celkem 3 dávky
Vankomycin*	1 000 mg u pacientů s hmotností pod 80 kg.	Bez opakování.
	1 500 mg u pacientů s hmotností nad 80 kg.	

*U pacientů s alergií na beta-laktamy.

V zahraničních doporučených postupech se někdy závěry stran podání antibiotik rozcházejí, a to zejména u doporučených dávek či opakování dávky antibiotika nebo celkové délky antibiotické profylaxe. Cefazolin (kromě *National Health Service* (102)) je považován za první volbu, vankomycin nebo klindamycin pak v případě alergie na beta-laktamy. Současné použití cefazolinu je vyhrazeno pouze pro profylaxi při chirurgických výkonech. Cefazolin je doporučován jako první volba napříč všemi typy operací. V případě pravděpodobné přítomnosti anaerobů lze přidat do kombinace metronidazol. (98) Vysokou míru použití cefazolinu lze pozorovat i v podmínkách České republiky, jak dokládají data z diplomové práce PharmDr. Lenky Suchopárové s názvem *Analýza spotřeby antibiotik pro systémové podání v České republice v letech 2005–2019*. (105) Z této diplomové práce byla publikována studie týkající se spotřeby antibiotik v České republice a jedním ze závěrů bylo, že cefazolin byl nejpoužívanějším parenterálním cefalosporinem, jehož spotřeba konstantně narůstala v průběhu let, jak znázorňuje Graf 1. (106)



Graf 1: Vývoj spotřeby jiných beta-laktamových antibiotik pro intravenózní podání (převzato dle (106))
DDD – definovaná denní dávka; TID – tisíc obyvatel za den.

3.3.3. Tromboprofylaxe u endoprotetických operací

Tromboprofylaxe u endoprotetických operací patří mezi další perioperační opatření, které významně snižuje riziko trombotických komplikací jako plicní embolie a hluboká žilní trombóza, které jsou u endoprotetických operací častější než u ostatních operací. (107) Tromboprofylaxe u endoprotetických operací byla popsána v diplomové práci Mgr. Gabriely Strnadové. (100)

V podmínkách české klinické praxe lze s ohledem na aktuálně platné podmínky úhrady pro tromboprofylaxi u endoprotetických operací použít nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, nadroparin, bemiparin) a přímo působící antikoagulancia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban).

Tromboprofylaxe u endoprotetických operací dle aktuálně platných podmínek úhrady a odpovídajících souhrnů údajů o přípravku je uvedena v Tabulka 12. (108–115)

Tabulka 12: Tromboprofylaxe u endoprotetických operací dle aktuálně platných PÚ a SPC

Antikoagulancium	Dávka	Celková délka tromboprofylaxe
Nadroparin	1 900 IU anti-Xa u pacientů s hmotností < 50 kg.	Až 28 dnů; od 4. pooperačního dne navýšení dávky nadroparinu o 50 %.
	2 850 IU anti-Xa u pacientů s hmotností 50–69 kg	
	3 800 IU anti-Xa u pacientů s hmotností ≥ 70 kg	
Enoxaparin	4 000 IU anti-Xa u všech váhových kategorií	Až 28 dnů.
Bemiparin	3 500 IU anti-Xa u všech váhových kategorií	Až 28 dnů.
Rivaroxaban*	10 mg u všech váhových kategorií	Kolenní kloub: 14 dní; kyčelní kloub: 28–35 dní.
Dabigatran*	110 mg u všech váhových kategorií	Kolenní kloub: 14 dní; kyčelní kloub: 28–35 dní. Od prvního pooperačního dne 220 mg (dvakrát 110 mg).
Apixaban*	2,5 mg dvakrát denně u všech váhových kategorií	Kolenní kloub: 14 dní; kyčelní kloub: 28–35 dní.

IU – mezinárodní jednotka; PÚ – podmínky úhrady; SPC – souhrn údajů o přípravku.

*podání je po operaci, časový odstup se mezi jednotlivými přímými antikoagulancii různí.

Na základě českých doporučených postupů je doporučení pro tromboprofylaxi u endoprotetických operací následující (Tabulka 13).

Tabulka 13: Doporučené postupy pro tromboprofylaxi u endoprotetických operací (116,117)

Odborná společnost	Antikoagulancium	Dávka	Celková délka tromboprofylaxe
Česká angiologická společnost ČLS JEP	LMWH	Dle SPC	Kolenní kloub: 14 dní. ** Kyčelní kloub: 28–35 dnů.
	Rivaroxaban		
	Dabigatran		
	Apixaban		
	Fondaparinux*		
Česká společnost pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí	LMWH	Dle SPC	35 dní.
	Rivaroxaban		
	Dabigatran		
	Apixaban		
	Fondaparinux*		

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně; IU – mezinárodní jednotky; LMWH – nízkomolekulární hepariny; SPC – souhrn údajů o přípravku.

*V České republice není v současnosti pro tuto indikaci hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

** Prolongovaná profylaxe je doporučena u pacientů s anamnézou prodělané trombotické příhody nebo s nakupením dalších rizikových faktorů trombózy.

3.4. Periprotetické komplikace

Periprotetické komplikace mohou být peroperační, pooperační časně, pooperační středně pozdní a pooperační pozdní. SSI je zásadním problémem, která vede až k IKN, což je devastující komplikace a často je vyžadováno podstoupení revizní operace.

3.4.1. Rizikové faktory

Rizikové faktory periprotetických komplikací jsou multifaktoriálního charakteru a lze je obecně rozdělit na faktory související s pacientem a faktory související s operací. (118) Rizikovým faktorem, který má velmi velký vliv na prognózu pacienta, a který je z epidemiologických důvodů často přítomen u pacientů podstupujících THA nebo TKA, je obezita. Obezita významně zvyšuje riziko IAI. Studie prokázaly, že riziko IAI se postupně zvyšuje v korelaci se zvyšujícím se BMI, přičemž morbidně obézní pacienti ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) jsou vystaveni až 3–9krát vyššímu riziku ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností. (118,119) Kromě obezity je nutné pomýšlet rovněž i na nutriční stav pacienta, kdy malnutrice je, stejně jako obezita, rizikovým faktorem pro periprotetické komplikace. Jak je uvedeno v Podkapitole 3.5.1, je nutné myslet na to, že i obézní pacienti mohou trpět malnutricí. Za malnutrici lze považovat pokles hmotnosti (o 10 % za posledních šest měsíců, o 5 % za poslední tři měsíce nebo méně než poloviční příjem jídla za poslední týden), nízký $\text{BMI} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$, nízké hladiny sérového albuminu ($< 34 \text{ g/l}$) a pokles hladiny lymfocytů ($< 1500/\mu\text{l}$). (120) Pro hodnocení malnutrice lze využít různé nástroje, které se liší dle typu poskytované péče (lůžková, ambulantní), věku pacienta (geriatrickí pacienti) a hodnocených parametrů. Základními nástroji pro hodnocení malnutrice jsou (dále je o těchto nástrojích pojednáno v Kapitole 3.5.1):

- Malnutrition Universal Screening Tool. (121)
- Malnutrition Screening Tool. (122)
- Mini Nutritional Assessment. (123)
- NRI. (124)
- GNRI. (125)
- Nutritional Risk Screening 2002. (126)
- Nutrition Risk in the Critically Ill. (127)
- Prognostic Nutritional Index. (128)
- PINI. (129)

Dalšími rizikovými faktory související s pacientem jsou mužské pohlaví, mladší věk (< 60 let), chronické plicní onemocnění, diabetes mellitus, jaterní onemocnění, městnavé srdeční selhání a onemocnění pojivové tkáně. (130,131) S ohledem na klasifikaci fyzického stavu dle ASA, bylo pozorováno, že ASA

skóre ≥ 3 je rovněž významným rizikovým faktorem. (118) Stav imunitního systému a imunologická kompetence organismu je rovněž důležitým rizikovým faktorem. V případě nedostatečné funkce imunitního systému lze u pacientů s průkazem přítomnosti *Staphylococcus aureus* doporučit vakcinaci či monoklonální protilátky. (132) Zvláštní kategorií rizikových faktorů související s pacientem jsou zánětlivé parametry. O zánětlivých parametrech je dále pojednáno v Kapitole 3.5.2.

Do rizikových faktorů souvisejících s operací lze zařadit delší operační čas, kontaminace místa incize, vyšší krevní ztráty, vlastnosti implantátu (cementované, necementované aj.), intraoperační komplikace (například podchlazení, hypoxie). (133) U těchto rizikových faktorů byla prokázána kauzalita s vyšším rizikem na vznik periprotetické komplikace. Dále je nutné do této kategorie rizikových faktorů zařadit provedení antibiotické profylaxe a tromboprofylaxe. (134)

Rizikové faktory související se zdravotnickým zařízením mají rovněž významný vliv na výsledek operace a prognózu pacienta. Delší pobyt v nemocnici je spojen se zvýšeným rizikem periprotetických komplikací. Rovněž lze do této kategorie zahrnout přeplněnost nemocnic, nedostatečný poměr sester k pacientům a stav zdravotnického zařízení. Komplexní pohled na identifikaci rizikových faktorů a jejich vliv na riziko nejen IAC poskytuje ACS skóre (*angl. American College of Surgeons score*), které je dále popsáno v Podkapitole 3.5.3.

3.4.2. Pooperační komplikace

IAC lze dělit na časně, středně pozdní a pozdní. Mezi časně IAC je možné zařadit kardiovaskulární komplikace, které lze očekávat zejména u pacientů starších 80 let. (135) Ve studii Belmont et al. 2014 (135) byla míra kardiovaskulárních komplikací 0,33 % v období do 30 dnů po THA nebo TKA. Třemi nejvýznamnějšími prediktory vzniku pooperačních kardiovaskulárních komplikací byly věk nad 80 let (poměr šancí (OR) = 27,95 pro TKA a 3,72 pro THA), hypertenze vyžadující medikaci (OR = 4,74 pro TKA a 2,59 pro THA) a srdeční onemocnění v anamnéze (OR = 4,46 pro TKA a 2,80 pro THA). U 79 % pacientů se kardiovaskulární komplikace vyskytly do sedmi dnů po TKA nebo THA. Jako další časně IAC lze uvést IAI (uvedeno v Podkapitole 3.4.2.1), tromboembolické komplikace (uvedeno v Podkapitole 3.4.2.2), krvácení, luxaci endoprotézy a syndrom tukové embolie. Do středně pozdních IAC lze zařadit rozestup rány, ztuhlost kloubu, pozdní hematoma, dislokace a IAI. Jako pozdní IAC lze uvést chronické, pozdní nebo mitigované IAI a uvolnění a migrace endoprotézy. (136,137) Ve studii Heo et al. 2020 (136) byly sledovány IAC v období do 6 měsíců u pacientů podstupujících THA nebo TKA. Po THA se jako drobná IAC manifestovala nejčastěji ztuhlost (8,8 % pacientů) a neočekávaná bolest (5,5 % pacientů). V této studii byla rovněž sledovaná opětovná hospitalizace (u 3,9 % pacientů) a nutná revizní operace (u 2,0 % pacientů). Nejčastějšími důvody opětovné hospitalizace byly IAI (1,5 %), dislokace kloubu (0,5 %) a plicní embolie (0,5 %). Zatímco nejčastějšími důvody pro revizní operaci byly IAI (0,7 %), IAI vyžadující

odstranění protézy (0,4 %) a dislokace kloubu (0,3 %). Po TKA se jako drobná IAC nejčastěji manifestovala ztuhlost kloubu (18,5 % pacientů), otok (15,6 % pacientů) a parestezie (15,6 % pacientů). Opětovná hospitalizace byla nutná u 6,0 % pacientů a revizní operace u 2,5 % pacientů. Nejčastějšími důvody opětovné hospitalizace byly IAI (2,1 %), manipulace v anestezii (1,9 %) a hluboká žilní trombóza (0,4 %). Zatímco nejčastějšími důvody reoperace po TKA byly ztuhlost kloubu (1,5 %) a IAI vyžadující odstranění protézy (0,5 %).

3.4.2.1. Infekční komplikace

Základní IAC, kterou je nutné uvažovat u endoprotetické operace, je IKN (pro účely této práce klasifikována společně s SSI jako IAI). Jedná se zároveň o IAC s fatálním dopadem na pacienta. Incidence IKN po THA nebo TKA se odhaduje na 1–2 %. V různých studiích však existuje značná variabilita v uváděné míře výskytu, což lze přičíst různým populacím pacientů, různým definicím IKN a rozdílné délce pooperačního sledování. (138) Způsob prevence IAI je popsán v Kapitole 3.3. SSI byla podrobně popsána v diplomové práci autora. (96) Základní dělení SSI zahrnuje: (139,140)

- Povrchové incizní infekce: k infekce dojde do 30 dnů po operaci a pouze v oblasti kůže nebo podkožní tkáně.
- Hluboké incizní infekce: k infekce dojde do 30 dnů po operaci (pokud byl zavedený implantát při operaci již odstraněn) nebo do jednoho roku (pokud je implantát stále přítomen), jedná se o infekci přímo související s operací a postihuje hluboké měkké tkáně, jako jsou svaly a fascie v místě operace.
- Infekce orgánu nebo tělesného prostoru: k infekci dojde do 30 dnů po operaci (pokud byl zavedený implantát při operaci již odstraněn) nebo do jednoho roku (pokud je implantát stále přítomen), jedná se o infekci přímo související s operací a postihuje hluboko uložené orgány nebo tělesné prostory, které nebyly přímo místem operace, ale se kterými se během operace manipulovalo.

Definice IKN se v čase vyvíjela a upravovala. Aktuálně jsou platná kritéria schválená skupinou ICM (*angl. International Consensus Meeting*) v roce 2018 (141,142), skupinou EBJIS (*angl. European Bone and Joint Infection Society*) v roce 2021 (143) a skupinou WAIOT (*angl. The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma*) z roku 2019. (144)

Kritéria pro potvrzení IKN dle ICM jsou rozdělena na hlavní kritéria (alespoň jedno musí být splněno) a vedlejší kritéria (rozdělena dle skóre, kombinované předoperační a pooperační skóre ≥ 6 znamená IKN). Kritéria ICM jsou uvedena v Tabulka 14 a Tabulka 15.

Tabulka 14: Hlavní kritéria pro potvrzení IKN dle ICM (převzato a upraveno dle (141))

Hlavní kritéria (alespoň jedno musí být splněno)	Rozhodnutí
Dvě pozitivní kultivace téhož patogenu dle standardních kultivačních metod.	IKN
Přítomnost pístěle komunikující s endoprotézou nebo vizualizace infikovaného místa endoprotézy.	

ICM – International Consensus Meeting; IKN – infekce kloubní náhrady.

Tabulka 15: Vedlejší kritéria pro potvrzení IKN dle ICM (převzato a upraveno dle (141))

Vedlejší kritéria	Prahová hodnota		Skóre	Rozhodnutí
	Akutní*	Chronická		
CRP (mg/L) v séru <u>nebo</u> D-Dimer (µg/L)	100 Neznámá	10 860	2	Kombinace předoperačního a pooperačního skóre: ≥ 6 IKN 3–5 Neprůkazné* < 3 Bez IKN
Zvýšená hladina ESR v séru	Nehraje roli	30	1	
Zvýšený synoviální WBC <u>nebo</u> leukocytární esteráza <u>nebo</u> pozitivní alfa-defenzin (signál/hraniční hodnota)	10 000 ++ 1,0	3 000 ++ 1,0	3	
Zvýšené procento synoviálních neutrofilů (PMN)	90	70	2	
Izolace patogenu v jedné kultivace			2	
Pozitivní histologie			2	
Přítomnost hnisu v postiženém kloubu (intraoperační)**			3	

CRP – C-reaktivní protein; ICM – International Consensus Meeting; IKN – infekce kloubní náhrady; PMN – polymorfonukleáry; WBC – leukocyty.

* Tato kritéria nebyla nikdy ověřena u akutních infekcí.

** Nehraje roli při podezření na nežádoucí reakci místní tkáně.

‡ Zvážit další molekulární diagnostiku, například sekvenování nové generace.

Kritéria pro potvrzení IKN dle EBJIS jsou rozdělena dle pravděpodobnosti IKN na: nepravděpodobná IKN; pravděpodobná IKN; potvrzená IKN. Kritéria EBJIS jsou uvedena na Tabulka 16.

Tabulka 16: Kritéria pro potvrzení IKN dle EBJS (převzato a upraveno dle (143))

	Nepravděpodobná IKN (všechny nálezy negativní)	Pravděpodobná IKN (dva pozitivní nálezy) ^a	Potvrzená IKN (jakýkoli pozitivní nález)
Klinické a hematologické vyšetření			
Klinické známky	Jiná příčina nefunkčnosti endoprotézy (fraktura, poškození implantátu, nádor aj.)	1) radiologické známky uvolnění během prvních pěti let po implantaci 2) předchozí problémy s hojením ran 3) Anamnéza nedávné bakteriémie s horečkou 4) Přítomnost hnisu v okolí endoprotézy ^b	Přítomnost píštěle komunikující s endoprotézou nebo vizualizace infikovaného místa endoprotézy
C-reaktivní protein		> 10 mg/l (1 mg/dl) ^c	
Cytologie synoviální tekutiny^d			
WBC (počet leukocytů/μl) ^c	< 1 500	> 1 500	> 3 000
PMN (%) ^c	≤ 65 %	> 65 %	> 80 %
Biomarkery synoviální tekutiny			
Alfa-defensin ^e			Pozitivní imunoanalýza nebo analýza laterálního toku ^e
Mikrobiologie^f			
Aspirace tekutiny		Pozitivní kultivace	
Intraoperační (tekutina a tkáň)	Všechny kultivace negativní	Jedna pozitivní kultivace ^g	≥ dva pozitivní vzorky se stejným mikroorganismem
Sonikace ^h (CFU/ml)	Bez nárůstu buněk	> 1 CFU/ml jakéhokoli organismu ^g	> 50 CFU/ml jakéhokoli organismu
Histologie^{c,i}			
HPF (400× zvětšení)	Negativní	Přítomnost ≥ 5 neutrofilů v jednom HPF	Přítomnost ≥ 5 neutrofilů v ≥ 5 HPF
			Přítomnost viditelných mikroorganismů
Ostatní			
Zobrazovací metody	Negativní třífázová scintigrafie	Pozitivní scintigrafie značená WBC ^j	

CFU – životaschopné (na plotnách rostoucí) buňky; EBJS – European Bone and Joint Infection Society; EDTA – kyselina ethylendiamintetraoctová; HPF – high-power field; RBC – erytrocyty; IKN – infekce kloubní náhrady; WBC – leukocyty.

a) Infekce je pravděpodobná pouze v případě pozitivního klinického příznaku nebo zvýšeného C-reaktivního proteinu v séru spolu s dalším pozitivním testem (synoviální tekutina, mikrobiologie, histologie, nukleární zobrazení).

b) S výjimkou případů nežádoucí reakce místní tkáně a krystalické artropatie (dnavá artritida).

c) Interpretovat s opatrností, pokud jsou přítomny jiné možné příčiny zánětu: dnavá artritida nebo jiná krystalová artropatie, metalóza, aktivní zánětlivé onemocnění kloubů (například revmatoidní artritida), periprotetická fraktura nebo stav asociovaný s časným pooperačním obdobím.

d) Tyto hodnoty platí pro IKN kyčelního nebo kolenního kloubu. Parametry jsou platné pouze v případě, že je získána čirá tekutina a nebyl proveden výplach. Objem pro analýzu by měl být > 250 μl, ideálně 1 ml, odebraný do zkumavky obsahující EDTA a analyzovaný za < 1 h přednostně pomocí automatizovaných technik. U viskózních vzorků zvyšuje přesnost optických

nebo automatizovaných technik předběžná úprava hyaluronidázou. V případě hematologických vzorků se použije upravený synoviální WBC = zjištěný synoviální WBC – $[WBC_{\text{krev}} / RBC_{\text{krev}} \times RBC_{\text{synoviální tekutina}}]$.

e) Neplatí v případech nežádoucí reakce místní tkáně, hematomů nebo akutní zánětlivé či dnave artritidy.

f) Pokud byla podána antibiotická léčba (nikoli prostá profylaxe), mohou být výsledky mikrobiologického rozboru zkresleny. V těchto případech je možné zvolit podrobnější molekulární techniky. Výsledky kultivace lze získat z předoperační aspirace synoviální tekutiny, předoperační synoviální biopsie nebo (přednostně) z intraoperačních vzorků tkáně.

g) Interpretace jediné pozitivní kultivace (nebo < 50 UFC/ml v sonikační tekutině) musí být opatrná a musí být brána do kontextu s dalšími důkazy. Pokud byl v předoperační aspiraci identifikován stejný mikroorganismus, jedná se o dva konfirmační vzorky. Neobvyklé kontaminanty nebo virulentní organismy (například *Staphylococcus aureus* nebo gramnegativní tyčinky) představují s větší pravděpodobností infekci než běžné kontaminanty (například koaguláza-negativní stafylokoky, mikrokoky nebo *Cutibacterium acnes*).

h) Pokud je použita centrifugace, pak je navrhovaná mezní hodnota 200 CFU/ml pro potvrzení infekce. Pokud jsou použity jiné varianty protokolu, musí být použity publikované hraniční hodnoty pro každý zvolený protokol.

i) Histologická analýza může být z předoperační biopsie, intraoperačních vzorků tkáně (parafin) nebo zmrazených řezů.

j) Scintigrafie značená WBC se považuje za pozitivní, pokud je vychytávání při 20hodinovém snímkování zvýšené ve srovnání s dřívějšími snímky (zejména v kombinaci s doplňkovým snímkováním kostní dřeně).

Kritéria pro potvrzení IKN dle WAIOT jsou uvedena v Tabulka 17.

Tabulka 17: Kritéria pro potvrzení IKN dle WAIOT (převzato a upraveno dle (144))

	Bez infekce	Kontaminace	BIM	LG-IKN	HG-IKN
Klinický obraz	Příznaky nebo důvod reoperace může být způsoben jiným akutním stavem než probíhající infekcí (například metalóza, dislokace nebo nestabilita kloubu, fraktura, malpozice, neuropatická bolest).		Jeden nebo více z následujících příznaků: jinak nevysvětlitelná bolest, otok, ztuhlost.		Dva nebo více z následujících příznaků: bolest, otok, zarudnutí, teplo, functio laesa.
(#) Počet pozitivních „rule in“ testů mínus (#) počet negativních „rule out“ testů	< 0	< 0	< 0	≥ 0	≥ 1
Pooperačně potvrzeno, pokud	Negativní kultivace.	Jedna předoperační nebo intraoperační kultivace s negativní histologií	Pozitivní kultivace (nejlépe pomocí antibiofilmových technik) a/nebo pozitivní histologie.		

BIM – biofilm; LG-IKN – periprotetická infekce kloubu nízké závažnosti; HG-IKN – periprotetická infekce kloubu vysoké závažnosti; WAIOT – The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma.

Kromě kritérií pro potvrzení IKN je velmi důležité i dělení IKN. Aktuální publikací na toto téma je klasifikace JS-BACH (*angl. Joint-Specific, Bone involvement, Anti-microbial options, Coverage of the soft tissues, Host status*), která je uvedena v Tabulka 18. (145) Kromě IKN se tato klasifikace využívá i pro osteomyelitidu dlouhých kostí, která zde není uvedena.

Tabulka 18: JS-BACH klasifikace IKN (převzato a upraveno dle (145))

	IKN	Antimikrobiální možnosti	Zahrnutí měkkých tkání	Stav pacienta
Nekomplikovaná	J1 IKN se všemi následujícími příznaky: - primární typ implantátu in situ, - minimální nebo žádná ztráta kosti,* - žádné známky uvolnění, - žádná anamnéza periprotetické fraktury.	Ax Neznámá / negativní kultivace. A1 Všechny izoláty citlivé na 80 % testů citlivosti a rezistentní na < 3 testy citlivosti.	C1 Přímý uzávěr je možný – není nutná odbornost plastické chirurgie.	H1 Kompenzovaná komorbidita nebo je pacient pod kontrolou.
Komplexní	J2 IKN s: - přidružená periprotetická fraktura, - středně velká ztráta kosti,** - uvolnění protézy - implantát jiného než primárního typu in situ.	A2 Jakýkoli izolát: - citlivý na < 80 % všech testů citlivosti, - rezistentní k ≥ 4 testům citlivosti, - rezistentní k antibiotikům schopným účinkovat na biofilm.	C2 Přímý uzávěr není možný – nutná odbornost plastické chirurgie.	H2 Pacient se špatně kompenzovanou komorbiditou nebo závažnou komorbiditou (důkaz poškození koncového orgánu), nebo recidivující kostní infekce po předchozím debridementu.
Omezené možnosti	J3 IKN s: - vlastní nebo nádorový typ implantátu in situ, - vlastní nebo endoprotéza vyžadující rekonstrukci, - velká ztráta kosti.***	A3 Jakýkoli izolát citlivý na 0 nebo 1 test citlivosti.		H3 Pacient nevhodný k definitivní operaci navzdory zásahu specialisty nebo pacient odmítá operaci.

IKN – infekce kloubní náhrady; JS-BACH – Joint-Specific, Bone involvement, Anti-microbial options, Coverage of the soft tissues, Host status.

*Anderson orthopaedic research institute (AORI) stadium jedna nebo 2A u kolenního kloubu a Paprosky type 1 u kyčelního kloubu.

**AORI stadium 2B u kolenního kloubu a Paprosky type 2A, 2B nebo 2C u kyčelního kloubu.

***AORI stadium 3 u kolenního kloubu nebo Paprosky type 3A nebo 3B u kyčelního kloubu.

Na základě této klasifikace lze pak určit úspěšnost revizní operace, která byla stanovena na podkladu multivariační analýzy pro jednotlivé kovariáty. Multivariační analýza je uvedena v Tabulka 19.

Tabulka 19: Multivariační analýza na základě JS-BACH klasifikace (převzato a upraveno dle (145))

	Poměr šancí	95% interval spolehlivosti	P-hodnota
Procedura			
DAIR	<i>Reference</i>	-	-
Dvoudobá výměna	1,36	0,57–3,26	0,491
Jednodobá výměna	0,32	0,085–1,22	0,100
IKN			
J1	<i>Reference</i>	-	-
J2	1,43	0,49–4,15	0,516
J3	8,20	2,50–27,1	< 0,001
Antimikrobiální možnosti*			
Ax nebo A1	<i>Reference</i>	-	-
A2	2,01	0,92–4,42	0,079
Zahrnutí měkkých tkání			
C1	<i>Reference</i>	-	-
C2	1,11	0,45–2,71	0,825
Stav pacienta*			
H1	<i>Reference</i>	-	-
H2	12,0	2,60–55,1	0,002

DAIR – debridement, antibiotics and implant retention; IKN – infekce kloubní náhrady; JS-BACH – Joint-Specific, Bone involvement, Anti-microbial options, Coverage of the soft tissues, Host status.

*A3 a H3 nezahrnuto kvůli malému počtu pacientů.

Dle multivariační analýzy narůstá OR v případě horšího stavu, který odpovídá IKN s omezenými možnostmi léčby, přesto statisticky signifikantního výsledku bylo dosaženo pouze v případě J3 pro IKN a H2 pro stav pacienta.

V případě potvrzené IKN je jako první linie léčby doporučena antibiotická kurativní terapie v kombinaci s revizní operací. Na základě doporučení *České společnosti pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí* (146) je terapie pro IKN uvedena v Tabulka 20.

Tabulka 20: ATB kurativní terapie IKN dle ČSOT (převzato a upraveno dle (146))

Bakterie*		ATB 1. volba	ATB alternativa
MSSA a plazmakoaguláza-negativní stafylokoky	Ú	Oxacilin + rifampicin	Cefazolin + rifampicin; při alergii na beta-laktamy vankomycin + rifampicin
	P	Kotrimoxazol + rifampicin	Levofloxacin + rifampicin; ciprofloxacin + rifampicin; linezolid + rifampicin
MRSA a plazmakoaguláza-negativní stafylokoky	Ú	Vankomycin + rifampicin	Daptomycin + rifampicin
	P	Kotrimoxazol + rifampicin	Ciprofloxacin + rifampicin; levofloxacin + rifampicin; linezolid + rifampicin; teikoplanin + rifampicin
Beta-hemolytické streptokoky (kromě <i>Streptococcus agalactiae</i>)	Ú	Benzylpenicilin	Ceftriaxon; při alergii na beta-laktamy vankomycin
	P	Amoxicilin	-
<i>Enterococcus spp.</i> – penicilin-citlivý <i>Streptococcus agalactiae</i>	Ú	Ampicilin + gentamicin	Vankomycin; linezolid; daptomycin
	P	Amoxicilin	-
<i>Enterococcus spp.</i> – penicilin rezistentní	Ú	Vankomycin	-
	P	Linezolid	-
<i>Enterococcus spp.</i> – vankomycin rezistentní	Vyjmutí implantátu nebo celoživotní suprese například doxycyklinem		
Enterobakterie	Ú	Ciprofloxacin	Cefotaxim; Cefepim
	P	Ciprofloxacin	-
Ciprofloxacin rezistentní	Ú	Dle kultivace (meropenem)	-
	P	p. o. suprese	Dle kultivace
Producenti ESBL	Ú	Meropenem	-
	P	Ertapenem	-

Tabulka 20: ATB kurativní terapie IKN dle ČSOT (převzato a upraveno dle (146)) – pokračování

Bakterie*		ATB 1. volba	ATB alternativa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ú	Ceftazidim + ciprofloxacin; ceftazidim + gentamicin	Piperacilin/tazobaktam + ciprofloxacin; meropenem + ciprofloxacin
	P	Ciprofloxacin	-
Anaeroby grampozitivní	Ú	Benzylpenicilin + rifampicin	Při alergii na beta-laktamy klindamycin + rifampicin nebo vankomycin + rifampicin
	P	Klindamycin + rifampicin; amoxicilin + rifampicin	
Anaeroby gramnegativní	Ú	Ampicilin/sulbaktam	-
	P	Metronidazol	Amoxicilin/klavulanová kyselina
Bez průkazu agens	Ú	Vankomycin + levofloxacin (ciprofloxacin) + rifampicin	Ampicilin/sulbaktam
	P	Levofloxacin (ciprofloxacin) + rifampicin	Amoxicilin/klavulanová kyselina
Korynebakterie	Ú	Vankomycin	-
	P	ATB dle citlivosti	-

ATB – antibiotikum; ČSOT – Česká společnost pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí; ESBL – beta-laktamázy širokého spektra; MSSA – meticilin-citlivý *Staphylococcus aureus*; MRSA – meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*; P – pokračovací ATB terapie; IKN – periprotetická kloubní infekce; Ú – úvodní ATB terapie.

*Původcem mohou být rovněž kvasinky rodu *Candida* a non *Candida* rody, které nejsou uvedeny v této tabulce.

Délka úvodní léčby se liší dle bakterie, většinou je v rozmezí 2–4 týdnů a poté se pokračuje jinými antibiotiky. Celková délka léčby se poté liší dle typu výkonu, jak je uvedeno v Tabulka 21.

Tabulka 21: Délka ATB kurativní terapie IKN (převzato a upraveno dle (146))

Revize	Kloub	Doba ATB léčby
Časná revize s ponecháním implantátu	Kyčel, rameno, loket	3 měsíce
	Koleno	Až 6 měsíců
Jednodobá výměna	Kyčel, koleno	6 týdnů až 3 měsíce
Dvoudobá výměna	Po extrakci – spacer	4–6 týdnů
	Po reimplantaci – cementovaná TEP (ATB v cementu)	2–6 týdnů
	Po reimplantaci – necementovaná TEP	6 týdnů

ATB – antibiotikum; IKN – periprotetická kloubní infekce; TEP – totální endoprotéza.

Nevhodně léčená nebo neidentifikovaná IKN může mít za následek přetrvávání infekce s katastrofickým dopadem na pacienta a vlivem na jeho kvalitu života. Pro léčbu IKN je charakteristická značná finanční zátěž, rozsáhlá časová náročnost a značné využití zdrojů (finančních i lidských). Ve srovnání s pacienty bez IKN mají pacienti s IKN vyšší pravděpodobnost, že budou potřebovat zdravotnické prostředky pro mobilitu a další opatření v rámci ergoterapie, fyzioterapie aj. (147)

3.4.2.2. Tromboembolické komplikace

Tromboembolická komplikace neboli tromboembolická nemoc, patří mezi další časnou IAC po THA nebo TKA. Může se manifestovat jako hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Dle statistiky ze Spojených států amerických se hluboká žilní trombóza a plicní embolie vyskytují u 0,6–3,0 % pacientů po THA nebo TKA. (148)

Riziko tromboembolické nemoci je dáno především demografickými a klinickými charakteristikami pacienta a samozřejmě správným nastavením tromboprofylaxe před THA a TKA. (149) V případě neadekvátní nebo žádné tromboprofylaxe je dle přehledové studie autorů Lošťák a Gallo 2018 (150) incidence tromboembolické nemoci uvedena v Tabulka 22.

Tabulka 22: Výskyt tromboembolické nemoci u ortopedických operací v případě neadekvátní nebo žádné prevence (převzato a upraveno dle (150))

Typ operačního výkonu	Výskyt tromboembolické nemoci
Náhrada kyčelního kloubu	42–57 %
Náhrada kolenního kloubu	41–85 %
Operace pro frakturu krčku femuru	46–60 %
Prostá/rekonstrukční artroskopie kolena	0,1–11,9 %
Osteotomie proximální tibie	4,5–8 %

Rizikové faktory spojené s vyšším rizikem vzniku tromboembolické nemoci byly hodnoceny v systematickém přehledu literatury, který byl proveden autory Zhang et al. 2015. (149) Do tohoto systematického přehledu bylo zahrnuto 54 studií. Rizikové faktory, které byly shledány jako spojené s vyšším rizikem vzniku tromboembolické nemoci po THA nebo TKA, zahrnovaly vyšší věk, ženské pohlaví, vyšší BMI, bilaterální operace a délku operace (> dvě hodiny). Tromboembolická nemoc v anamnéze byla shledána jako rizikový faktor pro THA, ale sporný faktor u TKA. Cementovaná fixace ve srovnání s necementovanou fixací byla shledána jako rizikový faktor pouze u TKA. Autoři tohoto systematického přehledu literatury z důvodu heterogenity zahrnutých studií neprovedli meta-analýzu a rizikové faktory (a protektivní a sporné faktory) identifikovali pouze na základě výskytu (a jejich přímo souvislosti s vyšším rizikem tromboembolické nemoci) v zahrnutých studiích. Tyto výsledky jsou uvedeny v Tabulka 23.

Tabulka 23: Faktory spojené s vyšším rizikem vzniku tromboembolické nemoci, které byly kauzálně vyhodnoceny alespoň ve třech studiích (převzato a upraveno dle (149))

	THA	TKA
Rizikové faktory pro TEN	Vyšší věk Ženské pohlaví Vyšší BMI Bilaterální operace Historie TEN Délka operace > 2 hodiny	TKA vs. THA Vyšší věk Ženské pohlaví Vyšší BMI Bilaterální operace Cementovaná fixace Délka operace > 2 hodiny
Protektivní faktory pro TEN	Tromboprofylaxe vs. bez tromboprofylaxe) Enoxaparin vs. ostatní LMWH DOAC vs. LMWH	Tromboprofylaxe vs. bez tromboprofylaxe) Enoxaparin vs. ostatní LMWH DOAC vs. LMWH
Sporné faktory pro TEN	Diabetes mellitus Malignita Celková anestezie ASA skóre	Diabetes mellitus Malignita Celková anestezie Historie TEN Varixy dolních končetin Hypertenze Hormonální substituční terapie

ASA – American Society of Anaesthesiologists Physical Status; BMI – index tělesné hmotnosti; DOAC – přímé orální antikoagulancium; LMWH – nízkomolekulární heparin; TEN – tromboembolická nemoc; THA – totální endoprotéza kyčle; TKA – totální endoprotéza kolene.

Pro incidenci tromboembolické nemoci lze uvést studii z reálné klinické praxe Simon et al. 2023 (151), ve které se tromboembolická nemoc manifestovala u 1,19 % pacientů z 29 264 pacientů, kteří podstoupili THA nebo TKA. Krvácení se v této studii vyskytlo u 3,43 % pacientů. IAC byly sledovány do 30 dnů po operaci. Způsob prevence tromboembolické nemoci je popsán v Podkapitole 3.3.3.

3.5. Možnosti stanovení individuálního rizika pooperačních komplikací

V Podkapitole 3.4.1 byly popsány rizikové faktory, které by mohly přispět k identifikaci pacientů s vyšším rizikem IAC. Výskyt IAC lze účinně snížit pomocí různých perioperačních opatření, včetně antibiotické profylaxe a tromboprofylaxe, které byly popsány v Kapitole 3.3. Ačkoli jsou k dispozici některé prognostické nástroje pro výpočet individuálního rizika IAC (například ACS skóre, které je dále uvedeno v Podkapitole 3.5.3), žádné z nich neodhaduje riziko IAC na základě zánětlivých nebo nutričních parametrů.

3.5.1. Nutriční parametry a nástroje pro hodnocení nutrice

3.5.1.1. Malnutrition Universal Screening Tool

Tento nástroj byl více popsán v diplomové práci autora. (96) V tomto nástroji se riziko podvýživy pacienta počítá z BMI, skóre váhového úbytku a skóre vlivu akutního onemocnění. BMI část je ohodnocena body 0–2. Skóre váhového úbytku je ohodnoceno dle ztráty na váze za posledních 3–6 měsíců, kdy je ztráta vyjádřena v procentech a rozdělena dle velikosti účinku do tří kategorií, které jsou ohodnoceny body 0–2. Skóre akutního vlivu onemocnění je ohodnoceno buď 0, nebo 2, pokud je pacient nemocný a nepřijímá potravu, nebo hrozí, že v následujících dnech potravu nebude přijímat. Jednotlivé body se sečtou a výsledné skóre poté odpovídá riziku podvýživy. (96,121) Za pomoci tohoto nástroje lze předpovědět délku hospitalizace či riziko dlouhodobé hospitalizace nebo rehospitalizace. Je také vhodný pro rozhodnutí o zahájení podpory nutričního stavu pacienta.

3.5.1.2. Malnutrition Screening Tool

Jedná se o podobný nástroj jako *Malnutrition Universal Screening Tool*, jelikož na základě jednoduchých otázek je možné identifikovat pacienta s nutností zahájení podpory nutričního stavu. (122) Skórovací systém je uveden v Tabulka 24, při celkovém skóre > 2 je pacient v riziku malnutrice a měla by být u něj zahájena podpora nutričního stavu.

Tabulka 24: Skórovací systém pro Malnutrition Screening Tool (převzato a upraveno dle (122))

Otázka týkající se nutričního stavu	Bodová hodnota
<i>Zhubli jste v poslední době, aniž byste se snažili?</i>	
Ne	0
Nevím	2
<i>Pokud ano, kolik jste zhubl/a (v kilogramech)</i>	
1–5	1
6–10	2
11–15	3
> 15	4
Nevím	2
<i>Máte sníženou chuť k jídlu?</i>	
Ne	0
Ano	1

3.5.1.3. Mini Nutritional Assessment

Cílem tohoto nástroje je včasné odhalení rizika malnutrice u geriatrických pacientů. Jedná se o nejpoužívanější skrínigový nástroj u hospitalizovaných geriatrických pacientů, který kombinuje skrínigové a hodnotící domény. (123) Mezi hodnocené domény patří:

- Antropometrie (váha, výška, BMI, úbytek hmotnosti, obvod paže a lýtek).
- Celkové hodnocení stavu (životní styl, medikace, mobilita, přítomnost akutního stresu, demence nebo depresivní porucha).
- Hodnocení stravy (počet jídel, druh jídla, množství přijatých tekutin a soběstačnost při jídle).
- Subjektivní hodnocení (vnímání zdravotního stavu a stavu nutrice).

Pro tento nástroj byla hodnocena korelace s BMI, albuminem, prealbuminem a PINI. Bylo zjištěno, že výsledky tohoto nástroje korelovaly s výše uvedenými nutričními parametry. Nicméně, v případě výsledků korelace nutričních parametrů a tohoto nástroje, je nutné interpretovat výsledky korelace v kontextu individuálních pacientů. Například geriatrický pacient může mít vysoký BMI, ale přesto může být podvyživený, pokud přestal přijímat potravu v důsledku základního onemocnění. Na druhé straně může být pacient hubený s nízkým BMI, ale bez malnutrice. Hladina albuminu je v tomto případě rovněž nespecifická a může být snížena kvůli probíhajícímu zánětlivému procesu. Bylo zjištěno, že osoby se skóre < 17 dle *Mini Nutritional Assessment* mají obvykle nízký BMI a hladiny albuminu. Oproti tomu při skóre 17–23,5 dle *Mini Nutritional Assessment* bylo možné identifikovat geriatrické pacienty s malnutricí, ale bez nízké hladiny albuminu či BMI. (123)

3.5.1.4. Nutriční rizikový index

NRI je nejstarší skriningový nástroj, který byl původně popsán autory Buzby et al. 1988 (152), kteří zkoumali asociaci mezi malnutricí a rizikem IAC po operaci. (124) NRI je vypočítán dle vztahu (1).

$$NRI = 0,363 \times \text{albumin} + 1,27 \times (\% \text{ úbytek hmotnosti}) + 0,119 \quad (1)$$

kde NRI je nutriční rizikový index.

Výsledek $NRI < 2,71$ je považován za abnormální a je spojen s mírou pooperačních komplikací ve výši 27,5 % a mírou úmrtí ve výši 22,0 %. U pacientů s vyšší hodnotou je míra pooperačních komplikací 14,6 % a úmrtí 2,8 %.

3.5.1.5. Geriatrický nutriční rizikový index

Modifikací NRI je GNRI. Považuje se spíše za index rizika morbidity a mortality a není nutné jej omezovat pouze na použití u geriatrických pacientů. (124,125) GNRI je vypočítán dle vztahu (2).

$$GNRI = 14,89 \times \text{albumin} + 41,7 \times (ABW/IBW) \quad (2)$$

kde ABW je aktuální tělesná hmotnost v kilogramech, GNRI geriatrický nutriční rizikový index, IBW ideální tělesná hmotnost v kilogramech.

Ideální tělesná hmotnost pro muže je vypočítána dle vztahu (3).

$$IBW = V - 100 - (V - 150)/4 \quad (3)$$

kde IBW je ideální tělesná hmotnost v kilogramech, V výška.

Ideální tělesná hmotnost pro ženy je vypočítána dle vztahu (4).

$$IBW = V - 100 - (V - 250)/2,5 \quad (4)$$

kde IBW je ideální tělesná hmotnost v kilogramech, V výška.

Aktuální tělesná hmotnost je získána předchozími měřeními za předpokladu její stabilní hodnoty. Dle GNRI lze rozdělit pacienty do čtyř skupin:

- Neriziková skupina: $GNRI > 100$.
- Mírné riziko: $GNRI = 97,5-100$.
- Střední riziko: $GNRI 83,5-97,5$.
- Závažné riziko: $GNRI < 83,5$.

3.5.1.6. Nutritional Risk Screening 2002

Tento nástroj pro hodnocení nutrice byl vytvořen na základě 128 studií hodnotících účinnost nutriční podpory u pacientů, kteří by pravděpodobně adekvátně reagovali na nutriční podporu. Celkové skóre je založeno na hodnocení nutrice a závažnosti onemocnění, u pacientů starších 70 let se upravuje podle věku (+1 bod). Celkové skóre < 3 znamená, že není riziko malnutrice a celkové skóre ≥ 3 znamená vysoké riziko malnutrice nebo její manifestaci a poukazuje na nutnost nutriční podpory. (126) Jedná se o skrínigový nástroj doporučený společností ESPEN (*angl. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) a je spojen s vysokou senzitivitou a specificitou ve srovnání s jinými skrínigovými nástroji u kriticky nemocných pacientů. (153) Skórovací systém je uveden v Tabulka 25.

Tabulka 25: Skórovací systém pro Nutritional Risk Screening (převzato a upraveno dle (126))

Zhoršený stav nutrice		Závažnost onemocnění	
Není (skóre 0)	Normální stav nutrice	Není (skóre 0)	Normální požadavky na nutrici (nejsou ovlivněny probíhajícím onemocněním)
Mírný (skóre 1)	5% úbytek hmotnosti během 3 měsíců nebo příjem potravy pod 50–75 % normálního příjmu v předchozím týdnu	Mírná (skóre 1)	Fraktura krčku femuru; chronické onemocnění v kombinaci s akutními komplikacemi (cirhóza); CHOPN; hemodialýza; diabetes mellitus; nádorové onemocnění
Středně těžký (skóre 2)	5% úbytek hmotnosti během 2 měsíců nebo BMI 18,5–20,5 v kombinaci se zhoršenou celkovou kondicí nebo příjem potravy pod 25–50 % normálního příjmu v předchozím týdnu	Středně těžká (skóre 2)	Velká břišní operace; cévní mozková příhoda; závažná pneumonie; hematologická malignita
Těžký (skóre 3)	>5 % úbytek hmotnosti během 1 měsíce a >15 % úbytek hmotnosti během 3 měsíců nebo BMI 18,5 v kombinaci se zhoršenou celkovou kondicí nebo příjem potravy 0–25 % normálního příjmu v předchozím týdnu	Závažná (skóre 3)	Poranění hlavy; transplantace kostní dřeně; pacienti vyžadující intenzivní péči (APACHE 10)

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; – BMI – index tělesné hmotnosti; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc.

Výpočet celkového skóre se řídí následujícími pravidly (126):

- Zjistěte skóre pro zhoršený stav nutrice (proměnná s nejvyšším skóre) a pro závažnost onemocnění (proměnná s nejvyšším skóre).
- Sečtěte obě skóre (celkové skóre).
- Pokud je věk pacienta ≥ 70 let, k celkovému skóre se připočte 1 bod, aby se korigovala fragilita geriatrických pacientů.
- Pokud je celkové skóre korigované na věk ≥ 3 ; je nutné začít s nutriční podporou.

3.5.1.7. Nutrition Risk in the Critically Ill

Tento nástroj je zaměřen především na hodnocení nutrice u kriticky nemocných pacientů. Nástroj pracuje s integrací absence příjmu potravy (akutní i chronická), probíhajícího zánětu (měřený pomocí interleukinu-6 (IL-6) a přítomnosti komorbidit a stavu nutrice. Zahrnuje rovněž hodnoty SOFA (*angl. Sequential Organ Failure Assessment*) a APACHE II (*angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*). (127) Jak je uvedeno v Tabulka 26 a Tabulka 27, skóre bylo modifikováno tak, aby jej bylo možné využít i bez hodnot IL-6. (154)

Tabulka 26: Hodnocené proměnné v nástroji Nutrition Risk in the Critically Ill (převzato a upraveno dle (127))

Proměnná	Rozsah	Počet bodů
Věk	< 50	0
	50–75	1
	≥ 75	2
APACHE II	< 15	0
	15–20	1
	21–28	2
	≥ 28	3
SOFA	< 6	0
	6–10	1
	≥ 10	2
Počet komorbidit	0–1	0
	≥ 2	1
Počet dnů od hospitalizace do přijetí na JIP	0–1	0
	≥ 1	1
IL-6	0–400	0
	≥ 400	1

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IL-6 – interleukin-6; JIP – jednotka intenzivní péče; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment.

Tabulka 27: Modifikovaný skórovací systém pro Nutrition Risk in the Critically Ill (převzato a upraveno dle (121))

Součet bodů	Kategorie	Interpretace
<i>Pokud je dostupná hodnota IL-6</i>		
6–10	Vysoké skóre	- U těchto pacientů je očekávatelná horší prognóza (úmrtnost, ventilace). - U těchto pacientů je největší pravděpodobnost, že budou mít prospěch z razantní nutriční podpory.
0–5	Nízké skóre	- Tito pacienti jsou v nízkém riziku malnutrice
<i>Pokud není dostupná hodnota IL-6</i>		
5–9	Vysoké skóre	- U těchto pacientů je očekávatelná horší prognóza (úmrtnost, ventilace) - U těchto pacientů je největší pravděpodobnost, že budou mít prospěch s razantní nutriční podpory.
0–4	Nízké skóre	- Tito pacienti jsou v nízkém riziku malnutrice

IL-6 – interleukin-6.

3.5.1.8. Prognostický nutriční index

Prognostický nutriční index (PNI) byl vyvinut s cílem zhodnocení stavu nutrice a prognózy u pacientů podstupující operaci. (128) Index je vypočítán dle vztahu (5).

$$PNI = 158 - (16,6 \times \text{albumin}(g/l)) - (0,78 \times (TSF)) - (0,20 \times (TFN)) - (5,8 \times (DH)) \quad (5)$$

kde DH je test oddálené kožní hypersenzitivity, PNI prognostický nutriční index vyjádřený v %, TDF obvod kožní řasy nad tricepsem, TFN sérový transferin.

Pacienti jsou dle tohoto indexu klasifikováni následovně:

- S vysokým nutričním rizikem s PNI > 50 %.
- Se střední rizikem s PNI 40–49 %.
- S nízkým rizikem s PNI < 40 %.

U pacientů s vysokým nutričním rizikem, kteří nepodstoupí nutriční intervence, je očekávatelná signifikantně vyšší míra komplikací včetně mortality ve srovnání s pacienty s vysokým nutričním rizikem, kteří tyto intervence podstoupí. Tento vztah byl pozorován napříč studiemi s různými populacemi pacientů (například pacienti podstupující operaci (155); pacienti s nádorovým

onemocněním (156); pacienti s nádorovým onemocněním jícnu (157); pacienti s kolorektálním karcinomem (158)).

3.5.1.9. Prognostický zánětlivý a nutriční index

Oproti PNI kalkuluje PINI s dalšími měřitelnými parametry (orosomukoid (ORM), CRP, prealbumin). Nutrice je zde hodnocena pouze pomocí albuminu a prealbuminu. Původně byl tento index sledován pouze u kriticky nemocných, ale později bylo navrženo jeho použití i u pacientů podstupujících operaci. (159) PINI je vypočítán dle následujícího vztahu (6).

$$PINI = (orosomukoid (mg/l) \times CRP (mg/l)) / (albumin (g/l) \times prealbumin (mg/l)) \quad (6)$$

kde CRP je c-reaktivní protein, PINI prognostický zánětlivý a nutriční index.

Nevýhodou zůstává nadhodnocování kvůli kinetice CRP a nespolehlivosti ORM u pacientů s jaterním či akutním ledvinovým onemocněním. (160) Dělení dle hodnot PINI je následující (161):

- Pacienti bez známek vlivu probíhajícího onemocnění na nutriční a zánětlivé parametry dosahují hodnot $PINI < 1$.
- Pacienti s hodnotami $PINI$ 1–10 jsou v nízkém riziku komplikací.
- Pacienti s hodnotami 11–20 ve středním riziku komplikací.
- Pacienti s hodnotami 21–30 ve vysokém riziku komplikací.
- Pacienti s $PINI > 30$ jsou v riziku ohrožení života.

Tento vztah byl pozorován napříč studiemi s různými populacemi pacientů (například pacienti s chronickým onemocněním ledvin (162); geriatričtí pacienti (163); pacienti jednotce intenzivní péče (164)).

3.5.1.10. Albumin

Jedná se o jeden z hlavních sérových proteinů, jelikož hraje roli v mnoha fyziologických procesech. Biologický poločas albuminu je přibližně 20 dní a jeho hlavní funkcí je zejména udržování onkotického tlaku. Další funkcí je například vazba a transport různých molekul, stabilizace endotelu, protitrombotické účinky nebo úprava kapilární permeability. (165)

Po velkých operacích dochází během 1–2 dnů k významným změnám kinetiky albuminu, a to zejména k výraznému poklesu koncentrace albuminu v plazmě až o 33 %. Objem plazmy ovšem zůstává stabilní i přes pokles koncentrace albuminu. Tyto změny v kinetice albuminu se vyskytují současně s vrcholovým zvýšením zánětlivých parametrů, což naznačuje komplexní souhru mezi chirurgickým traumatem, zánětem a metabolismem albuminu. (166) Předoperační hladiny albuminu nižší než 35 g/l

jsou rizikové z hlediska rozvoje IAI po ortopedických operacích. Toto riziko může být až 2,5krát vyšší ve srovnání s pacienty s normální hladinou albuminu. Ve studii Blevins et al. 2018 (167) byl prokázán vztah předoperační malnutrice a riziko výskytu IKN u pacientů, kteří podstoupili TKA nebo THA. Nevýhodou použití albuminu je jeho dlouhý biologický poločas, a proto jej nelze využít pro monitorování akutních stavů. Dále pak existence řady faktorů, které dokážou ovlivnit sérové hladiny albuminu (zejména akutní zánětlivé a infekční stavy). (168)

3.5.1.11. Prealbumin

Prealbumin, zvaný též transthyretin, je vhodný k posouzení vztahu mezi malnutricí a systémovým zánětem. Dle jeho kinetiky se jedná o citlivější parametr nutričního stavu díky jeho kratšímu poločasu (přibližně 2–3 dny). Fyziologické hladiny se pohybují v rozmezí 0,14–0,45 g/l v závislosti na věku a pohlaví. (169)

Ve studii Roche et al. 2018 (170) byli pacienti, kteří podstoupili TKA stratifikováni dle předoperačních hladin albuminu, prealbuminu a transferinu. SSI byla častější u pacientů s albuminem < 35 g/l, prealbuminem < 0,15 g/l a transferinem < 200 mg/dl. Mezi nevýhody prealbuminu patří pokles hladin i při probíhající infekci či v reakci na cytokiny nebo po hormonální léčbě a není tak spojen pouze s malnutricí. Na druhou stranu některé tyto vlastnosti lze využít v rámci stratifikace pacientů dle rizika na pooperační komplikaci či v případě průkazu infekce. (169,171)

3.5.2. Zánětlivé parametry

3.5.2.1. C-reaktivní protein

CRP je protein akutní fáze produkovaný hepatocyty v reakci na zánět, infekci, poškození tkáně nebo novotvar. Je součástí vrozeného imunitního systému organismu a hraje roli v opsonizaci a aktivaci komplementové dráhy, čímž napomáhá eliminaci patogenů a poškozených buněk. Rovněž se na tomto procesu podílí indukci uvolňování mediátorů zánětu. (172) Hladiny CRP se začínají zvyšovat během 6–12 hodin po incizi a vrcholových hladin dosahují obvykle kolem 48–72 hodin po operaci, a dá se předpokládat, že maximální hladina CRP koreluje se závažností chirurgického traumatu, popřípadě odráží přítomnost jiné komplikace. (173) U pacientů bez komplikace obvykle začne CRP po dosažení svých maximálních hladin klesat. Návrat na předoperační hodnoty trvá většinou 3–7 dní v závislosti na vyvolávající příčině, rozsahu a typu operace, individuální zánětlivé reakci a přítomnosti případných pooperačních komplikací, kdy nemusí k návratu na původní hladiny dojít vůbec, popřípadě k němu dojde zdánlivě, a to především u chronické infekce nízké závažnosti či v případě zapouzdřené infekce. (174)

Diagnostické a prognostické vlastnosti CRP byly sledovány pro různé zdravotní výsledky a populace pacientů. Například u pacientů po operaci pankreatu byl hodnocen pro zachycení pooperačních komplikací, kdy jeho diagnostická přesnost dosahovala pouze nízké až střední hodnoty (7. pooperační den – plocha pod křivkou (AUC): 0,77; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,68–0,85). Nejvyšší sensitivity (75 %; 95% CI: 0,68–0,82) a specificity (79 %; 95% CI: 0,71–0,88) bylo dosaženo 6. pooperační den. (175) V jiných studiích bylo pozorováno, že předoperační hladiny CRP nad 5 mg/l mohou být spolehlivým prognostickým faktorem pro IAI a sepsi vyžadující revizní operaci. (176,177) CRP se standardně používá k potvrzení IKN viz Podkapitola 3.4.2.1. Mezi jeho výhody patří nákladová efektivita – jedná se o velice levný a široce dostupný test. Dále pak nutnost odběru malého množství krve a rychlá reakce u akutního zánětu, který může být využita v rámci časně detekce patologického stavu. (173) Jako hlavní nevýhoda je popisována jeho nespecifičnost, jelikož nedokáže přesně určit příčinu zánětu. Dále pak zejména náchylnost k ovlivnění vnějšími faktory jako je věk, kouření nebo chronické onemocnění. (173,178)

3.5.2.2. Prokalcitonin

Prokalcitonin (PCT) je peptid o 116 aminokyselinách a prekurzor hormonu kalcitoninu, který se podílí na homeostáze vápníku. U zdravých jedinců jsou hladiny PCT v séru velmi nízké (< 0,05 ng/ml). Během systémových bakteriálních infekcí a sepse ovšem můžou hladiny PCT výrazně stoupat v důsledku zvýšené produkce v různých tkáních v odezvě na mediátory zánětu, zejména bakteriální endotoxiny. Na rozdíl od CRP zůstávají hladiny během virových infekcí a neinfekčních zánětlivých reakcí nízké, což z něj činí specifitější parametr pro detekci bakteriálních infekcí. (179,180) Hladiny PCT se začínají zvyšovat během 2–6 hodin po vzniku bakteriální infekce nebo při přítomnosti závažného systémového zánětu. Vrcholových hladin dosahuje PCT přibližně za 12–24 hodin (u sepse 24–48 hodin). Biologický poločas má PCT přibližně 24 hodin, což znamená, že pokud infekce ustupuje, klesá hladina každý den přibližně o 50 %. Jeho využití v chirurgii je omezené, jelikož sice může dojít k přechodnému zvýšení v důsledku operačního traumatu a mediátorů zánětu, ale obecně daleko v menší míře než u bakteriálních infekcí. V případě, že odezní kauzální původce, dochází k navrácení na výchozí hladiny během 48–72 hodin. (181)

Diagnostické a prognostické vlastnosti PCT byly sledovány pro různé zdravotní výsledky a populace pacientů. Například u pacientů po kardiochirurgické operaci, i v případě, že se jedná operační průběh bez komplikace, tak dochází k vzestupu hladin PCT do 24 hodin, a tyto hladiny se během prvního týdne vrací k původním hodnotám. Hraniční hodnota pro rozlišení infekce se u těchto pacientů pohybuje v rozmezí 1–5 ng/ml a dynamika hladin PCT v čase tak může být důležitější než absolutní hodnoty. Systémové infekce jsou obecně spojeny s větším nárůstem hladin PCT než lokálně ohraničené infekce.

(182) Mezi výhody PCT patří vyšší specifičnost pro bakteriální infekce, protože u ostatních patologií (virové infekce, neinfekční záněty) zůstávají hladiny nízké. Dále lze dle něj velmi efektivně řídit antibiotickou terapii, jelikož hladiny PCT korelují se závažností infekce, a jeho použití při vedení antibiotické terapie vede k nižší mortalitě, nižšímu výskytu nežádoucích účinků a nižší spotřebě antibiotik. (183,184) Za nevýhodu lze označit jednoznačně jeho vyšší cenu, zejména v porovnání s CRP. Dále pak možné falešně pozitivní výsledky, jelikož i PCT může být ovlivněn dalšími souběžnými stavy (probíhající zánět, některý chronická onemocnění, kardiogenní šok atd). (185)

3.5.2.3. Poměr neutrofilů k lymfocytům

NLR se vypočítá vydělením počtu neutrofilů počtem lymfocytů (preferovanější jsou absolutní hodnoty), jejichž hodnoty se získají v rámci standardního krevního obrazu. NLR odráží rovnováhu mezi zánětem zprostředkovaným neutrofily a imunitní regulací zprostředkovanou lymfocyty. Zvýšená hodnota NLR (hraniční hodnota se liší dle sledované patologie, nejčastější je jako hraniční hodnota uváděn $NLR > 5$) ukazuje na posun k prozánětlivému stavu, který může souviset se stresem, infekcí nebo malignitou. (186,187) Kinetika NLR je založena na protichůdném pohybu počtů neutrofilů (zvýšení) a lymfocytů (snížení). Vrcholové hodnoty NLR lze očekávat během 24–72 hodin po traumatu či zánětu a návrat k výchozí hladině NLR probíhá individuálně v závislosti na typu operace, probíhajícím onemocnění či záměru, pro který je NLR indikován.

Jedná se o poměrně nový parametr zánětu, který lze využívat pro stanovení prognózy u pacientů se srdečním selháním, pro stanovení rizika IKN po TKA či THA nebo pro stanovení prognózy u pacientů s nádorovým onemocněním. (188–190) Ve studii Yu et al. 2020 (189) bylo prokázáno, že ve skupině pacientů s IKN po TKA či THA byl medián NLR 5,2 a ve skupině pacientů bez IKN byl medián NLR 2,1 ($p < 0,001$). V jiné studii Yombi et al. 2016 (191) byla sledována kinetika NLR u pacientů po TKA ve srovnání s CRP. NLR měl daleko lepší kinetický profil návratu k výchozím hodnotám NLR v případě nekomplikovaného průběhu ve srovnání s CRP.

Mezi výhody NLR patří jeho nízká cena, jelikož neutrofily i lymfocyty jsou rutinně analyzovány v rámci standardního krevního obrazu. Oproti CRP se vyznačuje lepší kinetikou a může pomoci detekovat různé patologické stavy, jelikož hraniční hodnoty jsou více specifické s ohledem na daný patologický stav. (188–190) Na druhou stranu i v některých případech může být ovlivněn dalšími faktory, včetně inter- a intraindividuálních charakteristik. Hraniční hodnoty se sice mírně či více odlišují mezi různými patologickými stavy, ale neexistuje všeobecně přijímaná hraniční hodnota, což vede k částečné nejednotnosti. (186,192)

3.5.2.4. Orosomukoid

ORM, známý též jako alfa-1-kyselý glykoprotein, je významný plazmatický protein akutní fáze se střední dobou odpovědi syntetizovaný především hepatocyty podobně jako CRP. ORM je vysoce glykosylovaný plazmatický protein s molekulovou hmotností přibližně 41–43 kDa. Skládá se z jednoho polypeptidového řetězce a pěti N-vázaných oligosacharidových postranních řetězců, které se podílejí na jeho celkové molekulové hmotnosti přibližně ze 45 %. Vysoký obsah sacharidů ovlivňuje jeho biologický poločas. (193)

Během akutní fáze zánětu či traumatu dochází ke zvýšení plazmatických hladin ORM během 12–36 hodin s vrcholovou hladinou přibližně 3–5 dnů po operaci. Ve srovnání s jinými proteiny akutní fáze mohou zvýšené hladiny přetrvávat delší dobu s ohledem na jeho biologický poločas. (194)

3.5.2.5. Leukocyty

Leukocyty (WBC) jsou klíčovou součástí imunitního systému, která je zodpovědná za přirozenou imunitní reakci organismu. Počet WBC získaný v rámci krevního obrazu je standardním vyšetřením v klinické praxi a i přesto, že se jedná o méně specifickou metodu, je stále používán pro různé účely nejenom v rámci diagnostiky. V případě chirurgického traumatu dojde k vyvolání fyziologické stresové reakce charakterizované hormonálními a imunologickými změnami. Jedním z rysů této reakce je leukocytóza. Tento vzestup je způsoben především demarginací neutrofilů a stimulací kostní dřeně. Počet WBC se začíná zvyšovat během několika hodin po operaci s dosažením vrcholových hodnot za 24–72 hodin. V případě nekomplikovaného průběhu dochází během 4–7 dnů k návratu na předoperační úroveň. Zároveň je u většiny případů nutné, aby kromě leukocytózy byly přítomny jiné symptomy, které by značily přítomnost infektu. (195–197)

3.5.2.6. Interleukin-6

IL-6 je prozánětlivý cytokin, který hraje klíčovou roli v imunitní odpovědi organismu nejen na poškození tkání či přítomnost infekce, ale podílí se rovněž na regulaci indukce CRP. Produkce IL-6 je primárně regulována mechanismem negativní zpětné vazby prostřednictvím supresorů cytokinových signálních molekul, které jsou kódovány geny dráhy Janusovi kinázy a přenašeče signálu a aktivátoru transkripce, tzv. JAK/STAT signální dráha. Tato dráha ovlivňuje produkci IL-6 po traumatu. V případě pooperačního traumatu dochází k rychlému nárůstu hladin IL-6 během 1–2 hodin s dosažením maximálních hladin přibližně po 12–24 hodinách. Jeho využitelnost je tak především v případě popisu akutní reakce organismu na probíhající stav. U nekomplikovaných případů dochází k poklesu hladin IL-6 na původní hodnotu během 48–72 hodin a trvalý vzestup tak může signalizovat přetrvávající zánět či jinou komplikaci. (174)

Ve studii Zarghooni et al. 2019 (198) byly analyzovány různé cytokiny včetně IL-6 u pacientů s IAI po TKA. Autoři došli k závěru, že IL-6 v kombinaci s monocytním chemoatraktantním proteinem-1 (MCP-1) byl shledán jako nejvhodnější přístup k prognóze IAI v případě porovnání s předoperačními hladinami. IL-6 dosáhl vrcholové hladiny během 48 hodin po operaci a k poklesu na původní hladiny v případě nekomplikovaného pooperačního průběhu došlo během 3.–12. pooperačního dne. V jiné studii Huang et al. 2020 (199) sledující pacienty po TKA bylo pozorováno, že IL-6 dosáhl vrcholu po 48 hodinách od operace a poté začal klesat během 3. pooperačního dne. Na výchozí hladinu v případě nekomplikovaného pooperačního průběhu se vrátil až v průběhu dvou týdnů. Mezi nevýhody IL-6 patří vyšší cena a ovlivnění odebraných vzorků vnějšími faktory (například doba odstředování, teplota, doba skladování), které mohou vést ke zkreslení pozorovaných hladin IL-6. (200)

3.5.2.7. Intensive Care Infection Score

ICIS představuje vhodnou alternativu pro diferenciaci pacientů s přítomností či bez přítomnosti infekce. V tomto skóre je hodnoceno pět parametrů krevních buněk, které jsou charakteristické pro časnou vrozenou imunitní odpověď a podílejí se na aktivaci neutrofilů, monocytů a lymfocytů. Původním záměrem ICIS bylo vedení antibiotické terapie u kriticky nemocných hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče, jelikož standardní metody kultivace dříve trvaly minimálně 48 hodin, což mohlo vést k nadměrné empirické léčbě. U těchto pacientů je totiž nutné rozlišovat mezi neinfekčním systémovým zánětem a infekcí (většinou sepse). (129,201) Ve studii van der Geest et al. 2016 (129) byla schopnost ICIS odhalit infekce hodnocena u 301 pacientů ve srovnání s CRP a PCT. AUC dle ROC (*angl. receiver operating characteristic*) v případě infekce byla 0,70 pro CRP, 0,71 pro PCT a 0,73 pro ICIS. Pro septický šok byla AUC 0,73 pro CRP, 0,85 pro PCT a 0,76 pro ICIS. V jiné studii Weimann et al. 2015 (201) byl ICIS hodnocen ve srovnání s CRP, PCT a WBC u 172 pacientů, z nichž 72 bylo po předchozí operaci. Hraniční hodnota (ICIS = 3) dokázala předpovědět infekci u pooperačních pacientů s 82,9 % senzitivitou a 75,1 % specificitou. Mezi jeho výhody patří rutinní stanovení bez dodatečného odběru krve, nižší náklady a rychlost provedení (do 15 minut). Specificky u ortopedických pacientů nebylo toto skóre v žádné studii hodnoceno.

3.5.2.8. Rychlost sedimentace erytrocytů

ESR je nespecifický laboratorní test, který měří rychlost sedimentace ve zkumavce během jedné hodiny. Běžně se používá jako nepřímý parametr zánětu a je ovlivněn přítomností některých proteinů akutní fáze, zejména fibrinogenu. V pooperačním období může ESR odrážet zánětlivou reakci organismu na chirurgické trauma. (202) Kinetika ESR je hodně variabilní a může dojít k přetrvávání zvýšených hladin po několik týdnů až jednoho roku v případě chronické infekce. V případě

nekomplikovaného průběhu dochází k navrácení na předoperační ESR během druhého pooperačního týdne. (203)

Ve studii Sanzén a Sunberg 1997 (202) bylo pozorováno, že v případě chronické IAI nízké závažnosti může být ESR vhodnější než CRP, které u těchto pacientů vykazuje nízké hladiny. V jiné studii Wroblewski et al. 1974 autoři dospěli k závěru, že vysoká hodnota ESR může přetrvávat po delší dobu i v případě nekomplikované operace a vyšší hodnota po operaci automaticky neznamena IAI, a to zejména v případech, pokud pacienti vykazovali vysokou předoperační hodnotu ESR. Výhodou ESR je jeho relativně snadná dostupnost, jelikož se jedná o rutinní součást předoperačních vyšetření a také jeho nízká cena. Ve srovnání s CRP je ovšem více ovlivněn pohlavím, věkem, teplotou, těhotenstvím nebo kuřáctvím. Rovněž jeho senzitivita, specifita a reprodukovatelnost je ve srovnání s CRP nižší. (203,204)

3.5.3. ACS skóre

Toto skóre, které vzniklo v rámci ACS NSQIP (*angl. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*), lze využít pro kvantifikaci rizika pooperačních komplikací, délky hospitalizace, nutnosti opakované hospitalizace nebo mortality po zvoleném typu operace. Riziko lze upřesnit u geriatrických pacientů, kdy lze zohlednit například nutnost kompenzačních pomůcek, riziko pádů, přítomnost kognitivního deficitu nebo demence či přítomnost paliativní péče. Parametry použité pro výpočet u všech pacientů a operací bez rozdílu jsou: věk, kouření, pohlaví, soběstačnost, akutnost stavu, ASA skóre, BMI, užívání kortikosteroidů, ascites, dyspnoe, diabetes mellitus, hypertenze, městnavé srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc, seps, akutní renální selhání, dialýza, umělá plicní ventilace a diseminované nádorové onemocnění. Samotná rizikovost pacienta ovšem není podpořena analýzou vybraných zánětlivých nebo nutričních parametrů. (205,206) Studií, které by posuzovaly současně rizikové faktory, rizikové indexy a zánětlivé či nutriční parametry, však bylo dosud publikováno minimum, což dokládá i systematický přehled literatury z roku 2017. (207)

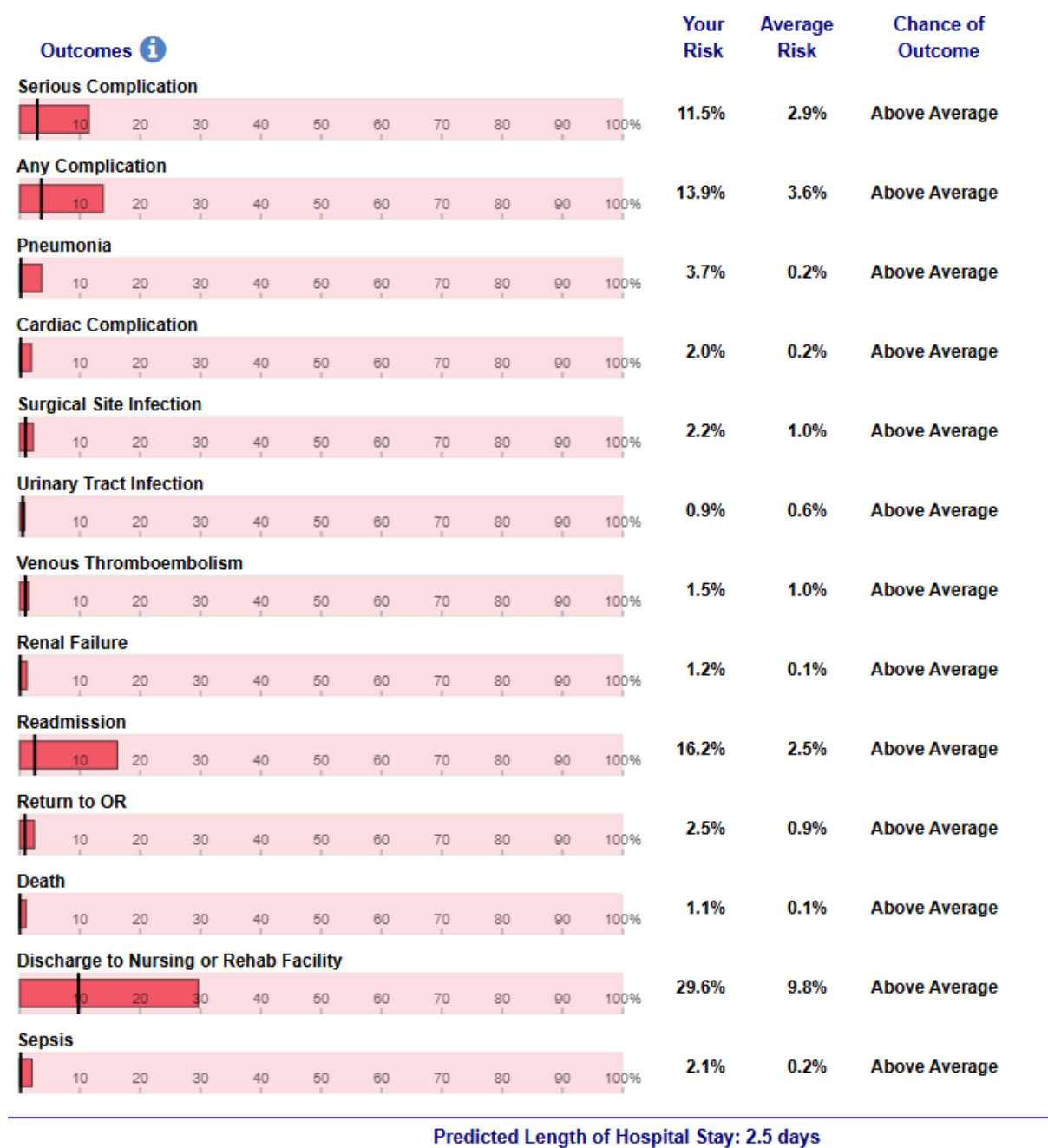
Ilustrativní příklad pooperačního rizika u pacienta s rizikovými faktory podstupující TKA je zobrazen na Obrázek 1. Pro tohoto pacienta byly použity následující vstupní parametry:

- Operace: TKA.
- Věk: 70 let.
- Pohlaví: Muž.
- Soběstačnost: Bez omezení.
- Akutnost případu: Neakutní.
- ASA: ASA IV.

- Užívání kortikosteroidů: Ano.
- Přítomnost ascitu během 30 dnů před operací: Ne.
- Sepse během 48 hodin před operací: Ne.
- Uměla plicní ventilace: Ne.
- Diseminované nádorové onemocnění: Ne.
- Diabetes: Ano, insulin-dependentní.
- Hypertenze vyžadující farmakoterapii: Ano.
- Kongestivní srdeční selhání během 30 dnů před operací: Ne.
- Dyspnoe: Ano, při zátěži.
- Kouření během jednoho roku před operací: Ano.
- Závažná chronická obstrukční plicní nemoc: Ano.
- Dialýza: Ne.
- Akutní renální selhání: Ne.
- BMI: 32,65 kg/m².

K těmto parametrům byly doplněny parametry pro geriatrickou populaci:

- Kompenzační pomůcky: Ne.
- Domácí péče: Ne.
- Historie pádu: Ano.
- Demence nebo kognitivní porucha: Ne.
- Paliativní péče: Ne.
- Schopnost podepsat informovaný souhlas: Ano.



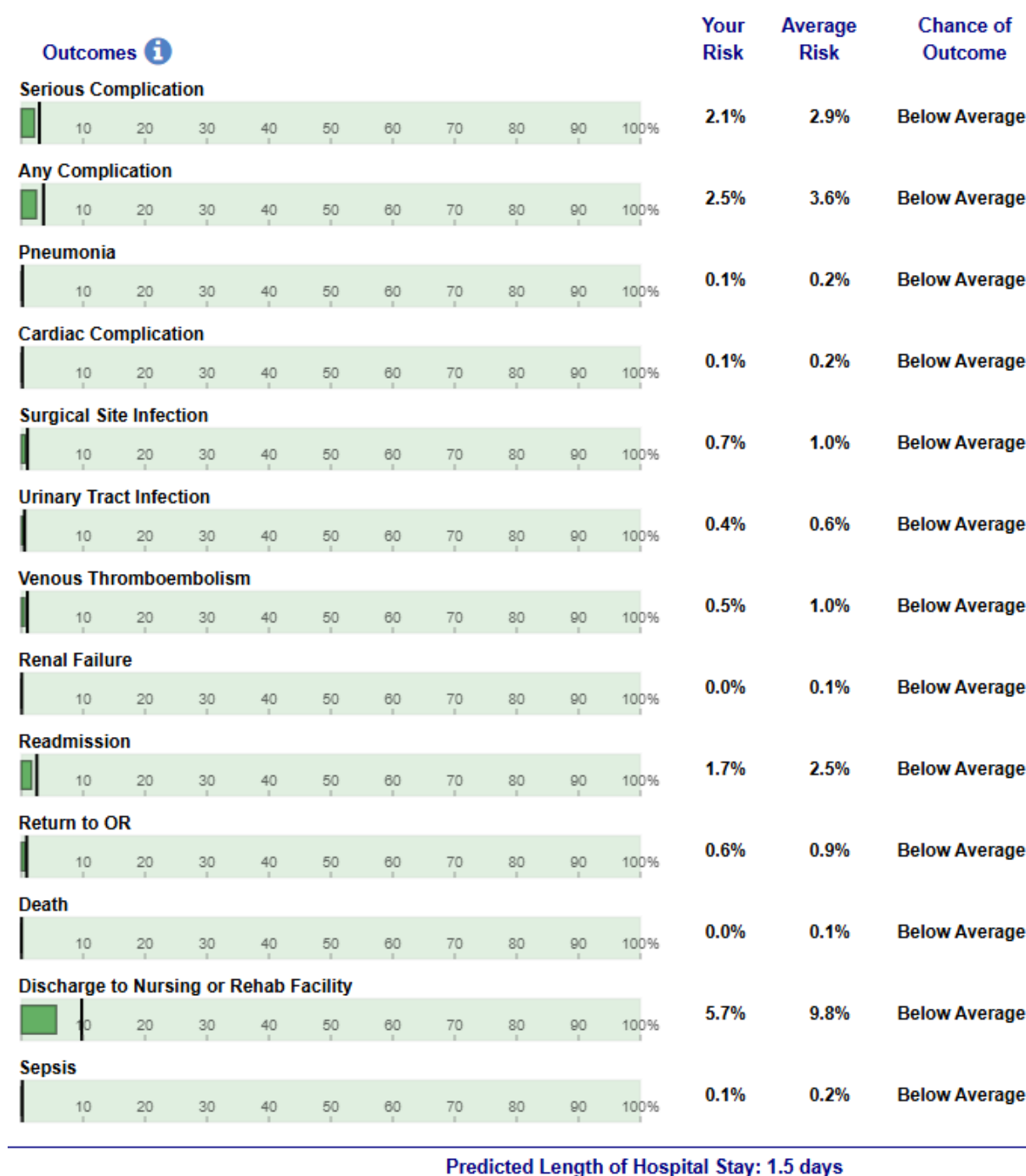
Obrázek 1: Riziko pooperačních komplikací dle ACS skóre pro pacienta podstupující TKA

ACS – American College of Surgeons; TKA – totální endoprotéza kolene.

Ilustrativní příklad pooperačního rizika u pacientky bez rizikových faktorů (kromě pohlaví) podstupující TKA je zobrazen na Obrázek 2. Pro tuto pacientku byly použity následující vstupní parametry:

- Operace: TKA.
- Věk: 50 let.
- Pohlaví: Žena.
- Soběstačnost: Bez omezení.
- Akutnost případu: Neakutní.

- ASA: ASA II.
- Užívání kortikosteroidů: Ne.
- Přítomnost ascitu během 30 dnů před operací: Ne.
- Sepse během 48 hodin před operací: Ne.
- Uměla plicní ventilace: Ne.
- Diseminované nádorové onemocnění: Ne.
- Diabetes: Ano, insulin-dependentní.
- Hypertenze vyžadující farmakoterapii: Ne.
- Městnavé srdeční selhání během 30 dnů před operací: Ne.
- Dyspnoe: Ne.
- Kouření během jednoho roku před operací: Ne.
- Závažná chronická obstrukční plicní nemoc: Ne.
- Dialýza: Ne.
- Akutní renální selhání: Ne.
- BMI: 24,49 kg/m².



Obrázek 2: Riziko pooperačních komplikací dle ACS skóre pro pacientů podstupujících TKA

ACS – American College of Surgeons; TKA – totální endoprotéza kolene.

Kromě výše uvedeného ACS skóre, které lze kromě TKA nebo THA využít i pro jiné typy operací, existuje pro pacienty podstupující TKA specifické skóre KSS (*angl. the Knee society score*). (208) Dalším specifickým nástrojem je prediktivní model na základě výše uvedeného ACS skóre, ale upravený metodami strojového učení specificky pro pacienty podstupující TKA nebo THA, který publikovali autoři

Harris et al. 2019. (209) Na základě tohoto nástroje lze ovšem predikovat pouze některé typy IAC (například kardiovaskulární, septické, renální, neurologické).

4. Praktická část

4.1. Zánětlivé a nutriční parametry a jejich role u pooperačních komplikací po totální endoprotéze kolene nebo kyčle

Do výsledků této části byly zahrnuty dílčí výsledky dvou diplomových prací, na kterých se autor překládané práce podílel jako konzultant. V této práci však byla provedena samostatná kompletní analýza dat a jejich diskuze. Cíle diplomových prací byly následující:

- Analýza možnosti ovlivnění antibiotické profylaxe na základě CRP, NLR, albuminu a GNRI u pacientů, kterým byla provedena primární THA nebo TKA. (99)
- Analýza možnosti ovlivnění antibiotické profylaxe na základě CRP, PINI, WBC a ICIS u pacientů, kterým byla provedena primární THA nebo TKA. (100)

4.1.1. Cíle práce

Primární cílem této prospektivní neintervenční studie bylo identifikovat vhodné zánětlivé a nutriční parametry, které by mohly být použity pro prognózu IAC v předoperačním a pooperačním průběhu namísto konvenčně používaného CRP. V případě identifikace zánětlivých nebo nutričních parametrů, které by splňovaly všechny požadavky týkající se prognostické přesnosti pro IAC, lze tyto parametry využít pro optimalizaci předoperační a pooperační péče.

Sekundárním cílem bylo porovnat diagnostickou přesnost vybraných zánětlivých a nutričních parametrů pro stanovení IAC v porovnání s CRP.

4.1.2. Metodika

Design studie

Jednalo se o prospektivní neintervenční studii s konsekutivním sběrem pacientů s diagnózou primární OA kolenního nebo kyčelního kloubu, kteří podstoupili primární THA nebo TKA na Ortopedické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. Období náboru pacientů do studie bylo od 17. května 2020 do 14. července 2022.

Všechny THA nebo TKA provedené na jednom pracovišti byly zpracovány v prospektivní databázi, přičemž vyšetření zánětlivých a nutričních parametrů bylo provedeno jeden den před operací (předoperační hodnota), dva dny po operaci a také při plánované ambulantní kontrole šest až sedm týdnů po operaci (ambulantní kontrola). Diagnostická přesnost nutričních a zánětlivých parametrů byla

hodnocena během ambulantní kontroly a prediktivní přesnost navržené metody byla hodnocena pro předoperační a pooperační průběh.

Zařazovací a vylučovací kritéria

Kritéria pro zařazení do studie byly věk nad 18 let, podepsaný informovaný souhlas s protokolem studie a podstoupení primární THA nebo TKA v definovaném období studie. Vylučovacími kritérii byly klinické známky infekce před operací, přítomnost nádorového onemocnění, imunosuprese nebo autoimunitní onemocnění nebo skóre ASA vyšší než 4.

Předoperační péče

K antibiotické profylaxi byl použit cefazolin; v případě alergie na beta-laktamy byl podán vankomycin. Podle interních standardů zdravotnického zařízení měl být cefazolin podán 30 minut před operací v dávce 2–3 g podle tělesné hmotnosti. Druhá dávka cefazolinu byla poté podána čtyři hodiny po zahájení operace a další dvě dávky po šesti hodinách; celkem byly podány čtyři dávky cefazolinu. Vankomycin byl podán v dávce 1–1,5 g podle tělesné hmotnosti v první dávce 60–90 minut před operací. Celkem byl vankomycin podán ve dvou dávkách s odstupem 12 hodin. Podle interních standardů zdravotnického zařízení byl pro tromboprofylaxi indikován nadroparin nebo enoxaparin. Po čtvrtém pooperačním dni byli pacienti obvykle převedeni na rivaroxaban.

Chirurgický přístup a pooperační péče

Všechny THA byly provedeny anterolaterálním operačním přístupem. Všechny TKA byly provedeny anteromediálním operačním přístupem. Od prvního pooperačního dne byla dle rozhodnutí operátora indikována rehabilitace, vertikalizace, nácvik chůze o berlích a další zatěžování končetiny. Redonův drén byl extrahován podle množství odvedené tekutiny první nebo druhý pooperační den. Pacientům byla podávána analgetika a zajištěna adekvátní péče o ránu odpovídající stavu pacienta. Stehy byly obvykle odstraněny 10. den pooperační den.

Sběr dat

U každého pacienta byly odebrány krevní vzorky pro stanovení WBC, CRP, ORM, ICIS, NLR, prealbuminu a albuminu. Krev byla po centrifugaci ($2\,000 \times g$, 15 minut) rozdělena do alikvotů. Hladiny CRP, ORM a prealbuminu byly stanoveny imunoturbidimetrickou analýzou, zatímco albumin byl stanoven fotometricky pomocí analyzátoru Cobas 8000© (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo). NLR byl vypočítán na základě zaznamenaných absolutních počtů neutrofilů a lymfocytů na základě diferenciálního krevního obrazu. ICIS byl stanoven podle popisu ve studii van der Geesta et al. 2016. (129) PINI byl vypočten podle metodiky Ingenbleek a Carpentier 1985 (159) a podle vztahu (6).

Pro výpočet GNRI byl použit vztah (2). (124) Pro hodnocení závažnosti OA byla použita Kellgrenova-Lawrencova klasifikace. (39)

U každého pacienta byly shromážděny následující údaje ze zdravotnické dokumentace, které byly doplněny o údaje z nemocničního informačního systému:

Základní demografické a klinické charakteristiky pacienta

- Věk.
- Pohlaví.
- Historie covid-19.
- Vybraná onemocnění odpovídající ACS skóre (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc, dyspnea, kongestivní srdeční onemocnění).
- Alergická anamnéza.
- Abúzus.
- Farmakoterapie.
- Diagnóza (THA nebo TKA).

Základní charakteristiky operace

- Stupeň OA.
- Datum operace.
- Typ náhrady (cementovaná, necementovaná).
- Délka operace.
- Ztráta krve vyžadující autotransfuzi.
- Délka hospitalizace.

Základní charakteristiky antibiotické profylaxe

- Antibiotikum.
- Dávka antibiotika.
- Čas podání antibiotika.
- Čas operace.
- Délka podávání infuze.
- Počet opakování.
- Interval opakování.
- Celkový počet dávek.
- Dávka při opakování.

Zánětlivé a nutriční parametry

- Datum odběru.
- WBC.
- Neutrofily (absolutní počet; relativní počet).
- Lymfocyty (absolutní počet; relativní počet).
- ICIS.
- CRP.
- ORM.
- Prealbumin.
- Albumin.

IAC a IAI

- Datum IAC nebo IAI.
- Závažnost IAC nebo IAI.
- Důsledek IAC nebo IAI.

Zdravotní výsledky

Diagnóza IKN byla stanovena na základě kritérií schválených skupinou ICM. (141,142) Definice SSI byla odpovídala studii Mangram et al. 1999. (140) Pro účely srozumitelnosti celé práce je pak SSI v dalším textu definována jako IAI (současně s IKN). Vzhledem k tomu, že se vyskytla pouze jedna IKN u jednoho pacienta, byly sledované výsledky rovněž kategorizovány jako IAC (celkové komplikace, které mohly souviset s THA nebo TKA, včetně IAI, plicní embolie nebo mitigované infekce). Na základě nepřítomnosti/přítomnosti IAC nebo IAI byli pacienti rozděleny do dvou skupin. Mezi těmito skupinami byly porovnávány sledované parametry.

Velikost cílového vzorku pacientů

Vzhledem k tomu, že se jednalo o pilotní studii, nebyla velikost cílového vzorku pacientů předem stanovena. Počáteční dokumentace, která zahrnovala návrh studie, formulaci hypotéz a protokol studie, byla připravena v roce 2018. Bylo pracováno s předpokladem, že pro hodnocení IAC mohou existovat další vhodné parametry kromě CRP. Bohužel stěžejní studie zkoumající jednotlivé parametry byly provedeny až po definici výzkumného záměru nebo nezahrnovaly analýzu křivky ROC s odhadem AUC. Vzhledem k nedostatečným údajům o AUC pro zánětlivé a nutriční parametry nebylo možné přesně vypočítat velikost cílového vzorku pacientů. Na základě těchto skutečností byla provedena konsektivní studie diagnostické a prognostické přesnosti s omezenou dobou trvání. V rámci

dostupných údajů byl ovšem proveden výpočet pro stanovení přibližné velikosti cílového vzorku na základě očekávané prevalence IAC. U většiny parametrů jsme předpokládali AUC, které jsme chtěli dosáhnout (tj. alternativní hypotéza = AUC: 0,6–0,7). Nastavení výpočtu: chyba typu I (alfa, významnost): 0,05; chyba typu II (beta, 1-power); 0,20; AUC ROC > 0,6. Při tomto nastavení pro výpočet velikosti cílového vzorku pacientů byla vhodná velikost cílového vzorku pacientů ustanovena na 171 pacientů a 19 IAC. Tento výpočet byl použit pouze pro ilustraci a charakterizaci předpokládaného počtu pacientů, který je vyžadován pro konsekutivní sběr a byl konzultován se statistikem.

Statistická analýza

Ke statistické analýze byl použit program IBM SPSS verze 27 (SPSS Inc., Chicago, Spojené státy americké), přičemž P-hodnota < 0,05 byla považována za statisticky významnou. Diagnostická a prognostická přesnost provedeného testu byla vypočtena na základě funkce křivky ROC, AUC, senzitivity a specifity. Pokud sledované parametry nebyly během ambulantního sledování stanoveny, byly tyto údaje stále zahrnuty do jednotlivých analýz jako chybějící hodnoty (tj. pokud u pacienta nebyl zaznamenán CRP, byl pacient stále zahrnut do dalších analýz pro ostatní parametry). Rozdíly mezi spojitými proměnnými byly analyzovány pomocí t-testu pro normálně rozložená data. Pokud data neměla normální rozložení, byl k analýze rozdílů použit Mannův-Whitneyho U test. Dále byl použit Fisherův exaktní test pro kategoriální proměnné. K prezentaci charakteristik populace byly použity popisné statistiky (například získané hodnoty, průměr a směrodatná odchylka, medián, rozmezí), zatímco kategoriální proměnné byly prezentovány jako absolutní a relativní četnosti.

Etická komise a informovaný souhlas

Tato studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové, která zajistila, že protokol studie dodržoval stanovené etické zásady a normy (číslo žádosti 202001 S08P). Všichni pacienti museli podepsat informovaný souhlas v písemné podobě, který byl touto Etickou komisí schválen.

4.1.3. Výsledky

Do této prospektivní neintervenční studie bylo v průběhu 31 měsíců zařazeno 168 pacientů, z nichž 159 (74 mužů a 85 žen) bylo zahrnuto do finální analýzy. Devět pacientů bylo vyřazeno z důvodu vylučovacích kritérií (imunosuprese). Průměrný věk všech pacientů byl $66,75 \pm 9,30$ (rozmezí 44–84) let. Průměrná délka operace byla $69,78 \pm 18,36$ (rozmezí 40–130) minut. THA podstoupilo 102 pacientů, zatímco TKA podstoupilo 57 pacientů. U 97 pacientů byla použita cementovaná náhrada a u 62 pacientů necementovaná náhrada. OA stupně 3, 3–4 a 4 byla zjištěna u 35, respektive 28 a 96 pacientů. U 12 pacientů (7,5 %) se po operaci objevila IAC, z toho u šesti pacientů IAI (3,8 %). Další

základní charakteristiky pacientů týkající se operace a antibiotické profylaxe, jsou uvedeny v Tabulka 28. Srovnání základních charakteristik podle stavu IAC mezi skupinami je uvedeno v Tabulka 29. Mezi charakteristikami těchto skupin nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly.

Antibiotická profylaxe

Cefazolin byl použit u většiny pacientů v rámci antibiotické profylaxe. V případě alergie na beta-laktamová antibiotika byl poté pacientům indikován vankomycin. Dávkovací schémata cefazolinu a vankomycinu jsou odlišná, konečné dávky odrážely hmotnost pacienta (1–1,5 g pro vankomycin; 2–3 g pro cefazolin), stejně tak byl odlišný předoperační interval pro podání těchto antibiotik (90–120 minut pro vankomycin; 5–60 minut pro cefazolin). Zhodnocení antibiotické profylaxe je uvedeno v Tabulka 30.

Tabulka 28: Základní charakteristiky pacientů, operace, antibiotické profylaxe a komplikací (210)

Charakteristika	N = 159
Počet pacientů; n (%)	159 (100,00)
Věk; průměr + SD	66,75 ± 9,30
Věk; rozsah (minimum–maximum)	44–84
Pohlaví (M : F); poměr	1.14:1
<i>BMI; n (%)</i>	
Normální (18,5–24,9)	18 (11,32)
Nadváha (25–29,9)	65 (40,88)
Obezita (30–34,9)	55 (34,59)
Morbidní obezita (35 <)	21 (13,21)
Onemocnění covid-19; n (%)	24 (15,09)
Arteriální hypertenze; n (%)	117 (73,58)
Diabetes mellitus; n (%)	29 (18,23)
<i>ASA; n (%)</i>	
I	1 (0,63)
II	102 (64,15)
III	55 (34,59)
IV	1 (0,63)
<i>Stupeň osteoartrózy; n (%)</i>	
3	35 (22,01)
3–4	28 (17,61)
4	96 (60,38)
<i>Cementovaná náhrada; n (%)</i>	97 (61,01)
Koleno*	52 (53,61)
Kyčel*	45 (46,39)
<i>Necementovaná náhrada; n (%)</i>	62 (38,99)
Koleno*	3 (4,84)
Kyčel*	59 (95,16)
Délka hospitalizace (d); průměr ± SD	11,00 ± 4,50
Délka hospitalizace (d); rozsah (minimum–maximum)	7–11
Délka operace (minuty); průměr ± SD	69,78 ± 18,36
Délka operace (minuty); rozsah (minimum–maximum)	40–130
<i>Antibiotická profylaxe; n (%)</i>	
Alergie na beta-laktamová ATB	29 (18,24)
Cefazolin	131 (82,39)
Vankomycin	28 (17,61)
<i>Komplikace spojené s implantátem; n (%)</i>	12 (7,55)
Superficiální infekce	5 (3,14)
Periprotetická infekce	1 (0,63)
Tromboembolická nemoc	3 (1,89)
Mitigovaná infekce	2 (1,26)
Ostatní	1 (0,63)

ASA – skóre dle American Society of Anaesthesiologists; ATB – antibiotikum; BMI – index tělesné hmotnosti; d – den; F – žena; M – muž; max – maximum; min – minimum; N – denominátor; n – absolutní hodnota; SD – směrodatná odchylka. * relativní počet s ohledem na celkový počet v dané kategorii.

Tabulka 29: Porovnání jednotlivých charakteristik na základě IAC (210)

Charakteristika	IAC-negativní N = 147	IAC-positivní N = 12	P-hodnota
Věk pacientů; průměr ± SD	66,70 ± 9,2	67,33 ± 10,4	0,590
Muž; n (%)	68 (46,26)	6 (50,00)	0,518
BMI; n (%)			
Normální (18,5–24,9)	17 (11,56)	1 (8,33)	0,884
Nadváha (25–29,9)	61 (41,50)	4 (33,33)	
Obézní (30–34,9)	50 (34,01)	5 (41,67)	
Morbidně obézní (35 <)	19 (12,93)	2 (16,67)	
Onemocnění covid-19; n (%)	21 (14,29)	3 (25,00)	0,393
Arteriální hypertenze; n (%)	109 (74,15)	8 (66,67)	0,518
Diabetes mellitus; n (%)	26 (17,69)	3 (25,00)	0,709
ASA; n (%)			
I	1 (0,68)	0 (0,00)	0,331
II	92 (62,59)	10 (83,33)	
III	53 (36,05)	2 (16,67)	
IV	1 (0,68)	0 (0,00)	
Stupeň osteoartrózy; n (%)			
3	32 (21,77)	3 (25,00)	0,228
3–4	24 (16,33)	4 (33,33)	
4	91 (61,90)	5 (41,67)	
Cementovaná náhrada; n (%)	89 (60,54)	8 (66,67)	0,721
Koleno*	47 (52,81)	5 (62,50)	
Kyčel*	42 (47,19)	3 (37,50)	
Necementovaná náhrada; n (%)	58 (39,46)	4 (33,33)	0,641
Koleno*	3 (5,17)	0 (0,00)	
Kyčel*	55 (94,83)	4 (100,00)	
Délka operace (minuty); průměr ± SD	69,55 ± 18,4	72,58 ± 18,3	0,481
Antibiotická profylaxe; n (%)			
Cefazolin	122 (82,99)	9 (75,00)	0,444
Vankomycin	25 (17,01)	3 (25,00)	

ASA – American Society of Anaesthesiologists Physical Status; BMI – index tělesné hmotnosti; IAC – Komplikace spjaté s implantátem; N – denominátor; SD – směrodatná odchylka; * relativní počet s ohledem na celkový počet v dané kategorii.

Tabulka 30: Vyhodnocení antibiotické profylaxe

Charakteristika	Cefazolin N = 131	Vankomycin N = 28
Nižší dávka*; n (%)	112 (85,50)	23 (82,14)
Vyšší dávka**; n (%)	19 (14,50)	5 (17,86)
Počet dávek celkem	4	2
Interval mezi dávkami (hodiny)	6 [‡]	12
Délka podávání infuze (minuty)	30	90–120
Předoperační interval mezi ATB a operací (minuty); průměr ± SD	62,00 ± 14,4	136,79 ± 44,1

ATB – antibiotika; N – denominátor; SD – směrodatná odchylka.

*Cefazolin v dávce 2 g; vankomycin v dávce 1 g.

**Cefazolin v dávce 3 g; vankomycin v dávce 1,5 g.

[‡]Interval mezi podáním předoperační dávky a prvním opakování byl 4 hodiny, další dávky se opakovaly v 6hodinovém intervalu.

Při předoperačním laboratorním vyšetření byl mezi oběma skupinami v souvislosti s IAC zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotě albuminu ($p = 0,042$). Zbývající sledované průměrné hodnoty parametrů a jejich rozdíly mezi oběma skupinami týkající se IAC a IAI jsou uvedeny v Tabulka 31.

Analýza ROC

Analýza ROC odhalila, že jen málo parametrů mělo AUC větší než 0,6. Konkrétně hladiny albuminu nižší než 43,0 g/l před operací a 45,1 g/l při ambulantní kontrole byly nejlepšími hraničními hodnotami pro asociaci s IAC. Hladiny albuminu nižší než 41,1 g/l před operací a 45,1 g/l při ambulantní kontrole byly nejlepšími hraničními hodnotami pro asociaci s IAI. Hodnoty ICIS vyšší než 1,5 a 0,5 byly nejlepšími hraničními hodnotami pro souvislost mezi IAI a ICIS dva dny po operaci, respektive při ambulantní kontrole (6–7 týdnů po operaci). V případě prealbuminu bylo zjištěno, že hodnoty nižší než 0,25 g/l při ambulantní kontrole (6–7 týdnů po operaci) byly asociovány s přítomností IAC.

Tabulka 31: Hladiny zánětlivých a nutričních parametrů ve vztahu k IAC a IAI (210)

Parametr	IAC-pozitivní N = 12	IAC-negativní N = 147	P-hodnota	Parametr	IAI-pozitivní N = 6	IAI-negativní N = 153	P-hodnota
Před	průměr ± SD	průměr ± SD		Před	průměr ± SD	průměr ± SD	
CRP; mg/l	2,9 ± 2,6	2,8 ± 4,1	0,611	CRP; mg/l	2,2 ± 2,1	2,8 ± 4,1	0,990
WBC; × 10 ⁹ /l	7,44 ± 1,23	6,68 ± 1,58	0,053	WBC; × 10 ⁹ /l	7,14 ± 1,41	6,73 ± 1,57	0,385
NLR	2,45 ± 1,00	2,42 ± 1,01	0,772	NLR	2,57 ± 1,06	2,41 ± 1,00	0,343
ICIS	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,319	ICIS	0,9 ± 0,9	0,6 ± 0,8	0,433
ORM; g/l	0,73 ± 0,23	0,76 ± 0,19	0,723	ORM; g/l	0,68 ± 0,20	0,76 ± 0,20	0,480
PREALBUMIN; g/l	0,25 ± 0,04	0,26 ± 0,05	0,914	PREALBUMIN; g/l	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,05	0,363
ALBUMIN; g/l	39,6 ± 12,5	43,3 ± 6,5	0,042	ALBUMIN; g/l	30,6 ± 20,9	43,6 ± 5,4	0,076
PINI	1,4 ± 4,2	0,3 ± 0,8	0,187	PINI	2,2 ± 5,5	0,3 ± 0,8	0,195
GNRI	120,8 ± 11,6	119,0 ± 23,0	0,318	GNRI	114,5 ± 29,3	120,9 ± 11,6	0,292
Po	průměr ± SD	průměr ± SD		Po	průměr ± SD	průměr ± SD	
CRP; mg/l	133,2 ± 38,5	128,3 ± 45,8	0,586	CRP; mg/l	126,8 ± 44,2	128,8 ± 45,3	0,943
WBC; × 10 ⁹ /l	8,51 ± 1,96	8,11 ± 2,20	0,373	WBC; × 10 ⁹ /l	8,50 ± 1,95	8,12 ± 2,20	0,401
NLR	4,18 ± 1,24	4,12 ± 1,78	0,754	NLR	4,46 ± 1,53	4,12 ± 1,76	0,518
ICIS	1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,2	0,439	ICIS	1,9 ± 0,9	1,5 ± 1,2	0,332
ORM; g/l	1,13 ± 0,24	1,12 ± 0,21	0,577	ORM; g/l	1,08 ± 0,28	1,12 ± 0,21	0,892
PREALBUMIN; g/l	0,14 ± 0,03	0,15 ± 0,05	0,351	PREALBUMIN; g/l	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,05	0,494
ALBUMIN; g/l	34,3 ± 4,6	33,4 ± 3,3	0,197	ALBUMIN; g/l	31,8 ± 4,5	33,5 ± 3,3	0,442
PINI	35,0 ± 22,3	32,4 ± 18,9	0,321	PINI	37,1 ± 30,1	32,4 ± 18,6	0,902
GNRI	111,1 ± 8,6	105,7 ± 10,5	0,073	GNRI	108,9 ± 7,3	106,0 ± 10,6	0,455
Kontrola	průměr ± SD	průměr ± SD		Kontrola	průměr ± SD	průměr ± SD	
CRP; mg/l	4,6 ± 3,7	4,7 ± 7,4	0,567	CRP; mg/l	7,4 ± 8,9	4,6 ± 7,1	0,281
WBC; × 10 ⁹ /l	7,28 ± 1,20	7,05 ± 1,62	0,400	WBC; × 10 ⁹ /l	6,87 ± 1,22	7,08 ± 1,60	0,781
NLR	2,00 ± 0,80	2,06 ± 0,70	0,857	NLR	2,03 ± 0,60	2,06 ± 0,71	0,795
ICIS	0,7 ± 0,9	0,7 ± 0,9	0,470	ICIS	1,1 ± 1,2	0,7 ± 0,9	0,087
ORM; g/l	0,89 ± 0,27	0,97 ± 0,26	0,544	ORM; g/l	0,97 ± 0,40	0,97 ± 0,25	0,768
PREALBUMIN; g/l	0,26 ± 0,04	0,45 ± 1,65	0,839	PREALBUMIN; g/l	0,23 ± 0,05	0,44 ± 1,62	0,121
ALBUMIN; g/l	44,5 ± 2,9	45,4 ± 3,0	0,304	ALBUMIN; g/l	42,7 ± 5,0	45,5 ± 2,8	0,099

Tabulka 31: Hladiny zánětlivých a nutričních parametrů ve vztahu k IAC a IAI (210) – pokračování

Parametr	IAC-pozitivní N = 12	IAC-negativní N = 147	P-hodnota	Parametr	IAC-pozitivní	IAI-negativní	P-hodnota
PINI	0,4 ± 0,4	0,6 ± 1,8	0,561	PINI	1,6 ± 3,2	0,6 ± 1,7	0,232
GNRI	126,3 ± 8,8	123,5 ± 9,0	0,437	GNRI	127,2 ± 10,4	123,6 ± 9,0	0,540

CRP – C-reaktivní protein; IAC – komplikace spjaté s implantátem; IAI – infekce spjaté s implantátem; ICIS – Intensive Care Infection Score; Kontrola – pooperační hodnota (šest až sedm týdnů po operaci); N – denominátor; NLR – poměr neutrofilů k lymfocytům; GNRI – geriatrický nutriční rizikový index; ORM – orosomukoid; PINI – prognostický zánětlivý a nutriční index; Po – pooperační hodnota (dva dny po operaci); Před – předoperační hodnota; SD – směrodatná odchylka; WBC – leukocyty.

Kromě toho byly hodnoty vyšší než 110,5 nejlepšími hraničními hodnotami pro souvislost mezi IAC a GNRI dva dny po operaci. A konečně, pokud jde o WBC, hodnoty vyšší než $6,93 \times 10^9/l$ před operací byly nejlepšími hraničními hodnotami pro asociaci s IAC. Ostatní hodnoty s hraničními hodnotami, AUC, 95% CI, senzitivitou a specifitou jsou uvedeny v Tabulka 32.

Tabulka 32: Vyhodnocení diagnostické přesnosti (210)

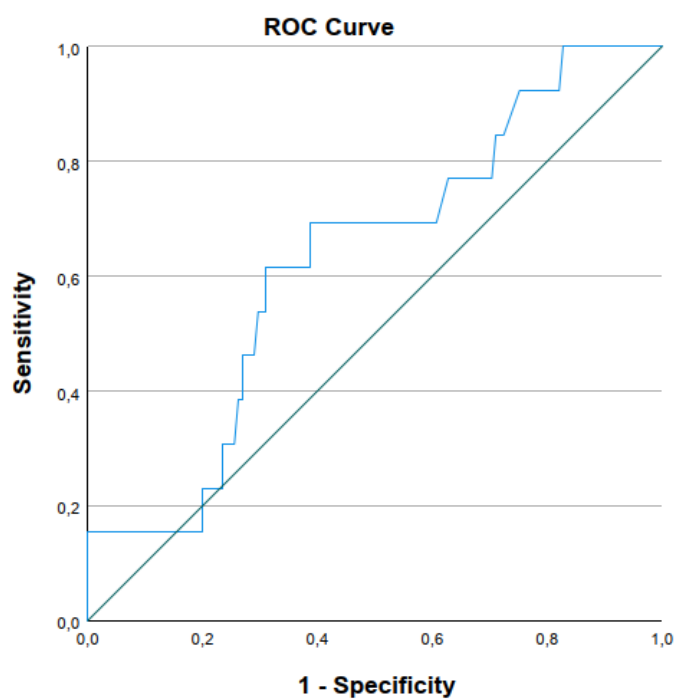
Čas	AUC	CI	Hraniční hodnota	Senzitivita	Specifita
ALBUMIN-IAC					
Před	0,628	0,478-0,777	43,0	69,20 %	61,40 %
Po	0,424	0,252-0,597	33,7	53,80 %	32,40 %
Kontrola	0,625	0,456–0,794	45,1	69,20 %	55,20 %
ALBUMIN-IAI					
Před	0,698	0,480-0,916	41,1	71,40 %	74,80 %
Po	0,586	0,349-0,824	33,7	71,40 %	44,40 %
Kontrola	0,685	0,459–0,910	45,1	85,70 %	55,00 %
CRP-IAC					
Před	0,540	0,367-0,713	1,4	69,20 %	45,50 %
Po	0,520	0,368-0,672	123,6	61,50 %	49,70 %
Kontrola	0,554	0,367–0,740	3,9	58,30 %	65,70 %
CRP-IAI					
Před	0,501	0,302-0,701	1,4	71,40 %	48,30 %
Po	0,492	0,270-0,714	139,1	57,10 %	61,60 %
Kontrola	0,559	0,319–0,799	3,9	66,70 %	65,10 %
ICIS-IAC					
Před	0,536	0,377–0,694	0,5	53,80 %	55,50 %
Po	0,523	0,385–0,661	1,5	46,20 %	53,80 %
Kontrola	0,538	0,364–0,711	0,5	46,20 %	57,30 %
ICIS-IAI					
Před	0,579	0,353–0,805	0,5	57,10 %	55,30 %
Po	0,605	0,432–0,778	1,5	57,10 %	54,30 %
Kontrola	0,613	0,377–0,850	0,5	57,10 %	57,70 %
NLR-IAC					
Před	0,527	0,385–0,669	2,34	53,80 %	54,10 %
Po	0,517	0,388–0,646	3,95	53,80 %	50,70 %
Kontrola	0,484	0,294–0,675	2,04	58,30 %	52,40 %
NLR-IAI					
Před	0,544	0,381–0,707	2,18	57,10 %	47,40 %
Po	0,572	0,372–0,772	3,95	57,10 %	50,70 %
Kontrola	0,531	0,309–0,754	2,21	66,70 %	64,40 %
Nižší-GNRI-IAI					
Před	0,520	0,268–0,771	121,2	57,10 %	51,30 %
Po	0,448	0,282–0,615	103,8	57,10 %	56,60 %
Kontrola	0,493	0,251–0,736	125,0	57,10 %	48,00 %
Nižší-GNRI-IAC					
Před	0,469	0,296–0,643	124,2	53,80 %	41,80 %
Po	0,369	0,226–0,511	110,6	53,80 %	33,60 %

Tabulka 32: Vyhodnocení diagnostické přesnosti (210) – pokračování

Čas	AUC	CI	Hraniční hodnota	Senzitivita	Specificita
Kontrola	0,463	0,293–0,633	126,6	61,50 %	38,40 %
Vyšší-GNRI-IAC					
Před	0,531	0,357–0,704	121,0	69,20 %	48,60 %
Po	0,631	0,489–0,774	110,5	53,80 %	66,40 %
Kontrola	0,568	0,399–0,736	126,2	58,30 %	59,40 %
Vyšší-GNRI-IAI					
Před	0,480	0,229–0,732	121,0	71,40 %	48,00 %
Po	0,552	0,385–0,718	102,9	71,40 %	42,80 %
Kontrola	0,507	0,264–0,749	124,7	57,10 %	52,00 %
OROSOMUKOID-IAC					
Před	0,476	0,304–0,648	0,70	53,80 %	42,10 %
Po	0,553	0,386–0,720	1,21	53,80 %	67,60 %
Kontrola	0,452	0,253–0,650	0,94	58,30 %	51,70 %
OROSOMUKOID-IAI					
Před	0,421	0,210–0,632	0,69	71,40 %	39,10 %
Po	0,485	0,239–0,730	1,17	57,10 %	59,60 %
Kontrola	0,536	0,272–0,799	0,94	71,40 %	52,00 %
PINI-IAC					
Před	0,590	0,414–0,765	0,1	69,20 %	60,00 %
Po	0,511	0,361–0,660	30,3	53,80 %	53,80 %
Kontrola	0,554	0,366–0,743	0,4	58,30 %	69,90 %
PINI-IAI					
Před	0,578	0,345–0,812	0,1	71,40 %	59,60 %
Po	0,514	0,261–0,767	34,7	57,10 %	64,90 %
Kontrola	0,574	0,324–0,824	0,4	66,70 %	69,10 %
PREALBUMIN-IAC					
Před	0,536	0,380–0,691	0,26	69,20 %	44,10 %
Po	0,523	0,369–0,677	0,14	53,80 %	54,50 %
Kontrola	0,558	0,413–0,702	0,26	61,50 %	49,00 %
PREALBUMIN-IAI					
Před	0,527	0,348–0,706	0,25	71,40 %	51,70 %
Po	0,576	0,382–0,770	0,14	57,10 %	54,30 %
Kontrola	0,673	0,470–0,877	0,25	71,40 %	61,10 %
WBC-IAC					
Před	0,659	0,523–0,794	6,93	69,20 %	60,30 %
Po	0,586	0,428–0,744	7,76	69,20 %	50,70 %
Kontrola	0,569	0,425–0,712	6,83	69,20 %	48,30 %
WBC-IAI					
Před	0,597	0,406–0,789	6,53	71,40 %	53,30 %
Po	0,594	0,364–0,824	8,59	71,40 %	66,40 %
Kontrola	0,469	0,276–0,662	6,83	57,10 %	47,70 %

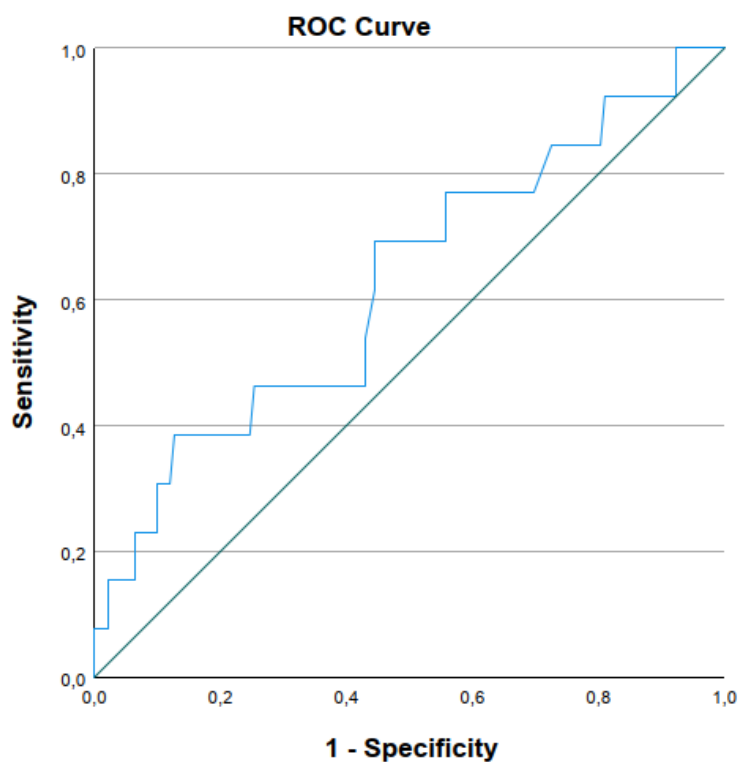
AUC – plocha pod křivkou; CI – 95% interval spolehlivosti; CRP – C-reaktivní protein; IAC – komplikace spjaté s implantátem; IAI – infekce spjaté s implantátem; ICIS – Intensive Care Infection Score; Kontrola – pooperační hodnota (šest až sedm týdnů po operaci); NLR – poměr neutrofilů k lymfocytům; GNRI – geriatrický nutriční rizikový index; PINI – prognostický zánětlivý a nutriční index; Po – pooperační hodnota (dva dny po operaci); Před – předoperační hodnota; WBC – leukocyty.

ROC analýza pro parametry, které dosáhly hodnoty AUC > 0,6, je prezentována na níže uvedených obrázcích.



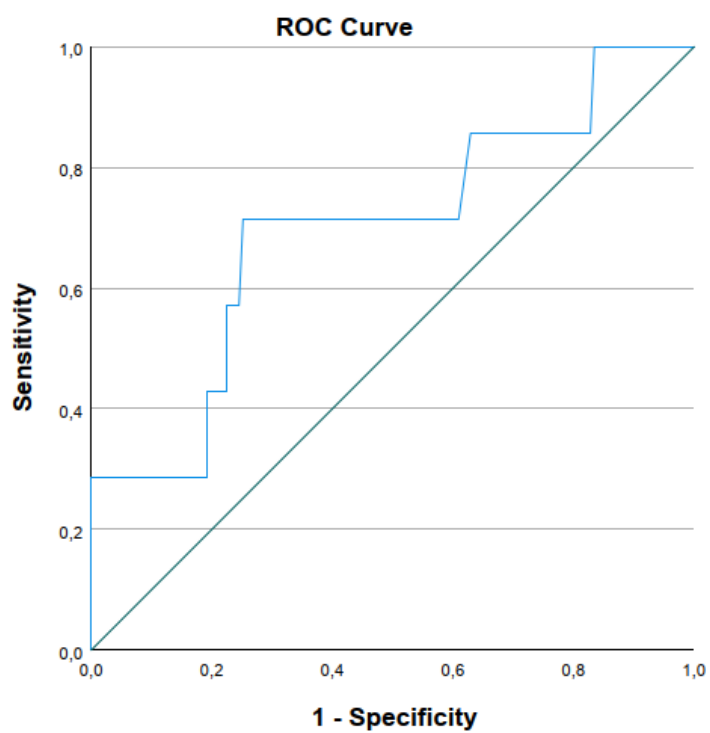
Obrázek 3: ROC Analýza pro vztah albumin-IAC, předoperační odběr

IAC – komplikace spjaté s implantátem; ROC – Receiver operating characteristic.



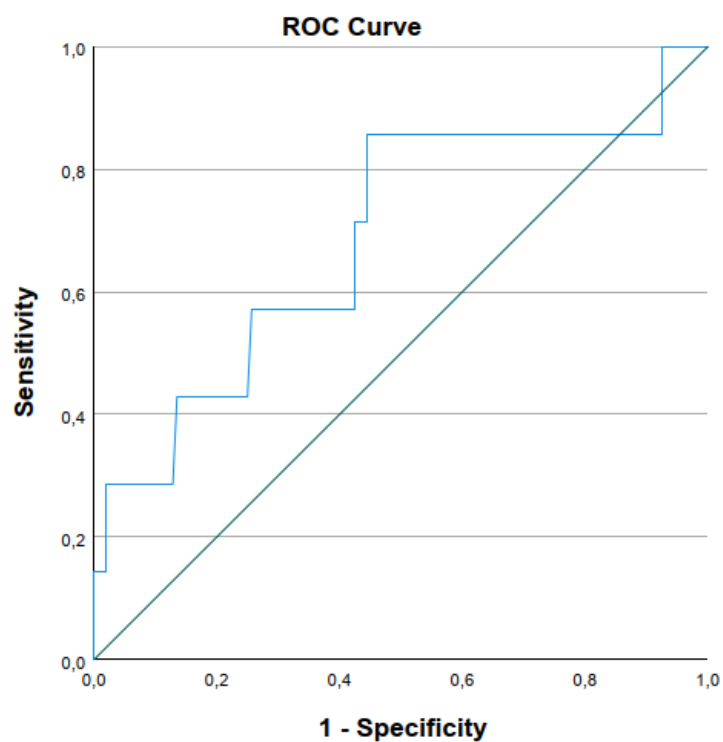
Obrázek 4: ROC analýza pro vztah albumin-IAC, ambulantní kontrola

IAC – komplikace spjaté s implantátem; ROC – Receiver operating characteristic.



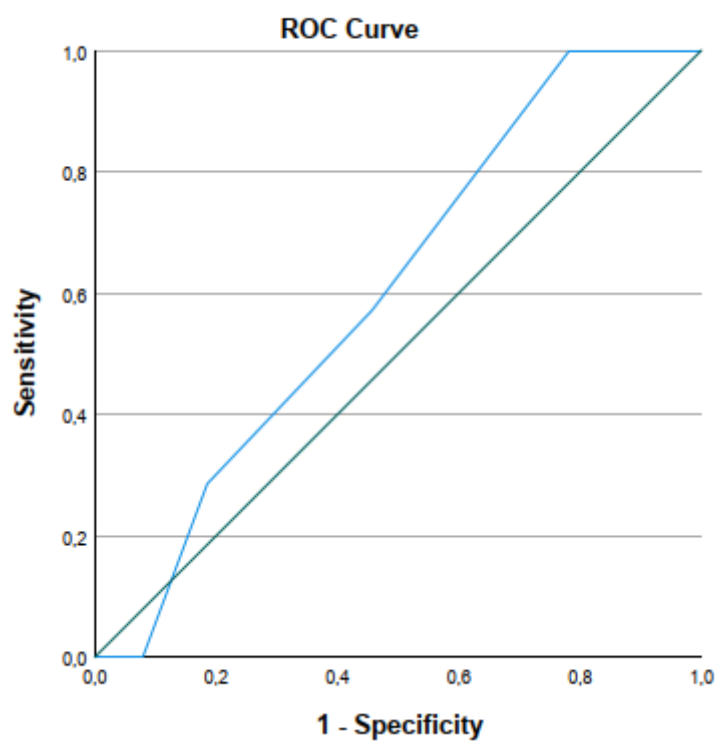
Obrázek 5: ROC analýza pro vztah albumin-IAI, předoperační odběr

IAI – infekce spjaté s implantátem; ROC – Receiver operating characteristic.



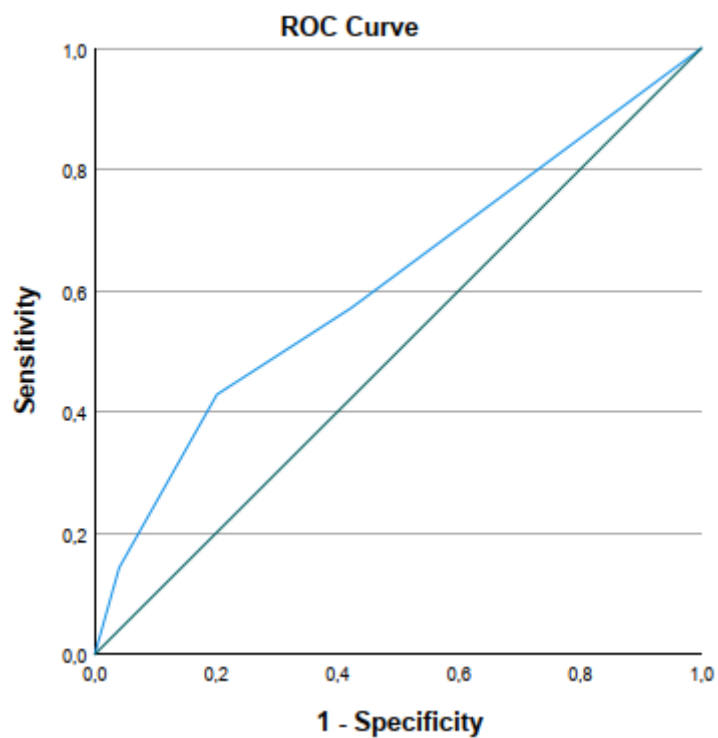
Obrázek 6: ROC analýza pro vztah albumin-IAI, ambulantní kontrola

IAI – infekce spjaté s implantátem; ROC – Receiver operating characteristic.



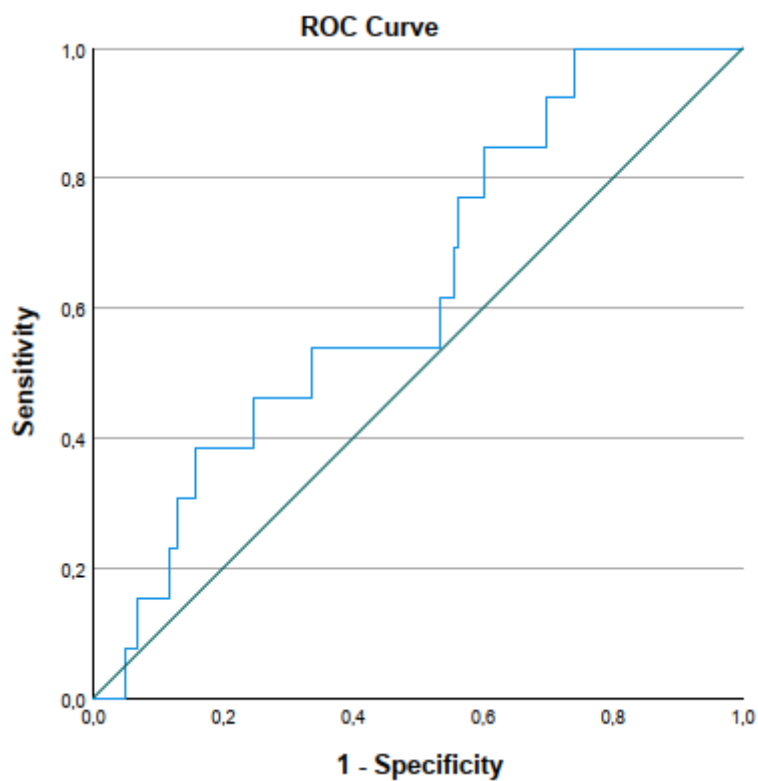
Obrázek 7: ROC analýza pro vztah ICIS-IAI, odběr dva dny po operaci

IAI – infekce spjaté s implantátem; ICIS – Intensive Care Infection Score; ROC – Receiver operating characteristic.



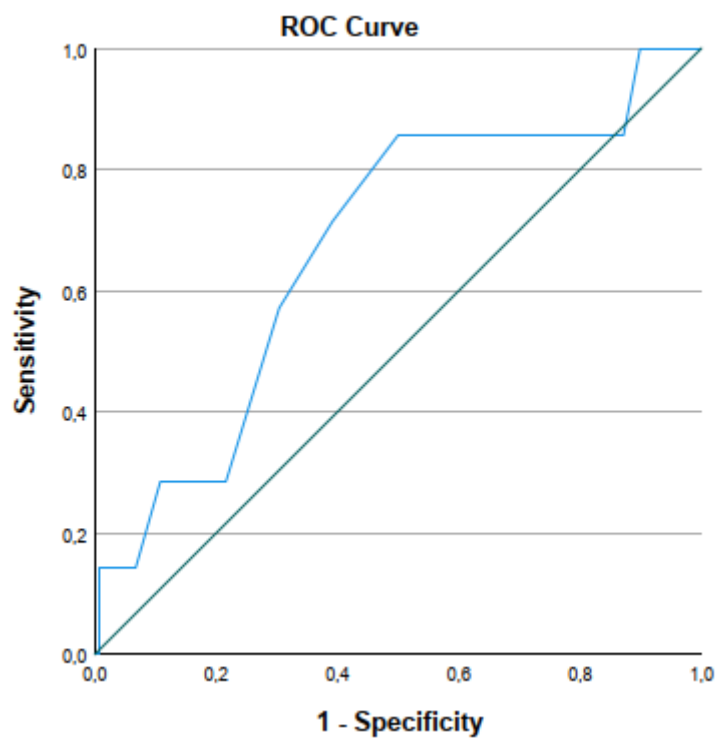
Obrázek 8: ROC analýza pro vztah ICIS-IAI, ambulantní kontrola

IAI – infekce spjaté s implantátem; ICIS – Intensive Care Infection Score; ROC – Receiver operating characteristic.



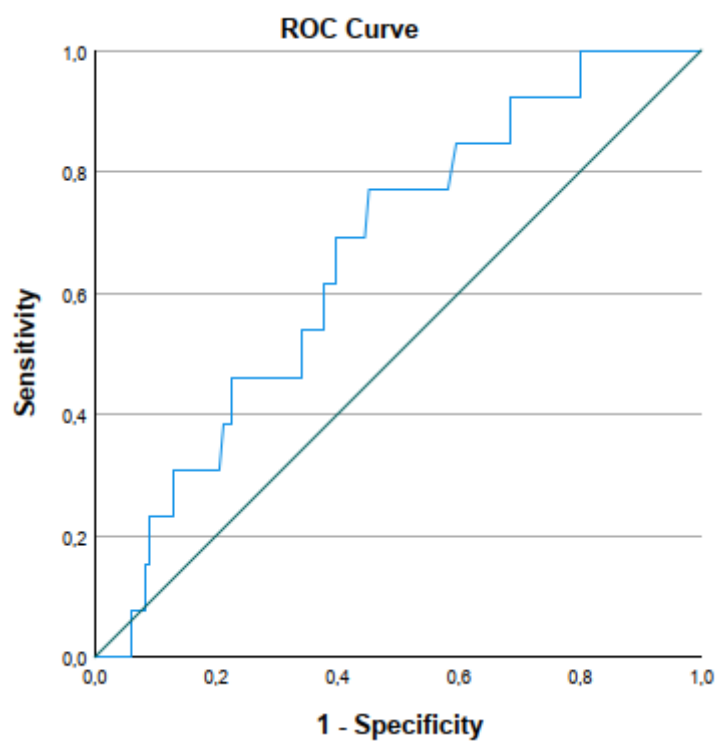
Obrázek 9: ROC analýza pro vztah GNRI-IAC, odběr dva dny po operaci

IAC – komplikace spjaté s implantátem; GNRI – nutriční rizikový index; ROC – Receiver operating characteristic.



Obrázek 10: ROC analýza pro vztah prealbumin-IAI, ambulantní kontrola

IAI – infekce spjaté s implantátem; ROC – Receiver operating characteristic.



Obrázek 11: ROC analýza pro vztah WBC-IAC, předoperační odběr

IAC – komplikace spjaté s implantátem; ROC – Receiver operating characteristic; WBC – počet leukocytů.

4.1.4. Diskuze

Souhrnné výsledky této části práce byly přijaty k publikaci do časopisu Plos One. (210)

Hlavním zjištěním této studie byl statisticky významný rozdíl v předoperačních hladinách albuminu mezi pacienty, u nichž se po operaci manifestovala IAC, a těmi, u nichž se IAC nemanifestovala. I přes absenci statisticky významného rozdílu mezi skupinou s IAC a bez IAC v ostatních sledovaných nutričních a zánětlivých parametrech odhalila ROC analýza hodnotné poznatky stran diagnostické a prognostické přesnosti. Albumin, WBC a GNRI měly lepší prognostickou přesnost pro IAC než CRP. Albumin a ICIS měly lepší prognostickou přesnost pro IAI než CRP. Diagnostickou přesnost lepší než CRP pro IAC, měl albumin a diagnostickou přesnost lepší než CRP pro IAI měly albumin, ICIS a prealbumin. V této studii byly rovněž poprvé analyzovány parametry ICIS a PINI pro prognózu a diagnostiku IAC nebo IAI u pacientů podstupujících primární THA nebo TKA. S ohledem na výsledky této studie lze poskytnout individuálnější stratifikaci rizika pooperační komplikace.

Do finální analýzy bylo zahrnuto 159 pacientů. Průměrný věk pacientů byl $66,75 \pm 9,30$ let, což odpovídalo epidemiologii primární OA. (72) Pouze u čtyř (2,52 %) pacientů nebyl při plánovaném vyšetření odebrán kontrolní vzorek pro část zánětlivých či nutričních parametrů a statistická analýza nutričních a zánětlivých parametrů byla provedena na základě nízké četnosti chybějících hodnot.

IAC se vyskytla u 12 (7,55 %) pacientů, pět (3,14 %) pacientů mělo superficiální infekci a jeden pacient s IKN podstoupil revizi. Všechny superficiální infekce se rychle zhojily bez následků pro pacienta. Mitigované infekce se vyskytly u dvou (1,26 %) pacientů a byli léčeni pomocí citlivých antibiotik bez negativního dopadu na endoprotézu. U tří (1,89 %) pacientů došlo k rozvoji tromboembolické nemoci a byli léčeni podle interního nemocničního standardu.

Studie Yombi et al. 2016 (191) se zabývala kinetikou NLR po TKA. Jejím cílem bylo porovnat kinetiku parametrů CRP a NLR. Z této studie byli vyloučeni pacienti se zánětlivým onemocněním a pacienti, u kterých se rozvinula IKN. V této studii bohužel nebyla hodnocena diagnostická přesnost za pomoci ROC analýzy čili nelze její závěry porovnat s výsledky prezentované studie. Ve studii Zhao et al. 2020 (211) byli pacienti rozděleni do dvou skupin: první skupinu tvořili pacienti s časnou IKN (26 pacientů), zatímco druhou skupinu tvořili pacienti bez IKN. Za časnou IKN byla v této studii považována taková, která se vyvinula do čtyř týdnů po operaci. Odběr vzorků pro vyšetření parametrů byl proveden pouze v případech, kdy byla pozorována jakákoli abnormalita související s endoprotetickou operací. AUC pro ROC křivku pro NLR byla 0,93 a při hraniční hodnotě 2,77 byla senzitivita 84,6 % a specifita 89,7 %. Tyto údaje byly v kontrastu s NLR naměřenými v prezentované studii: NLR dva dny po operaci – AUC:

0,572 (95% CI: 0,372–0,772), hraniční hodnota 3,95, senzitivita 57,10 % a specifická 50,70 %; ambulantní kontrola (6–7 týdnů po operaci) – AUC: 0,531 (95% CI: 0,309–0,754), hraniční hodnota 2,21, senzitivita 66,70 % a specifická 64,40 %. Tento rozdíl lze vysvětlit tím, že v prezentované studii byl NLR analyzován u všech pacientů. Dalším důvodem může být také fakt, že v této studii nebyla hodnocena asociace pouze s IKN, ale také s IAI (zahrnující SSI).

Ve studii Blevins et al. 2018 (167) byla hodnocena podvýživa jako rizikový faktor pro rozvoj IKN. Hodnota AUC pro ROC křivku dosáhla 0,610, přičemž hraniční hodnota albuminu byla 35 g/l, senzitivita 11,6 % a specifická 98,6 %. Podobného výsledku dosáhli autoři meta-analýzy Yuwen et al. 2017 (212), kteří zjistili 2,5násobné zvýšení rizika SSI při hladině albuminu < 35 g/l. Autoři však statisticky nehodnotili hraniční hodnotu albuminu pomocí ROC analýzy, takže jejich výsledky nelze srovnávat s výsledky prezentované studie. V prezentované studii dosáhl předoperační albumin hodnoty AUC 0,628 (95% CI: 0,478–0,77) pro IAC, hraniční hodnota 43,0 g/l, senzitivita 69,20 % a specifická 61,40 % a hodnoty AUC 0,698 (95% CI: 0,480–0,916) pro IAI, senzitivita 71,40 % a specifická 74,80 %. Kromě těchto výsledků byl rozdíl mezi předoperačními hodnotami albuminu mezi skupinou s IAC a skupinou bez IAC statisticky významný ($p = 0,042$). Tento výsledek je v souladu se studií Jiang et al. 2023 (213), která potvrdila, že nižší předoperační hladina albuminu byla nezávislým rizikovým faktorem pro akutní infekce pro primární totální endoprotézu kloubu ($p = 0,015$). Toto riziko se zvyšovalo s klesající předoperační hladinou albuminu. Zjištění v prezentované studii a poznatky z citovaných studií podporují potřebu nutričního skríningu a managementu před elektivní primární totální endoprotézou kloubu.

Do retrospektivní studie Fang et al. 2022 (214) bylo zahrnuto 191 087 pacientů podstupujících TKA nebo THA. Cílem této studie bylo zjistit, zda nižší hodnoty GNRI souvisely s pooperačními komplikacemi (do 30 dnů po operaci). Bylo zjištěno, že GNRI lépe odhaluje malnutrici než albumin. OR pro vznik SSI u pacientů s GNRI v rozmezí 92–98 byl 1,116, zatímco u GNRI < 92 byl OR 1,855. Nebyla zde však provedena ROC analýza čili nebylo možné tyto výsledky porovnat. V prezentované studii se vyšší hodnoty GNRI ukázaly jako parametr s lepší prognostickou přesností, což mohlo indikovat problém s hyperalimentací.

ICIS mělo lepší výsledky týkající se prognostické přesnosti pro IAI než referenční standard reprezentovaný CRP. Žádná jiná studie nezkoumala možnost použití ICIS u této populace pacientů (TKA nebo THA). V prezentované studii byla AUC pro ICIS dva dny po operaci 0,605 (95% CI: 0,432–0,778), senzitivita 57,10 % a specifická 54,30 %, zatímco při ambulantní kontrole (6–7 týdnů po operaci) byla AUC 0,613 (95% CI: 0,377–0,850), senzitivita 57,10 % a specifická 57,70 %. Je třeba poznamenat,

že hraniční hodnota byla 0,5 (jeden den před operací a při ambulantní kontrole) nebo 1,5 (dva dny po operaci), přestože je ICIS charakterizováno celými čísly.

Riziko IAC po TKA nebo THA mohly ovlivnit i další faktory, jak naznačuje studie Basile et al. 2021. (215) Mezi rizikové faktory IAC je třeba zařadit, kromě malnutrice, kterou jsme do naší studie zahrnuli jako GNRI nebo charakterizovali pomocí albuminu a prealbuminu, také intraoperační faktory, jako jsou faktory specifické pro pacienta (například obezita, systémové infekce) a faktory specifické pro operaci (například nadměrná délka operace, významná krevní ztráta, dodržování aseptických technik a pooperační péče). Z tohoto důvodu jsme také porovnali základní charakteristiky skupiny s manifestací IAC se skupinou bez manifestace IAC. Dodržování aseptických technik a pooperační péče nebylo identifikováno jako problematická oblast ve sledovaném zdravotnickém zařízení, jelikož tato část byla řešena pomocí aktuálního interního předoperačního, perioperačního a pooperačního standardu.

CRP se rutinně používá k diagnostice bakteriálních infekcí, včetně SSI nebo IKN v ortopedii, ale jeho schopnost diagnostikovat časnou SSI nebo IKN, zejména v pooperačním období, je značně omezená. Rovněž z důvodu farmakokinetických vlastností je omezená i jeho prognostická schopnost pro IAC. Je potřeba dalších zánětlivých a nutričních parametrů s mnohem rychlejší normalizací hladin a lepšími vlastnostmi diagnostické přesnosti. Prezentovaná studie prokázala, že místo CRP lze použít jiný parametr – albumin, vyznačující se lepší AUC pro ROC křivku, senzitivitou a specificitou. Navíc byl pro albumin prokázán statisticky významný rozdíl mezi analyzovanými skupinami pacientů s ohledem na jejich manifestaci IAC.

Silné stránky

Silnou stránkou této studie byl její konsekutivní sběr, vhodná definice referenčního standardu a definice indexových testů v případě diagnostické přesnosti. Pro prognostické vlastnosti hodnocených zánětlivých a nutričních parametrů byly zvoleny vhodné metody statistické analýzy, včetně testování vlivu dalších faktorů na výsledek finální analýzy.

Limitace

Limitací práce byla malá velikost cílového vzorku, která vedla k nízkým počtům IAC a IAI, což mohlo omezit možnost získat statisticky významné výsledky pro hodnocené zánětlivé a nutriční parametry s dostatečnou silou statistického testu. Nevýhodou prezentované studie bylo také krátké sledování pacientů, které umožnilo zaznamenat pouze malou část IAC. Výsledky se proto týkají pouze časných IAC, nikoli dlouhodobých IAC. Dalším nepředvídatelným omezením byla pandemie covid-19, která významně prodloužila období studie a zkomplikovala nábor pacientů. Vzhledem k nárůstu počtu

pacientů čekajících na operaci mohli být upřednostněni pacienti s horším stavem OA, což mohlo ovlivnit zánětlivé a nutriční parametry a do jisté míry i výsledky prezentované studie. Z tohoto důvodu byly analyzovány obě populace z hlediska jejich rozvoje IAC a nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl – nejednalo se tedy o manifestovanou limitaci. Výrazné zvýšení počtu odběrů zánětlivých a nutričních parametrů během hospitalizaci by mohlo vést ke zlepšení výsledků prezentované studie a poskytnout dostatečné podklady pro analýzu farmakokinetických vlastností zkoumaných zánětlivých a nutričních parametrů. Pacienti byli hospitalizováni v průměru $11 \pm 4,5$ dne, ale ke stanovení nebo výpočtu hladin zánětlivých a nutričních parametrů byl proveden pouze jeden odběr po operaci v době hospitalizace. Bohužel vzhledem k některým nepřekonatelným faktorům, jako byl nedostatek finančních prostředků na vícenásobné odběry a abnormální vytíženost zdravotnického personálu (tj. jednalo by se o práci navíc, protože odběry vzorků pooperačně nejsou rutinně prováděny ve stanovených intervalech), nebylo možné tuto limitaci mitigovat.

4.1.5. Závěr

V prezentované studii byla prokázána prognostická hodnota albuminu, GNRI, WBC a nového parametru ICIS při hodnocení rizika IAC a IAI. Pro albumin byl pozorován statisticky významný rozdíl v předoperačních hladinách mezi pacienty s IAC a pacienty bez IAC, což naznačuje, že pacienti s nízkými předoperačními hladinami albuminu by mohli mít prospěch z vhodné nutriční podpory. Výsledky prezentované studie dále zdůrazňují zásadní roli komplexního zánětlivého a nutričního hodnocení při řízení a prognostice IAC a IAI, což může mít významné důsledky pro hodnocení individuálního rizika pacientů podstupujících TKA nebo THA. Navíc při zohlednění výsledků pro CRP lze tvrdit, že konvenčně užívaný a doporučovaný parametr poskytuje horší výsledky týkající se prognostické a diagnostické přesnosti než většina testovaných parametrů. Zařazení dalších zánětlivých a nutričních parametrů mezi standardní perioperační a pooperační vyšetření by mohlo přinést individualizaci předoperační a pooperační péče a umožnit pečlivější sledování pacientů s vyšším rizikem IAC. O využití zánětlivých a nutričních parametrů je tedy nutné uvažovat i v případě celkové délky antibiotické profylaxe. K doložení těchto pozorování, zejména jejich klinického významu, je třeba provést další studie s důrazem na větší vzorek pacientů.

4.2. Zánětlivé parametry a jejich role u pooperačních infekcí po totální endoprotéze kolene nebo kyčle

4.2.1. Cíle práce

Cílem systematického přehledu literatury bylo posoudit reakci zánětlivých parametrů na trauma po proběhlé TKA nebo THA a zhodnotit využitelnost těchto parametrů jako prognostických faktorů pro IAI. Analýzou předoperačních a pooperačních hodnot zánětlivých parametrů by zdravotníci mohli mít k dispozici další nástroj pro identifikaci pacientů s vyšším rizikem IAI, a umožnit tak individualizaci předoperačních a pooperačních opatření.

4.2.2. Metodika

Design studie

Systematický přehled literatury byl registrován v databázi PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) pod registračním číslem CRD42020147925. Protokol systematického přehledu literatury popisující hlavní části metodiky byl publikován v časopise BMJ Open. Systematický přehled literatury byl připraven v souladu s mezinárodními doporučenými PRISMA (*angl. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). (216)

Vstupní kritéria

Definice výzkumné otázky, stejně jako specifikování vstupních kritérií vhodných studií, které mohly být zahrnuty do systematického přehledu literatury, byla provedena na základě PICO(S) rámce – *Populace; intervence; komparátor; zdravotní výsledek, design studií*. (217)

Populace:

Studie s dospělými pacienty všech věkových kategorií, kteří podstoupili primární TKA nebo THA. Minimální doba sledování po operaci musela být 30 dnů. Studie popisující pacienty s klinickými příznaky infekce, nádorovým onemocněním nebo zánětlivým onemocněním (například revmatoidní artritida, Crohnova choroba, přítomnost viru lidské imunodeficiency) byly vyloučeny.

Intervence:

Zánětlivé parametry (IL-6, CRP, WBC, ESR, NLR a PCT).

Komparátor:

Jednotlivé zánětlivé parametry mezi sebou.

Zdravotní výsledek:

Zdravotním výsledkem musely být zánětlivé parametry, které bylo možné použít jako významné prognostické faktory pro vznik IAI. U IAI se předpokládalo, že se objeví do 30 dnů po operaci (nebo do jednoho roku po operaci u pacientů, u kterých byl během operace zaveden implantát), a muselo se jednat o kategorii na základě klasifikace dle Mangram et al. 1999 (140):

- Superficiální infekce.
- Hluboká infekce.
- Infekce orgánu či tělesného prostoru.

IKN jako podkategorie SSI byla definována podle původních diagnostických kritérií navržených pracovní skupinou MSIS (*angl. Musculoskeletal Infection Society*) v roce 2011 (218), IDSA (*angl. Infection Diseases Society of America*) v roce 2013 (219), ICM v roce 2013 (220) a nakonec podle nové navržené definice z roku 2018 s využitím skórovacího systému založeného na evidenci a adjustovaného dle váhy jednotlivých parametrů. (141,142)

Typy studií:

Studie s designem průřezových, kohortových, případů-kontroly či randomizovaných klinických studií byly zahrnuty. Studie byly omezeny na anglický jazyk a dostupnost fulltextu. Studie popisující případové studie byly vyloučeny.

Způsob vyhledávání

Elektronické bibliografické databáze PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (databáze Cochrane) a Web of Science byly použity pro vyhledávání vhodných studií v období od vzniku dané databáze nebo od roku 1902 do ledna 2020. Vyhledávací strategie zahrnovala kombinaci klíčových slov (*angl. keywords*) a MeSH termíny (*angl. Medical subject headings*) související s tématy jako: zánětlivé parametry, rizikové faktory, IAI nebo IKN, TKA nebo THA. Vyhledávací strategie z databáze PubMed (MEDLINE) byla poté adaptována pro další databáze. Strategie vyhledávání byla součástí protokolu systematického přehledu literatury. (221)

Kromě elektronických bibliografických databází bylo využito principu „cross-referencingu“ zahrnutých studií. Dále bylo využito ručního vyhledávání za účelem získání například disertačních prací, probíhajících studií, interních zpráv, aby nebyly opomenuty žádné relevantní studie.

Sběr dat

Všechny vyhledané záznamy o studiích dle vyhledávací strategie byly sloučeny, aby mohly být odstraněny duplicitní záznamy. Názvy, abstrakty a plné texty byly nezávisle hodnoceny v programu

EndNote dvěma řešiteli systematického přehledu literatury. V případě neshody dvou řešitelů byla studie znovu posouzena a pokud neshoda přetrvávala, tak byl přizván třetí řešitel, který provedl konečné rozhodnutí. Plné texty studií byly znovu hodnoceny stejnými řešiteli a důvody pro vyloučení záznamů byly zaznamenány dle mezinárodních doporučení PRISMA. (216)

K získání dat ze zařazených studií splňujících vstupní kritéria byl použit standardizovaný formulář. Extrahované informace zahrnovaly:

- Charakteristiky studie (design studie, prostředí, rok publikování).
- Charakteristiky pacientů (průměrný věk, pohlaví).
- Podrobnosti o intervenci (zánětlivé parametry se všemi charakteristikami).
- Metodologii studie.
- Výsledky studie (IAI, rizikové/prognostické faktory).

Chybějící údaje byly vyžádány od autorů studie. Dva nezávislí řešitelé systematického přehledu literatury vypracovaly dvě tabulky v programu MS Excel, které zahrnovaly všechny charakteristiky zahrnutých studií. Poté byly tabulky zkompileovány do jedné a v případě odlišností byl rozpor řešen s třetím nezávislým řešitelem.

Analýza dat

Hodnocení rizika zkreslení provedli dva řešitelé s použitím metody QUADAS-2. (222) K posouzení, zda zahrnuté studie obsahovaly všechny nezbytné informace, které by měl tento typ studií obsahovat, bylo použito doporučení STARD 2015. (223) K získání dat stran hodnocení rizika byl použit program Cochrane Review Manager (RevMan, verze 2.4.1; The Cochrane Collaboration, 2020).

Dále byla provedena narativní syntéza důkazů ze zahrnutých studií strukturovaná podle typu intervence, charakteristik cílové populace a výsledků. Narativní syntéza důkazů byla provedena z důvodu nedostatečné homogenity dat v zahrnutých studiích, na základě kterých nebylo možné kvantifikovat standardizovaný účinek jednotlivých zánětlivých parametrů formou meta-analýzy. Syntézu důkazů provedl jeden řešitel a tři další řešitelé byly k dispozici pro kontrolu syntézy a řešení případných rozporů formou konsenzu.

4.2.3. Výsledky

Výběr studií a jejich charakteristiky

Na základě vyhledávací strategie bylo identifikováno celkem 4 068 studií a posouzením názvu a abstraktu bylo získáno 52 studií, jejichž plný text byl dále analyzován. Do narativní syntézy bylo vybráno 12 studií s ohledem na závěry analýzy plného textu studií. (176,177,198,202,224–231)

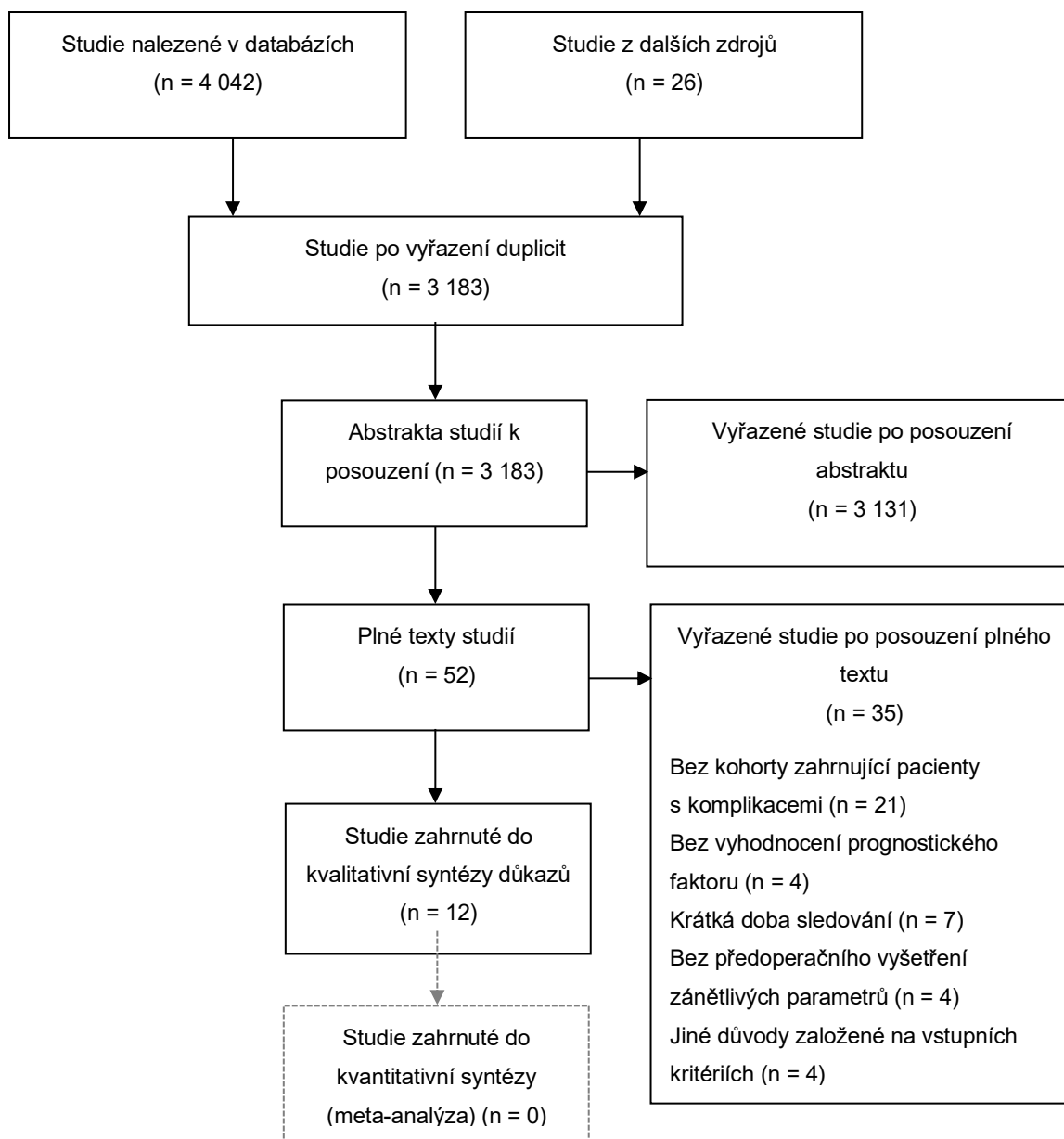
Podrobnosti týkající se selekčního procesu vhodných studií jsou uvedeny na Obrázek 12. Základní charakteristiky zahrnutých studií jsou uvedeny v Tabulka 33.

Zánětlivé parametry

Z vytipovaných zánětlivých parametrů nebyly nalezeny žádné studie pro NLR, které by odpovídaly požadavkům na odhad prognostické hodnoty a splnily vstupní kritéria pro zahrnutí do systematického přehledu literatury. WBC i PCT byly samostatně analyzovány pouze ve dvou ze zahrnutých studií. (225,228) Obecné informace o zánětlivých parametrech na základě zahrnutých studií jsou k dispozici v Tabulka 34.

C-reaktivní protein

V jedné ze zahrnutých studií bylo zjištěno, že CRP je v předpovědi pozdních chronických a časných pooperačních IAI přesnější než rentgenové vyšetření. (227) Nicméně, konkrétní hraniční hodnoty CRP pro prognózu nebyly stanoveny. Naopak studie (176,177) naznačily, že zvýšená předoperační hladina CRP nad 5 mg/l může být spolehlivým prognostickým faktorem pro IAI a sepse vyžadující revizní operaci. V případě poklesu CRP pod 6 mg/l pátý pooperační den lze hovořit o nekomplikovaném průběhu operace s nízkým rizikem pooperační IAI. (202) Navzdory potenciálním výhodám CRP k odhadu IAI některé studie ukázaly, že CRP nemusel být spolehlivým parametrem. (198,225)



Obrázek 12: Diagram znázorňující strategii vyhledávání se zohlednění vstupních kritérií (232)

Interleukin-6

IL-6 má na základě zahrnutých studií podobnou kinetiku jako CRP, přičemž u pacientů s pozdní IAI jsou jeho hladiny téměř 7krát vyšší než u pacientů bez IAI. Autoři studie ovšem výsledky komentovali tak, že se nejednalo o spolehlivý prognostický faktor IAI. (227) V jiné studii měli pacienti s IAI signifikantně vyšší hladiny IL-6 během prvních dvou pooperačních dnů, s 5,7násobným zvýšením oproti kontrolám. Spolehlivě ale fungoval pouze interleukin-1ra a interleukin-8, nikoli IL-6. (198) V případě další studie byl porovnáván IL-6 a MCP-1. Kombinace zvýšené hladiny IL-6 po šesti hodinách po operaci a sníženého MCP-1 po 48 hodinách po operaci byla spojena s rizikem IAI. (230)

Tabulka 33: Základní charakteristiky zahrnutých studií (232)

Studie	Design studie	Počet pacientů	Typ osteoartrózy	Vylučovací kritéria	TKA nebo THA	Zánětlivé parametry	Předoperační odběr zánětlivých parametrů	Pooperační odběr zánětlivých parametrů	Antibiotická profylaxe	Doba sledování
Carlsson et al. 1978	ND*	93	Osteoartróza bez klasifikace	Revmatoidní artritida, pánevní spondylitida, jiné onemocnění, které by mohlo zapříčinit zvýšení ESR	THA	ESR	Ano (ND)	Ano (ND)	ND	49 měsíců
Falzarano et al. 2017	Retrospektivní kohortová studie	1 248	Osteoartróza bez klasifikace	Předčasné ukončení ve fázi sledování (follow-up)	THA	CRP, ESR, PCT	Ano, jednu hodinu před operací	Ano, 15 dnů, jeden, tři, šest, 12, 24 a 36 měsíců	Ano	36 měsíců
Forster et al. 1982	Retrospektivní kohortová studie	89	Osteoartróza bez klasifikace	Jiná forma artritidy	TKA	ESR	Ano (ND)	Ano, 48 hodin, 6 týdnů, 3 měsíce, 6 měsíců, 1 rok a 2 roky	ND	24 měsíců
Mulier et al. 1973	Průřezová studie	162	ND	ND	THA	ESR, WBC	Ano (ND)	Ano, dvakrát za týden během pooperační hospitalizace v průměrné délce 30 dnů, a poté každý měsíc	Ano	20 měsíců
Mumingjang et al. 2014	Průřezová studie	31	Primární osteoartróza, osteoartróza způsobená traumatem a osteochondrální defekty	Osteoartritida, jiné komplikace než pooperační infekce TKA, historie infekce TKA v anamnéze	TKA	IL-6, CRP, ESR	Ano (ND)	Ano, první a sedmý den a poté první, třetí a šestý měsíc (u pacientů s infekcí odběr v době detekce infekce)	Ano	6 měsíců

Tabulka 33: Základní charakteristiky zahrnutých studií (232) – pokračování

Studie	Design studie	Počet pacientů	Typ osteoartrózy	Vylučovací kritéria	TKA nebo THA	Zánětlivé parametry	Předoperační odběr zánětlivých parametrů	Pooperační odběr zánětlivých parametrů	Antibiotická profylaxe	Doba sledování
Okafor et al. 1998	Průřezová studie	66	Osteoartróza bez klasifikace	Předoperační sepse, nádorové onemocnění, revmatoidní artritida, jiné onemocnění pojivové tkáně či imunosupresivní léčba	THA	ESR, CRP	Ano, při příjmu k operaci	Ano, druhý, sedmý a 21. den	Ano	12 týdnů
Sanzén et al. 1997	Retrospektivní kohortová studie	23	Osteoartróza bez klasifikace	Revmatoidní artritida	THA	ESR, CRP	Ano (ND)	Ano, šestý, 12. a další volitelný odběr dle rozhodnutí pacienta	ND	7 týdnů
Sastre et al. 2005	Průřezová studie	143	Primární osteoartróza	ND	THA, TKA	CRP	Ano, jeden den před operací	Ano, druhý, pátý a 15. den	Ano	2 roky
Shah et al. 2009	Prospektivní studie případů a kontrol	49	Osteoartróza bez klasifikace	Jiné zánětlivé onemocnění kloubu (například systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida), recentní antibiotická léčba nebo probíhající infekce, Pagetova choroba, revizní operace TKA nebo THA, vaskulární onemocnění, nádorové onemocnění	THA, TKA	IL-6	Ano, dva týdny před operací	Ano, šest hodin, 48 hodin a šest týdnů po operaci	ND	6 týdnů

Tabulka 33: Základní charakteristiky zahrnutých studií (232) – pokračování

Studie	Design studie	Počet pacientů	Typ osteoartrózy	Vylučovací kritéria	TKA nebo THA	Zánětlivé parametry	Předoperační odběr zánětlivých parametrů	Pooperační odběr zánětlivých parametrů	Antibiotická profylaxe	Doba sledování
Windisch et al. 2017	Retrospektivní kohortová studie	1 068	Primární osteoartróza	Jiné zánětlivé onemocnění kloubu (například systémový lupus erythematodes, revmatoidní artritida), virus lidské imunodeficiency, infekční onemocnění, jiná chirurgická operace v době tří měsíce před TKA	TKA	CRP	Ano (ND)	Ano, každý den až do 10. pooperačního dne	Ano	1 měsíc
Wroblewski et al. 1974	ND*	100	Primární nebo sekundární osteoartróza	Revmatoidní artritida, klinicky nebo radiologicky potvrzená sepse, předchozí operace, jiné onemocnění, které by mohlo zapříčinit zvýšení ESR	THA	ESR	Ano (ND)	Ano (ND)	ND	4–7 let

Tabulka 33: Základní charakteristiky zahrnutých studií (232) – pokračování

Studie	Design studie	Počet pacientů	Typ osteoartrózy	Vylučovací kritéria	TKA nebo THA	Zánětlivé parametry	Předoperační odběr zánětlivých parametrů	Pooperační odběr zánětlivých parametrů	Antibiotická profylaxe	Doba sledování
Zarghooni et al. 2019	Prospektivní studie případů a kontrol	41 (102)	ND	ND	TKA	CRP, IL-6	Ano – kontrola: sedm až jeden den před operací; případ: pět až jeden den před operací	Ano – kontrola: 0–22 dnů; případ: 0–197 den	Ano	jeden rok po propuštění z hospitalizace

CD – Crohnova choroba; CRP – C-reaktivní protein; ESR – rychlost sedimentace erytrocytů; HIV – virus lidské imunodeficiency; IL-6 – interleukin-6; ND – nebylo definováno; PCT – procalcitonin; RA – revmatoidní artritida; SLE – systémový lupus erythematosus; THA – totální endoprotéza kyčle; TKA – totální endoprotéza kolene; WBC – leukocyty.

*Nebylo definováno v předmětné studii v části metodiky.

Tabulka 34: Základní informace týkající se zánětlivých parametrů (232)

Zánětlivý parametr	Počet studií	Počet pacientů	Pohlaví	THA	TKA	Věk (roky)	Doba sledování (měsíce)	Vzestup od předoperační hodnoty	Pokles od pooperační hodnoty*
C-reaktivní protein	7	2 618	1 149 mužů 1 408 žen 61 nespecifikováno	1 405	1 213	69,9 (SD 2,93)	16,2 (SD 13,68)	0–2 dny	4–10 dnů
Interleukin-6	2	121	25 mužů 53 žen 43 nespecifikováno	17	104	63,2 (SD 5,58)	6,5 (SD 5,27)	0–6 hodin	až 48 hodin
Rychlost sedimentace erytrocytů	8	1 812	790 mužů 830 žen 192 nespecifikováno	1 692	120	66,9 (SD 5,86)	23,6 (SD 19,19)	0–1 dny	3–12 měsíců

SD – směrodatná odchylka; THA – totální endoprotéza kyčle; TKA – totální endoprotéza kolene.
 *v případě pooperačního průběhu bez infekce spjaté s implantátem.

Rychlost sedimentace erytrocytů

ESR by mohl být spolehlivějším parametrem než CRP v případě chronické IAI nízké závažnosti, jelikož tito pacienti vykazovali zvýšené ESR při normálních hladinách CRP. (202) Stejně tak je nutné uvažovat o IAI v případě, že ESR hodnoty jsou vyšší než 40 mm/hodinu v době tří měsíců od operace, a to i při absenci symptomů nebo radiografických známek infekce. Na druhou stranu ve studii Mulier et al. 1973 (228) autoři pozorovali, že v případě THA byly tyto operace spojeny s dlouhodobě zvýšeným ESR až po dobu čtyř měsíců. V případě nekomplikované operace klesla hodnota ESR během šesti měsíců na 20 mm/hodinu a vyšší hodnota po operaci neznamenal IAI, a to zejména v případech, pokud pacienti vykazovali vysokou předoperační hodnotu ESR. (231) V další starší studii se hodnota ESR po operaci v případě sepse pohybovala od 30 mm/hodinu do 140 mm/hodinu a autoři zaznamenali, že předoperační vysoká hladina ESR nepředpovídala vznik IAI. V poměrně robustní retrospektivní kohortové studii bylo zaznamenáno, že ESR může být lepším prognostickým parametrem než CRP nebo PCT, a to zejména u IAI nízké závažnosti. (225) Významný rozdíl v hladinách ESR mezi normální a infikovanou skupinou od druhého pooperačního dne (71 vs 91,6 mm/hodinu) do 21. pooperačního dne (36,5 vs 71,2 mm/hodina) byl pozorováno v další zahrnuté studii Okafor a MacKellan 1998. (176) V posledním zahrnuté studii Mumingjiang et al. 2014 (227) autoři pozorovali významný rozdíl (10,6 vs 42,6 mm/hodina) při porovnání s hodnotami ESR ve skupině bez IAI s hodnotami ve skupině s IAI po šesti měsících od operace.

Riziko zkreslení

Hodnocení rizika zkreslení za použití výše uvedeného nástroje je uvedeno na Obrázek 13. (222) Zastoupení jednotlivých informací v zahrnutých studiích naznačuje, že pouze některé studie byly provedeny v souladu s pokyny STARD 2015. (223) Hodnocení jednotlivých zahrnutých studií je uvedeno na Tabulka 35.

	Riziko zkreslení				Obavy týkající se použitelnosti		
	Výběr pacientů	Hodnocení test	Referenční standard	Průběh studie a načasování	Výběr pacientů	Hodnocení test	Referenční standard
Carlsson 1978	+	-	?	?	+	+	-
Falzarano 2017	+	-	+	-	-	+	+
Forster 1982	-	-	?	-	+	+	+
Mulier 1973	?	-	?	?	?	+	-
Mumingjiang 2014	?	?	?	?	-	-	?
Okafor 1998	+	-	+	+	+	+	+
Sanzén 1997	+	-	+	+	+	+	+
Sastre 2005	+	-	?	?	-	+	?
Shah 2009	+	-	+	?	+	+	-
Windisch 2017	+	+	?	?	+	+	-
Wroblewski 1974	?	-	?	?	+	?	-
Zarghooni 2019	+	-	+	-	-	+	+

-	Vysoké	?	Nejasné	+	Nízké
---	--------	---	---------	---	-------

Obrázek 13: Shrnutí rizik zkreslení a obav týkající se použitelnosti za pomoci QUADAS-2

QUADAS-2 – Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

Tabulka 35: STARD 2015 checklist (232)

Studie	Carlsson et al. 1978	Falzarano et al. 2017	Forster et al. 1982	Mulier et al. 1973	Mumingjiang et al. 2014	Okafor et al. 1998	Sanzén et al. 1997	Sastre et al. 2005	Shah et al. 2009	Windisch et al. 2017	Wroblewski et al. 1974	Zarghooni et al. 2019
Název nebo abstrakt	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1	0/1
Abstrakt	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Úvod	2/2	2/2	2/2	1/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Metodika	6/17	6/17	8/17	1/17	8/17	8/17	8/17	4/17	9/17	9/17	3/17	8/17
Výsledky	0/8	3/8	0/8	0/8	1/8	1/8	1/8	4/8	2/8	2/8	1/8	3/8
Diskuze	1/2	1/2	1/2	0/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	2/2	1/2	2/2
Ostatní informace	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3
Celkové skóre	10/30	13/30	11/30	2/30	12/30	12/30	12/30	12/30	15/30	17/30	7/30	16/30

STARD – Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies.

4.2.4. Diskuze

Tato část disertační práce byla přijata k publikaci do časopisu BMC Musculoskeletal Disorders. (232) Protokol systematického přehledu literatury popisující hlavní části metodiky byl publikován v časopise BMJ Open. (221)

Do tohoto systematického přehledu literatury bylo zahrnuto celkem 12 studií, které splnily vstupní kritéria. Po extrakci dat a zhodnocení veškerých charakteristik ze zahrnutých studií nebylo možné provést kvantitativní analýzu včetně statického vyhodnocení diagnostické přesnosti jednotlivých testů. Kromě nedostatečné kvality dat pro kvantitativní analýzu nebyla ve studiích pozorována ani dostatečně kvalitní evidence, která by podpořila prognostický potenciál analyzovaných zánětlivých parametrů. Z výše uvedených důvodů nelze také na základě výsledků systematického přehledu literatury navrhnout rutinní použití jednotlivých parametrů pro klinickou praxi ve vztahu k předoperačním a pooperačním hladinám zánětlivých parametrů. Současně nebyly nalezeny žádné vyhovující studie pro vyhodnocení NLR.

Ve studii Zarghooni et al. 2019 (198) identifikovali autoři kromě IL-6 i další cytokiny a MCP, které jsou vhodné pro jejich potenciální prognostický potenciál. Interleukin-1ra a interleukin-8 byly v této studii shledány jako nejpřesvědčivější cytokiny. Nicméně, IL-6 v kombinaci s MCP-1 byl shledán jako nejvhodnější přístup, jelikož tato kombinace může vykazovat specificky trend v prognóze IAI a jeho farmakokinetika se liší v závislosti na poškození tkáně. (198,227,230,233)

Hepatocyty produkují CRP, protein akutní fáze, v reakci na zánět, infekci nebo přítomnost určitých druhů novotvarů. Ačkoli CRP není 100% citlivý a infekce nízké závažnosti nebo zapouzdřené infekce mohou vést k méně intenzivním systémovým reakcím. Na druhou stranu, zdraví pacienti bez zánětu, infekce nebo novotvaru obvykle vykazují velmi nízké sérové hladiny CRP. Bohužel v průběhu prvního týdne po operaci existovaly v zahrnutých studiích značné interindividuální rozdíly v hladinách CRP, ačkoli následný pokles hladin CRP měl podobný průběh. (173,234–236) Podle zahrnutých studií mohou hladiny CRP předpovídat nekomplikovaný pooperační průběh. Potenciální prognóza časně nebo pozdější IAI ovšem zůstává neznámá. Z těchto důvodů není pouze na základě CRP vhodné předpovídat pooperační průběh. (176,177,202,225)

ESR lze potenciálně použít v případech, kdy byl zjištěn normální výsledek testu CRP, a to zejména u některých chronických IAI nízké závažnosti. (202) ESR lze rovněž využít v případech opožděné IAI, protože zvýšené hladiny v důsledku jeho kinetiky zůstávají vysoké přibližně 3–12 měsíců. (224) Zajímavým rysem ESR je, že i když jeho hladiny zůstávají v případě přítomnosti IAI po operaci poměrně dlouhou dobu zvýšené. Po zhojení infekce ESR rychle klesá na předoperační hodnoty. (176,202,224–228,231)

Detekce PCT je užitečná zejména u pacientů s podezřením na sepsi. Hladiny PCT se ovšem mohou zvýšit i u jiných zánětlivých stavů, jako jsou velké chirurgické operace včetně THA a TKA. Po operaci dosahuje hladina PCT svého maxima první den a během 6–14 dnů se rychle vrací na hodnoty před operací. Bohužel na základě tohoto systematického přehledu literatury nejsou k dispozici dostatečné informace o indukci PCT ve vztahu k pooperační stavům. (181,234,237,238)

Senzitivita 45 % omezuje použití WBC. I když vyšší specifita 87 % může být v některých specifických situacích užitečná, je potřeba brát v potaz, že vrcholové hladiny jsou obvykle pozorovány během 2–3 dnů po operaci. (239)

Diagnostická kritéria pro potvrzení IKN se v průběhu času měnila s tím, jak se vyvíjely poznatky a postupy v souladu s medicínou založenou na důkazech. V roce 2013 upravila IDSA definici IKN. (38) Kromě kritérií MSIS a IDSA byla na ICM v roce 2013 upravena definice od autorů Parvizi et al. 2013. (220,240) Kritéria MSIS, IDSA a ICM jsou široce používána pro diagnózu IKN. (219,220) Bohužel na základě těchto diagnostických kritérií (zejména kritéria ICM a MSIS) nebylo možné vždy potvrdit diagnózu IKN. (241) Z tohoto důvodu byla v roce 2018 navržena nová definice stanovující skórovací systém založený na důkazech a upravený podle váhy jednotlivých parametrů (weight-adjusted). (141,142) Další diagnostická kritéria pro potvrzení IKN jsou uvedena v Podkapitole 3.4.2.

Postupný algoritmus pro diagnózu IKN založený na důkazech je stanoven podle hlavních kritérií (tj. mikrobiologické potvrzení pozitivní kultivace, přítomnost píštěle s průkazem komunikace do kloubu nebo vizualizace protězy) a podle vedlejších kritérií (tj. synoviální zánětlivé parametry nebo zánětlivé parametry z krve). Každé z kritérií je individuálně hodnoceno, aby bylo dosaženo konečného rozhodnutí na základě zahrnutí všech kritérií (hlavních i vedlejších). (142) Vzhledem k tomu, že studie zahrnuté do tohoto systematického přehledu literatury byly provedeny v různých časových obdobích, vedly všechny výše uvedené skutečnosti k rozporům mezi referenčními standardy. Proto byla v zahrnutých studiích použita různá kritéria diagnózy IKN, respektive IAI.

Silné stránky

Silnou stránkou tohoto systematického přehledu literatury je důkladné vyhledávání studií ve všech základních bibliografických databázích a systematický postup dle metodiky PRISMA. (216) Systematický přehled literatury byl vypracován nejméně dvěma nezávislými řešiteli, včetně třetího řešitele, který posuzoval případné neshody. Riziko zkreslení zahrnutých studií bylo hodnoceno podle QUADAS-2 a STARD 2015. (222,223)

Limitace

Tento systematický přehled literatury má několik limitací. S výjimkou studie Windisch et al. 2016 (177), bylo použití extrahovaných dat pro kvantitativní analýzu omezeno, jelikož bylo zjištěno, že v zahrnutých studiích chybí statistické vyhodnocení prognostické přesnosti, včetně specifity, senzitivity a AUC pod ROC křivkou. Z tohoto důvodu nebylo možné provést kvantitativní syntézu důkazů. Předoperační a pooperační měření byla v zahrnutých studiích použita různě, což mohlo vést ke zkreslení výběru a možnému nadhodnocení či podhodnocení výsledků. Pozoruhodné je, že ve studiích nebyla použita žádná striktní definice referenčního standardu. Tento fakt mohl vést ke klasifikačnímu zkreslení mezi infikovanými a neinfikovanými pacienty, pokud jde o jednotlivé referenční standardy ve studiích. V neposlední řadě byly pozorovány rozdíly mezi hraničními hodnotami indexových testů.

4.2.5. Závěr

Tento systematický přehled literatury poukázal, že neexistuje dostatek údajů, které by potvrdily prognostický potenciál analyzovaných zánětlivých parametrů pro použití v rámci stratifikaci rizika vzniku IAI. CRP vykazoval lepší prognostickou přesnost než rentgenové vyšetření v prognóze pozdní chronické a časně pooperační IAI. Nebyly však zjištěny žádné specifické hraniční hodnoty pro CRP. IL-6 byl shledán vhodným parametrem pro prognózu IAI, přičemž bylo zjištěno, že kinetika byla stejná jako kinetika CRP v případě nekomplikovaného pooperačního průběhu. Pro ESR bylo zjištěno, že je lepším indikátorem pro některé IAI nízké závažnosti. Nicméně byl pozorován prognostický potenciál pro další cytokiny (interleukin-1Ara, interleukin-8) nebo pro MCP-1 v případě použití pro předoperační a pooperační rutinní skrínig. Heterogenita v zahrnutých studiích naznačila potřebu dalšího výzkumu ke stanovení průkazných hraničních hodnot pro předmětné zánětlivé parametry.

5. Souhrnná diskuze

Disertační práce shrnuje různé aspekty stanovení individuálního rizika vzniku IAC (včetně IAI) u pacientů podstupujících TKA a THA a možnosti ovlivnění tohoto rizika. Pro účely správné interpretace praktické části byl vytvořen přehled aktuálních informací týkajících se popisu OA a vybraných endoprotetických operací (THA a TKA). Hlavní důraz teoretické části byl ovšem kladen na perioperační opatření, periprotetické komplikace a jejich rizikové faktory. Pro možnosti stanovení individuálního rizika vzniku pooperační komplikace byl vytvořen přehled nutričních parametrů a nástrojů pro hodnocení nutrice a zánětlivých parametrů, včetně nekomplexnějšího rizikové skóre vytvořené ACS.

S ohledem na výsledky prvního bloku praktické části lze poskytnout individuálnější stratifikaci rizika vzniku IAC, kdy nejvýznamnější efekt byl prokázán pro rozdíl v předoperačních hladinách albuminu. Tento statisticky signifikantní rozdíl byl pozorován mezi pacienty, u nichž se po operaci manifestovala IAC, a těmi, u nichž se IAC nemanifestovala. Lepší diagnostická a prognostická přesnost než CRP, byla pozorována pro albumin, ICIS, WBC, GNRI, prealbumin a PINI. (210) Přínos této studie je značnější v kontextu druhého bloku praktické části, tj. systematického přehledu literatury. Do tohoto systematického přehledu literatury byla v rámci 12 zařazených studií identifikována nedostatečná kvalita dat pro kvantitativní analýzu. Bez kvantitativní analýzy nebylo možné navrhnout rutinní použití sledovaných parametrů v klinické praxi ve vztahu k předoperačním a pooperačním hladinám a riziku vzniku IAI. (232)

Hlavním impulzem pro téma disertační práce byla zjištění v diplomové práci autora. (96) V této diplomové práci byla analyzována antibiotická profylaxe napříč všemi chirurgickými obory v jednom zdravotnickém zařízení. Pro správné vyhodnocení antibiotické profylaxe byl pro účely této diplomové práce vytvořen přehled v té době aktuálních doporučených postupů, doporučení a klinické evidence, který popisuje optimální nastavení antibiotické profylaxe dle různých chirurgických indikací. Na základě zjištění byl poté učiněn závěr, že pro některé parametry antibiotické profylaxe (dávka, volba antibiotika, doba prvního podání, opakované podání antibiotika v průběhu operace) existuje dostatek klinické evidence a závěry klinických studií a doporučených postupů nejsou mezi sebou v diskrepanci. Existuje však jeden parametr antibiotické profylaxe (délka antibiotické profylaxe), který na první pohled působí jednoznačně, tedy podání pouze jedné dávky před operací. Popřípadě další dávky s ohledem na průběh operace – excesivní ztráta krve; dlouhá operace vzhledem k biologickému poločasu podávaného antibiotika. Tento princip antibiotické profylaxe byl popsán v historické práci z roku 1982 (242), ve které byl na základě tehdy existujících randomizovaných kontrolovaných studií učiněn závěr, že pro mnoho operací postačuje jedna dávka antibiotika před operací a není nutné

prodlužovat antibiotickou profylaxi v pooperačním období. Dle této studie ovšem existují operace (ortopedické, kardiochirurgické), pro které může být vhodné prodloužit délku antibiotické profylaxe i v rámci pooperačního období.

Tento závěr uvedený ve studii z roku 1982 (242) je v současnosti stále platný, jak dokládají aktuální doporučené postupy *České společnosti pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí* z roku 2017 (101) nebo doporučené postupy *South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance*. (104) Některé zahraniční doporučené postupy (jmenovitě mezioborové doporučené postupy společností *American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Surgical Infectious Society* a *the Society for Healthcare Epidemiology of America* (98) nebo doporučené postupy *Stanford Health Care* (103)) ovšem připouští, že pokud je to nutné, lze antibiotickou profylaxi prodloužit maximálně na 24 hodin, a to nejen z důvodu potenciálního nárůstu antibiotické rezistence. Výběr případů, u nichž je prodloužení antibiotické profylaxe vhodné, je ale zdánlivě na rozhodnutí operatéra. Nedostatek klinické evidence pro rozhodnutí o délce antibiotické profylaxe popisuje i robustní systematický přehled literatury s meta-analýzou provedený *Světovou zdravotnickou organizací* v roce 2018. (243) Do této meta-analýzy byly ovšem zahrnuty pouze dvě studie z roku 1990 (244) a 1991 (245), které porovnávaly prolongované antibiotické profylaxe v ortopedické indikaci oproti podání pouze jedné předoperační dávky. Nebyl tak učiněn závěr týkající se délky antibiotické profylaxe u endoprotetických operací.

V recentní retrospektivní studii Yang et al. 2024 (246), která analyzovala prospektivně sbíraná data v rámci jednoho zdravotnického zařízení, došli autoři k závěru, že pokračování v podávání antibiotické profylaxe v pooperačním období nemá žádný efekt na incidenci SSI. Závěry jsou tak v souladu s doporučenými postupy. Do této studie bylo zařazeno 37 046 pacientů s historií ortopedické operace (otevřené fraktury, uzavřené fraktury, netraumatické operace), u kterých byla incidence SSI 2,35 %. Nejnižší incidence SSI byla u netraumatických operací, kde dosahovala 0,90 %. U tohoto typu operace byl rovněž prokázán nelineární vztah mezi incidencí SSI a délkou antibiotické profylaxe. Z tohoto důvodu autoři došli k závěru, že při délce antibiotické profylaxe > 24 h se riziko rozvoje SSI zvyšuje, a spolu s ním roste i antibiotická rezistence. K použití pouze jedné dávky antibiotika v rámci antibiotické profylaxe se autoři nevyjádřili.

V jiné studii Bundschuh et al. 2024 (247) bylo retrospektivně hodnoceno 2 982 konsekutivně zařazených pacientů s primární endoprotetickou operací (2 677 pacientů) nebo revizní operací (305 pacientů), které byly prováděny v letech 2016–2022. U všech pacientů s prodlouženou perorální antibiotickou profylaxí v délce sedm dnů byla pravděpodobnost vzniku IKN po 3 měsících nižší (3,85krát nižší u primární endoprotetické operace a 2,71krát nižší u revizní operace) než u pacientů se standardní

profylaxí v délce 24 hodin. Autoři studie poukázali na vhodnost prodloužené antibiotické profylaxe především u rizikových pacientů.

Recentní monografie z roku 2024 (248) popsala standardizované postupy a doporučení pro perioperační péči u rizikových pacientů podstupujících různé typy operací. Jedna z kapitol této monografie byla věnována kontroverzi antibiotické profylaxe v ortopedii. (249) V této kapitole bylo diskutováno, že ortopedické operace, a zejména endoprotetické operace, s sebou nesou zvýšené riziko IAI. Z tohoto důvodu se podávání antibiotik před operací, během ní a po operaci stalo zavedenou klinickou praxí i přes to, že stanovení optimálního režimu a délky antibiotické profylaxe zůstává předmětem diskuzí.

Tento nekonsenzuální názor v ortopedii se netýká pouze endoprotetických operací, ale rovněž také uzavřených a otevřených fraktur. V roce 2019 (250) byl vyhodnocen mezinárodní dotazník, jehož výsledky poukázaly na fakt, že většina ortopedů souhlasila s tvrzením, že: *„Optimální délka systémové perioperační antibiotické profylaxe u pacientů s otevřenými frakturami není v literatuře dostatečně dobře definována“*.

Lze říci, že nastavení optimální délky antibiotické profylaxe v ortopedii je kontroverzní. Na základě dostupné evidence, doporučených postupů a doporučení lze s jistotou říci pouze to, že antibiotická profylaxe delší než 24 hodin nemá pravděpodobně další benefit pro pacienta, a je naopak spojena s riziky, zejména se vznikem antibiotické rezistence. (251) V kontextu těchto informací se nabízí provedení metodologicky správně definovaných, robustních, randomizovaných kontrolovaných studií, které by mohly jednoznačně poskytnout výsledky týkající se délky antibiotické profylaxe v ortopedii. Tento předpoklad se může jevit jako správný. Nicméně s ohledem na značnou individuální intervariabilitu pacientů indikovaných k ortopedickým operacím by bylo nutné provést výše definovanou studii pro všechny uvažované cílové populace. Další možností je provedení velkých kohortových studií či studií na datech z reálné klinické praxe. Tyto studie jsou vhodnější k testování daných hypotéz pro délku antibiotické profylaxe, a to se zohledněním vlivu možných kovariát pacientů (základní a klinické charakteristiky sledované populace), a mohou poskytnout zdánlivě relevantnější výsledek k dané problematice než randomizované kontrolované studie. Jelikož je vznik IAI spojen s rizikovými faktory, lze jako další možnost uvažovat stratifikaci pacientů dle jejich individuálního rizika na základě nutričních a zánětlivých parametrů. Tento přístup stratifikace lze poté aplikovat kromě IAI i na IAC. (252)

Zánětlivé a nutriční parametry lze využít kromě odhadu rizika vzniku IAI a IAC také k diagnostickému záměru, a to napříč všemi potenciálními IAC po THA nebo TKA. Stanovení diagnostické a prognostické přesnosti vybraných zánětlivých a nutričních parametrů bylo jedním z cílů této disertační práce.

U sledovaných zánětlivých a nutričních parametrů a vlivu traumatu na jejich hladiny, jak bylo popsáno v teoretické části v Kapitole 3.5, lze sledovat různý vývoj s ohledem na předoperační hladiny těchto parametrů a vlivu traumatu na následný pooperační vzestup hladin. Pro odhad rizika vzniku IAI nebo IAC mohou být využity různé zánětlivé a nutriční parametry. Jejich použití se liší na základě věku (geriatrická, pediatrická, dospělá populace a další speciální populace), typu hodnoceného výstupu (riziko malnutrice, úmrtí, pooperačních komplikací, SSI a další) a současného stavu (akutní péče, elektivní výkon, kriticky nemocní, hospitalizace na jednotce intenzivní péče a další). (121–127,155,159,169,174,174,181,186,193,195,201,203)

Pro zvolení vhodných zánětlivých parametrů a využití jejich prognostické přesnosti pro odhalení rizika vzniku IAI u pacientů podstupujících TKA nebo THA byl vytvořen systematický přehled literatury, který je detailně popsán v Kapitole 4.2. Na základě tohoto systematického přehledu literatury byly nalezeny studie splňující vstupní kritéria pro tyto parametry: IL-6, CRP, WBC, ESR nebo PCT. Za určitý limit lze dále považovat fakt, že systematický přehled literatury byl zaměřen pouze na zánětlivé parametry v séru a nikoli tedy synoviální zánětlivé parametry, které mohou být rovněž využitelné pro jejich prognostické a diagnostické vlastnosti. Na základě velké heterogenity, nízké kvality nalezených studií a nemožnosti provést kvantitativní syntézu důkazů (meta-analýzu) byla provedena pouze kvalitativní syntéza důkazů. Pro NLR nebyla nalezena žádná studie, která by splnila vstupní kritéria. V roce 2016 byla publikována studie autory Yombi et al., která sice hodnotila NLR u pacientů po TKA, ale neanalyzovala skupinu s výskytem komplikací. Bez tohoto údaje tedy nelze učinit závěr o prognostické přesnosti. (191) K WBC i PCT byla nalezena pouze jedna studie (225,228), čili pro tyto parametry nebylo možné učinit konstruktivní závěr. Pro ostatní zánětlivé parametry (CRP, IL-6, ESR) bylo sice zařazeno a analyzováno více vhodných studií, ale pouze ve studii Windisch et al. 2016 (177) provedli autoři u CRP analýzu AUC za pomoci ROC pro výpočet jeho prognostické přesnosti.

Od publikace tohoto systematického přehledu literatury byly zveřejněny některé nové studie, které nemohly být zařazeny, jelikož nespádaly do sledovaného období pro vyhledávání literatury. Například ve studii Zhao et al. 2020 (211) nebyl v žádném z předoperačních parametrů (včetně věku, BMI, WBC, NLR a CRP) pozorován statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinou pacientů s IKN a bez IKN. AUC dle ROC křivky byla k dispozici pouze pro pooperační odběr NLR (AUC = 0,93) při hraniční hodnotě 2,77 se senzitivitou 84,6 % a specifitou 89,7 %. Na druhou stranu některé významné studie nemohly být zařazeny, protože postrádaly předoperační odběr, což bylo jedním ze vstupních kritérií pro zařazení do systematického přehledu literatury. Například ve studii Yu et al. 2020 (189) bylo prokázáno, že ve skupině pacientů, u kterých byla diagnostikována IKN po TKA nebo THA, byl medián CRP 66,6 mg/l (0,5–208,9), ESR 34,8 mm/hodinu (7,0–78,0), WBC $8,2 \times 10^9/l$ (4,2–28,1), NLR 5,2 (0,9–18,8) a IL-6 46 ng/l (1,5–347,0). Ve srovnání s mediány u pacientů bez IKN po TKA nebo THA se jednalo

o statisticky signifikantní rozdíl (WBC: $P = 0,0024$, ostatní parametry: $P < 0,001$). Nutriční parametry nebyly do tohoto systematického přehledu literatury zařazeny vůbec. Pokud by se o tento parametr systematický přehled literatury rozšiřoval, byla by do něj zařazena především studie Blevins et al. 2018 (167), ve které byla hodnocena podvýživa jako rizikový faktor pro rozvoj IKN. Hodnota AUC pro ROC křivku pro albumin činila dle výsledků této studie 0,61 pro hraniční hodnotu 35 g/l se senzitivitou 11,6 % a specificitou 98,6 %. Další z vhodných studií by byla například studie Jiang et al. 2022 (213). Ve této studii bylo potvrzeno, že nižší předoperační hladina albuminu je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik akutní infekce po totální endoprotéze kloubu.

Výše uvedená zjištění byla použita pro přípravu studie, která je popsána v Kapitole 4.1. Kromě zánětlivých parametrů byly sledovány i nutriční parametry. Byly zvoleny takové nutriční parametry, jejichž stanovení minimálně zatěžuje zdravotnický personál a pacienty. Jednalo se především o GNRI, který je založen primárně na hodnotách albuminu, a PINI, který lze vypočítat z ORM, CRP, prealbuminu a albuminu. Dále byly vybrány zánětlivé parametry, které se zdály být dle systematického přehledu literatury potenciálně vhodné, a některé nové inovativní parametry.

Silnou stránkou této disertační práce je komplexní pohled na identifikaci pacientů, kteří mohou být ve vysokém riziku vzniku IAC (včetně IAI). Identifikace byla založena na mimořádném použití zánětlivých a nutričních parametrů u ortopedických pacientů podstupujících TKA a THA, které byly identifikovány v systematickém přehledu literatury (232). V disertační práci je dále rozpracována kapitola perioperačních opatření, a zejména antibiotické profylaxe, jejíž správné nastavení u cílové populace pacientů může být v kontextu dostupné klinické evidence, aktuálních doporučení a doporučených postupů velkou výzvou. Celá disertační práce je poté předkládána v logické návaznosti, která provazuje původní práce autora týkající se antibiotické profylaxe s hodnocením zánětlivých a nutričních parametrů u pacientů podstupujících TKA a THA.

Limitací překládané disertační práce byla nutnost hodnotit pooperační komplikace v rámci jedné kategorie (IAC) z důvodu malého výskytu sledovaných zdravotních výsledků. Rovněž ze stejného důvodu bylo nutné pooperační infekce hodnotit v rámci jedné kategorie (IAI). To může vést k určité desinterpretaci a zkreslení některých výsledků zejména prvního bloku praktické části. Za limitaci lze označit neprovedení navazující studie, která by ověřila závěry prvního bloku praktické části, a to například ve studii s kontrolním ramenem s rozdílnou délkou antibiotické profylaxe. Nehodnocení nutričních parametrů v rámci systematického přehledu literatury a jejich identifikace pouze na základě proveditelnosti a minimální zátěže zdravotnického personálu a pacientů lze rovněž označit za limitaci.

6. Souhrnný závěr

Závěrem této disertační práce lze shrnout, že vytyčené cíle byly splněny v podobě systematického přehledu literatury zaměřeného na zánětlivé parametry a jejich prognostickou přesnost u IAI. A dále pak navazující studií, která rozšířila závěry systematického přehledu literatury o diagnostickou přesnost a zároveň analýzu nutričních parametrů nejenom u IAI, ale rovněž komplexně u IAC. Současně byly v krátkosti představeny předchozí studie týkající se spotřeby antibiotik a auditu antibiotické profylaxe.

Systematický přehled literatury potvrdil, že v době jeho provedení neexistoval dostatek důkazů o prognostické přesnosti analyzovaných zánětlivých parametrů pro stratifikaci rizika rozvoje IAI. Kromě IL-6, ESR a CRP nebyly toho času k dispozici žádné (nebo pouze jedna) studie pro WBC, NLR a PCT. I přes nemožnost provedení kvantitativního vyhodnocení nalezených studií bylo poukázáno, že kromě CRP by pro zamýšlené použití vyhodnocení individuálního rizika rozvoje IAI mohly být použity i jiné zánětlivé parametry.

V navazující studii byly sledovány komplexně IAC (nikoli pouze IAI). Tato studie byla zároveň zaměřena na prognostickou a diagnostickou přesnost relevantních zánětlivých parametrů. Tyto parametry byly doplněny o vybrané nutriční parametry pro lepší výpovědní hodnotu studie. Ve studii byla v případě IAC prokázána prognostická přesnost albuminu, GNRI, WBC a nového parametru ICIS. Všechny zmíněné parametry předpovídaly rozvoj IAC ve srovnání s referenčním standardem (reprezentovaný CRP) s větší mírou přesnosti. Albumin, WBC a GNRI vykazovaly lepší diagnostickou přesnost pro IAC ve srovnání s CRP. Dále byla samostatně hodnocena prognostická přesnost pro IAI ve srovnání s CRP, která byla vhodnější u albuminu a ICIS a diagnostická přesnost pro IAI, která byla lepší u albuminu, ICIS a prealbuminu. Jedinečností studie bylo rozdělení analýzy AUC pro ROC křivku na prognostickou a diagnostickou přesnost s ohledem na předoperační odběr, pooperační odběr a kontrolní odběr při ambulantní kontrole. V této studii byly také poprvé analyzovány parametry PINI a ICIS pro předmětnou cílovou populaci. Závěry této studie mohou být využity pro robustnější identifikaci pacientů s rizikem IAC po TKA nebo THA. Zároveň tyto informace mohou být využity pro perioperační individualizaci opatření včetně antibiotické profylaxe.

Unikátnost disertační práce je založena na mimořádném použití zánětlivých a nutričních parametrů u ortopedických pacientů podstupujících TKA a THA. Zároveň tato práce popsala možné využití těchto parametrů nejenom pro diagnostiku IAC, ale rovněž pro stratifikaci pacientů dle rizika vzniku IAC na základě prognostické přesnosti. V případě komplikované a náročné operace, jako je TKA nebo THA, se je nutné zaměřit na jednotlivé individuální rozdíly mezi typy operace, ale hlavně mezi jednotlivými pacienty. Tyto individuální rozdíly by pak měly být využity k identifikaci pacientů, u kterých rutinně zavedené perioperační opatření nemusí být dostačující. Samotnou kapitolou perioperačních opatření

je antibiotická profylaxe, jejíž správné nastavení u předmětných pacientů může být v kontextu dostupné klinické evidence, doporučení a doporučených postupů velkou výzvou. Z výše uvedených důvodů by měl mít zdravotnický personál k dispozici relevantní nástroje, které mu mohou pomoci nastavit perioperační opatření dle individuálních potřeb daného pacienta a typu operace.

K výhledu do budoucna je nutné podotknout, že s rozmachem metod strojového učení a modelů umělé inteligence by mělo být možné data z této disertační práce použít pro základní nastavení neuronové sítě automatizovaného nástroje, který by měl sloužit k vyhodnocení individuálního rizika rozvoje IAC v reálném čase. Pro vytvoření tohoto nástroje je ovšem nutné mnohonásobně vyšší množství nasbíraných dat a metodicky správné stanovení potřebného vzorku pacientů pro strojové učení a samotný model zahrnující umělou inteligenci. Zároveň je nezbytné stanovit potřebný vzorek pacientů pro prognostickou a diagnostickou přesnost, který může být odlišný. V případě takto optimistického výhledu do budoucna je nutné též pomýšlet na to, že dosavadní nástroje zahrnující strojové učení a modely umělé inteligence mají problém se stanovením kauzality. I přes tuto limitaci je nutné s těmito nástroji, a s nástroji pro stanovení prognózy (a nejenom IAC) či predikce především, počítat.

7. Seznamy tabulek, grafů a obrázků

7.1. Seznam grafů

Graf 1: Vývoj spotřeby jiných beta-laktamových antibiotik pro intravenózní podání (převzato dle (106)).....	35
---	----

7.2. Seznam tabulek

Tabulka 1: Klinický obraz osteoartrózy (převzato a upraveno dle (24))	20
Tabulka 2: Klasifikace osteoartrózy podle Kellgrena-Lawrence (převzato a upraveno dle (39))	22
Tabulka 3: Výpočet skóre osteoartrózy dle klasifikačního systému OARSI (převzato a upraveno dle (40)).....	22
Tabulka 4: Česká mutace klasifikace ASA (převzato a upraveno dle (92))	29
Tabulka 5: Algoritmus rozsahu komplementárních vyšetření v rámci interního předoperačního vyšetření dle rozsahu výkonů a ASA (převzato a upraveno dle (92))	30
Tabulka 6: Souhrn minimálních požadavků na interní předoperační vyšetření u elektivních operací (převzato a upraveno dle (92))	31
Tabulka 7: Volba antibiotika a pravidla podání před endoprotetickou operací (převzato a upraveno dle (101))	32
Tabulka 8: Antibiotická profylaxe dle American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Surgical Infection Society, and the Society for Healthcare Epidemiology of America (převzato a upraveno dle (98))	33
Tabulka 9: Antibiotická profylaxe dle National Health Service (převzato a upraveno dle (102)).....	33
Tabulka 10: Antibiotická profylaxe dle Stanford Health Care (převzato a upraveno dle (103))	33
Tabulka 11: Antibiotická profylaxe dle South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance (převzato a upraveno dle (104))	34
Tabulka 12: Tromboprofylaxe u endoprotetických operací dle aktuálně platných PÚ a SPC	36
Tabulka 13: Doporučené postupy pro tromboprofylaxi u endoprotetických operací (116,117)	36
Tabulka 14: Hlavní kritéria pro potvrzení IKN dle ICM (převzato a upraveno dle (141))	40
Tabulka 15: Vedlejší kritéria pro potvrzení IKN dle ICM (převzato a upraveno dle (141))	40
Tabulka 16: Kritéria pro potvrzení IKN dle EBJIS (převzato a upraveno dle (143)).....	41
Tabulka 17: Kritéria pro potvrzení IKN dle WAIOT (převzato a upraveno dle (144)).....	42
Tabulka 18: JS-BACH klasifikace IKN (převzato a upraveno dle (145))	43
Tabulka 19: Multivariační analýza na základě JS-BACH klasifikace (převzato a upraveno dle (145))	44

Tabulka 20: ATB kurativní terapie IKN dle ČSOT (převzato a upraveno dle (146))	45
Tabulka 21: Délka ATB kurativní terapie IKN (převzato a upraveno dle (146))	47
Tabulka 22: Výskyt tromboembolické nemoci u ortopedických operací v případě neadekvátní nebo žádné prevence (převzato a upraveno dle (150))	47
Tabulka 23: Faktory spojené s vyšším rizikem vzniku tromboembolické nemoci, které byly kauzálně vyhodnoceny alespoň ve třech studiích (převzato a upraveno dle (149))	48
Tabulka 24: Skórovací systém pro Malnutrition Screening Tool (převzato a upraveno dle (122))	50
Tabulka 25: Skórovací systém pro Nutritional Risk Screening (převzato a upraveno dle (126))	52
Tabulka 26: Hodnocené proměnné v nástroji Nutrition Risk in the Critically Ill (převzato a upraveno dle (127))	53
Tabulka 27: Modifikovaný skórovací systém pro Nutrition Risk in the Critically Ill (převzato a upraveno dle (121))	54
Tabulka 28: Základní charakteristiky pacientů, operace, antibiotické profylaxe a komplikací (210)	73
Tabulka 29: Porovnání jednotlivých charakteristik na základě IAC (210)	74
Tabulka 30: Vyhodnocení antibiotické profylaxe	74
Tabulka 31: Hladiny zánětlivých a nutričních parametrů ve vztahu k IAC a IAI (210)	76
Tabulka 32: Vyhodnocení diagnostické přesnosti (210)	78
Tabulka 33: Základní charakteristiky zahrnutých studií (232)	94
Tabulka 34: Základní informace týkající se zánětlivých parametrů (232)	98
Tabulka 35: STARD 2015 checklist (232)	100

7.3. Seznam obrázků

Obrázek 1: Riziko pooperačních komplikací dle ACS skóre pro pacienta podstupující TKA	63
Obrázek 2: Riziko pooperačních komplikací dle ACS skóre pro pacientů podstupující TKA	65
Obrázek 3: ROC Analýza pro vztah albumin-IAC, předoperační odběr	80
Obrázek 4: ROC analýza pro vztah albumin-IAC, ambulantní kontrola	81
Obrázek 5: ROC analýza pro vztah albumin-IAI, předoperační odběr	81
Obrázek 6: ROC analýza pro vztah albumin-IAI, ambulantní kontrola	82
Obrázek 7: ROC analýza pro vztah ICIS-IAI, odběr dva dny po operaci	82
Obrázek 8: ROC analýza pro vztah ICIS-IAI, ambulantní kontrola	83
Obrázek 9: ROC analýza pro vztah GNRI-IAC, odběr dva dny po operaci	83
Obrázek 10: ROC analýza pro vztah prealbumin-IAI, ambulantní kontrola	84
Obrázek 11: ROC analýza pro vztah WBC-IAC, předoperační odběr	84
Obrázek 12: Diagram znázorňující strategii vyhledávání se zohlednění vstupních kritérií (232)	93

Obrázek 13: Shrnutí rizik zkreslení a obav týkající se použitelnosti za pomoci QUADAS-2	99
---	----

8. Přehled publikační činnosti

8.1. Publikace v časopise s impaktním faktorem

1. Domecky P, Rejman Patkova A, Zaloudkova L, Kucera T, Sponer P, Maly J. Rethinking risk prediction: The role of albumin and other parameters in implant-associated complications after hip or knee arthroplasty. PLoS One. 2024;19(7):e0306468. [IF₂₃ = 2,9 (Q1); AIS₂₃ = 0,886 (Q1)] (210)
2. Domecky P, Rejman Patkova A, Mala-Ladova K, Maly J. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for implant-associated infection after primary total hip or knee arthroplasty: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2023 May 15;24(1):383. [IF₂₂ = 2,3 (Q2); AIS₂₂ = 0,757 (Q2)] (232)
3. Domecky P, Rejman Patkova A, Mala-Ladova K, Maly J. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for surgical site infection after primary hip or knee arthroplasty: a systematic review protocol. BMJ Open. 2021 Sep 21;11(9):e046027. [IF₂₀ = 2,692 (Q2); AIS₂₀ = 1,117 (Q2)] (221)

8.2. Publikace v časopise s impaktním faktorem mimo téma disertační práce

1. Krakorova G, Domecky P, Blazek J, Pesek M, Vencliceck O, Havel† L, et al. Omission of staging PET/CT linked to reduced survival in stage III non-small cell lung cancer: insights from the LUCAS project real-world data. Translational Lung Cancer Research. 2024 Jul 30;13(7):1495–504 [IF₂₃ = 4,0 (Q1); AIS₂₃ = 1,294 (Q1)]
2. Svaton M, Knetki-Wroblewska M, Tabor S, Domecky P, Vencliceck O, Krejci J, et al. Impact of PD-L1 Expression on the Overall Survival of Patients With Non-small Cell Lung Cancer Treated With Single-agent Pembrolizumab. In Vivo. 2024 Sep 1;38(5):2434–40. [IF₂₃ = 1,8 (Q3); AIS₂₃ = 0,412 (Q3)]

8.3. Ostatní publikace přijaté v časopisech indexovaných v databázi Scopus

1. Domecký P, Suchopárová L, Malý J. Analýza spotřeby antibiotik v České republice a její závěry pro klinickou praxi. Klinická farmakologie a farmacie. 2021 Nov 8;35(3):49–55. (106)
2. Domecký P, Hauschke L, Černý V, Malý J. Audit antibiotické profylaxe v chirurgii. Anesteziologie a intenzivní medicína. 2020 Sep 18;31(4):152–6.

9. Přehled další odborné činnosti

9.1. Ústní sdělení

1. Domecky P, Rejmanova A, Kucera T, Sponer P, Maly J. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for implant-associated complications after primary total hip or knee arthroplasty. 13rd Postgraduate and Postdoc Conference. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2023.
2. Domecky P, Rejmanova A, Kucera T, Sponer P, Maly J. Inflammatory blood parameters after total hip or knee arthroplasty. 12th Postgraduate. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2022
3. Domecky P, Rejman-Patkova A, Kucera T, Sponer P, Maly J. Risk stratification of patients for postoperative complication after knee or hip arthroplasty – preliminary results. 49th ESCP virtual symposium on clinical pharmacy 19.10.2021–21.10.2021 Clinical pharmacy, working collaboratively in mental health care. Int J Clin Pharm 43, 1736–1801 (2021).
4. Domecky P, Rejman-Patkova A, Kucera T, Sponer P, Maly J. Risk stratification of patients for postoperative infection after knee or hip arthroplasty. 11th Postgraduate & 9th Postdoc Conference. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2021.
5. Domecky P, Mala K, Maly J. Léčba lupusové nefritidy v terénu jaterní cirhózy – kazuistika. In Sborník abstrakt "XXII symposium klinické farmacie René Macha", s. 48. ISBN 978-80-906644-6-3. XXII. symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2020
6. Domecky P, Patkova A, Kucera T, Paterova P, Sponer P, Maly J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognostic inflammatory and nutritional index as the predictors of postoperative infection after knee or hip arthroplasty. 10th Postgraduate & 8th Postdoc Conference. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2020.
7. Domecky P, Hauschke L, Patkova A, Kolar J, Maly J. Factors influencing antibiotic prophylaxis for surgical site infection prevention. 9th Postgraduate & 7th Postdoc Conference. Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, 2019.
8. Domecky P, Hauschke L, Maly J, Neumann P, Cerny V. Antibiotic prophylaxis in surgery – experiences from MNUL. In "Sborník abstraktů přednášek 22. kongresu nemocničních lékárníků", s. 33. ISBN 978-80-906647-2-2. 22. kongres nemocničních lékárníků.

9.2. Posterová sdělení

1. Veselá K, Domecký P, Floriánova H, Strnadová G, Brychta D, Koblížek V, Malý J. Vliv imunitně podmíněných nežádoucích příhod a ostatních nežádoucích příhod na léčbu nemalobuněčného

- karcinomu plic – metodika a pilotní výstupy. In Sborník abstrakt „XXVI. sympozium klinické farmacie René Macha“, s. 142. ISBN 978-80-908308-7-5. XXVI. sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2024.
2. Rejmanova A, Obadal-Kuceroval I, Domecky P, Kalabisova V, Bobcikova M, Maly J. Úskalí antibiotické profylaxe v chirurgii z pohledu klinického farmaceuta. In Sborník abstrakt "XXIV. sympozium klinické farmacie René Macha", s. 92. ISBN 978-80-908308-1-3. XXIV. sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2022.
 3. Domecky P, Rejmanova A, Preiss P, Sponer P, Kucera T, Maly J. Parametry zánětu jako prognostické faktory pro pooperační komplikace po primární totální endoprotéze kyčelního nebo kolenního kloubu. In Sborník abstrakt "XXIV. sympozium klinické farmacie René Macha", s. 82. ISBN 978-80-908308-1-3. XXIV. sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2022.
 4. Domecky P, Rejmanova A, Sponer P, Kucera T, Maly J. Stratifikace pacientů na základě rizika pooperační infekce po totální endoprotéze kolene nebo kyčle – pilotní výsledky. In Sborník abstrakt "XXIII. sympozium klinické farmacie René Macha", s. 67. ISBN 978-80-908308-0-6. XXIII. sympozium klinické farmacie René Macha, Hradec Králové 2021.
 5. Domecky P, Suchoparova L, Maly J. Analýza spotřeby antibiotik v ČR a její závěry pro klinickou praxi. In Sborník abstrakt "XXII sympozium klinické farmacie René Macha", s. 58. ISBN 978-80-906644-6-3. XXII. sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2020.
 6. Domecky P, Patkova A, Mala-Ladova K, Maly J. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for surgical site infection after hip or knee arthroplasty: protocol for a systematic review. In Sborník abstrakt "XXI. sympozium klinické farmacie farmacie René Macha", s. 67. ISBN 978-80-906644-5-6. XXI. sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2019.
 7. Domecky P, Hauschke L, Neumann P, Maly J, Cerny V. Analysis of antibiotic administration in surgical prophylaxis. European Journal of Hospital Pharmacy 2019;26:A91.
 8. Domecky P, Hauschke L, Neumann P, Maly J, Cerny V. Analysis of antibiotic administration in prophylaxis. In Sborník abstrakt "XX. sympozium klinické farmacie farmacie René Macha", s. 73. ISBN 978-80-906644-2-5. XX. sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2018.

9.3. Zapojení do projektů

Výzkumná skupina „Klinická & sociální farmacie a dějiny farmacie“

- Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové.
- Datum: od roku 2018 do současnosti.
- Vedoucí skupiny: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

9.4. Další odborná činnost

Symposium klinické farmacie René Macha

- Editor sborníku sympozia 2019–2022.
- Člen organizačního výboru sympozia 2018–2022.

Lékárenská praxe

- Veřejná lékárna 2018–2021.
- Nemocniční lékárna Pardubické nemocnice 2021–2021.

Odborná a jiná členství

- Člen České onkologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně od roku 2023.
- Člen České společnosti pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií od roku 2023.
- Člen Evropské společnosti pro lékařskou onkologii od roku 2023.
- Člen Lékového informačního centra Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové 2018–2023.
- Člen Studijní komise Akademického senátu Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové 2018–2023.
- Člen České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně od roku 2018.

9.5. Pedagogická činnost

Konzultant diplomových prací

Analýza možností ovlivnění antibiotické profylaxe na základě zánětlivých markerů II

- Autor: Mgr. Gabriela Strnadová.
- Školitel: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.
- Rok obhajoby: 2023.

Analýza možností ovlivnění antibiotické profylaxe v ortopedii na základě zánětlivých markerů

- Autor: PharmDr. Přemysl Preiss.
- Školitel: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.
- Rok obhajoby: 2022.

Analýza terapie infekcí na dětském oddělení I.

- Autor: PharmDr. Tomáš Trávníček.
- Školitel: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.
- Rok obhajoby: 2020.

Analýza spotřeby antibiotik pro systémové podání v České republice v letech 2005–2019

- Autor: PharmDr. Lenka Suchopárová.
- Školitel: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.
- Rok obhajoby: 2020.

Zapojení do pregraduální výuky studijního oboru Farmacie v rámci předmětů vyučovaných na Katedře sociální a klinické farmacie: Farmaceutická péče I, II a Kapitoly z nemocniční farmacie nebo Kapitoly z nemocničního lékárenství.

10. Seznam použité literatury

1. Gallo J. Osteoartróza – Průvodce pro každodenní praxi. 1. Maxdorf; 2014. 150 p. ISBN 978-80-7345-406-7.
2. Geng R, Li J, Yu C, Zhang C, Chen F, Chen J, et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Aug 25;26(4):481.
3. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 26;11(8):854.
4. Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;59(5–6):333–9.
5. Busija L, Bridgett L, Williams SRM, Osborne RH, Buchbinder R, March L, et al. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):757–68.
6. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Mar;107(9):152–62.
7. Salman LA, Ahmed G, Dakin SG, Kendrick B, Price A. Osteoarthritis: a narrative review of molecular approaches to disease management. *Arthritis Research & Therapy*. 2023 Feb 18;25(1):27.
8. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, et al. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1 Suppl 1):1–10.
9. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000 Oct 17;133(8):635–46.
10. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Sangha O, Liang MH, Grodstein F. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med*. 2003 Feb 1;114(2):93–8.
11. Felson DT, Hannan MT, Naimark A, Berkeley J, Gordon G, Wilson PW, et al. Occupational physical demands, knee bending, and knee osteoarthritis: results from the Framingham Study. *J Rheumatol*. 1991 Oct;18(10):1587–92.
12. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Dec;25(6):815–23.
13. Buckwalter JA, Anderson DD, Brown TD, Tochigi Y, Martin JA. The Roles of Mechanical Stresses in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Cartilage*. 2013 Oct;4(4):286–94.
14. Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Feb;24(1):15–26.
15. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412–20.
16. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5–15.
17. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 16;56(11):614.
18. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):568–73.

19. Wright GD, Hughes AE, Regan M, Doherty M. Association of two loci on chromosome 2q with nodal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996 May;55(5):317–9.
20. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics1. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004 Jan 1;12:39–44.
21. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ*. 1996 Apr 13;312(7036):940–3.
22. Lian K, Zmuda JM, Nevitt MC, Lui L, Hochberg MC, Greene D, et al. Type I collagen alpha1 Sp1 transcription factor binding site polymorphism is associated with reduced risk of hip osteoarthritis defined by severe joint space narrowing in elderly women. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1431–6.
23. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):478–82.
24. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):45–66.
25. Allen KD, Coffman CJ, Golightly YM, Stechuchak KM, Keefe FJ. Daily pain variations among patients with hand, hip, and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Oct;17(10):1275–82.
26. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb;60(2):91–7.
27. Duncan R, Peat G, Thomas E, Hay E, McCall I, Croft P. Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):86–91.
28. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug;26(3):355–69.
29. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29–30:100587.
30. Steinmetz JD, Culbreth GT, Haile LM, Rafferty Q, Lo J, Fukutaki KG, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023 Sep 1;5(9):e508–22.
31. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):184–95.
32. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. The prevalence of and demographic factors associated with radiographic knee osteoarthritis in Korean adults aged ≥ 50 years: The 2010–2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230613.
33. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):17–24.
34. Roddy E, Myers H, Thomas MJ, Marshall M, D’Cruz D, Menz HB, et al. The clinical assessment study of the foot (CASF): study protocol for a prospective observational study of foot pain and foot osteoarthritis in the general population. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2011 Sep 5;4(1):22.
35. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, et al. Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Apr 28;S1699-258X(20)30023-1.
36. Nguyen USDT, Zhang Y, Zhu Y, Niu J, Zhang B, Felson DT. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6;155(11):725–32.

37. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Incidence rate and risk factors for radiographic hip osteoarthritis in Japanese men and women: a 10-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Feb;28(2):182–8.
38. Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC, Guermazi A, Clancy MM, Niu J, et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3013–7.
39. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494–502.
40. Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell PA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Jan;14(1):13–29.
41. Busse J, Gasteiger W, Tönnis D. [A new method for roentgenologic evaluation of the hip joint--the hip factor]. *Arch Orthop Unfallchir*. 1972;72(1):1–9.
42. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039–49.
43. Brand C, Hunter D, Hinman R, March L, Osborne R, Bennell K. Improving care for people with osteoarthritis of the hip and knee: how has national policy for osteoarthritis been translated into service models in Australia? *Int J Rheum Dis*. 2011 May;14(2):181–90.
44. Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS. Management of osteoarthritis of the knee. *BMJ*. 2012 Jul 30;345:e4934.
45. Šťastný E, Trč T, Philippou T. Management osteoartrózy – konzervativní léčba. *Interní medicína pro praxi*. 2017 Dec 1;19(5):251–7.
46. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci Med Sport*. 2011 Jan;14(1):4–9.
47. Messier SP, Mihalko SL, Beavers DP, Nicklas BJ, DeVita P, Carr JJ, et al. Effect of High-Intensity Strength Training on Knee Pain and Knee Joint Compressive Forces Among Adults With Knee Osteoarthritis: The START Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):646–57.
48. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–89.
49. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1263–73.
50. Verges J, Monfort J, Abarca B, Carné X, Giménez S, Möller I, et al. An expert consensus on the appropriate use of oral sysadoas for the treatment of the osteoarthritic patient in primary health care: a delphi study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020 Apr 1;28:S450–1.
51. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 May 1;30(9):e721–9.
52. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of Osteoarthritis of the Hip Evidence-Based Clinical Practice Guideline [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 3]. Available from: <https://www.aaos.org/oahcpg2>.

53. NICE guideline. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 3]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng226.
54. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4(4):CD007400.
55. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CWC, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225.
56. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
57. World Health Organisation. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability [Internet]. 1986. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf.
58. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170.
59. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016 Feb 1;45(4, Supplement):S12–7.
60. Pogozheva E, Karateev A, Lila A, Amirdzhanova V, Filatova E. Ab0805 What Factors Affect the Result of Long-Term Analgesic Therapy for Osteoarthritis? Data from a Multicenter Open Study of Oral Avocado/Soybean Unsaponifiables Effectiveness. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 Jun 1;78(Suppl 2):1873–4.
61. Głuszko P, Stasiak M. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment. *Reumatologia*. 2016;54(5):217–26.
62. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28–33.
63. Dallari D, Sabbioni G, Del Piccolo N, Carubbi C, Veronesi F, Torricelli P, et al. Efficacy of Intra-Articular Polynucleotides Associated With Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Clin J Sport Med*. 2020 Jan;30(1):1–7.
64. Taniguchi Y, Yoshioka T, Kanamori A, Aoto K, Sugaya H, Yamazaki M. Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial. *Nagoya J Med Sci*. 2018 Feb;80(1):39–51.
65. Thoene M, Bejer-Olenska E, Wojtkiewicz J. The Current State of Osteoarthritis Treatment Options Using Stem Cells for Regenerative Therapy: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023 May 18;24(10):8925.
66. Klimek M, Büchele G, Rehm M, Beyersmann J, Günther KP, Brenner H, et al. Long-Term Mortality of Patients With Osteoarthritis After Joint Replacement: Prognostic Value of Preoperative and Postoperative Pain and Function. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Apr;75(4):869–75.
67. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1597–606.
68. Coventry MB. Osteotomy about the knee for degenerative and rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 1973 Jan;55(1):23–48.

69. Delva ML, Samuel LT, Roth A, Yalçın S, Kamath AF. Contemporary Knee Osteotomy in the United States: High Tibial Osteotomy and Distal Femoral Osteotomy Have Comparable Complication Rates despite Differing Demographic Profiles. *J Knee Surg.* 2021 Jul;34(8):816–21.
70. Kunze KN, Beletsky A, Hannon CP, LaPrade RF, Yanke AB, Cole BJ, et al. Return to Work and Sport After Proximal Tibial Osteotomy and the Effects of Opening Versus Closing Wedge Techniques on Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2020 Jul;48(9):2295–304.
71. Madry H. Surgical therapy in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2022 Aug 1;30(8):1019–34.
72. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet.* 2019 Apr 27;393(10182):1745–59.
73. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Hip and knee arthroplasty: a comparison and the endocrine, metabolic and inflammatory responses. *Clin Sci (Lond).* 2000 Jan;98(1):71–9.
74. Abdulkarim A, Ellanti P, Motterlini N, Fahey T, O’Byrne JM. Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthop Rev (Pavia).* 2013 Feb 22;5(1):e8.
75. López-López JA, Humphriss RL, Beswick AD, Thom HHZ, Hunt LP, Burston A, et al. Choice of implant combinations in total hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2017 Nov 2;359:j4651.
76. McLaughlin JR, Lee KR. Total hip arthroplasty in young patients. 8- to 13-year results using an uncemented stem. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Apr;(373):153–63.
77. Keisu KS, Orozco F, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, McGuigan FX. Primary cementless total hip arthroplasty in octogenarians. Two to eleven-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Mar;83(3):359–63.
78. Tang H. Total Hip Arthroplasty: Indications and Contraindications. In: Zhou Y, Tang J, Shao H, editors. *Principles of Primary Total Hip Arthroplasty* [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2022 [cited 2024 Aug 4]. p. 3–7. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-19-3606-7_1.
79. Lavie LG, Fox MP, Dasa V. Overview of Total Knee Arthroplasty and Modern Pain Control Strategies. *Curr Pain Headache Rep.* 2016 Nov;20(11):59.
80. Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Radiographic patterns and associations of osteoarthritis of the knee in patients referred to hospital. *Ann Rheum Dis.* 1993 Jul;52(7):520–6.
81. Crawford DA, Berend KR, Thienpont E. Unicompartmental Knee Arthroplasty: US and Global Perspectives. *Orthopedic Clinics of North America.* 2020 Apr 1;51(2):147–59.
82. Galas A, Banci L, Innocenti B. The Effects of Different Femoral Component Materials on Bone and Implant Response in Total Knee Arthroplasty: A Finite Element Analysis. *Materials (Basel).* 2023 Aug 13;16(16):5605.
83. Kumar D, Bhaskar J. Finite Element Simulation of Various Biomaterials based Knee Implants. *International Journal of Advance Research and Innovation* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2024 Aug 4];8(4). Available from: <http://www.journalpressindia.com/international-journal-of-advance-research-and-innovation/doi/10.51976/ijari.842021>
84. Bal BS, Garino J, Ries M, Rahaman MN. A review of ceramic bearing materials in total joint arthroplasty. *Hip Int.* 2007;17(1):21–30.
85. Bergschmidt P, Bader R, Kluess D, Zietz C, Mittelmeier W. The All-Ceramic Knee Endoprosthesis—The Gap Between Expectation and Experience with Ceramic Implants. *Seminars in Arthroplasty.* 2012 Dec 1;23(4):262–7.

86. Tarazi JM, Chen Z, Scuderi GR, Mont MA. The Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Knee Surgery*. 2021 Sep 10;34:1396–401.
87. Hsu H, Siwiec RM. Knee Arthroplasty. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Aug 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507914/>.
88. O'Donnell FT. Preoperative Evaluation of the Surgical Patient. *Mo Med*. 2016;113(3):196–201.
89. Hasan O, Fahad S, Mustafa M, Hashmi P, Noordin S. Does more testing in routine preoperative evaluation benefit the orthopedic patient? Case control study from a resource-constrained setting. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 May 28;66:102439.
90. Böhmer AB, Wappler F, Zwissler B. Preoperative Risk Assessment—From Routine Tests to Individualized Investigation. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Jun;111(25):437–46.
91. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978 Oct;49(4):239–43.
92. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Věstník č. 1/2018 [Internet]. Ministerstvo zdravotnictví. [cited 2024 Aug 17]. Available from: <https://mzd.gov.cz/vestnik/vestnik-c-1-2018/>
93. Vasileiadis D, Drosos G, Charitoudis G, Dontas I, Vlamis J. Does preoperative physiotherapy improve outcomes in patients undergoing total knee arthroplasty? A systematic review. *Musculoskeletal Care*. 2022;20(3):487–502.
94. She K yi, Huang L, Zhang H tao, Gao Y, Yao K ru, Luo Q, et al. Effect of prehabilitation on postoperative outcomes in the frail older people: A systematic review and meta-analysis. *Geriatric Nursing*. 2024 Jan 1;55:79–88.
95. Vasileiadis D, Drosos G, Charitoudis G, Dontas IA, Vlamis J. The Efficacy of High-Intensity Preoperative Physiotherapy Training on Postoperative Outcomes in Greek Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Quasi-Experimental Study. *Cureus*. 2022 Mar;14(3):e23191.
96. Domecký P. Analýza profylaktického podávání antibiotik I. 2018 Jun 8 [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/98730>
97. Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1983 Jun;(176):258–63.
98. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Feb 1;70(3):195–283.
99. Preiss P. Analýza možností ovlivnění antibiotické profylaxe v ortopedii na základě zánětlivých markerů. 2022 Sep 13 [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/177458>
100. Strnadová G. Analýza možností ovlivnění antibiotické profylaxe na základě zánětlivých markerů II. 2023 Sep 12 [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/186331>
101. Musil D, Chrdle A, Horníková M, Jahoda D, Gallo J, Nyč O, et al. ATB profylaxe u pacientů před implantací TEP [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 17]. Available from: <https://csot.cz/wp-content/uploads/2017/06/vybor-CSOT-2017-06-13-priloha-1.pdf>
102. NHS Foundation Trust. Doncaster and Bassetlaw Teaching Hospitalis. 2022 [cited 2024 Aug 18]. GUIDELINE FOR ANTIMICROBIAL USE IN THE ORTHOPAEDIC AND TRAUMA DEPARTMENT. Available from: <https://www.dbth.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/08/GUIDELINE-FOR-ANTIMICROBIAL-USE-IN-THE-ORTHOPAEDIC-AND-TRAUMA-DEPARTMENT.pdf>.

103. SHC. Stanford Antimicrobial Safety and Sustainability Program. 2019 [cited 2024 Aug 18]. SHC Surgical Antimicrobial Prophylaxis Guidelines. Available from: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/clinicalpathways/SHC-Surgical-Prophylaxis-ABX-Guideline.pdf>.
104. SAAGAR. Government of South Australia. 2021 [cited 2024 Aug 18]. Surgical Antimicrobial Prophylaxis Guidelines (adult). Available from: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/93ae107d-994c-42ff-bfb3-ea1ebd7179cd/Appendix11_Spinal_%26_Orthopaedic_Surgery_3.0_obesity+amendment2023.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-93ae107d-994c-42ff-bfb3-ea1ebd7179cd-oJb1OJy.
105. Suchopárová L. Analýza spotřeby antibiotik pro systémové podání v České republice v letech 2005-2019. 2020 Jun 17 [cited 2024 Aug 18]; Available from: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/120366>
106. Domecký P, Suchopárová L, Malý J. Analýza spotřeby antibiotik v České republice a její závěry pro klinickou praxi. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2021 Nov 8;35(3):49–55.
107. Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, et al. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 19;56(9):416.
108. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. SÚKL - Přehled léčiv. Available from: [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
109. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. Souhrn údajů o přípravku – Fraxiparine. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0258276.
110. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. Souhrn údajů o přípravku – Zibor. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0030521.
111. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. Souhrn údajů o přípravku – Xarelto. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0500717.
112. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. Souhrn údajů o přípravku – Pradaxa. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0029327.
113. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. Souhrn údajů o přípravku – Inhixa. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0219052.
114. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. Souhrn údajů o přípravku – Eliquis. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0168326.
115. SÚKL. SÚKL - Přehled léčiv. 2024 [cited 2024 Aug 18]. Souhrn údajů o přípravku – Clexane. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0230172.
116. ČAS ČLS JEP. Česká angiologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně. 2020 [cited 2024 Aug 18]. Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Available from: https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/guidelines/DP_CAS_akutni_zilni_tromboza_2020.pdf
117. ČSOT. Česká společnost pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí. 2018 [cited 2024 Aug 18]. Doporučená prevence TEN u ortopedických výkonů. Available from: <https://csot.cz/doporucene-postupy/>.
118. Zhong J, Wang B, Chen Y, Li H, Lin N, Xu X, et al. Relationship between body mass index and the risk of periprosthetic joint infection after primary total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. *Ann Transl Med*. 2020 Apr;8(7):464.

119. Carender CN, Fruth KM, Lewallen DG, Berry DJ, Abdel MP, Bedard NA. Obesity and Primary Total Hip Arthroplasty: The Absolute versus Relative Risk of Periprosthetic Joint Infection at 15 Years. *The Journal of Arthroplasty* [Internet]. 2024 Mar 21 [cited 2024 Aug 18];0(0). Available from: <https://www.arthroplastyjournal.org/article/S0883-5403%2824%2900249-3/fulltext>
120. Blažek M, Havel E, Bělobrádková E. Předoperační vyšetření a příprava chirurgického pacienta. *Interní medicína pro praxi*. 2012 Dec 1;14(11):422–8.
121. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, et al. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients*. 2022 Jun 9;14(12):2392.
122. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition*. 1999 Jun;15(6):458–64.
123. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999 Feb;15(2):116–22.
124. Ma XT, Shao QY, Li QX, Yang ZQ, Han KN, Liang J, et al. Nutritional Risk Index Improves the GRACE Score Prediction of Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:773200.
125. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):777–83.
126. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321–36.
127. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6):R268.
128. Mullen JL, Buzby GP, Waldman MT, Gertner MH, Hobbs CL, Rosato EF. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surg Forum*. 1979;30:80–2.
129. van der Geest PJ, Mohseni M, Linssen J, Duran S, de Jonge R, Groeneveld ABJ. The intensive care infection score – a novel marker for the prediction of infection and its severity. *Crit Care*. 2016;20:180.
130. Rodriguez-Merchan EC, Delgado-Martinez AD. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Primary Total Knee Arthroplasty. *J Clin Med*. 2022 Oct 18;11(20):6128.
131. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Burston B, Porter M, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Sep 1;18(9):1004–14.
132. Musil D, Gallo J, Chrdle A. *Infekce v ortopedii*. 1. Maxdorf; 2022. 842 p. ISBN 978-80-7345-703-7.
133. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Foguet P, Porter M, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019 Jun 1;19(6):589–600.
134. Triantafyllopoulos G, Stundner O, Memtsoudis S, Poultides LA. Patient, Surgery, and Hospital Related Risk Factors for Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty. *The Scientific World Journal*. 2015;2015(1):979560.

135. Belmont PJ, Goodman GP, Kusnezov NA, Magee C, Bader JO, Waterman BR, et al. Postoperative myocardial infarction and cardiac arrest following primary total knee and hip arthroplasty: rates, risk factors, and time of occurrence. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Dec 17;96(24):2025–31.
136. Heo SM, Harris I, Naylor J, Lewin AM. Complications to 6 months following total hip or knee arthroplasty: observations from an Australian clinical outcomes registry. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020 Sep 10;21(1):602.
137. Rozell JC, Courtney PM, Dattilo JR, Wu CH, Lee GC. Late Complications Following Elective Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: Who, When, and How? *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):719–23.
138. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2012 Oct;35(10):923–34.
139. Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Praha: Mladá fronta; 2014. ISBN 978-80-204-2815-8.
140. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999 Apr;27(2):97–132; quiz 133–4; discussion 96.
141. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, et al. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019 Feb;34(2S):S325–7.
142. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018 May;33(5):1309–1314.e2.
143. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021 Jan;103-B(1):18–25.
144. Romanò CL, Khawashki HA, Benzakour T, Bozhkova S, Del Sel H, Hafez M, et al. The W.A.I.O.T. Definition of High-Grade and Low-Grade Peri-Prosthetic Joint Infection. *J Clin Med*. 2019 May 10;8(5):650.
145. Hotchen AJ, Wismayer MG, Robertson-Waters E, McDonnell SM, Kendrick B, Taylor A, et al. The Joint-Specific BACH classification: A predictor of outcome in prosthetic joint infection. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov 6;42:101192.
146. ČSOT. Česká společnost pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí. 2016 [cited 2024 Sep 4]. INFEKTY TEP – ATB kurativní terapie. Available from: <https://csot.cz/infekce-muskuloskeletalniho-aparatu/>.
147. Wildeman P, Rolfson O, Söderquist B, Wretenberg P, Lindgren V. What Are the Long-term Outcomes of Mortality, Quality of Life, and Hip Function after Prosthetic Joint Infection of the Hip? A 10-year Follow-up from Sweden. *Clin Orthop Relat Res*. 2021 Oct 1;479(10):2203–13.
148. Bawa H, Weick JW, Dirschl DR, Luu HH. Trends in Deep Vein Thrombosis Prophylaxis and Deep Vein Thrombosis Rates After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Oct 1;26(19):698–705.
149. Zhang Z hao, Shen B, Yang J, Zhou Z ke, Kang P de, Pei F xing. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:24.
150. Lošťák J, Gallo J. Profylaxe trombóz po ortopedických operacích. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2018 Jan 1;31(4):9–13.

151. Simon SJ, Patell R, Zwicker JI, Kazi DS, Hollenbeck BL. Venous Thromboembolism in Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2345883.
152. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, Crosby LO, Page CP, Reinhardt GF, et al. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr*. 1988 Feb;47(2 Suppl):357–65.
153. Rattanachaiwong S, Zribi B, Kagan I, Theilla M, Heching M, Singer P. Comparison of nutritional screening and diagnostic tools in diagnosis of severe malnutrition in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2020 Nov;39(11):3419–25.
154. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the “modified NUTRIC” nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr*. 2016 Feb;35(1):158–62.
155. Mullen JL, Buzby GP, Matthews DC, Smale BF, Rosato EF. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support. *Ann Surg*. 1980 Nov;192(5):604–13.
156. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Sep;140(9):1537–49.
157. Li P, Wang X, Lai Y, Zhou K, Tang Y, Che G. The prognostic value of pre-treatment prognostic nutritional index in esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15280.
158. Yang Y, Gao P, Chen X, Song Y, Shi J, Zhao J, et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in colorectal cancer: results from a retrospective cohort study and a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Sep 6;7(36):58543–52.
159. Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 1985;55(1):91–101.
160. Forget P, Echeverria G, Giglioli S, Bertrand B, Nikis S, Lechat JP, et al. Biomarkers in immunonutrition programme, is there still a need for new ones? A brief review. *Ecancermedicallscience*. 2015 Jun 18;9:546.
161. Ingenbleek Y. Revisiting PINI Scoring in Light of Recent Biological Advances. *Nutrients*. 2023 Apr 12;15(8):1846.
162. Cordos M, Vlad CE, Hogas SM, Filip R, Geletu G, Bogdan M, et al. The Role of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in the Evolution of Patients with Chronic Kidney Disease and Other Pathologies. *Healthcare*. 2023 Jan;11(10):1375.
163. Bonnefoy M, Ayzac L, Ingenbleek Y, Kostka T, Boisson RC, Bienvenu J. Usefulness of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in hospitalized elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998;68(3):189–95.
164. Gharsallah H, Hajje Z, Naas I, Aouni Z, Stambouli N, Labbène I, et al. Assessment of Nutritional Status and Prognosis in Surgical Intensive Care Unit: The Prognostic and Inflammatory Nutritional Index (PINI). *Int J Nutr Food Sci*. 2014 Sep;3(5):477–83.
165. Sun L, Yin H, Liu M, Xu G, Zhou X, Ge P, et al. Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage? *Ann Med*. 2019;51(7–8):333–44.
166. Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, Wernerman J. Albumin Kinetics in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0136371.

167. Blevins K, Aalirezaie A, Shohat N, Parvizi J. Malnutrition and the Development of Periprosthetic Joint Infection in Patients Undergoing Primary Elective Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Sep;33(9):2971–5.
168. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterology Report*. 2016 Nov 1;4(4):272–80.
169. Jeejeebhoy KN. Nutritional Assessment. In: Johnson LR, editor. *Encyclopedia of Gastroenterology* [Internet]. New York: Elsevier; 2004 [cited 2024 Sep 15]. p. 759–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0123868602005177>.
170. Roche M, Law TY, Kurowicki J, Sodhi N, Rosas S, Elson L, et al. Albumin, Prealbumin, and Transferrin May Be Predictive of Wound Complications following Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2018 Nov;31(10):946–51.
171. Sharma A, Giraddi G, Krishnan G, Shahi AK. Efficacy of Serum Prealbumin and CRP Levels as Monitoring Tools for Patients with Fascial Space Infections of Odontogenic Origin: A Clinicobiochemical Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014 Mar;13(1):1–9.
172. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
173. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754.
174. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):362–80.
175. Warschkow R, Ukegjini K, Tarantino I, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Jul;19(4):492–500.
176. Okafor B, MacLellan G. Postoperative changes of erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein levels after hip surgery. *Acta Orthop Belg*. 1998 Mar;64(1):52–6.
177. Windisch C, Brodt S, Roehner E, Matziolis G. The C-reactive protein level after total knee arthroplasty is gender specific. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Oct;24(10):3163–7.
178. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004 Nov 19;279(47):48487–90.
179. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1512–25.
180. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515–8.
181. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014 Jul;34(4):263–73.
182. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10(5):R145.
183. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007 Jul;50(1):34–41.

184. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 12;10(10):CD007498.
185. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):206–17.
186. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218–30.
187. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474–88.
188. Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, Yavari B, Shakarami M, Bondariyan N, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) prognostic effects on heart failure; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023 Nov 14;23(1):555.
189. Yu BZ, Fu J, Chai W, Hao LB, Chen JY. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for diagnosis of early Periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Oct 27;21(1):706.
190. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Medicine*. 2020 Nov 20;18(1):360.
191. Yombi JC, Schwab PE, Thienpont E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) distribution shows a better kinetic pattern than C-reactive protein distribution for the follow-up of early inflammation after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Oct;24(10):3287–92.
192. Howard R, Scheiner A, Kanetsky PA, Egan KM. Sociodemographic and lifestyle factors associated with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Ann Epidemiol*. 2019 Oct;38:11-21.e6.
193. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 18;1482(1–2):157–71.
194. Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid a protein, α 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1990 Dec 1;20(3):129–47.
195. Hughes SF, Hendricks BD, Edwards DR, Maclean KM, Bastawrous SS, Middleton JF. Total hip and knee replacement surgery results in changes in leukocyte and endothelial markers. *J Inflamm (Lond)*. 2010 Jan 19;7:2.
196. Deirmengian GK, Zmistowski B, Jacovides C, O’Neil J, Parvizi J. Leukocytosis Is Common After Total Hip and Knee Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2011 Nov;469(11):3031.
197. Elbromboly Y, Esawy MA. Post-operative C-reactive protein and white blood cells changes pattern following spinal deformity surgery and its clinical correlation. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023 Oct 24;18(1):790.
198. Zarghooni K, Hackenberg RK, Sander G, Mahabir E. Suitability of serum cytokine profiling for early diagnosis of implant-associated infections after orthopaedic surgery: A preliminary prospective study. *Cytokine*. 2019 Apr;116:88–96.

199. Huang ZY, Huang Q, Wang LY, Lei YT, Xu H, Shen B, et al. Normal trajectory of Interleukin-6 and C-reactive protein in the perioperative period of total knee arthroplasty under an enhanced recovery after surgery scenario. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Apr 21;21(1):264.
200. Gong Y, Liang S, Zeng L, Ni Y, Zhou S, Yuan X. Effects of blood sample handling procedures on measurable interleukin 6 in plasma and serum. *J Clin Lab Anal*. 2019 May 26;33(7):e22924.
201. Weimann K, Zimmermann M, Spies CD, Wernecke KD, Vicherek O, Nachtigall I, et al. Intensive Care Infection Score--A new approach to distinguish between infectious and noninfectious processes in intensive care and medicosurgical patients. *J Int Med Res*. 2015 Jun;43(3):435–51.
202. Sanzén L, Sundberg M. Periprosthetic low-grade hip infections. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in 23 cases. *Acta Orthop Scand*. 1997 Oct;68(5):461–5.
203. HUSAIN T, KIM D. C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*. 2001 Nov 30;15.
204. Bilehjani E, Fakhari S, Farzin H, Yaghoubi A, Mirinazhad M, Shadvar K, et al. The correlation between preoperative erythrocyte sedimentation rate and postoperative outcome in adult cardiac surgery. *International Journal of General Medicine*. 2017 Jan 11;10:15–21.
205. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmiecik TE, Ko CY, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013 Nov;217(5):833-842.e1-3.
206. Cohen ME, Liu Y, Ko CY, Hall BL. An Examination of American College of Surgeons NSQIP Surgical Risk Calculator Accuracy. *J Am Coll Surg*. 2017 May;224(5):787-795.e1.
207. KUNUTSOR SK, WHITEHOUSE MR, BLOM AW, BESWICK AD. Systematic review of risk prediction scores for surgical site infection or periprosthetic joint infection following joint arthroplasty. *Epidemiol Infect*. 2017 Jul;145(9):1738–49.
208. Noble PC, Scuderi GR, Brekke AC, Sikorskii A, Benjamin JB, Lonner JH, et al. Development of a new Knee Society scoring system. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Jan;470(1):20–32.
209. Harris AHS, Kuo AC, Weng Y, Trickey AW, Bowe T, Giori NJ. Can Machine Learning Methods Produce Accurate and Easy-to-use Prediction Models of 30-day Complications and Mortality After Knee or Hip Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2019 Feb;477(2):452–60.
210. Domecky P, Rejman Patkova A, Zaloudkova L, Kucera T, Sponer P, Maly J. Rethinking risk prediction: The role of albumin and other parameters in implant-associated complications after hip or knee arthroplasty. *PLoS One*. 2024;19(7):e0306468.
211. Zhao G, Chen J, Wang J, Wang S, Xia J, Wei Y, et al. Predictive values of the postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio for the diagnosis of early periprosthetic joint infections: a preliminary study. *J Orthop Surg Res*. 2020 Nov 30;15(1):571.
212. Yuwen P, Chen W, Lv H, Feng C, Li Y, Zhang T, et al. Albumin and surgical site infection risk in orthopaedics: a meta-analysis. *BMC Surg*. 2017 Jan 16;17(1):7.
213. Jiang B, Xu H, Xie J, Wang D, Gan Q, Zhou Z. Are the preoperative albumin levels and the albumin to fibrinogen ratio the risk factors for acute infection after primary total joint arthroplasty? *Front Surg*. 2022;9:1043242.
214. Fang CJ, Saadat GH, Butler BA, Bokhari F. The Geriatric Nutritional Risk Index Is an Independent Predictor of Adverse Outcomes for Total Joint Arthroplasty Patients. *J Arthroplasty*. 2022 Aug;37(8S):S836–41.

215. Basile G, Gallina M, Passeri A, Gaudio RM, Castelnuovo N, Ferrante P, et al. Prosthetic joint infections and legal disputes: a threat to the future of prosthetic orthopedics. *J Orthop Traumatol*. 2021 Nov 9;22(1):44.
216. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535.
217. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006;2006:359–63.
218. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Valle CJD, et al. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011 Nov;469(11):2992.
219. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):e1–25.
220. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013 Nov;95-B(11):1450–2.
221. Domecky P, Rejman Patkova A, Mala-Ladova K, Maly J. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for surgical site infection after primary hip or knee arthroplasty: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021 Sep 21;11(9):e046027.
222. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 18;155(8):529–36.
223. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015 Oct 28;351:h5527.
224. Carlsson AS. Erythrocyte sedimentation rate in infected and non-infected total-hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand*. 1978 Jun;49(3):287–90.
225. Falzarano G, Piscopo A, Grubor P, Rollo G, Medici A, Pipola V, et al. Use of Common Inflammatory Markers in the Long-Term Screening of Total Hip Arthroprosthesis Infections: Our Experience. *Adv Orthop*. 2017;2017:9679470.
226. Forster IW, Crawford R. Sedimentation rate in infected and uninfected total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1982 Aug;(168):48–52.
227. Mumingjiang Y, Zhou X, He R. Value of knee skin temperature measured by infrared thermography and soluble intercellular adhesion molecule-1 in the diagnosis of peri-prosthetic knee infection in Chinese individuals following total knee arthroplasty. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(17):3105–9.
228. Mulier JC, Desmet L, Martens M, Hoogmartens M. Postoperative infection in total hip replacement. *Acta Orthop Belg*. 1973;39(3):630–43.
229. Sastre S, Soriano À, Garcia S, Martínez JA, Suso S, Mensa J. Serum C-reactive protein as predictor of infected arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2006 Mar 1;16(1):17–9.
230. Shah K, Mohammed A, Patil S, McFadyen A, Meek RMD. Circulating Cytokines after Hip and Knee Arthroplasty: A Preliminary Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Apr;467(4):946–51.
231. Wroblewski BM. Erythrocyte sedimentation rate and polymethylmethacrylate. *J R Coll Surg Edinb*. 1974 May;19(3):182–4.

232. Domecky P, Rejman Patkova A, Mala-Ladova K, Maly J. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for implant-associated infection after primary total hip or knee arthroplasty: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 May 15;24(1):383.
233. Majors I, Jagadale VS. Serum interleukin 6 could be a valuable initial diagnostic tool in prosthetic knee joint infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019 Dec;29(8):1781–8.
234. Battistelli S, Fortina M, Carta S, Guerranti R, Nobile F, Ferrata P. Serum C-reactive protein and procalcitonin kinetics in patients undergoing elective total hip arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2014;2014:565080.
235. Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorlí L, et al. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop*. 2017 Jul;41(7):1315–9.
236. Qin L, Li F, Gong X, Wang J, Huang W, Hu N. Combined Measurement of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels: Highly Accurate for Diagnosing Chronic Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):229–34.
237. Yuan K, Li WD, Qiang Y, Cui ZM. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein for the diagnosis of periprosthetic joint infection before revision total hip arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015 Apr;16(2):146–50.
238. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129450.
239. Kang KT, Son DW, Lee SH, Song GS, Sung SK, Lee SW. Variation of C-Reactive Protein and White Blood Cell Counts in Spinal Operation: Primary Fusion Surgery Versus Revision Fusion Surgery. *Korean J Spine*. 2017 Sep;14(3):66–70.
240. Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014 Jul;29(7):1331.
241. Koh IJ, Cho WS, Choi NY, Parvizi J, Kim TK, Korea Knee Research Group. How accurate are orthopedic surgeons in diagnosing periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty?: A multicenter study. *Knee*. 2015 Jun;22(3):180–5.
242. Burdon DW. Principles of antimicrobial prophylaxis. *World J Surg*. 1982 May 1;6(3):262–7.
243. World Health Organisation. Summary of a systematic review on surgical antibiotic prophylaxis prolongation. In: *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection* [Internet]. World Health Organization; 2018 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536429/>.
244. Buckley R, Hughes GN, Snodgrass T, Huchcroft SA. Perioperative cefazolin prophylaxis in hip fracture surgery. *Can J Surg*. 1990 Apr;33(2):122–7.
245. Garotta F, Pamparana F. Antimicrobial prophylaxis with ceftizoxime versus cefuroxime in orthopedic surgery. Ceftizoxime Orthopedic Surgery Italian Study Group. *J Chemother*. 1991 Feb;3 Suppl 2:34–5.
246. Yang Z, Wang Y, Wang Z, Li J, Du P, Meng H, et al. Duration of surgical antibiotic prophylaxis and surgical site infection in orthopaedic surgery: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery*. :10.1097/JS9.0000000000001881.
247. Bundschuh KE, Muffly BT, Ayeni AM, Heo KY, Khawaja SR, Tocio AJ, et al. Should All Patients Receive Extended Oral Antibiotic Prophylaxis? Defining Its Role in Patients Undergoing Primary and Aseptic Revision Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2024 Sep 1;39(9, Supplement 2):S117-S121.e4.

248. Faintuch J, Faintuch S, editors. Recent Strategies in High Risk Surgery. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024. ISBN 978-3-031-56270-9.
249. Krasin E. Controversies in Antibiotic Prophylaxis in Orthopaedic Surgery. In: Faintuch J, Faintuch S, editors. Recent Strategies in High Risk Surgery [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024 [cited 2024 Sep 20]. p. 39–47. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-56270-9_3.
250. Puetzler J, Zalavras C, Moriarty TF, Verhofstad MHJ, Kates SL, Raschke MJ, et al. Clinical practice in prevention of fracture-related infection: An international survey among 1197 orthopaedic trauma surgeons. *Injury*. 2019 Jun;50(6):1208–15.
251. Bryson DJ, Morris DLJ, Shivji FS, Rollins KR, Snape S, Ollivere BJ. Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery: difficult decisions in an era of evolving antibiotic resistance. *Bone Joint J*. 2016 Aug;98-B(8):1014–9.
252. Seidelman JL, Mantyh CR, Anderson DJ. Surgical Site Infection Prevention: A Review. *JAMA*. 2023 Jan 17;329(3):244–52.