UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

Diplomová práce

Analýza možnosti ovlivnění antibiotické profylaxe v ortopedii na základě zánětlivých markerů

Analysis of the possibilities of influencing antibiotic prophylaxis in orthopedics on the basis of inflammatory markers

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Petr Domecký

Autor: Přemysl Preiss

Hradec Králové 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. 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.

Poděkování

Tímto bych rád poděkoval doc. PharmDr. Josefovi Malému, Ph.D. a PharmDr. Petrovi Domeckému za cenné rady a vedení práce. Dále také mé rodině, zejména mé přítelkyni za psychickou podporu.

Obsah

Seznam zkratek 1

Abstrakt 2

Abstract 3

1. Úvod a cíl práce 5

2. Teoretická část 6

2.1. Metodika rešerše 6

2.2. Vlastní rešerše 8

2.2.1. Endoprotézy v ortopedii 8

2.2.2. Periprotetické komplikace ortopedických operací 18

2.2.3. Antiobiotická profylaxe u endoprotetických operací 26

2.2.4. Nutriční a zánětlivé parametry endoprotetických operací v ortopedii 28

3. Praktická část 32

3.1. Metodika 32

3.1.1. Typ studie a sledovaná populace 32

3.1.2. Sběr dat 32

3.1.3. Průběh sběru dat 33

3.1.4. Hodnocení výsledků 33

3.2. Výsledky 34

3.2.1. Základní charakteristiky souboru pacientů 34

3.2.2. Přehled onemocnění pacientů 34

3.2.3. Přehled chronické farmakoterapie 35

3.2.4. Zhodnocení dat o provedené operaci 38

3.2.5. Zhodnocení tromboprofylaxe 39

3.2.6. Zhodnocení antibiotické profylaxe 39

3.2.7. Komplikace perioperační a pooperační 40

3.2.8. Laboratorní parametry 41

4. Diskuze 50

5. Závěr 56

6. Seznam obrázků a grafů 57

7. Seznam tabulek 58

8. Literatura..... 59

Seznam zkratek

ACEi – inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu

AP – antibiotická profylaxe

ATB – antibiotikum

BMI – index tělesné hmotnosti

CONS – koaguláza negativní stafylokoky

CRP – C-reaktivní protein

DM – diabetes mellitus

IPPFx – periprotetické fraktury

LP – léčivý přípravek

NLR – poměr neutrofilů a lymfocytů

NRI – nutriční rizikový index

OA – osteoartróza

PJI – periprotetická kloubní infekce

PP – předoperační plánování

RF – rizikový faktor

ROC – receiver operating characteristics

SCV – Small Colony Variants

SSI – infekce v místě chirurgického výkonu

TAA – totální endoprotéza kotníku

TEA – totální endoprotéza loktu

TEN – tromboembolická nemoc

THA – totální endoprotéza kyčle

TKA – totální endoprotéza kolena

TSA – totální endoprotéza ramena

USA – Spojené státy americké

Abstrakt

Analýza možnosti ovlivnění antibiotické profylaxe v ortopedii na základě zánětlivých markerů

Autor: Přemysl Preiss

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

Konzultant: PharmDr. Petr Domecký

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl: Endoprotetické operace jsou náročné ortopedické operace zřídka spojené s komplikacemi, které však mohou být fatální. Jednou z nich je periprotetická kloubní infekce (PJI), jejíž riziko lze snížit antibiotickou profylaxí (AP). Cílem práce bylo v teoretické části popsání trendů u endoprotetických operací kolena a kyčle, jejich komplikací a možnosti diagnostiky. Cílem praktické části bylo u těchto pacientů analyzovat prognostické vlastnosti vybraných laboratorních parametrů na pooperační infekce, resp. pooperační komplikace.

Metodika: Tato prospektivní studie začala v březnu roku 2020 a sběr dat probíhal do 28. 3. 2022 na Ortopedické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. Pacienti, kteří byli zahrnuti do studie, splňovali vstupní kritéria, tj. věk ≥ 18 let, pacient podstupující totální endoprotézu kyčle nebo kolena v období studie a vyjádření informovaného souhlasu se studií. Data byla shromažďována ze zdravotnické dokumentace pacientů a nemocničního informačního systému. Data zahrnovala informace o: pacientovi, operaci, tromboprofylaxi, AP a výsledcích předem definovaných fyzikálních a laboratorních parametrů. Konkrétně se jednalo o C-reaktivní protein (CRP), poměr neutrofilů a lymfocytů (NLR), hladiny albuminu a hodnoty nutričního rizikového indexu. Získaná data byla převedena do tabulkového formátu v programu Microsoft Excel a k jejich vyhodnocení byly použity metody deskriptivní statistiky. Další statistické výstupy byly tvořeny „receiver operating characteristic“ (ROC) křivkami k hodnocení spojitosti mezi laboratorními parametry a komplikacemi operace.

Výsledky: Studie se zúčastnilo 100 pacientů (51 mužů a 49 žen) s průměrným věkem 65,2 ± 9,04 let. K AP byl v 83 případech použit cefazolin a v 17 případech vankomycin. PJI se rozvinula pouze u 1 pacienta. Byla zaznamenána také 1 povrchová infekce, 1 dehiscence rány, 1 infekce v močovém traktu, 1 periprotetická zlomenina a 2 plicní embolie. Plocha pod křivkou (AUC) ROC křivky CRP při odběru 2 dny po operaci ve spojitosti s infekcí v místě chirurgického výkonu (SSI) dosáhla hodnoty 0,597, zatímco AUC ROC křivky pro NLR byla 0,694.

Závěr: Bylo odhaleno, že většina měřených parametrů vykazuje určitou predikční schopnost pro SSI i pooperační komplikace. Výsledky naznačují, že by v časném pooperačním období mohl být NLR spolehlivějším ukazatelem SSI než rutinně používaný CRP. Vzhledem k malému počtu pacientů v naší studii by však bylo potřeba takové tvrzení ověřit větší studií.

Klíčová slova: totální kloubní endoprotéza, antibiotická profylaxe, periprotetická kloubní infekce, C-reaktivní protein, poměr neutrofilů a lymfocytů, albumin, nutriční rizikový index.

Abstract

Analysis of the possibilities of influencing antibiotic prophylaxis in orthopedics on the basis of inflammatory markers

Author: Přemysl Preiss

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

Consultant: PharmDr. Petr Domecký

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and aim: Endoprosthetic surgeries are demanding orthopedic surgeries rarely associated with complications, that can be fatal. One is periprosthetic joint infection (PJI), whose risk can be decreased by antibiotic prophylaxis (AP). The aim of this effort was to describe trends in endoprosthetic surgeries of the knee and the hip, their complications and options of diagnostics in the theoretical part. The aim of the practical part was to analyze prognostic features of chosen laboratory parameters on postoperative infections, respectively on postoperative complications.

Methods: This prospective study started in March 2020 and data gathering took place until 28. 3. 2022 at the Ortopedic Clinic of the University Hospital Hradec Králové. Patients, who were included in the study, fulfilled the preliminary criteria, e.g. age ≥ 18 years, patient undergoing total hip or knee arthroplasty at the time of the study and giving the informed consent to the study. Data were gathered from health documentation of patients and the hospital information system. Data included information about: the patient, the surgery, thromboprophylaxis, AP and results of in advance defined physical and laboratory parameters. Specifically it was about C-reactive protein (CRP), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and levels of albumin. Retrieved data were converted to a tabular format in the program Microsoft Excel and methods of descriptive statistics were used for their evaluation. The other statistical outcomes were made by „receiver operating characteristic“ (ROC) curves for the evaluation of the association between laboratory parameters and surgery complications.

Results: 100 patients (51 men and 49 women) participated in the study with mean age of 65,2 ± 9,04 years. For AP, cephazoline was used in 83 cases and vankomycin was used in 17 cases. PJI has developed just by one patient. Also one superficial infection, one dehiscence of the wound, one infection of the urinary tract, one periprosthetic fracture and two pulmonary embolisms were registered. Area under the curve (AUC) of ROC curve of CRP by sampling 2 days after surgery in association with infection at the surgical site (SSI) reached value of 0,597, while AUC of ROC curve of NLR was 0,694.

Conclusion: It was discovered that most of measured parameters report certain predictive abilities on SSI and postoperative complications. Results imply that in an early postoperative period NLR could be more reliable indicator of SSI than routinely used CRP. However, due to the small sample size, such a conclusion would need to be verified by a larger study.

Key words: total joint arthroplasty, antibiotic prophylaxis, periprosthetic joint infection, C-reactive protein, neutrophil to lymfocyte ratio, albumin, nutritional risk index.

1. Úvod a cíl práce

Při endoprotetických operacích dochází k náhradě nefunkčního kloubu či jeho části mechanickou náhradou (endoprotézou). Správně provedená endoprotéza poskytuje významnou úlevu od bolesti a zlepšení kvality života u pacientů se závažným postižením kloubu. Počty endoprotetických operací kloubů, zejména pak kyčle a kolena, zaznamenávají v posledních letech rostoucí tendenci. Ve Spojených státech amerických (USA) se provádí ročně až 700 000 totálních endoprotéz kolena (TKA) a 340 000 totálních endoprotéz kyčle (THA) (1). Endoprotézy částečné a endoprotézy ostatních, menších kloubů dosahují výrazně nižších incidencí. Nejčastější příčinou je primární osteoartróza (OA). OA je degenerativní onemocnění kloubů, jehož výskyt roste se vzrůstajícím věkem. Významnou roli tedy hraje celkové stárnutí populace a mj. také opotřebení kloubů.

Jedná se o náročné ortopedické operace, které jsou spojeny s mnohými riziky a komplikacemi, jak intraoperačními, tak pooperačními. Jednou z komplikací je obávaná periprotetická kloubní infekce (PJI), která může způsobit potíže od bolesti kloubu, přes jeho nefunkčnost až k ohrožení pacienta na životě. Důležitým krokem je proto prevence a včasná diagnostika. K prevenci se používá antibiotická profylaxe (AP). Při ní jsou pacientům ve správný čas podávána vhodná antibiotika (ATB) v doporučené dávce, dávkovacím schématu a po dostatečně dlouhou dobu s cílem významně snížit riziko vzniku a rozvoje PJI.

Diagnostika PJI mnohdy není jednoduchou záležitostí. Dnes se k diagnostice používají metody kombinující vyhodnocení klinického nálezu lékařem s kultivačními a laboratorními testy. Mezi základní testy používané k diagnostice PJI patří parametry jako sérová a synoviální hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) nebo hodnota sedimentace erytrocytů. Využívány jsou již také počty bílých krvinek a některé parametry s nimi související (2). Z novějších parametrů, které je potřeba před jejich zavedením do rutinní praxe řádně otestovat, patří např. poměr neutrofilů a lymfocytů (NLR) nebo nutriční rizikový index (NRI).

Cílem práce bylo v teoretické části popsání trendů u endoprotetických operací kolena a kyčle, jejich komplikací a možnosti diagnostiky. Cílem praktické části bylo u těchto pacientů analyzovat prognostické vlastnosti vybraných laboratorních parametrů na pooperační infekce, resp. pooperační komplikace.

2. Teoretická část

2.1. Metodika rešerše

Pro získávání informací v teoretické části bylo použito pokročilé vyhledávání v databázi Medline s kombinacemi níže uvedených klíčových slov. Byly využity také reference citované v nalezené literatuře.

Vyhledávání pro kapitolu 2.2.1:

1. Arthroplasty, Replacement/ or Arthroplasty, Replacement, Knee/ or Arthroplasty/ or Arthroplasty, Replacement, Hip/ or Arthroplasty, Replacement, Elbow/ or Arthroplasty, Replacement, Ankle/ or Arthroplasty, Replacement, Shoulder/ or joint prosthesis/ or joint arthroplasty.mp.
2. Shoulder/ or Shoulder Joint/ or Shoulder Prosthesis/
3. Osteoarthritis, Knee/ or Knee/ or Knee Joint/ or Knee Prosthesis/
4. Osteoarthritis, Hip/ or Osteoarthritis/ or Osteoarthritis, Knee/
5. Hip Prosthesis/ or Hip Joint/ or Hip/
6. Ankle Joint/ or Ankle/
7. Knee/ or Knee Joint/
8. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. 1 and 8
10. Použité filtry: „english language“ „full text“ „review articles“ „humans“ „last 10 years“

Vyhledávání pro kapitolu 2.2.2.:
1. Arthroplasty/ or arthroplasty.mp.
2. Intraoperative Complications/ or Postoperative Complications/ or prosthesis related infections.mp.
3. 1 and 2
4. Použité filtry: „english language“ „review articles“ „humans“ „last 10 years“

Vyhledávání pro kapitolu 2.2.3.:
1. Antibiotic Prophylaxis/
2. Arthroplasty/ or arthroplasty.mp.
3. 1 and 2
4. Použité filtry: „english language“ „review articles“ „humans“ „last 10 years“

Vyhledávání pro kapitolu 2.2.4.:
1. Arthroplasty/ or arthroplasty.mp.
2. c-reactive protein.mp. or C-Reactive Protein
3. Prosthesis-Related Infections/ or prosthesis related infections.mp.

4. 1 and 2 and 3
5. Použité filtry: „english language“ „review articles“ „humans“ „last 10 years“

1. Arthroplasty/ or arthroplasty.mp.
2. albumin.mp. or Albumins/
3. Prosthesis-Related Infections/ or prosthesis related infections.mp.
4. 1 and 2 and 3
5. Použité filtry: „english language“ „humans“ „last 10 years“

1. Arthroplasty/ or arthroplasty.mp.
2. neutrophil to lymphocyte ratio.mp.
3. 1 and 2
4. Použité filtry: „english language“ „humans“ „last 10 years“

Vzhledem k velice omezenému množství informací pro kapitolu 2.2.4. (vyhledávání NRI), byl k vyhledávání použit Google Scholar: „nutritional risk index arthroplasty“.

Dále bylo čerpáno z odborné literatury s ortopedickou tematikou od českých autorů:

- Základy ortopedie, Sosna A., [2001]. (3)
- Perioperační péče, Schneiderová M., [2014]. (4)
- Osteoartróza a chondropatie kolenního kloubu pro farmaceuty, Hrazdira L., Dovrtělová L., [2010]. (5)
- Ortopedie, Koudela K., [2004]. (6)
- Revizní operace totálních náhrad kolenního kloubu, Vavřík P, Landor I, Gallo J et al., [2019]. (7)

A také z doporučení tuzemských a zahraničních odborných společností:

- Doporučení antibiotické léčby od České společnosti pro ortopedii a traumatologii a Společnosti infekčního lékařství. (8)
- Doporučeného postupu pro diagnostiku a prevenci periprotetických kloubních infekcí od American Academy of Orthopaedic Surgeons. (9)
- Doporučeného postupu pro antimikrobiální profylaxi v chirurgii od American Society of Health-System Pharmacists. (10)
- Dokumentu o AP u pacientů před implantací totální endoprotézy od České společnosti pro ortopedii a traumatologii pohybového ústrojí. (11)
- Doporučení k profylaxi žilní trombózy nebo plicní po provedení totální endoprotézy kyčelního nebo kolenního kloubu od České společnosti pro trombózu a hemostázu. (12)

2.2. Vlastní rešerše

2.2.1. Endoprotézy v ortopedii

Výměna kloubu, zvaná též aloplastika nebo endoprotéza, je klinicky relevantní a nákladově efektivní metoda léčby nejen konečných stádií OA. Tato stádia jsou charakteristická například bolestí kloubu narušující běžné denní aktivity a spánek. Dále také významným zkrácením vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít (13).

Nejčastěji se endoprotézy provádějí u kyčle, kolena a také u ramena, prakticky jsou však dostupné náhrady všech kloubů končetin. Jako materiál se uplatňují různé kovy, jejich slitiny, plasty, keramika, včetně jejich kombinací. Vhodný implantát volí chirurg na základě mnoha faktorů (3).

Základní dělení

Implantáty se rozdělují dle typu fixace komponent na lůžko kosti na cementované (implantát je zakotven pomocí kostního cementu na bázi polymetylmetakrylátu), bezcementové (kostní tkáň vrůstá do speciálního porézního povrchu implantátu) a hybridní (fixace je zajištěna oběma způsoby) (3).

Cementovaná endoprotéza je klasicky složena z polyethylenové kloubní jamky, jež je do upravené kloubní jamky pacienta (zbavené zničené kloubní chrupavky a marginálních osteofytů) upevněna metylmetakrylátovým kostním cementem (14). Kostní cement funguje jako spárovací hmota nebo výplň místa. Dává se do prázdných míst spongiózní kosti, která byla vymyta od tuku a obsahu dřeně, k vytvoření blokády, umožňující přenos nosných sil z kmene na hostitelskou kost. Vytváří se mísením práškového polymeru (tvořený polymethylmetakrylátem), který funguje jako iniciátor polymerizačního procesu při smísení s tekutým polymerem. Přidávají se i kalící látky, které umožňují radiografickou vizualizaci cementu. Tato polymerizace je exotermní reakcí, takže je vhodné zajistit chlazení. Do směsi je také možné přidat ATB (stabilní při vyšších teplotách), případně barviva (14).

Necementovaná endoprotéza je fixována díky dokonalému kontaktu přesně opracovaného kostního lůžka a povrchu endoprotézy (3). Počáteční fixace je zajištěna technikou „press-fitting“ (pevné zaražení do přesně opracovaného kostního lůžka (3)) mírně větších komponent. Mnoho faktorů ovlivňuje počáteční stabilitu, jedná se např. o geometrii, hrubost a povlak kmene, techniku přípravy a kvalitu kosti. Dalším důležitým krokem je osseointegrace (15).

Osseointegrace je přímé spojení lamelární kosti k povrchu umělého implantátu bez ovlivnění fibrózní tkáně. Ačkoliv byla osseointegrace popsána s různými kovy, typicky je popisována s titanem. Běžně se také používají kobalto-chromové slitiny, avšak titan má lepší biokompatibilitu a jeho elastické vlastnosti se více podobají vlastnostem kosti. Vrůstání kosti do porózního materiálu a přerůstání kosti na zdrsněný povrch závisí na charakteristikách povrchu implantátu, zejména na velikosti a počtu pórů (15, 16).

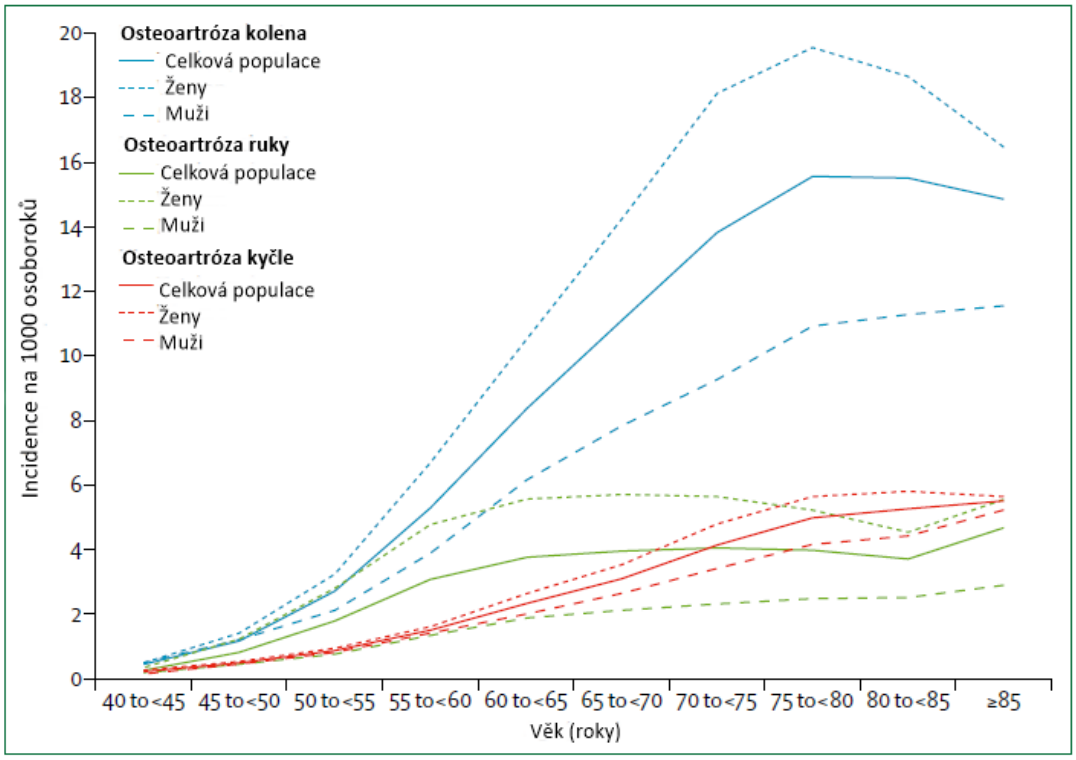
Je obecně akceptováno, že fixační povrchy by měly být obvodově a souvisle potažené, což snižuje riziko selhání implantátu, a navíc zabraňuje migraci úlomků částic a předchází distální osteolýze (15).

Totální kloubní endoprotézy jsou dnes již běžně prováděné operace. V Národním registru kloubních náhrad České republiky bylo v letech 2003–2012 zaznamenáno téměř 100 000 případů THA a lze vypozorovat vzrůstající tendenci. Avšak částečných endoprotéz kyčle bylo v tomto období provedeno mnohem méně, přesně 2 592. Nejčastějšími příčinami THA: primární OA (69,85 %), zranění kyčle nebo stav po jejím zranění (13,41 %), postdysplastická OA (8,73 %) a nekróza femorální hlavice (5,24 %), dalšími příčinami s výrazně menším zastoupením jsou například revmatoidní artritida, vývojová dysplazie kyčle nebo ankylozující spondylitida (17).

Osteoartróza

Jedná se o nezánětlivé degenerativní kloubní onemocnění postihující různé části kloubu (4). Charakteristické jsou např. biochemické změny a strukturální degradace chrupavky (ta se rozvlákňuje, rozrušuje a atrofuje), subchondrální skleróza, tvorba osteofytů a zánětlivé změny měkkých tkání zahrnující nitrokloubní výstelku, kloubní pouzdro, vazy i svaly (5). OA postihuje jeden (monoartróza) nebo i více (polyartróza) kloubů. Postiženy bývají zejména nosné klouby (6). Následky progredující OA jsou běžnou příčinou pracovní neschopnosti a významně se podílí na nákladech na zdravotní péči (3).

Je známo, že prevalence OA koreluje s věkem a incidence rapidně narůstá mezi 50. a 75. rokem života (5), což ostatně popisuje i (Obrázek 1) (13). Přičemž ve věku nad 75 let je postiženo i více než 80 % populace. Nejvyšší prevalenci v této věkové kategorii mají OA kolena (prevalence 16–17 %) a kyčle (6 %). Dále mohou být postiženy např. klouby hlezenní, loketní, drobné klouby rukou a intervertebrální klouby. Obecně data ukazují na mnohem vyšší prevalenci radiograficky zjištěné OA než symptomatické OA. Ve vyšších životních dekádách je radiograficky zaznamenána OA až u 60–100 % osob, zatímco symptomatických OA je zhruba 5 % (5, 13).



Obrázek 1 Incidence osteoartrózy v závislosti na věku, reprezentativní data katalánské populace (Španělsko) (převzato a upraveno dle (13))

OA se rozděluje podle etiopatogeneze na primární (též idiopatickou), kde není známa vyvolávající příčina a sekundární, která vzniká u tzv. preartrotických stavů (6). U primární OA jsou přítomny metabolické poruchy chondrocytární syntetické aktivity, vytváří se snížené množství matrix a produkované struktury jsou nezřídka anomální. Následuje rozpad chondrocytů a uvolnění buněčných enzymů vedoucí k destrukci struktur matrix a kolapsu chrupavky. Chrupavka následně měkne, ztenčuje se, vytvářejí se v ní trhliny a v kloubu se kumulují zbytky po jejím rozpadu, které vedou k sekundární synovialitidě. Tím se odstartuje hyperprodukce synoviální tekutiny neoptimálních vlastností a zhoršuje se výživa chrupavky a kloubní lubrikace, čímž se celý proces dále akceleruje. Ve snaze tkáně o reparaci dochází k subchondrální kostní hypertrofii, též nazývanou kostní skleróza. V této fázi jsou v subchondrální oblasti časté i zlomeniny trabekul doprovázené nekrózou a resorpcí, výsledkem toho jsou pak pseudocysty. Proces degenerace je stále častěji provázen sekundárním zánětem a postihuje i další části kloubu, nejvíce kloubní pouzdro a vazy. Dále může ovlivnit i kloubní stabilitu nebo se může objevit porucha kloubní osy způsobená kolapsem pseudocyst v určitém kompartmentu kloubu (3).

Nejčastějšími příčinami sekundární OA jsou zejména mechanické přetížení, kloubní diskongruence, aseptická kloubní nekróza, metabolická systémová onemocnění nebo chronické kloubní záněty. Poškození chrupavek je obou typů nemoci ireverzibilní (3).

Nejčastěji se dodnes používá k hodnocení stupně OA dělení stadií dle Kellgren-Lawrence, které vzniklo v roce 1957 a popisuje podle rentgenových snímků čtyři stádia (3):

- 1. stadium – je možné zúžení kloubní štěrbiny a začíná tvorba drobných osteofytů.
- 2. stadium – je již zřetelné zúžení kloubní štěrbiny i tvorba osteofytů, navíc je přítomna lehká subchondrální skleróza.
- 3. stadium – zvýrazňuje se zúžení kloubní štěrbiny a jsou přítomny mnohočetné osteofyty, subchondrální skleróza, tvoří se cysty a začínají se tvořit deformity.
- 4. stadium – mizí kloubní štěrbina, jsou přítomny velké osteofyty se sklerózou a pseudocystami subchondrální kosti a pokročilé deformity.

V klinickém obrazu lze vidět např. námahovou bolest artrotického kloubu, která je patrná nejdříve po větší zátěži a časem se vyvine až v klidovou bolest. Typická je i tzv. startovací bolest na začátku pohybu nebo ranní ztuhlost. Klinický obraz se liší podle postižených kloubů. Objektivně lze na kloubech nalézt např. dekonfiguraci, artrotické valy na okrajích kloubních ploch nebo desaxace kloubů. Až na výjimky je patrné omezení pohybu a časem i kontraktury (3). Klinické vymezení choroby je někdy komplikováno zejména tím, že klinické příznaky nekorelují s diagnostickými zobrazovacími metodami jako jsou: rentgen, počítačová tomografie nebo magnetická rezonance. Dalším problémem při vymezení je také fakt, že nalezené degenerativní změny při OA jsou v počátečním stadiu dosti podobné změnám při projevu stárnutí, které jsou přítomny u značného procenta osob po páté dekádě věku (5).

Endoprotézy kyčle

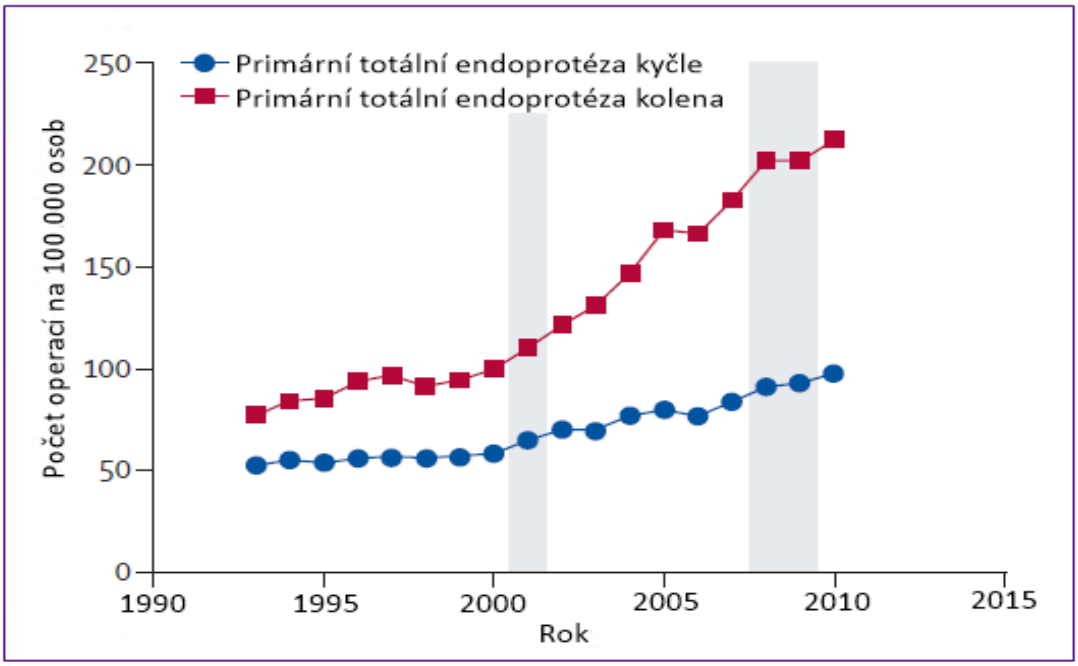
U kyčle lze implantovat buď částečnou, cervikokapitální endoprotézu, která se skládá pouze z dříku s hlavicí (používá se u zlomenin krčku u biologicky starších jedinců), nebo THA (4). THA je jednou z běžných a nejúspěšnějších operací poskytovaných ortopedickými chirurgy, při níž dochází k náhradě hlavice femorální kosti a jamky kyčelního kloubu (18, 19). Poskytuje výbornou úlevu od bolesti, návrat funkcí kloubu a dlouhodobý efekt u pacientů s OA a dalšími faktory zhoršujícími stav kyčelního kloubu (19). Dále prodlužuje dobu přežití (18) a umožňuje návrat k některým nízkonárazovým aktivitám, což je po úlevě od bolesti dalším častým přáním pacientů. Lékaři obvykle svolují k aktivitám jako je hraní golfu, plavání a cyklistika, méně často pak k turistice a běžeckému lyžování (19). Cementované THA dosahují až v 90 % případů životnosti 25 let. U necementovaných THA dosahuje po 10 letech dobrých klinických výsledků až 86 % pacientů (18).

Epidemiologie

Odhadovaná prevalence THA v roce 2010 v USA byla 0,83 % v celkové populaci. V populaci nad 80 let dokonce 5,26 % (20). Incidenci primární THA a TKA popisuje (Obrázek 2) (21) a věkovou distribuci pacientů s THA (Obrázek 3) (1).

Celosvětově je provedeno více než 1 milion THA ročně. Počty primárních operací i revizí těchto výkonů stoupají, zejména pak v rozvinutých zemích. V USA v roce 2014 bylo provedeno přes

370 000 THA. V roce 2017 jich bylo v Austrálii provedeno přibližně 37 000 a 97 000 ve Velké Británii (1).



Obrázek 2 Vývoj incidence TKA a THA, data populace z USA (převzato a upraveno z (21))

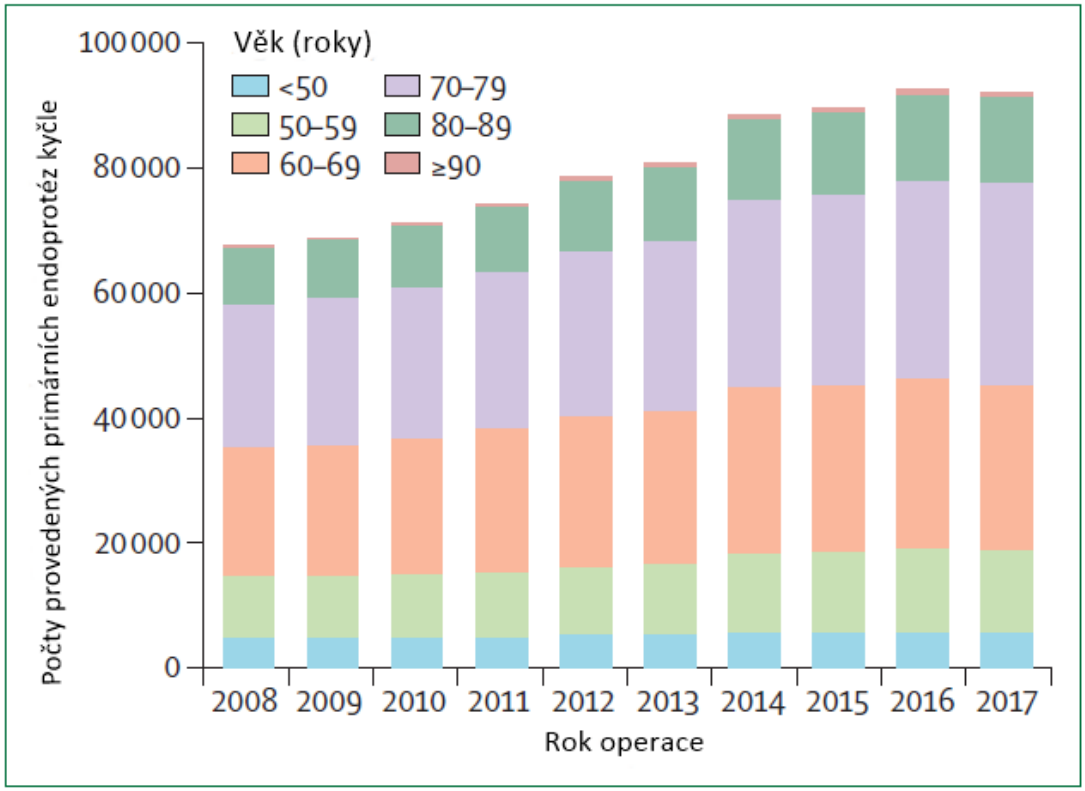
TKA – totální endoprotéza kolena, THA – totální endoprotéza kyčle, USA – Spojené státy americké

Indikace

Endoprotéza je indikována po vyčerpání konzervativní léčby u bolestivých stavů s destrukcí kyčelního kloubu způsobenou např. primární nebo sekundární koxartrózou (vyšší stadia), revmatickým onemocněním nebo kostními nádory (6). Konzervativní přístupy zahrnují např. změnu fyzické aktivity, fyzioterapii a perorální analgetika (1).

Symptomy nemají spolehlivou spojitost se stupněm strukturálního poškození a THA je vzácně indikována při absenci poškození chrupavky v celé šíři. Tudíž se často provádí i při nižším stupni poškození chrupavky (1).

Doporučení k chirurgickému posouzení by mělo být zváženo u pacientů se symptomy, jako jsou např. bolest, omezená funkčnost a ztuhlost kyčelního kloubu. Výsledky naznačují, že posouzení případů ještě před extenzivní funkční limitací a bolestivostí a následná operace jsou spojeny s menší pooperační bolestí a lepší funkcí kloubu (22).



Obrázek 3 Věková distribuce pacientů podstupujících primární totální endoprotézu kyčle, data z „National Joint Registry" Anglie a Walesu (převzato a upraveno z (1))

Kontraindikace

Kontraindikací THA je aktivní infekce v kyčli. Relativními kontraindikacemi jsou pak mladí pacienti mužského pohlaví z důvodu vyšší pravděpodobnosti selhání procedury, pacienti s četnými komorbiditami kvůli vyšším rizikům při operaci a pacienti s neuropatickou artropatií (19).

Předoperační plánování (PP)

Klinické hodnocení začíná historií pacientova stavu, týká se především předchozích typů fraktur a provedených operací. Je vhodné zjistit, zda existují záznamy o komplikacích z předchozích operací. Užitečné je znát i historii pacientova funkčního stavu, úroveň fyzické aktivity a také jeho očekávání (23).

Při lékařské prohlídce by měl ortoped posoudit styl chůze, funkci odtahovače, rozdíl délky nohou, rotační profil dolních končetin, předchozí zákroky a neurovaskulární stav. Předchozí chirurgické a radiografické záznamy mohou poskytnout užitečné informace např. o předchozích operacích, jejich případných komplikacích a stavu tkání (23).

Radiografické posouzení postižené kyčle se používá k digitálnímu návrhu přesné velikosti implantátu (24). Lze jej využít i ke zjištění heterogenní osifikace (23).

Nezbytné je také vyloučení infekce, jelikož aktivní infekce je absolutní kontraindikací THA. To se provádí laboratorně např. vyhodnocením sedimentace erytrocytů a hladiny CRP (25).

Endoprotézy kolena

Základní dělení

Nejčastěji se provádí TKA, ale přibližně u 8 % pacientů je indikována částečná endoprotéza kolena (21).

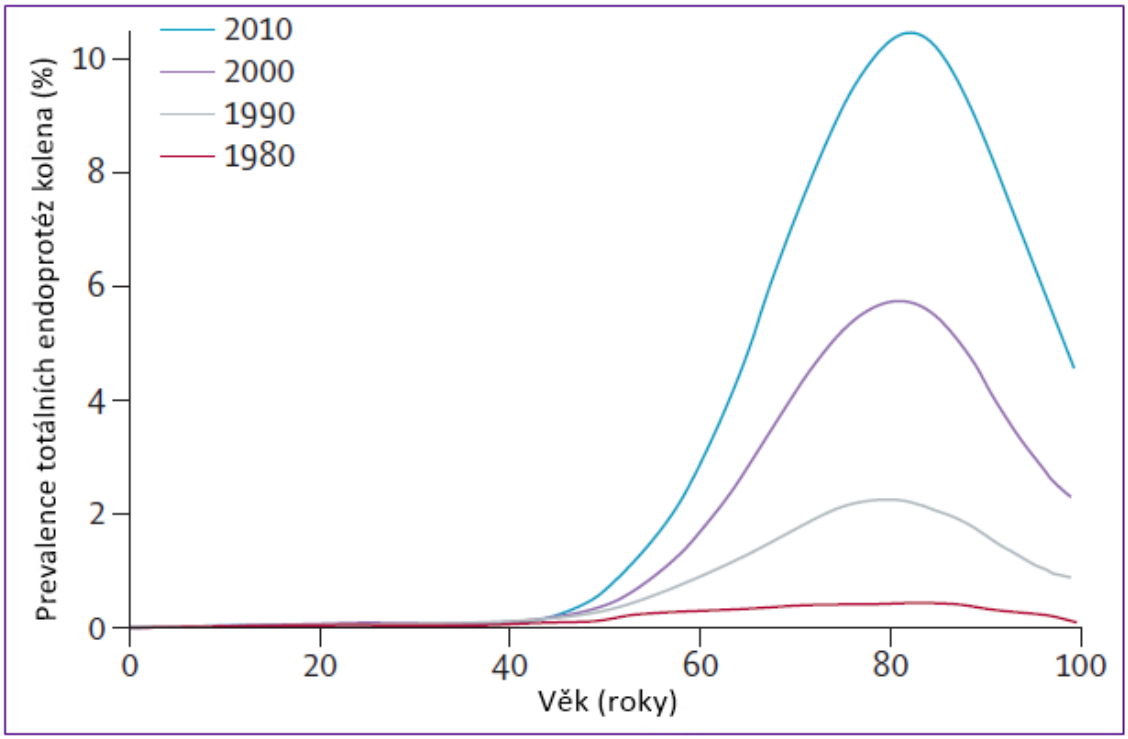
Částečné endoprotézy se dále dělí podle postiženého kompartmentu kolena na mediální, laterální či patelofemorální (18). Výhody částečné endoprotézy kolena oproti TKA zahrnují např. zachování klíčových vazů a kostní tkáně a dřívější návrat k fyzickým aktivitám (26). Dále také optimální funkčnost, kratší délku pooperační hospitalizace, méně zdravotních komplikací, méně opětovných hospitalizací, nižší mortalitu a lepší nákladovou efektivitu (21). Zachování většího množství kostní tkáně při částečné endoprotéze je výhodné zejména u mladších pacientů, protože nechává prostor pro provedení TKA v případě potřeby (18).

TKA podobně jako THA je běžně prováděná operace a poskytuje pacientům úlevu od bolesti a návrat funkce kloubu v dlouhodobém měřítku (18). TKA prošly v posledních čtyřiceti letech významným vývojem a v současných letech se jich v České republice implantují tisíce ročně (7). Většina provedených TKA jsou cementované a mají dlouhou životnost, která u více než 95 % pacientů dosahuje 15 let (6). Ačkoliv je cementovaná TKA zlatým standardem, provádí se i necementované TKA. Zájem o vývoj necementovaných TKA v minulosti vzbudilo několik faktorů. Jedná se např. o aseptické uvolnění endoprotézy (zejména u mladých pacientů), nově dostupné biomateriály a potenciální prodloužení životnosti implantátů. Skvělou životnost necementovaných TKA dokazuje studie, kde u 96,8 % sledovaných pacientů dosahovaly životnosti 20 let (27).

Epidemiologie

Ve Velké Británii se provádí více než 100 000 TKA ročně, v USA tato čísla dosahují i 700 000 ročně. Celosvětově je zaznamenáván trend zvyšujícího se výskytu těchto operací (21).

V roce 2010 dosáhla prevalence TKA v USA 1,52 % v celé populaci a 10,38 % u lidí starších 80 let (20). Vývoj prevalence TKA od roku 1980 do roku 2010 popisuje (Obrázek 4) (21). Data pocházející z Velké Británie ukázala, že v 50 letech života je riziko podstoupení TKA 10,8 % pro ženy a 8,1 % pro muže. Podobná data byla hlášena z registru na Novém Zélandu (21).



Obrázek 4 Prevalence totálních endoprotéz kolena v závislosti na věku, data z USA (převzato a upraveno z (21))

USA – Spojené státy americké

Indikace

TKA je indikována u pacientů se závažným degenerativním onemocněním působícím bolest, která snižuje kvalitu života (19). Dále u stavů působících neakceptovatelnou limitaci až ztrátu oblíbených aktivit (21). Pacient, kterému má být aplikována TKA, musí také dodržovat pooperační restrikce spojené s TKA, jako je typ povolené fyzické aktivity po operaci (19). Měla by být řešením volby u degenerativních onemocnění kolenního kloubu starších pacientů neodpovídajících na konzervativní řešení (18).

Částečná endoprotéza kolena je indikována při postižení pouze jednoho ze tří kompartmentů (18).

Kontraindikace

Kontraindikacemi TKA jsou například nedávná nebo aktuální infekce kolena, závažná dysfunkce natahovače kolenního kloubu, neuromuskulární onemocnění působící vážnou slabost. Podobně jako u THA jsou pacienti s předoperační poruchou mobility ve větším riziku horších výsledků pooperační funkce endoprotézy (19).

Předoperační plánování

PP má prvořadý význam při TKA. Pečlivé PP je klíčové při optimalizaci pozice implantátu a vyvažování měkkých tkání, což minimalizuje pravděpodobnost následných selhání TKA. Navíc

PP pomáhá operatérovi ve vizualizaci operace a tím vhodně seznámit pacienta s možnými chirurgickými komplikacemi (28).

Součástí PP je pacientova historie operací, fyzikální vyšetření, zobrazovací a laboratorní metody (28).

Získání historie operací je zásadní pro výběr pacienta a vyhodnocení potenciálních pooperačních komplikací. Faktory, které by měly být zváženy, zahrnují předoperační diagnózu, věk a pohlaví, charakteristiku bolesti kolena, stupeň fyzické aktivity, funkční limitace, zapojení jiných kloubů a předchozí léčbu. Vyhodnocena by měla být i přítomnost komorbidit, kuřáctví, konzumace alkoholu a chronické medikace. Důležitý je také duševní stav pacienta. Aktivní infekce musí být vyléčena před operací z důvodu prevence pooperačních komplikací. K optimalizaci PP je vhodné také vyhodnocení rizika tromboembolické nemoci (TEN) zahrnující jakoukoliv předchozí hlubokou žilní trombózu nebo plicní embolii (28).

Demence, diabetes mellitus (DM), index tělesné hmotnosti (BMI) větší než 40, renální a cerebrovaskulární onemocnění jsou nezávislými ukazateli rizik nemocniční mortality a pooperačních komplikací po TKA. Proto by měly být benefity TKA zváženy s ohledem na tyto ukazatele (29).

Součástí PP by mělo být podrobné vyhodnocení chůze pacienta a polohování různých částí nohy, zejména kvůli odhalení anatomických abnormalit (28). Dále je nutné vyhodnotit předoperační rozsah pohybu, který je významným ukazatelem pooperačního rozsahu pohybu (30).

Předoperační zhodnocení stavu kolaterálních a křížových kolenních vazů je potřebné k volbě strategie vyvažování měkké tkáně a výběru implantátu. Operatér by měl důkladně vyšetřit i neurovaskulární stav. Při jakémkoliv podezření na periferní arteriální insuficienci se měří index kotníkových tlaků. Hodnoty tohoto indexu nižší než 0,9 jsou známkou zvýšeného rizika arteriálních komplikací a mělo by dojít k předoperační konzultaci s cévním chirurgem, stejně tak při historii operací cév na dané končetině (28).

Standardní rentgenové vyhodnocení pro pacienty podstupující primární TKA zahrnuje předozadní zobrazení kolena při zátěži, laterální zobrazení kolena a patelofemorální zobrazení. Běžně se neprovádí zobrazení celé končetiny (od kyčle po kotník), je však užitečné, zejména u složitějších případů. Zřídka se užívá zobrazení pomocí počítačové tomografie nebo magnetické rezonance během PP pro primární TKA (28). Provádí se však k získání rozměrů pro výrobu individuálních implantátů (31).

Endoprotézy ramena

Počty provedených totálních endoprotéz ramena (TSA) se v posledních dvou desetiletích rapidně zvyšují. Tyto endoprotézy jsou velice úspěšné u starší populace. Vedou k významné úlevě od bolesti a zlepšení kloubní funkce (např. rozsah pohybu). Ve srovnání s běžně prováděnými TKA a THA je u pacientů podstupujících TSA zaznamenáno méně komplikací, kratší pobyt v nemocnici a nižší náklady na operaci (18).

Indikací TSA je bolest způsobená glenoidní nesourodostí, která neodpovídá na konzervativní léčbu u pacientů s přiměřenou glenoidní kostní hmotou. Tito pacienti musí být také v nízkém riziku komplikací operace, motivovaní do dlouhého rekonvalescenčního procesu, bez aktivní infekce a bez významného postižení rotátorové manžety nebo deltového svalu (19).

Komplikace zahrnují uvolňování komponenty, nestabilitu, přetržení rotátorové manžety, periprotetickou frakturu nebo infekci, nervové poranění a oddělení deltového svalu (19).

Alternativou se stala částečná endoprotéza, při které se nahrazuje pouze hlava kosti pažní, která byla používána u pacientů s pochybnostmi o výdrži glenoidní náhrady. U mladých pacientů tato metoda postupně upadá, jelikož je její dlouhodobá výdrž limitována glenoidní artrózou (18).

Pro pacienty kontraindikované k TSA, je postupem volby reverzní TSA. Dochází zde k prohození kloubních povrchů, kompenzující chybějící rotátorovou manžetu. Tato metoda má však až 3krát vyšší výskyt komplikací, které zahrnují navíc i tvorbu hematomů (a s tím pravděpodobně až 4krát zvýšené riziko rozvoje infekcí) a zařezávání lopatky, což může vést ke snížení rozsahu pohybu. Další nevýhodou je její rychlejší opotřebení, a proto by se měla její indikace pečlivě zvážit a volit ji spíše u starších, jinak zdravých pacientů, kteří mají nízké zatížení ramen (19).

Endoprotézy loktu

Nejstarší rekonstruktivní operací v oblasti loktu je interpoziční artroplastika, při níž se jako interpozitum aplikuje v dnešní době pouze autogenní pokožková dermis a fascie, případně alogenní Achillova šlacha. Obecně je tato možnost dnes vyhrazena spíše pro pacienty s pokročilou OA, kteří jsou nevhodnými (zejména příliš mladými) kandidáty pro indikaci totální endoprotézy loktu (TEA). Ačkoliv se nepoužívá interpoziční artroplastika příliš často, vedla k vývoji a rozvoji endoprotéz loktu (32).

V polovině 20. století byly vyvinuty první endoprotézy loktu. Zezačátku používané částečné endoprotézy humeru a ulny však dosahovaly málo uspokojivých výsledků kvůli nestabilitě, uvolňování, rekurentní bolesti a celkově špatné funkčnosti (32). TEA je indikována zejména při revmatoidní artritidě, posttraumatické OA a méně často pak např. při primární OA. Při volbě pacienta je dobré zohlednit předpokládanou adherenci pacienta k omezení aktivit, aby se snížila zátěž kloubu a riziko selhání TEA. Používají se zejména cementované TEA, které se dělí do třech kategorií (33). TEA je spojena s poměrně vysokým rizikem komplikací, jako jsou např. aseptické uvolnění (nejběžnější důvod selhání), infekce, neuropatie a nestabilita (19).

Endoprotézy kotníku

Řešením konečných stádií OA kotníku byla tradičně artrodéza. Avšak z dlouhodobého hlediska je artrodéza spojována se stoupající invaliditou pacienta a OA okolních kloubů (19). Díky zlepšení implantátů a tím i jejich životnosti přibývají počty totálních endoprotéz kotníku (TAA). Výhodami TAA oproti artrodéze jsou např. nižší riziko OA okolních kloubů a zachování pohyblivosti kloubu (34).

Incidence TAA vzrostla v USA ze 346 provedených operací v roce 1998 na 2 608 provedených operací v roce 2010 (35). Hlavní indikací TAA jsou konečná stadia OA kotníku, nejčastěji posttraumatické etiologie. Primární OA kotníku je na rozdíl od primární OA kolena nebo kyčle relativně vzácná (34).

Novým řešením poranění kotníku (nejčastěji hlezenní kosti) je provedení částečné endoprotézy v podobě spaceru, který nahrazuje povrch postižené části kloubu. Neexistují však data ke spolehlivému posouzení výsledků z hlediska účinnosti, životnosti nebo případných rizik operace (36, 37).

2.2.2. Periprotetické komplikace ortopedických operací

Rizika jsou přítomna u každé operace a ortopedické operace nejsou výjimkou. Ve 20. století se však výrazně snížilo množství komplikací po těchto zákrocích, zejména díky zlepšení sterilních technik, užití AP, brzké mobilizaci pacienta, profylaktickému podávání antikoagulancií a vylepšenému designu implantátů (38).

Obecně jsou periprotetické komplikace různých typů endoprotéz podobné, avšak u jednotlivých kloubů se vyskytují specifické komplikace související s místem operace.

Komplikace mohou být způsobeny rizikovými faktory (RF) pacienta, chirurgickými RF a také RF použitého materiálu. Mezi RF ovlivnitelné pacientem patří špatná adherence k pooperačnímu režimu a komorbiditám. To může vést k potížím se ztuhlostí, infekcím, TEN a špatnému hojení ran. Chirurgické RF jako např. špatná pozice komponent mohou vést k pooperační ztuhlosti kolena a nestabilitám. RF použitého materiálu způsobují převážně pozdní komplikace jako opotřebení polyethylenového ložiska (18).

Perioperační komplikace

Mezi perioperační komplikace jsou řazeny např. intraoperativní periprotetické fraktury (IPPFx), poranění velkých cév a poranění nervů (6).

U THA to může být fraktura v oblasti Adamsova oblouku nebo diafýzy *femuru*. Poranění *arteria femoralis*, resp. jejích větví. Při poranění nervů se jedná zejména o *nervus femoralis* nebo *nervus ischiadicus*. Při TKA se jedná o fraktury v oblasti *femuru* i *tibie*, dále o poranění popliteálních cév (žíly či tepny) (6).

Hlášená incidence femorálních IPPFx je mezi 0,1 % a 1 % pro cementované a 5 % pro bezcementové THA. IPPFx jsou závažné komplikace, které mohou ovlivnit stabilitu implantátu a jeho životnost. Přiměřené předoperační zvážení RF pacienta i chirurgických RF je důležité k úspěšnému zvládnutí těchto komplikací (39).

Pooperační komplikace

Pooperační komplikace lze dále dělit na časné, středně pozdní a pozdní. Do časných komplikací se řadí krvácení, luxaci endoprotézy, syndrom tukové embolie a TEN (6).

Arteriální okluze může vést ke vzniku chronické bolesti, paréze peronálního nervu (tzv. foot drop) nebo potřebě užívání podpůrných pomůcek při chůzi. Pokud není komplikace řešena včas nebo je řešena nesprávně, může dojít až k nutnosti amputace končetiny (40).

U luxace neboli dislokace THA je za hlavní faktor snižující riziko této komplikace považováno správné polohování implantátu. To závisí zejména na zkušenostech operatéra (41).

TKA a THA jsou historicky spojené s vyšší spotřebou krevních transfuzí. Příčinou je krvácení, které je možné řešit již zmíněnou krevní transfuzí. Nadměrné podávání krevních transfuzí je však spojeno s dalšími riziky, jako jsou např. imunosuprese, transfuzní reakce a zvýšené náklady na operaci. Navíc mohou krevní transfuze zvyšovat riziko PJI (42). Při krvácení totiž dochází k rychlejší eliminaci ATB a tím ke snížení účinnosti AP (10). Ke snížení míry krvácení lze podat topicky kyselinu tranexamovou. Provedená studie s vysokou dávkou topicky podané kyseliny tranexamové (3 g) zaznamenala snížení potřeby transfuzí z 22,4 % na 5,7 % bez zvýšení rizika tromboembolických komplikací (43). Studie publikovaná roku 2015 také naznačila, že ani intravenózní podání kyseliny tranexamové nevede ke zvýšenému riziku TEN během 30 dní po operaci a zároveň nesnižuje mortalitu. Je však potřeba provést větší studii k potvrzení této informace (42).

Mezi středně pozdní komplikace patří rozestup rány, pozdní hematom a časná infekce. Pozdními komplikacemi jsou zejména obávané infekce mitigované či pozdní. Dále uvolnění a migrace endoprotézy (6). Aseptické uvolnění endoprotézy je často způsobené osteolýzou a makrofágy zprostředkovanou imunitní odpovědí na úlomky endoprotézy. Tím dochází k destrukci kosti a uvolnění jedné nebo více částí endoprotézy, které může ve výsledku vést k jejímu selhání (19).

Pro znázornění je zde uvedena (Tabulka 1), která srovnává relativní četnosti výskytu vybraných komplikací u TKA a THA.

Tabulka 1 Srovnání relativní četnosti komplikací TKA a THA (18, 19)

Komplikace	Koleno	Kyčel
Neurologické poranění	0,3–2 %	0,6–3 %
Cévní poranění	0,2–0,3 %	0,2–0,3 %
Nestabilita endoprotézy	2–3 %	1–2 %

TKA – totální endoprotéza kolena, THA – totální endoprotéza kyčle.

Periprotetické infekce

Úvod

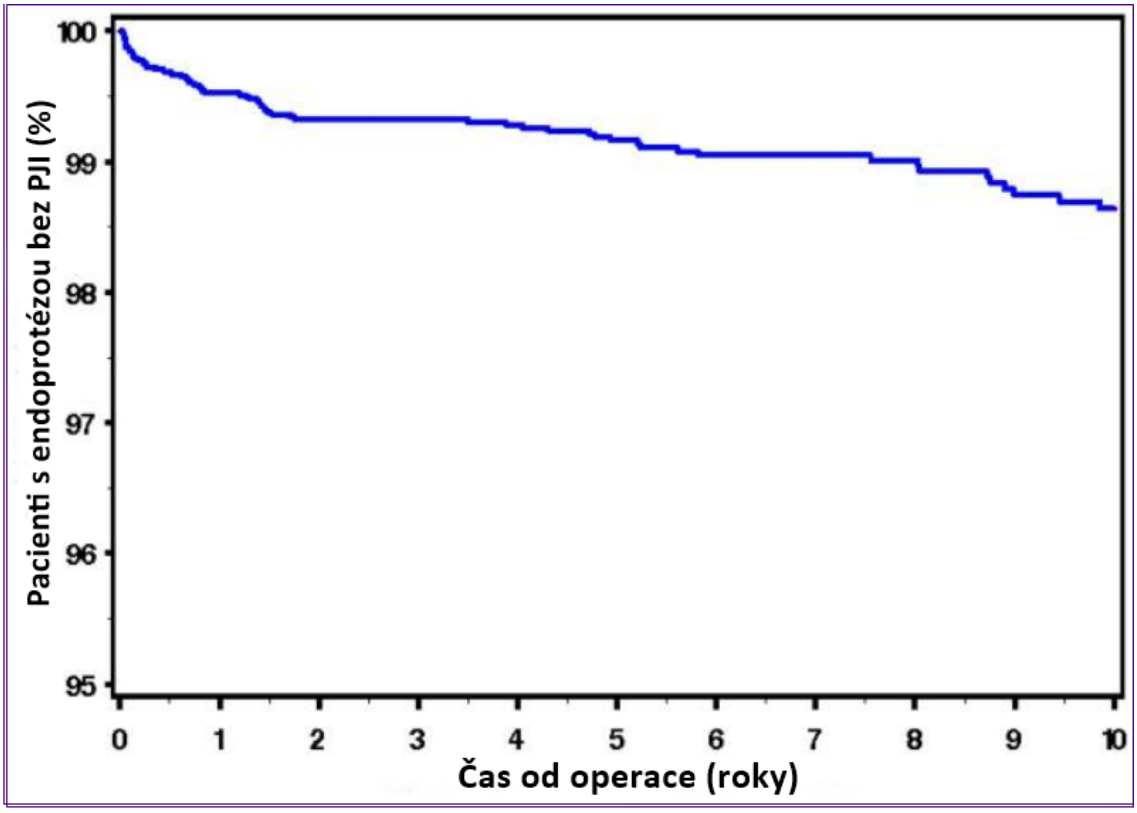
PJI jsou jednou z nejzávažnějších komplikací při endoprotetických operacích (8). V dnešní době jsou stále častou příčinou selhání endoprotézy a důvodem k revizní operaci (44). I při dodržení přísných preventivních opatření nelze zcela eliminovat vznik infekce. Počty PJI narůstají a předpokládá se zvýšený nárůst i nadále kvůli mnoha faktorům. Mezi ně lze řadit např. zvyšující se počty polymorbidních či imunosuprimovaných pacientů, jejichž imunitní systém je oslabený. Dalším faktorem může být také zvyšující se rezistence patogenů způsobujících PJI (8).

PJI způsobují různé mikroorganismy. Nejčastěji jsou jimi grampozitivní koky, přičemž konkrétně *Staphylococcus aureus* zodpovídá za 50–65 % PJI, *Staphylococcus epidermidis* pak za 25–30 %. Ostatní bakterie, houby a mykobakterie jsou zodpovědné za 10–15 % PJI (38).

Epidemiologie

Počty implantovaných endoprotéz rostou a pravděpodobně budou růst i nadále. U PJI však není situace tak jasná (45). Výsledky některých studií ukazují na zvyšující se procentuální výskyt PJI. Např. jedna studie publikovaná v roce 2012 hodnotila incidenci PJI v USA v letech 2001 a 2009 u THA a TKA. Hodnoty z roku 2001 narostly z 1,99 % (pro kyčel) a 2,05 % (pro koleno) v roce 2009 na 2,18 % pro oba klouby (46). Jiná studie publikovaná v roce 2012, která zahrnovala data od roku 1969 až do roku 2007, však nezaznamenala zvýšený nárůst incidence PJI. Bylo zde zahrnuto dohromady 7 367 THA a TKA a kumulativní incidence po 10 letech dosáhla 1,4 %. Nejčastější výskyt PJI je však do 2 let po operaci, což znázorňuje (Obrázek 5) (47).

U endoprotéz ramena byla pravděpodobnost vzniku PJI 0,4 % u částečné endoprotézy a 0,9 % u TSA. Průměrný follow-up v tomto přehledu byl 59 měsíců (48). Pro TEA uvádí jeden z přehledů incidenci 3,3 % (± 2,9 %). Incidence je zde vyšší než u ostatních velkých kloubů, což může být způsobeno několika faktory. Například tím, že je často operace prováděna u pacientů s chronickou imunosupresí (např. při revmatoidní artritidě). Dalším faktorem zvyšujícím incidenci může být tenká vrstva kůže okolo kloubu (49).



Obrázek 5 Počty pacientů s endoprotézou bez výskytu PJI v závislosti na čase od operace, data z hrabství Olmsted (převzato a upraveno z (47))

PJI – periprotetická kloubní infekce

Klasifikace a projevy

Jedno ze starších dělení PJI je podle Coventryho do třech kategorií. Klinicky praktičtější je však upravené novější rozdělení, ve kterém se PJI dělí na do čtyř kategorií. První z nich je pozitivní výsledek kultivace intraoperativně odebraného vzorku, druhou je brzká pooperační infekce. Třetí kategorií je akutní hematogenní infekce, čtvrtou kategorií pak jsou pozdní chronické infekce (38).

Dále je možné dělit PJI podle času uplynulého od operace. Ty se dělí na časné, které vznikají do třech měsíců od operace. Zpožděné vznikají v době od třech měsíců do dvou let od operace. PJI, které vznikají po více než dvou letech od operace, se označují jako pozdní (8).

Dělení PJI podle času do určité míry odráží virulenci patogenů. Časné PJI bývají způsobeny převážně více virulentními patogeny (jako je např. *Staphylococcus aureus*). Pozdní PJI jsou naopak způsobovány převážně patogeny, které jsou obecně méně virulentní. Těmi jsou například koaguláza negativní stafylokoky (CONS). S tím souvisí i klinické projevy. Zatímco časné PJI se projevují akutně jako běžné příznaky infekce (např. horečka, začervenání a leukocytóza), u pozdních PJI může být bolest kloubu i jediným příznakem (50).

Patofyziologie

Prvním krokem patogeneze PJI je adherence bakterie k implantátu. Při bakteriální adhezi dochází k reverzibilnímu (nespecifickému) či ireverzibilnímu (specifickému) připojení patogenu na povrch implantátu. Reverzibilní adheze funguje na základě fyzikálních a chemických vlastností bakterií. Důležitou roli zde však hrají i vlastnosti materiálu implantátu a kloubní tekutina. Ireverzibilní adhezi umožňují specifické struktury bakterií a také receptory (51).

Významnou součástí patogeneze PJI u některých patogenů je tvorba biofilmů bakterií. Biofilmy jsou komplexní struktury obsahující mikroorganismy zabalené v makromolekulách glykokalyxu a dalších složkách. Biofilm tedy vzniká jak díky vazbám mezi samotnými buňkami bakterií, tak vazbami mezi bakteriemi a povrchem implantátu (51).

Původci

Staphylococcus aureus je hlavním původcem časných i pozdních PJI. Rizikem jsou zde i nozokomiální infekce s bakterémií, při kterých může dojít k PJI. Infekce často mívá akutní průběh. Je schopen tvořit i tzv. Small Colony Variants (SCV), které bývají obtížně léčitelné. Díky jejich pomalejšímu růstu jsou méně citlivé k ATB. Odolnost SCV vůči ATB zvyšuje i fakt, že jsou schopny růst i uvnitř mnoha typů fagocytů, kde jsou chráněny před imunitním systémem. Efekt léčby může snižovat i vznik rezistence k aminoglykosidům a kotrimoxazolu (8).

CONS jsou běžné mikroorganismy mikrobiomu lidské kůže. Kvůli složité identifikovatelnosti jednotlivých zástupců této skupiny patogenů je relativní patogenicita těchto mikroorganismů neznámá. Nejčastěji identifikovaným zástupcem této skupiny je *Staphylococcus epidermidis,* který způsobuje PJI zejména díky jeho schopnosti adheze k materiálu implantátu a následné tvorbě biofilmu. Další druhy, které mohou způsobovat PJI, jsou např. *Staphylococcus simulans*,

Staphylococcus caprae a *Staphylococcus lugdunensis*. Zástupci CONS jsou druhou nejčastější příčinou vzniku časné PJI, která se typicky projevuje drenáží rány, místními kožními změnami a bolestí. Způsobují také velice často i zpožděné a pozdní PJI, které se mohou někdy projevovat i pouhou bolestí. Většina těchto patogenů produkuje β-laktamázu, čímž získávají rezistenci např. vůči oxacilinu. Výjimkou je *Staphylococcus lugdunensis*, který ve většině případů β-laktamázu neprodukuje a zachovává si tedy citlivost k penicilinovým ATB. Často však způsobuje akutní infekce a až 1/3 výskytů je u pacientů s urogenitálními abnormalitami (45).

Řada β-hemolytických streptokoků způsobuje PJI. Při dělení podle Lancefieldové to bývají nejčastěji skupiny B a G, zatímco méně častý bývá výskyt PJI vyvolaný skupinami A a C. Většina β-hemolytických streptokoků způsobuje PJI s akutním průběhem (8). Výjimkou však bývají streptokoky skupiny B, vyvolávající spíše zpožděné a pozdní infekce, většinou u pacientů s 1 a více komorbiditami (52). *Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus* (dříve *Streptococcus bovis* biotyp I) může také způsobovat PJI a zároveň je spojován s kolorektální neoplazií, takže při pozitivní kultivaci tohoto původce je vhodný i kolorektální screening. *Streptococcus pneumoniae* a ostatní viridující pneumokoky jsou vzácnou příčinou PJI (45).

Enterokoky způsobují zpravidla časné infekce a často bývají přítomny u polymikrobiálních infekcí (53, 54). Podle výsledků jedné studie mohou způsobovat díky své nízké virulenci i zpožděné či pozdní infekce. Nejčastějším příznakem byla prologovaná bolest kloubu, dále pak sinusový trakt a horečka. Ke kolonizaci implantátu a vzniku PJI docházelo pravděpodobně hematogenní cestou při infekci chlopní či močového ústrojí. Druh však nebyl dále specifikován, kromě jednoho případu, kdy se jednalo konkrétně o *Enterococcus faecalis*. Žádný ze zkoumaných izolátů nebyl in vitro rezistentní k vankomycinu a většina byla citlivá k penicilinům (55).

Aerobní gramnegativní tyčky způsobují, podobně jako enterokoky, často časné PJI. Nezřídka bývají součástí polymikrobiální infekce (53). Mohou vyvolávat i hematogenní infekce, jež pak mají monomikrobiální charakter. Nejčastějšími izolovanými patogeny této skupiny při PJI bývají *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*. Ostatní infekce pak většinou způsobují další kmeny enterobakterií. PJI způsobená gramnegativními tyčkami se projevuje převážně akutním nástupem příznaků. Zajímavý je častější výskyt těchto druhů spíše u THA než u TKA, možným vysvětlením může být menší vzdálenost od gastrointestinálního traktu (45).

Propionibacterium acnes patří mezi anaerobní grampozitivní tyčky, které jsou běžně málo virulentní. Často se vyskytují v podpažních mazových žlázách a na kůži. Pravděpodobně díky blízkosti těchto žláz způsobuje *Propionibacterium acnes* mnohem častěji PJI v oblasti ramene než v oblasti dolních končetin. Nutno podotknout, že tyto bakterie často kontaminují bakteriální kultury a jejich přítomnost při kultivaci nemusí nutně znamenat infekci. Inkubace kultur po dobu delší než 14 dní může vést k falešně pozitivním výsledkům (50).

Ostatní anaerobní bakterie způsobující PJI zahrnují *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus species* a *Actinomyces species* (45). Nejčastěji jsou součástí polymikrobiální infekce (kromě *Propionibacterium acnes*). Marculescu CE a kol. 2008 uvádí přítomnost těchto bakterií ve 12 %

případů polymikrobiální infekce (56). Klostridiové PJI se vyskytují převážně u pacientů se střevním onemocněním. Jsou popsány kazuistiky výskytu PJI s přítomností *Clostridioides difficile* u THA (57), TKA (58) a také částečné endoprotézy ramena (59). PJI s *Clostridium septicum* byla popsána na kazuistice u pacientky s maligním intestinálním onemocněním (60). *Peptostreptococcus species* mohou způsobit PJI zřejmě hematogenní cestou po zákrocích v dutině ústní (61).

Polymikrobiální infekce jsou identifikovány až ve 35 % případů časných infekcí. Nejčastěji izolovanými patogeny jsou *Enterococcus species*, *Staphylococcus aureus* a aerobní gramnegativní tyčky, zahrnující *Pseudomonas aeruginosa*. U pacientů s polymikrobiální infekcí jsou častými charakteristikami např. věk nad 65 let, komorbidity, revmatoidní artritida a rozestup rány po operaci (45).

Další bakterie se vyskytují spíše ojediněle. Zástupcem korynebakterií je *Corynebacterium jeikeium* známý polyrezistencí k ATB. PJI vyvolaná patogenem *Listeria monocytogenes* se vyznačuje výraznou resorpcí přilehlé kosti. Dalším příkladem může být i ojediněle izolovaný zoonotický patogen, jímž je *Pastereulla multocida*, spojovaný s pokousáním či poškrábáním kočkou či psem (8).

Mykobakterie způsobují v rozvinutých zemích PJI spíše výjimečně. PJI vyvolaná *Mycobacterium tuberculosis* je diagnostikována častěji u pacientů, kterým byla provedena endoprotéza z důvodu septické artritidy v souvislosti s tímto patogenem (62). Neturbekulózní mykobakterie mohou také vzácně způsobit PJI, např. *Mycobacterium avium* byla hlášena primárně u imunokompromitovaných pacientů po transplantacích orgánů nebo se syndromem získaného imunodeficitu (45).

Mykotické PJI jsou vzácné a rozvíjejí se spíše po revizních operacích a u rizikových pacientů, zejména u imunosuprimovaných. Často je lze těžko odlišit od bakteriální infekce, a proto může být zpožděna diagnostika a následná léčba. Většina mykotických PJI je způsobena houbami z rodu kvasinek, z nichž nejčastějšími původci jsou *Candida albicans* a *Candida parapsilosis*, dále také *Candida glabrata* (63, 64). Ostatní mykotičtí původci PJI jsou spíše ojedinělí. Jedná se o houby rodu *Aspergillus*, *Rhodotorula*, či *Aureobasidium*. U pacientů se tyto infekce projevují příznaky chronické PJI, tzn. zejména chronickou bolestí a otokem. (64).

Kultivačně negativní PJI jsou případy, kdy není při kultivacích prokázána přítomnost známých mikroorganismů způsobujících PJI. Diagnostika probíhá na základě přítomnosti periprotetické purulence, histopatologického vyšetření vzorků tkáně nebo přítomnosti sinusového traktu propojeného s endoprotézou (65). U pacientů s kultivačně negativní PJI je častější užívání ATB v době 3 měsíců před operací a drenáž rány než u pacientů s kultivačně pozitivní PJI (66).

Diagnostika

Několik testů bylo hodnoceno z hlediska vhodnosti k diagnostice PJI. Avšak žádný zatím nedosáhl adekvátní diagnostické přesnosti k samostatnému použití. Proto zůstává diagnostika PJI výzvou

(67). Diagnostika PJI je tedy založena na kombinaci: klinických nálezů, výsledků laboratorních vyšetření z periferní krve a ze synoviální tekutiny, výsledků kultivace mikrobiologických kultur, histologického vyhodnocení periprotetické tkáně a intraoperačních nálezů (2). Navíc existuje mnoho různých diagnostických kritérií pro PJI. American Academy of Orthopaedic Surgeons vytvořila doporučení ohledně diagnostiky PJI kyčle a kolena. V něm je zahrnuto vyšetření krve, včetně sedimentace erytrocytů a hladiny CRP, a popisuje také správné užití kloubního aspirátu k diagnostice (68).

V roce 2018 vytvořila skupina vědců na základě své vědecké práce skórovací systém, který pomocí kritérií umožňuje stanovit přítomnost PJI pomocí skóre, viz (Tabulka 2). Skórovací systém zahrnuje hlavní a vedlejší kritéria, která se zjišťují odběrem vzorku před a v průběhu operace ze séra a synoviální tekutiny. Při nerozhodném skóre předoperačních kritérií se provádí intraoperační diagnostika (2).

Tabulka 2 Skórovací systém sloužící k definici infekce (převzato a upraveno dle (2))

Hlavní kritéria (alespoň 1 z následujících)	Rozhodnutí
Dvě pozitivní kultury stejného organismu	infikováno
Sinusový trakt komunikující s endoprotézou	

	Vedlejší kritéria		Skóre	Rozhodnutí
Předoperační diagnostika	Sérum	Zvýšené CRP nebo D-dimer	2	≥ 6 infikováno
		Zvýšené ESR	1	
	Synoviální tekutina	Zvýšený synoviální počet WBC nebo LE	3	2–5 infekce je možná
		Pozitivní α-defensin	3	
		Zvýšení synoviálních PMN v %	2	0–1 neinfikováno
		Zvýšený synoviální CRP	1	

	Nerozhodné předoperační skóre	Skóre	Rozhodnutí
Intraoperační diagnostika	Pozitivní histologie	3	≥ 6 infikováno
	Pozitivní purulence	3	4–5 nerozhodné
	Pozitivní kultura	2	≤ 3 neinfikováno

CRP – C-reaktivní protein, ESR – sedimentace erytrocytů, WBC – počet bílých krvinek, LE – leukocytová esteráza, PMN – polymorfonukleární neutrofil

Rizikové faktory

Mezi významné RF patří vyhodnocení dle American Society of Anesthesiology skóre ≥ 2, alkoholismus, obezita, DM, revmatoidní artritida a infekce močových cest (69). Dále je mezi RF řazena malnutrice, kuřáctví, užívání kortikosteroidů a nadměrná antikoagulace. Většina výše

zmíněných RF ovlivňuje hojení rány nebo funkci imunitního systému. Povědomí o těchto RF může ortopedům pomoci optimalizovat PP a snížit riziko vzniku PJI (70, 71).

Prevence

Předoperačně lze snížit vliv některých RF, čímž lze zabránit nutnosti následné revizní operace a morbiditě pacienta. U obézních pacientů lze snížit riziko infekcí redukcí hmotnosti (např. provedením žaludečního by-passu). Kontrola a normalizace glykémie u diabetiků snižuje riziko imunosuprese, jako následku hyperglykémie, a navíc může přispět i k redukci hmotnosti (70). Kouření patří také mezi ovlivnitelné RF a jeho přerušením na 4–6 týdnů před operací lze dosáhnout eliminace rizika špatného hojení ran i dalších rizik. Pomoci může např. program odvykání kouření (72).

Předoperačně se ke snížení rizika infekcí používá AP. K dezinfekci kůže lze použít chlorhexidin. Pro práci v aseptickém prostředí se využívá laminárního proudění vzduchu a speciálních chirurgických obleků a přileb. Zvýšené počty příchodů a odchodů z operačního sálu přispívají ke zvýšené incidenci periprotetických infekcí, což lze minimalizovat zabráněním zbytného pohybu osob, edukací personálu a naplánováním průběhu operace (70). Laváž iodovaným povidonem (antiseptikum s účinkem na široké spektrum bakterií a minimální toxicitou na lidské tělo) před uzavřením operační rány prokázala snížení incidence PJI (73).

Včasným odstraněním močového katetru se snižuje riziko infekcí močového traktu a tím i riziko PJI. Podobně je tomu tak i u prodloužené drenáže rány (déle než 7 dní), kde je doporučeno zvážit chirurgickou irigaci a debridement (70).

Léčba

Ačkoliv existuje několik možností léčby PJI, hlavním cílem je zajištění bezbolestného a funkčního kloubu bez infekce. Volba odpovídající léčby musí být pečlivě zvážena. Léčebné možnosti zahrnují samotnou antibiotickou supresi patogenu, debridement v kombinaci s ATB, jednoduchou či dvoudobou výměnu endoprotézy, artrodézu a nakonec i amputaci (74).

Samotná ATB léčba nedokáže eradikovat hlubokou infekci. Její použití je tedy omezené a může být indikována za následujících podmínek: infekce je způsobena málo virulentním patogenem, který je citlivý k vybranému orálně podávanému ATB, implantát je dobře fixovaný a pacient není schopen podstoupit operační řešení (74).

Debridement může být proveden otevřenou operací nebo artroskopicky. Vyšší úspěšnost byla však zaznamenána u artroskopického provedení. Faktory spojené s úspěšnou operací jsou podobné pro oba typy operace. Jedná se zejména o časné pooperační infekce s krátkým trváním příznaků (méně než čtyři týdny), přítomnost grampozitivních organismů citlivých k ATB, dobře fixované komponenty implantátu bez radiologického důkazu osteitidy a mladé a zdravé pacienty. RF pro selhání operace jsou zejména sinusový trakt přítomný v čase provedení debridementu, pooperační drenáž trvající déle než dva týdny a imunosuprimovaní pacienti (např. léčbou revmatoidní artritidy nebo onemocněním DM) (75).

Za „zlatý standard“ je považována dvoudobá výměna endoprotézy při léčbě pozdní PJI. V první fázi je proveden debridement s aplikací ATB spaceru, který zajišťuje lokální dodávku ATB. Souběžně jsou aplikována ATB intravenózně pro zajištění systémového účinku. Spacery mohou být nepohyblivé (statické) nebo pohyblivé (u pohyblivých je vykazován lepší pooperační rozsah pohybu a podobná účinnost při léčbě infekce) (76). Běžně jsou intravenózní ATB podávána šest týdnů a pak následuje kontrola zánětlivých parametrů. Při negativním výsledku se přistupuje ke druhé fázi, kterou je implantace nové endoprotézy (68).

Při jednoduché výměně endoprotézy dochází k resekci postižené tkáně a výměně všech komponent endoprotézy v jedné operaci (74). Výhodou oproti dvoudobé výměně při léčbě chronické PJI je eliminace druhé fáze léčby. Eliminací druhé hospitalizace a operace se snižuje zátěž pacienta i rizika spojené s operací, avšak zůstává přítomno vyšší riziko perzistence patogenů (77). K fixaci nové endoprotézy je možné použít antibiotický cement, který zároveň dodává ATB přímo do místa operace. Indikována by měla být u pacientů rizikových z hlediska operace a u pacientů s infekcí způsobenou málo virulentními patogeny bez rezistence k ATB (74).

Další z možností je artrodéza, při které je trvale znehybněn kloub srůstem příslušných kostí. Tato léčebná možnost dnes již není běžně volena k léčbě PJI. Při selhání předchozích možností je volena amputace končetiny. K amputaci se přistupuje v případě život ohrožující systémové sepse nebo přetrvávající infekce s významnou ztrátou kostní hmoty (74).

2.2.3. Antiobiotická profylaxe u endoprotetických operací

Úvod

AP se rozumí podávání ATB k prevenci pooperační infekce. Z farmakologického hlediska by mělo být při AP dosaženo takových hladin ATB v séru a tkáních, které přesahují minimální inhibiční koncentraci patogenů nejčastěji způsobujících infekci, od incize do uzavření operační rány. Nejčastěji užívaná ATB při ortopedických operacích jsou baktericidní. Jedná se např. o peniciliny, cefalosporiny a glykopeptidy (78).

AP se prokázala jako efektivní prevence infekce v místě chirurgického výkonu (SSI) a také PJI (79). Srovnání operací s AP vůči placebu vyšlo ve prospěch použití AP (80). Proto je perioperační podávání ATB dnes již standardní péčí pro pacienty podstupující endoprotetickou operaci. Zvolené ATB by mělo reflektovat zejména antibiogram zdravotnického zařízení a individuální potřeby a rizika pacienta (9).

Výběr a cesta podání antibiotika

Doporučenými a nejčastěji používanými ATB pro AP při endoprotetické operaci jsou cefalosporiny, konkrétně cefazolin (cefalosporin 1. generace), který se vyznačuje výbornou distribucí do kostní, synoviální a svalové tkáně. Jeho spektrum účinku zahrnuje grampozitivní bakterie a většinu gramnegativních tyček. Vankomycin (glykopeptidové ATB) také dosahuje

vysokých koncentrací v muskuloskeletálních tkáních. Jeho spektrum účinku zahrnuje většinu grampozitivních bakterií včetně meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus*. Bohužel není efektivní vůči gramnegativním bakteriím. Spektrum klindamycinu (linkosamidové ATB) zahrnuje anaerobní bakterie a také běžné grampozitivní původce infekcí při ortopedických operacích (10, 78).

Klindamycin nebo vankomycin jsou díky svým vlastnostem akceptovatelnými alternativami k cefazolinu při alergii na β-laktamy. V případě častějšího výskytu SSI způsobených meticilin-rezistentním *Staphylococcus aureus* by měl být podán vankomycin nebo klindamycin s cefazolinem. Stejně tomu tak je u pacientů známých osídlením tímto patogenem. Výše zmíněnou kombinaci ATB lze použít také při zvýšeném riziku výskytu gramnegativních původců PJI. Avšak při současné alergii na β-laktamy se do kombinace místo cefazolinu mohou použít ATB jako aztreonam, gentamicin nebo ciprofloxacin (10, 78).

Pro AP se využívá intravenózní podání ATB. Lokální podání ATB není zahrnuto v doporučených postupech. Umožňuje však lokální působení ATB v celkově nižší dávce a s nižším rizikem systémových nežádoucích účinků zvolených léčiv. Toho lze dosáhnout např. intraoseálním podáním nebo intravenózním podáním s použitím turniketu, který brání rychlému odplavení ATB (81).

Dávka antibiotika a doba trvání antibiotické profylaxe

Doporučená jednotlivá dávka cefazolinu je 1 g (u pacienta s hmotností do 60 kg), 2 g (60–90 kg), nebo 3 g (nad 90 kg). Optimálně je podána 20–30 minut před incizí (maximálně jednu hodinu). Dávka by měla být opakována při ztrátě krve větší než 1 litr nebo při dlouhé operaci. Celkově by měly být podány čtyři dávky během 24 hodin. Klindamycin má být podán v jednotlivé dávce 600 mg (u pacientů do 80 kg) nebo 900 mg (u pacientů nad 80 kg). Pravidla pro časování a opakování dávek jsou shodná jako u cefazolinu (tzn. celkově čtyři dávky během 24 hodin). Dávkování vankomycinu popisuje (Tabulka 3), přičemž toto ATB by mělo být podáno 2 hodiny před incizí a druhou dávku lze redukovat dle aktuální clearance kreatininu (11).

Tabulka 3 Dávkování vankomycinu (převzato z (11))

Hmotnost pacienta	Dávka	Opakování dávek
do 40 kg	750 mg v 250 ml FR kapat 1 h	podat 2 dávky po 12 h
40–60 kg	1 000 mg v 250 ml FR kapat 2 h	podat 2 dávky po 12 h
61–90 kg	1 500 mg v 500 ml FR kapat 2 h	1 000–1 500 mg v 500 ml FR kapat 2 h po 12 h
nad 90 kg	2 000 mg v 500 ml FR kapat 3 h	1 500–2 000 mg v 500 ml FR kapat 3 h po 12 h

FR – fyziologický roztok

V rámci rozdílné doby trvání AP nebyl odhalen statisticky významný rozdíl v relativním výskytu SSI/PJI při srovnání podání jedné dávky ATB před operací oproti AP trvající 24 hodin. Podobně tomu bylo, pokud se srovnala AP trvající 24 hodin s dobou AP delší než 24 hodin, kde také nebyl odhalen statisticky významný rozdíl v incidenci pooperačních SSI/PJI (80). Prodlužování AP na dobu delší než 24 hodin však bylo rizikové z hlediska možného rozvoje antibiotické rezistence a nežádoucích účinků použitých ATB (82).

2.2.4. Nutriční a zánětlivé parametry endoprotetických operací v ortopedii

C-reaktivní protein

Jedná se o protein akutní fáze zánětu, jehož sérová hladina slouží již dlouho jako indikátor probíhající infekce a stal se dobře známým i v ortopedii (83). Je tvořen v játrech v reakci na zánětlivé cytokiny, jako jsou např. některé interleukiny nebo tumor necrosis factor α. Účastní se při vazbě komplementu a makrofágové fagocytóze. Hladiny CRP obvykle korelují s intenzitou zánětlivého procesu. Po ustoupení zánětu rychle klesají kvůli krátkému poločasu rozpadu proteinu (4–7 hodin). Nicméně, hladiny CRP zůstávají vysoké až dva týdny po endoprotetické operaci, poté výrazně klesají jak u pacientů bez infekce, tak u pacientů s PJI (84).

Při diagnostice PJI se měří hladiny CRP z krve (sérové hladiny) a ze synoviální tekutiny. Oba typy odběrů patří do vedlejších diagnostických kritérií PJI, avšak sérové hladině CRP je při diagnostice dávána větší váha. Navržené hraniční hodnoty pro sérové hladiny CRP jsou 1 mg/l pro pozdní PJI a 10 mg/l pro časnou PJI. Pro hladiny stanovené ze synoviální tekutiny je pak hraniční hodnota 6,9 mg/l společná pro časnou i pozdní PJI. Celková senzitivita a specificita tohoto souboru kritérií dosahovala 97,7 % resp. 99,5 % (2). Alijanipour P a kol. 2013 však navrhli odlišné optimální hraniční hodnoty sérového CRP pro časnou a pozdní PJI kyčle a kolene. Při diagnostice časné PJI byla stanovena hraniční hodnota pro koleno i kyčel 23,5 mg/l se senzitivitou 87 % a specificitou 94 %. U pozdní PJI byly navrženy hraniční hodnoty CRP 13,5 mg/l (senzitivita 90 %, specificita 88 %) a 23,5 mg/l (senzitivita 92 %, specificita 94 %) pro kyčel, resp. koleno (83).

Mezi hlavní výhody diagnostiky pomocí sérového CRP patří nízké náklady a dobrá reprodukovatelnost testu. Dále krátký poločas a také, že se jedná zatím o jeden z nejpřesnějších biologických markerů v diagnostice PJI (při současném splnění dalších kritérií PJI) (84).

Nevýhodou je, že jsou hladiny CRP ovlivněny (zvýšeny) mnoha faktory, jako jsou např. zánět, systémová autoimunitní onemocnění, zranění nebo poškození tkání (např. při operaci), nekróza, nádory, kouření nebo obezita (84). Další nevýhodou je, že u pacienta s normální hladinou CRP nemůže být s jistotou vyloučena PJI. Faktory vyvolávajícími normální hladiny u pacientů s PJI jsou předchozí použití ATB, imunosuprese nebo infekce způsobená málo virulentním organismem a jiné (67).

Poměr neutrofilů a lymfocytů

Jedná se o nedávno vyvinutý laboratorní parametr vycházející z informací o absolutních počtech neutrofilů a lymfocytů z krevního obrazu (85). Při systémové zánětlivé odpovědi se zvyšují počty neutrofilů a zároveň se snižují počty lymfocytů, čímž narůstá NLR (86). Normální hodnoty NLR dosahují hodnot menších než 5 (87). Vyznačuje se jednoduchou dostupností, nízkou cenou a dobrou reprodukovatelností. NLR je parametr rutinně užívaný k predikci výsledků v onkologii, u kardiovaskulárních onemocnění a u některých infekcí (85, 88).

Existují i práce zabývající se spojitostí mezi hladinami NLR a výskytem pooperačních komplikací u endoprotetických operací. Příkladem může být výzkum spojitosti NLR a TEN, kdy byla prokázána určitá korelace hladiny NLR a výskytu TEN (89). Možnosti využití tohoto markeru jsou již zkoumány také ve spojení s diagnostikou PJI. Výsledky práce zahrnující celkem 246 THA a TKA poukázaly na oprávněné hodnoty AUC ROC křivky pro NLR (74 %) s optimální cut-off hodnotou 2,42, senzitivitou 67,2 % a specificitou 71,1 % (90). V práci Zhao G a kol. 2020 dosáhla AUC ROC křivky 93 % a při cut-off hodnotě NLR 2,77 dosáhla senzitivity 84,6 % a specificity 89,7 % při diagnostice časné PJI. Zatím nebylo možné hodnoty rozdělit zvlášť pro pacienty s TKA a pacienty s THA. K tomu je třeba dalšího výzkumu (91).

Díky rychlejší normalizaci hladin po operaci oproti CRP, by mohl být NLR potenciálně lepším zánětlivým parametrem ke sledování pooperačního zánětu nebo časné SSI po endoprotetické operaci (87, 92). Byla odhalena spojitost i mezi NLR a vyšším věkem nebo BMI. To může naznačovat, že starší pacienti a pacienti se zvýšeným BMI jsou náchylnější k intenzivnější zánětlivé odpovědi (92).

Albumin

Albumin je jednou z hlavních komponent sérových proteinů (93). Hraje klíčovou roli v mnoha fyziologických procesech. Je syntetizován játry a odbouráván periferně. Poločas rozpadu albuminu je zhruba 20 dní. Je nejdůležitější molekulou při udržování onkotického tlaku, hypoalbuminemie pak vede k edémům. Další úlohou je vazba a transport různých molekul, vychytávání volných radikálů a inhibice krevních destiček (94). Proteiny jsou důležité nejen ke správnému hojení ran, ale také jsou nosiči např. mnohých vitaminů (včetně vitaminu D a jeho metabolitů) či hormonů (95). Hypoalbuminemie je často definována jako hladina

albuminu < 35 g/l. Faktory vedoucí k hypoalbuminémii zahrnují ztráty krve, přebytek tekutin, chronické zánětlivé stavy a dietní či jaterní dysfunkce (94). Tato hladina je využívána také jako definice malnutrice (96). Malnutrice byla prokázána jako RF nežádoucích výsledků v chirurgii a zvýšené mortality v různých medicínských specializacích včetně ortopedie (97).

Předoperační hladiny albuminu nižší než 35 g/l jsou rizikové z hlediska rozvoje pooperační SSI při ortopedických operacích, riziko může být až 2,5krát vyšší než u pacientů s normální hladinou albuminu. To může být způsobeno zhoršeným hojením ran nebo zhoršenou funkcí imunitního systému při nedostatku albuminu. (93, 97). Blevins K a kol. 2018 zkoumali spojitost malnutrice před operací a výskytu PJI u pacientů, kteří podstoupili TKA nebo THA. Hodnoty ROC křivky albuminu dosahovaly ze zkoumaných parametrů nejlepších výsledků s AUC ROC křivky 61,0 %. S cut-off hodnotou 35 g/l dosahovala senzitivita 11,6 % a specificita 98,1 % (97).

Nevýhodou albuminu při posuzování nutričního stavu u starších pacientů je, že může být ovlivněn probíhajícím zánětem, případně stavem hydratace pacienta (98).

Zatím nejsou dostupné studie jasně prokazující snížení rizik normalizací hladiny albuminu, avšak Rahman TM a kol. 2020 ve své práci doporučuje před provedením totální kloubní náhrady hladinu albuminu normalizovat. K čemuž lze využít např. zvýšený přísun bílkovin či intravenózní aplikaci lidského albuminu (94).

Nutriční rizikový index

NRI je parametr, který je používán k hodnocení nutričního stavu pacientů a predikci morbidity a mortality u chirurgických pacientů (99). Nižší hodnoty NRI byly spojeny s vyšším výskytem nemocniční mortality a infekcí či dekubitů (98).

Výpočet NRI zahrnuje sérovou hladinu albuminu a poměr aktuální hmotnosti k ideální hmotnosti pacienta. Konkrétní vzorec pro výpočet NRI je (100):

$$NRI = (14{,}89 \times HSA + 41{,}7 \times (AH/IH)$$

NRI – nutriční rizikový index, HSA – hladina sérového albuminu v g/l, AH – aktuální hmotnost v kg, IH – ideální hmotnost v kg

Ideální hmotnost je pro muže vypočtena podle vzorce (100):

$$IH_M = V - 100 - (V - 150)/\,4$$

IH_M – ideální hmotnost pro muže v kg, V – výška v cm

Pro ženy je ideální hmotnost vypočtena podle vzorce (100):

$$IH_{\check{Z}} = V - 100 - (V - 150)/2{,}5$$

$IH_{\check{z}}$ – ideální hmotnost pro ženy v kg, V – výška v cm

Aktuální hmotnost je získána předchozími měřeními za předpokladu její stability (101).

Podle hodnot NRI lze pacienty rozdělit do čtyř skupin dle rizika malnutrice. Pacienti s NRI > 100 jsou považováni za nerizikovou skupinu. Hodnoty 97,5–100 představují mírné riziko, 83,5–97,5 střední riziko a hodnoty pod 83,5 značí vážné riziko malnutrice (101).

Studie, která se zabývala vztahem NRI a výskytu pooperačních komplikací TKA a THA, odhalila např. souvislost mezi těžkou malnutricí a zvýšeným rizikem SSI, infekcí močových cest, sepsí a nutností provedení revizní operace (99).

Z výsledků studie vyplynulo, že NRI by se dal rutinně používat ke screeningu a hodnocení pacientova nutričního stavu před provedením totální endoprotézy. Byla odhalena i lepší schopnost detekce malnutrice oproti samotnému albuminu. Mezi pacienty s normální hladinou albuminu (větší než 35 g/l) bylo však podle NRI 12,1 % pacientů považováno za podvyživené. Až při hladině albuminu stejné nebo vyšší než 38 g/l byli všichni pacienti i dle NRI řazeni do nerizikové kategorie z hlediska podvýživy. (99).

3. Praktická část

3.1. Metodika

3.1.1. Typ studie a sledovaná populace

Jedná se prospektivní studii, která začala v březnu roku 2020. Sběr dat pro tuto práci probíhal do 28. 3. 2022 a bylo zahrnuto prvních 100 po sobě jdoucích pacientů. Studie dále pokračuje, zejména pro nabrání dostatečného počtu pacientů a dostatečné doby sledování pro odhalení časných i pozdních komplikací. Místem studie byla Ortopedická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Mezi vstupní kritéria patřil věk ≥ 18 let, pacient podstupující totální endoprotézu kyčle nebo kolena v období studie a vyjádření informovaného souhlasu se studií.

Vylučovací kritéria zahrnovala pacienty zařazené dle American Society of Anesthesiology skóre do kategorie V (terminální stav s mimořádně nepříznivou prognózou). Dále byli vyloučeni pacienti se závažnou imunodeficiencí a také pacienti podstupující operaci revizní či z důvodu sekundární OA.

Před zahájením sběru dat byla studie schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové.

3.1.2. Sběr dat

Data byla shromažďována ze zdravotnické dokumentace pacientů (informace o operaci (datum a doba trvání)), informace o AP, anesteziologický záznam a dekurzy) a nemocničního informačního systému. Sbíraná data zahrnovala informace o pacientovi, operaci, tromboprofylaxi, AP a výsledcích předem definovaných fyzikálních a laboratorních vyšetření.

Mezi zaznamenávané informace o pacientovi patřily údaje o pohlaví, anamnestické údaje (osobní, sociální, alergická, rodinná, léková anamnéza) a také informace o případném kuřáctví. Kuřáctví bylo definováno jako kouření cigaret v posledním roce před operací. Z osobní anamnézy pacienta byla sbírána pouze data, která mohou mít přímou souvislost s rizikem vzniku komplikací.

Z údajů o operaci byl zaznamenán datum a čas operace, diagnóza pacienta, stupeň OA, nekróza hlavice kosti, typ protézy, typ a délka operace, perioperační komplikace a ztráty krve (nutnost použití náhrady krevní plasmy).

Z hlediska tromboprofylaxe byl zaznamenán název a síla léčivého přípravku (LP), interval podávání a při převodu pacienta na jiný LP také jeho název a síla a interval podávání.

U AP byl zaznamenán název a dávka použitého ATB. Rozdílem času operace a času podání ATB byl vypočten interval mezi podáním ATB a začátkem operace. Zaznamenávala se také délka podávání infuze a její objem. Dále interval opakování dalších dávek a také jejich celkový počet, včetně dávky při opakovaném podání.

Z fyzikálních vyšetření byly před výkonem naměřeny parametry jako je tělesná hmotnost a výška a z nich následně vypočtena hodnota BMI, ideální tělesné hmotnosti a poměru aktuální vůči ideální tělesné hmotnosti.

Dále bylo sledováno několik laboratorních parametrů zjišťovaných z krve v různých časech. Konkrétně byly vzorky odebírány a vyhodnocovány den před operací, 2 dny po operaci a na plánované kontrole 6 až 7 týdnů po operaci. Jednalo se o hladinu CRP, hladinu albuminu a NLR. K výpočtu NLR bylo potřeba změřit hladinu neutrofilů a také hladinu lymfocytů z krve. Dále bylo vyhodnoceno NRI, k jehož výpočtu byl použit následující vzorec (100):

$$NRI = (14{,}89 \times HSA + 41{,}7 \times (AH/IH)$$

NRI – nutriční rizikový index, HSA – hladina sérového albuminu v g/l, AH – aktuální hmotnost v kg, IH – ideální hmotnost v kg

Ideální hmotnost byla vypočtena pro muže podle vzorce (100):

$$IH_M = V - 100 - (V - 150)/\,4$$

IH_M – ideální hmotnost pro muže v kg, V – výška v cm

Pro ženy pak podle vzorce (100):

$$IH_{\check{Z}} = V - 100 - (V - 150)/2{,}5$$

$IH_{\check{z}}$ – ideální hmotnost pro ženy v kg, V – výška v cm

3.1.3. Průběh sběru dat

Vzorky k laboratorním vyšetřením byly odebírány zdravotními sestrami a hodnoceny v hematologické a biochemické laboratoři Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Data ze zdravotnické dokumentace pacientů a nemocničního informačního systému byla sbírána studentem, který k tomu byl pověřen, proškolen a měl zřízen dočasný přístup k příslušným informačním zdrojům.

3.1.4. Hodnocení výsledků

Zjištěná data byla přepsána do tabulkového formátu v programu Microsoft Excel. K vyhodnocení byly použity metody deskriptivní statistiky jako je např. průměr a směrodatná odchylka, medián, relativní a absolutní četnost.

Další statistické výstupy byly tvořeny ROC křivkami pro hodnocení spojitosti mezi laboratorními parametry a komplikacemi operace. Jedná se o nástroj pro posouzení schopnosti testu rozdělit pacienty dle daného parametru do dvou skupin (pozitivní nebo negativní), při kterém je snaha dosáhnout co nejvyšší specificity a senzitivity. ROC křivka je graf popisující kvalitu binárního klasifikátoru v závislosti na nastavení jeho cut-off hodnot. Pro každou cut-off hodnotu lze určit konkrétní specificitu a senzitivitu testu. AUC je kvantifikátor diskriminační schopnosti parametru. Při hodnotách do 0,5 jsou výsledky testu náhodné. Hodnoty 0,5–0,75 značí

oprávněný výsledek testu, 0,75–0,92 dobrý výsledek, 0,92–0,97 velmi dobrý výsledek a rozmezí hodnot 0,97–1,00 je z hlediska kvality testu vynikající. Vyhodnocení diagnostických testů je založeno na kontingenční tabulce o rozměrech 2krát 2 s porovnáním zastoupení pozitivních, falešně negativních, falešně pozitivních a negativních výsledků (102). Křivky byly získány pomocí softwaru nazývaného IBM SPSS Statistics (verze 27), zadáním výsledků hodnocených parametrů s výstupy (komplikacemi). Pro jednotlivé parametry byly z křivky získány další informace, jako je senzitivita a specificita testu pro konkrétní hraniční hodnoty.

3.2. Výsledky

3.2.1. Základní charakteristiky souboru pacientů

Studie se zúčastnilo 51 mužů a 49 žen. Jejich průměrný věk byl 65,2 ± 9,04 let. Průměrné hodnoty BMI dosahovaly 29,3 ± 5,17. Ze statistického hodnocení parametru délky hospitalizace byli vyřazeni 2 pacienti, kteří byli z důvodu vzniku pooperační komplikace přeloženi na jiné oddělení. Širší statistické údaje výše zmíněných charakteristik zahrnují (Tabulka 4 a Tabulka 5). Dle dělení od American Society of Anesthesiology skóre patřilo 63 pacientů do kategorie II a zbylých 37 pacientů do kategorie III.

Tabulka 4 Základní charakteristiky (N = 100)

Parametr	**Věk [roky]**	**BMI [kg/m^2]**
Průměr	65,18	29,3
Medián	65	29,36
Směrodatná odchylka	9,04	5,17
Minimum	44	18,4
Maximum	84	36,8

N – denominátor , BMI – body mass index

Tabulka 5 Délka hospitalizace (N = 98)

Parametr	**Délka hospitalizace [dny]**
Průměr	11
Medián	10
Směrodatná odchylka	5,21
Minimum	7
Maximum	48

N – denominátor

3.2.2. Přehled onemocnění pacientů

Nejčastějšími onemocněními pacientů byly kardiovaskulární nemoci (76 pacientů), endokrinní onemocnění (31 pacientů) a onemocnění dýchacích cest (6 pacientů). Z kategorie

kardiovaskulárních onemocnění se jednalo zejména o arteriální hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční (včetně stavu po infarktu myokardu), chlopňové vady nebo poruchy srdečního rytmu. Kategorie endokrinních onemocnění byla tvořena pouze DM 2. typu s různým přístupem k léčbě. V kategorii onemocnění dýchacích cest bylo nejčastěji identifikováno astma bronchiale, dále chronická obstrukční plicní nemoc. Zastoupení nemocí výše zmíněných nejčastějších kategorií shrnuje (Tabulka 6). Mezi další onemocnění, která se vyskytovala vždy pouze u jednoho pacienta, patří dědičný deficit antitrombinu III, systémový lupus erytematodes s deficitem imunoglobulinu A a chronická renální nedostatečnost.

Tabulka 6 Zastoupení nejčastějších onemocnění sledované populace (N = 100)

	Relativní četnost [%]
Kardiovaskulární onemocnění	
Arteriální hypertenze	71
Ischemická choroba srdeční	4
Chlopňové vady	7
Poruchy srdečního rytmu	3
Endokrinní onemocnění	
Diabetes mellitus II. typu - léčba inzulinem	2
Diabetes mellitus II. typu - léčba PAD	19
Diabetes mellitus II. typu - na dietě	10
Onemocnění dýchacích cest	
Astma bronchiale	5
Chronická obstrukční plicní nemoc	2

N – denominátor, PAD – perorální antidiabetika

V alergické anamnéze byla u 17 pacientů zjištěna alergie na penicilinová ATB, což znemožnilo jejich podání v rámci AP. Z hlediska rozvoje pooperačních komplikací je mj. rizikovým faktorem také kouření do roka před operací, které bylo zjištěno u 11 pacientů.

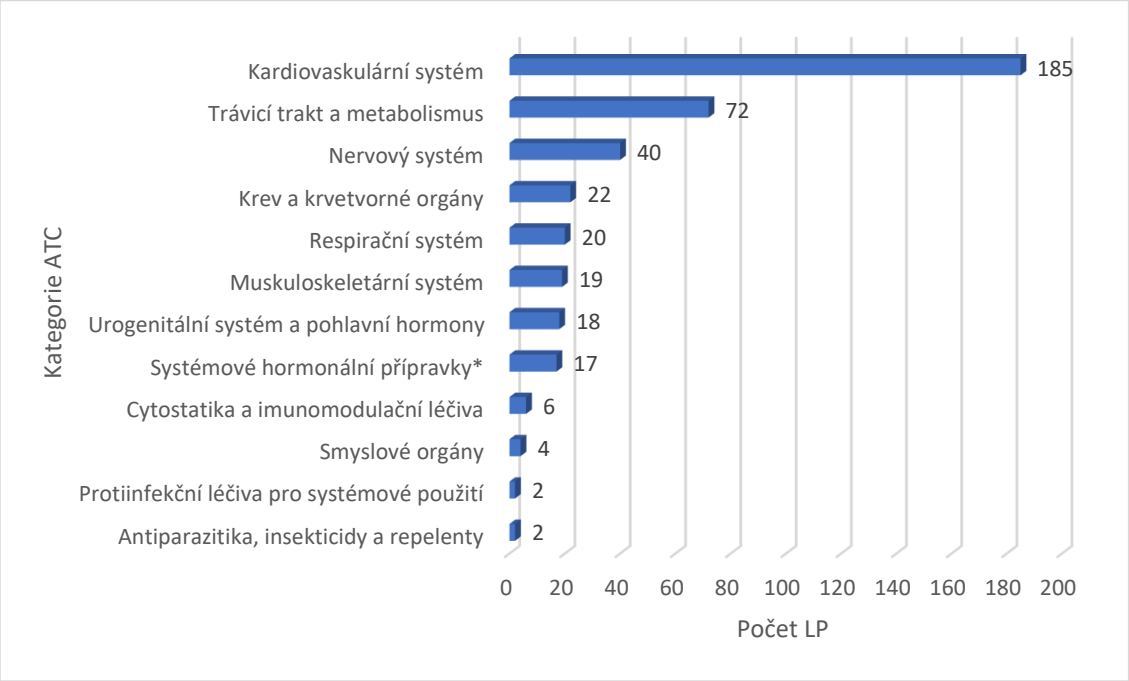
3.2.3. Přehled chronické farmakoterapie

Ze zdravotnické dokumentace byly vypsány léčivé přípravky (LP) užívané jednotlivými pacienty. Výskyt různých sil LP se stejnou účinnou látkou u jednoho pacienta byl zaznamenán odpovídajícím počtem LP. Celkem bylo zaznamenáno 407 LP, včetně 72 fixních kombinací 2 nebo 3 léčivých látek v LP. Obecné statistické údaje o počtu léčivých přípravků jsou uvedeny v (Tabulka 7). Z celkového počtu 100 pacientů jich pouze 5 neužívá chronicky žádná léčiva. Zastoupení LP jednotlivých kategorií znázorňuje (Obrázek 6).

Tabulka 7 Obecné údaje o počtu léčivých přípravků (N = 100)

Parametr	Zastoupení léčivých přípravků
Průměr	4,1
Medián	4
Směrodatná odchylka	2,67
Minimum	0
Maximum	12

N – denominátor



Obrázek 6 Zastoupení LP v kategoriích dle ATC (N = 407)

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace, LP – léčivý přípravek, N – denominátor

Nejčastěji užívaná léčiva sledovaných pacientů byla léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém. Jednalo se o 185 LP (včetně 51 fixních kombinací). Z látek běžně užívaných jako antihypertenziva 1. volby pacienti užívali 27 inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo tzv. sartanů, 26 betablokátorů, 17 blokátorů kalciových kanálů a 5 diuretik. Z antihypertenziv 2. volby byla užívána 3 centrální antihypertenziva a 3 alfablokátory. Z látek ovlivňujících hladiny lipidů bylo zaznamenáno 39 LP typu statinů, 5 fibrátů a 2krát ezetimib. Dále byly zaznamenány 4 LP ze skupiny kardiak, konkrétně propafenon a amiodaron, a 8 venofarmak s obsahem flavonoidů (z nich 5 fixních kombinací dvou flavonoidů). Z fixních kombinací se nejčastěji (21 LP) vyskytovaly různé dvojkombinace látek typu ACEi/sartan a thiazidových či thiazidům podobných

diuretik. Dále kombinace kalium šetřících a thiazidových (nebo thiazidům podobných) diuretik nebo kombinace statinů s betablokátory, ACEi nebo blokátory kalciových kanálů.

Z kategorie léčiv působících na trávicí trakt a metabolismus bylo zaznamenáno celkem 72 LP (včetně 8 fixních kombinací). Nejvíce zastoupená byla léčiva (27) k terapii DM. Z perorálních antidiabetik bylo zaznamenáno 15 biguanidů (metformin), 4 deriváty sulfonylmočoviny, 2 léčiva typu inhibitorů dipeptidyl-peptidázy-4 a 1 léčivo typu glinidů. Z kategorie inzuliny a analogy byly zaznamenány 4 čistě inzulinové LP a 1 fixní kombinace inzulinu s analogem peptidu podobnému glukagonu-1. Hojně se také vyskytovala léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity. Zde se ve všech 24 případech výskytu se jednalo o tzv. inhibitory protonové pumpy. Dále byla užívána 3 léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest. Jednalo se o 2 LP obsahující žlučové kyseliny a 1 volně prodejné hepatoprotektivum. 1 LP patřil do kategorie digestiv typu enzymových přípravků (volně prodejné). Ostatní léčiva byla tvořena minerálními doplňky a/nebo vitaminy. Přesně 5 přípravků obsahujících chlorid draselný, 4 LP s vitaminem D a 1 LP s vitaminem E (volně prodejný). Konečně také 7 LP s fixní kombinací vápníku s vitaminem D.

Do kategorie léčiv působících na nervový systém bylo přiřazeno celkem 40 LP (včetně 1 fixní kombinace a 1 individuálně připravovaného LP s obsahem léčebného konopí). Největší zastoupení zde zaujímala psychoanaleptika, jednalo se o různé skupiny antidepresiv. Konkrétně 12 selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, 5 inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, 1 neselektivní inhibitor zpětného vychytávání monoaminů (tricyklické antidepresivum) a 2 antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (skupina jiná antidepresiva). Z psycholeptik bylo užíváno 8 anxiolytik typu benzodiazepinů a 1 hypnotikum-sedativum (skupina léčiva podobná benzodiazepinům). Dále 4 antiepileptika, 3 antivertiginóza a 3 opioidní analgetika. Konkrétně 2 silná opioidní analgetika a 1 fixní kombinace slabého opioidu (tramadolu) s paracetamolem.

Několik používaných léčiv patřilo do kategorie krev a krvetvorné orgány. Jednalo se o 22 LP, z nichž většina (19 LP) patřila do skupiny antikoagulancia a antitrombotika. Konkrétně 12 LP s kyselinou acetylsalicylovou, 2 antagonisty vitaminu K (warfarin), 2 nízkomolekulární heparin a 3 tzv. přímá antikoagulancia. Zbylá léčiva (3 LP) patřily do skupiny antianemik. Konkrétně 2 LP s kyselinou listovou a 1 fixní kombinace s obsahem železa a kyseliny askorbové.

Léčiv působících na respirační systém bylo celkem 20 (včetně 5 fixních kombinací). Jednalo se o 10 H_1 antihistaminik, 1 nosní léčivo typu kortikosteroidů a 9 léčiv k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest. Konkrétně 1 dlouhodobě působící anticholinergikum, 3 krátkodobě působící β_2-sympatomimetika a 5 fixních kombinací dlouhodobě působících β_2-sympatomimetik s kortikosteroidem.

Z kategorie léčiv ovlivňujících muskuloskeletární systém bylo zaznamenáno celkem 19 LP. Jednalo se o 16 léčiv k terapii dny, konkrétně léčiva potlačující tvorbu kyseliny močové. Dále 3 LP ze skupiny protizánětlivých a protirevmatických léčiv. Z nich byly 2 LP ze skupiny nesteroidních antiflogistik a 1 LP obsahující glukosamin.

Do kategorie urogenitální systém a pohlavní hormony se řadilo celkem 18 LP (včetně 4 fixních kombinací). Z nich pouze 1 léčivo byl pohlavní hormon, konkrétně estrogen. Zbytek (17 LP) byl tvořen různými urologiky. Převážně se jednalo o léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty. Z nich bylo 7 antagonistů alfa-adrenergních receptorů, 2 inhibitory testosteron-5-α-reduktázy, 1 plod *Serenoa repens* (skupina jiných léčiv k terapii benigní hyperplazie prostaty) a 4 fixní kombinace. Z léčiv k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence to byli 2 β_3-agonisté a 1 antagonista muskarinových M_3 receptorů.

Ostatní kategorie léčiv byly zastoupeny spíše minoritně. Ze systémových hormonálních přípravků kromě pohlavních hormonů a inzulinu se jednalo celkem o 17 léčiv. Z nich bylo 12 hormonů štítné žlázy, 4 perorální glukokortikoidy a 1 LP ze skupiny vazopresin a analogy. Cytostatika a imunomodulační léčiva byla zastoupena 6 imunosupresivy. Z léčiv působící na smyslové se jednalo o 4 oftalmologika (včetně 1 fixní kombinace). Protiinfekční léčiva pro systémové použití byla zastoupena 2 fixními kombinacemi sulfonamidů s trimethoprimem. Ze skupiny antiparazitika, insekticidy a repelenty byla přítomna 2 antimalarika, konkrétně hydroxychlorochin. V obou případech se však jednalo o léčbu revmatoidní artritidy.

3.2.4. Zhodnocení dat o provedené operaci

Příčinou operace byla u všech pacientů (N = 100) primární OA kyčle (67 pacientů) nebo kolena (33 pacientů). Vždy se jednalo o konečná stádia OA, tj. 3. nebo 4. stupeň onemocnění. Celkem u 13 pacientů byla přítomna nekróza hlavice kosti. V 11 případech tomu tak bylo u operace kyčle a ve 2 případech u operace kolena.

U všech pacientů byly provedeny totální endoprotézy příslušných kloubů. Zastoupení cementovaných a necementovaných obou typů totálních endoprotéz shrnuje (Tabulka 8).

Tabulka 8 Typy provedených totálních endoprotéz (N = 100)

Typ endoprotézy	**THA**	**TKA**
Necementovaná	40	4
Cementovaná	27	29

N – denominátor, THA – totální endoprotéza kyčle, TKA – totální endoprotéza kolena

Operace trvala průměrně 67,2 ± 17,33 minut, ostatní statistické údaje, týkající se délky operace, uvádí (Tabulka 9). Ztráty krve, které bylo nutné hradit podáním krevní náhrady během operace, se vyskytly ve 22 případech operace kyčle a v 7 případech operace kolena.

Tabulka 9 Délka operace

Parametr	Délka operace [minuty]
Průměr	67,2
Medián	65
Směrodatná odchylka	17,33
Minimum	30
Maximum	115

3.2.5. Zhodnocení tromboprofylaxe

K prevenci vzniku krevních sraženin byla u všech 100 pacientů profylakticky podávána antikoagulancia. Až na 1 výjimku (perorální podání) byla tromboprofylaxe podána injekčně, subkutánně. Použité LP, dávku a interval podání shrnuje (Tabulka 10). Tromboprofylaxe byla úspěšná u většiny, kromě 2 pacientů, u kterých se rozvinula plicní embolie (viz. Kapitola 3.2.7.). Tito pacienti byli následně léčeni vyššími dávkami LP Fraxiparinu, konkrétně 1,0 ml.

Většina pacientů byla převedena na Xarelto 10 mg, konkrétně 61 pacientů, z nichž dvěma byl navíc podáván Godasal 100 mg/50 mg. 20 pacientů po převedení užívalo Fraxiparin 0,6 ml, 4 pacienti pak užívali Fraxiparin 0,4 ml. Jednomu pacientovi bylo podáváno pouze antiagregans Godasal 100 mg/50 mg. 12 pacientů zůstalo bez převodu na jiné antikoagulans, většinou se jednalo o pacienty, u kterých byla léčiva na snížení krevní srážlivosti součástí chronické medikace již před operací. Celková doba podávání tromboprofylaxe byla dle doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu 14 dní u TKA a 35 dní u THA.

Tabulka 10 Přehled podávané tromboprofylaxe (N = 100)

Léčivý přípravek	Dávka	Počet pacientů	Interval podání [hodiny]
Fraxiparine 9 500 IU/ML	0,3 ml	3	24
Fraxiparine 9 500 IU/ML	0,4 ml	90	24
Fraxiparine 9 500 IU/ML	0,6 ml	5	24
Clexane 6 000 IU/0,6 ML	0,6 ml	1	24
Xarelto 10 MG	1 tableta	1	24

N – denominátor, IU – mezinárodní jednotky

3.2.6. Zhodnocení antibiotické profylaxe

Vzhledem k riziku spojenému se vznikem SSI nebo PJI, byla u všech 100 pacientů použita AP. K rozvoji pooperační infekce došlo pouze ve 2 případech (viz. Kapitola 3.2.7.) ATB použitá k AP byl cefazolin, případně vankomycin. Vankomycin byl použit u pacientů s alergickou anamnézou

penicilinových ATB. Dávkovací schémata jednotlivých ATB jsou odlišná, výše dávky souvisí také s hmotností pacienta. U cefazolinu byla v našem souboru základní dávka 2 g, která byla zvýšena na 3 g u pacientů s hmotností nad 100 kg. Vankomycin byl dávkován v dávkách 1 g nebo 1,5 g v závislosti na hmotnosti. Dávka vankomycinu by měla odpovídat 15 mg/kg. Zastoupení jednotlivých ATB, dávky a dávkovací schémata shrnuje (Tabulka 11). Dávka cefazolinu při opakování byla zpravidla 2 g, zatímco dávka vankomycinu byla stejná jako první, nebo snížená při zhoršených renálních funkcích. Z (Tabulka 12) lze vyčíst délku podávání infuze jednotlivých ATB a také doporučené a reálné intervaly mezi podáním ATB a začátkem operace. Velikost infuze byla 100 ml při podání cefazolinu a 250 ml při podání vankomycinu.

Tabulka 11 Zastoupení a dávkování ATB při AP (N = 100)

	Cefazolin	**Vankomycin**
Počet pacientů	83	17
Jednotlivá dávka [g]	2 nebo 3	1 nebo 1,5
Počet dávek celkem	4	2
Interval mezi dávkami [hodiny]	6*	12

ATB – antibiotikum, AP – antibiotická profylaxe, N – denominátor

*interval mezi podáním základní dávky a prvního opakování dávky jsou 4 hodiny, další dávky se pak již dávají normálně po 6 hod.

Tabulka 12 Délka podávání ATB a intervaly mezi podáním ATB a začátkem operace

	Cefazolin	**Vankomycin**
Délka podávání infuze [minuty]	30	90–120
Doporučený interval mezi podáním ATB a operací [minuty]	20–60	120
Reálný interval (průměrný) mezi podáním ATB a operací [minuty]	67	130

ATB – antibiotikum

3.2.7. Komplikace perioperační a pooperační

Perioperační komplikace se vyskytly u 2 pacientů s cementovanou THA. Pooperační komplikace byly zaznamenány celkem u 7 pacientů. Jednalo se o časné pooperační komplikace. Časná pooperační infekce byla způsobena patogenem *Enterococcus faecalis* a na její léčbu byl nasazen LP Amoksiklav 1 g. Dehiscence rány, která vznikla u jednoho pacienta 2 týdny po operaci, byla zhojena. Zastoupení všech pooperačních komplikací je uvedeno v (Tabulka 13).

Tabulka 13 Pooperační komplikace (N = 100)

Komplikace	Relativní zastoupení [%]
Oboustranná plicní embolie	2
Superficiální infekce	1
Infekce v močovém traktu	1
Periprotetická zlomenina	1
Časná pooperační infekce	1
Dehiscence rány	1

N – denominátor

3.2.8. Laboratorní parametry

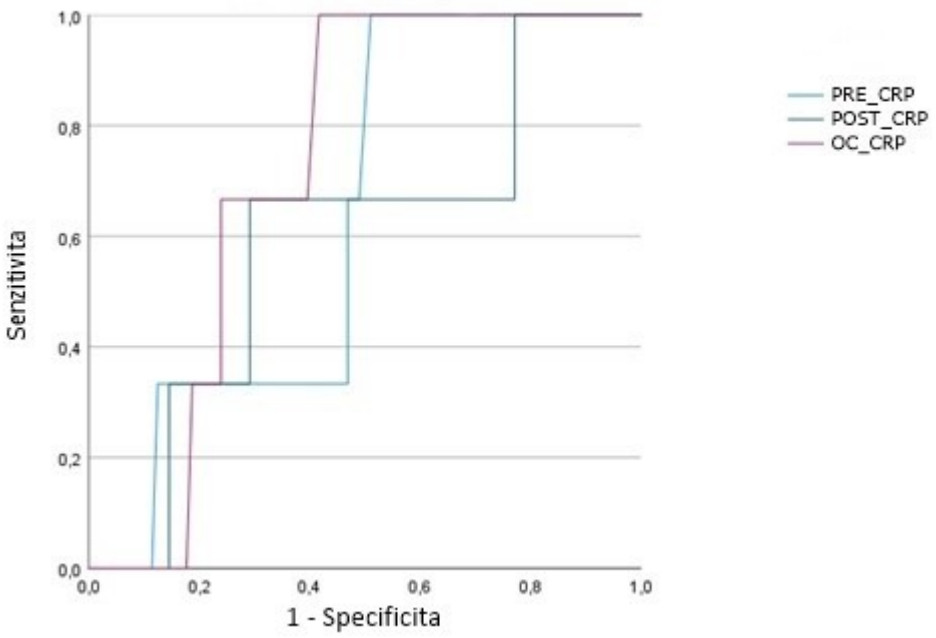
V této kapitole jsou uvedeny výsledky statistických výstupů laboratorních parametrů vyplývajících z ROC křivek. Hlavní vlastností křivky je plocha pod křivkou. Výstupy pro jednotlivé sledované laboratorní parametry jsou shrnuty v tabulkách níže. Tabulky uvádí statistické vztahy mezi vznikem SSI a daným laboratorním parametrem a také mezi vznikem pooperačních komplikací a daným laboratorním parametrem. Pro kompletnost a grafické znázornění ROC křivek jsou pro příslušné parametry vloženy i obrázky křivek.

Statistické výstupy pro CRP uvádí (Tabulka 14), ROC křivky vztahu CRP a SSI, resp. CRP a pooperačních komplikací jsou znázorněny na (Obrázek 7) a (Obrázek 8). Obdobně jsou v (Tabulka 15) shrnuty výstupy pro NLR a odpovídající ROC křivky pro jeho vztah k SSI znázorněny na (Obrázek 9) a k pooperačním komplikacím na (Obrázek 10). Jedná se o parametry, u kterých je s jejich rostoucími hodnotami pravděpodobnější SSI nebo pooperační komplikace. Opačný přístup je u albuminu, u něhož se pravděpodobnost pooperačních komplikací zvyšuje s klesajícími hodnotami parametru. Statistika výstupů pro albumin je uvedena v (Tabulka 16). Analogicky jsou na (Obrázek 11) a (Obrázek 12) zobrazeny ROC křivky souvislostí hladin albuminu a SSI, resp. hladin albuminu a pooperačních komplikací. U NRI jsou nižší hodnoty běžně spojovány s vyšším rizikem komplikací. Zde byla ale ověřena i opačná varianta, tedy vliv rostoucího NRI na vznik komplikací. Statistické výstupy pro klesající hodnoty NRI uvádí (Tabulka 17), ROC křivky souvislosti klesajícího NRI a výskytu SSI, resp. pooperačních komplikací znázorňují (Obrázek 13) a (Obrázek 14). Výstupy pro rostoucí hodnoty NRI jsou uvedeny v (Tabulka 18) a ROC křivky znázorněny analogicky v (Obrázek 15) a (Obrázek 16).

Tabulka 14 Statistické výstupy pro CRP

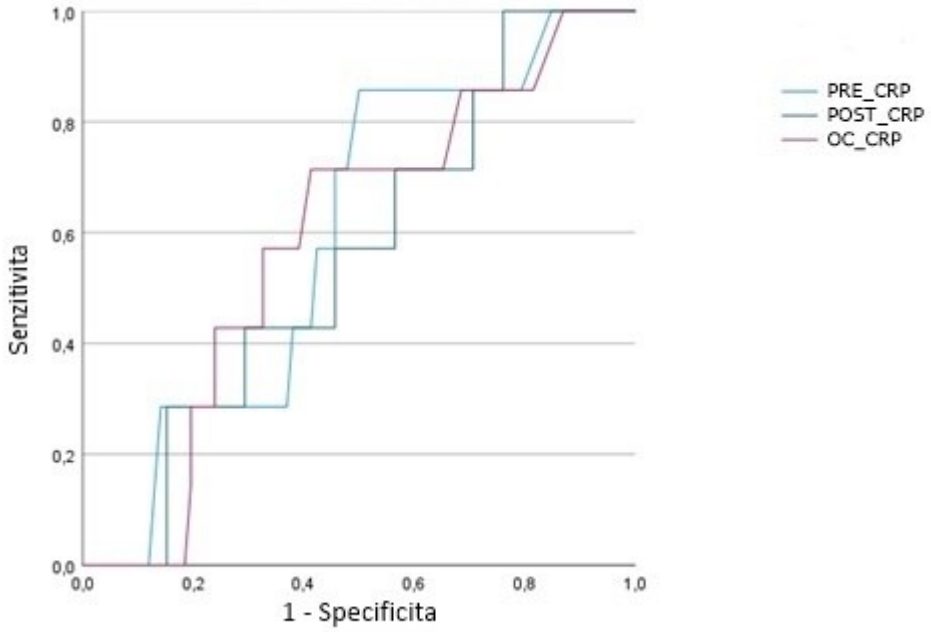
Parametr	Výstup	Odběr	AUC (95% CI)	Senzitivita [%]	1 - Specificita [%]	Cut-off [mg/l]
CRP	SSI	PRE	0,637 (0,426–0,848)	67	47	1,85
		POST	0,597 (0,287–0,907)	67	30	139,10
		OC	0,724 (0,589–0,859)	67	24	6,60
	PK	PRE	0,597 (0,419–0,775)	86	50	1,50
		POST	0,559 (0,372–0,746)	71	57	112,45
		OC	0,591 (0,403–0,779)	71	41	3,80

CRP – C-reaktivní protein, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu, PK – pooperační komplikace, PRE – den před operací, POST – dva dny po operaci, OC – 6.–7. týden po operaci, AUC – plocha pod křivkou, CI – konfidenční interval



Obrázek 7 ROC křivka CRP/SSI

PRE_CRP – odběr den před operací, POST_CRP – odběr 2 dny po operaci, OC_CRP – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, CRP – C-reaktivní protein, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu



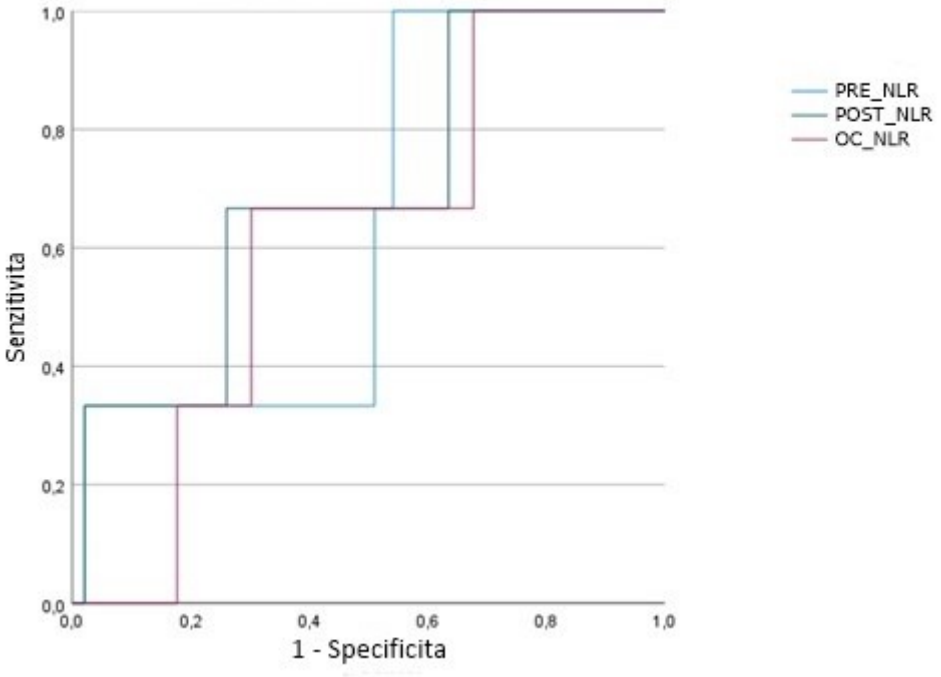
Obrázek 8 ROC křivka CRP/PK

PRE_CRP – odběr den před operací, POST_CRP – odběr 2 dny po operaci, OC_CRP – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, CRP – C-reaktivní protein, PK – pooperační komplikace

Tabulka 15 Statistické výstupy pro NLR

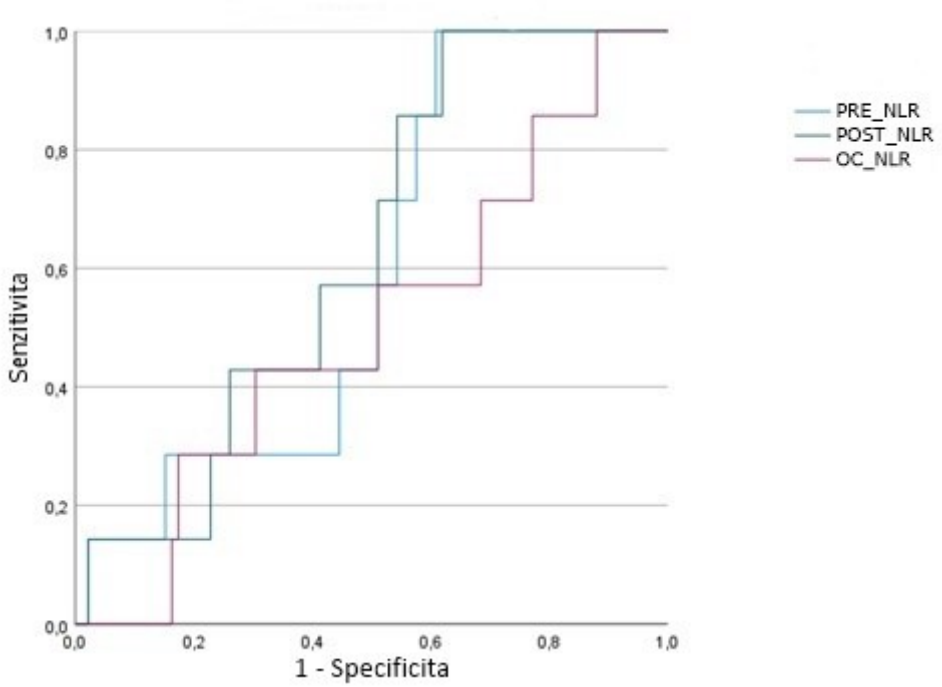
Parametr	Výstup	Odběr	AUC (95% CI)	Senzitivita [%]	1 - Specificita [%]	Cut-off
NLR	SSI	PRE	0,642 (0,363–0,922)	100	54	2,01
		POST	0,694 (0,401–0,988)	67	26	4,96
		OC	0,615 (0,362–0,867)	67	30	2,29
	PK	PRE	0,592 (0,417–0,766)	86	58	1,93
		POST	0,629 (0,466–0,792)	86	54	3,30
		OC	0,502 (0,290–0,713)	71	69	1,62

NLR – poměr neutrofilů a lymfocytů, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu, PK – pooperační komplikace, PRE – den před operací, POST – dva dny po operaci, OC – 6.–7. týden po operaci, AUC – plocha pod křivkou, CI – konfidenční interval



Obrázek 9 ROC křivka NLR/SSI

PRE_NLR – odběr den před operací, POST_NLR – odběr 2 dny po operaci, OC_NLR – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, NLR – poměr neutrofilů a lymfocytů, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu



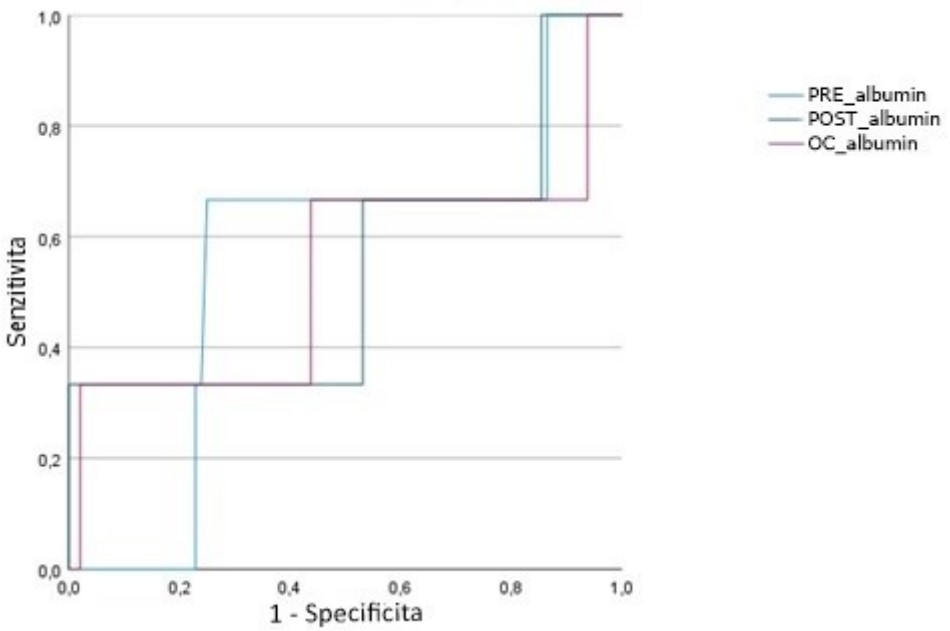
Obrázek 10 ROC křivka NLR/PK

PRE_NLR – odběr den před operací, POST_NLR – odběr 2 dny po operaci, OC_NLR – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, NLR – poměr neutrofilů a lymfocytů, PK – pooperační komplikace

Tabulka 16 Statistické výstupy pro albumin

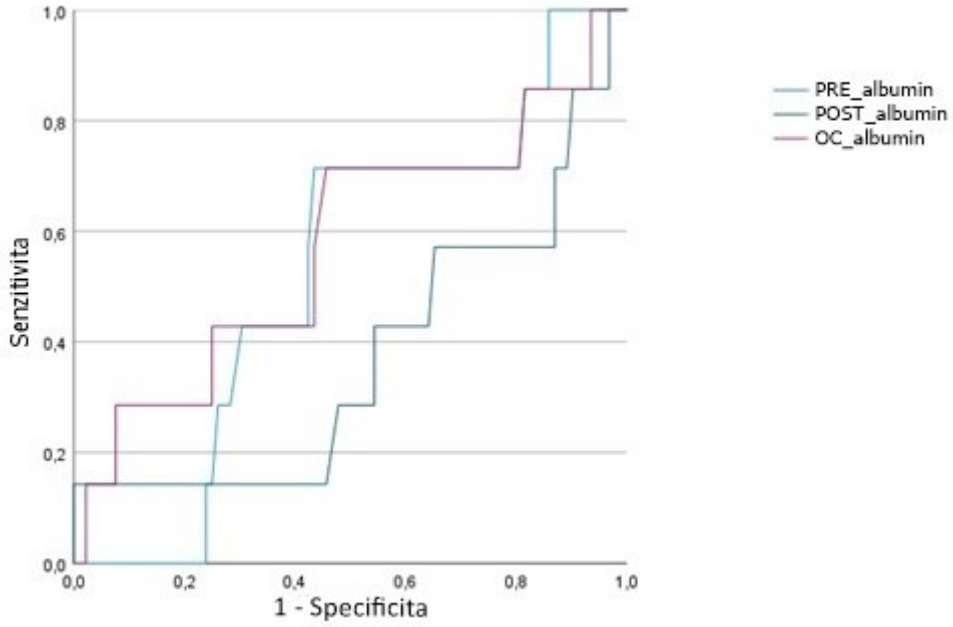
Parametr	Výstup	Odběr	AUC (95% CI)	Senzitivita [%]	1 - Specificita [%]	Cut-off [g/l]
Albumin	SSI	PRE	0,554 (0,212–0,896)	67	25	41,25
		POST	0,538 (0,136–0,941)	67	53	33,70
		OC	0,535 (0,108–0,962)	67	44	44,85
	PK	PRE	0,527 (0,335–0,719)	71	44	43,15
		POST	0,373 (0,136–0,609)	71	87	36,80
		OC	0,575 (0,331–0,820)	71	46	45,10

SSI – infekce v místě chirurgického výkonu, PK – pooperační komplikace, PRE – den před operací, POST – dva dny po operaci, OC – 6.–7. týden po operaci, AUC – plocha pod křivkou, CI – konfidenční interval



Obrázek 11 ROC křivka albumin/SSI

PRE_albumin – odběr den před operací, POST_albumin – odběr 2 dny po operaci, OC_albumin – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu



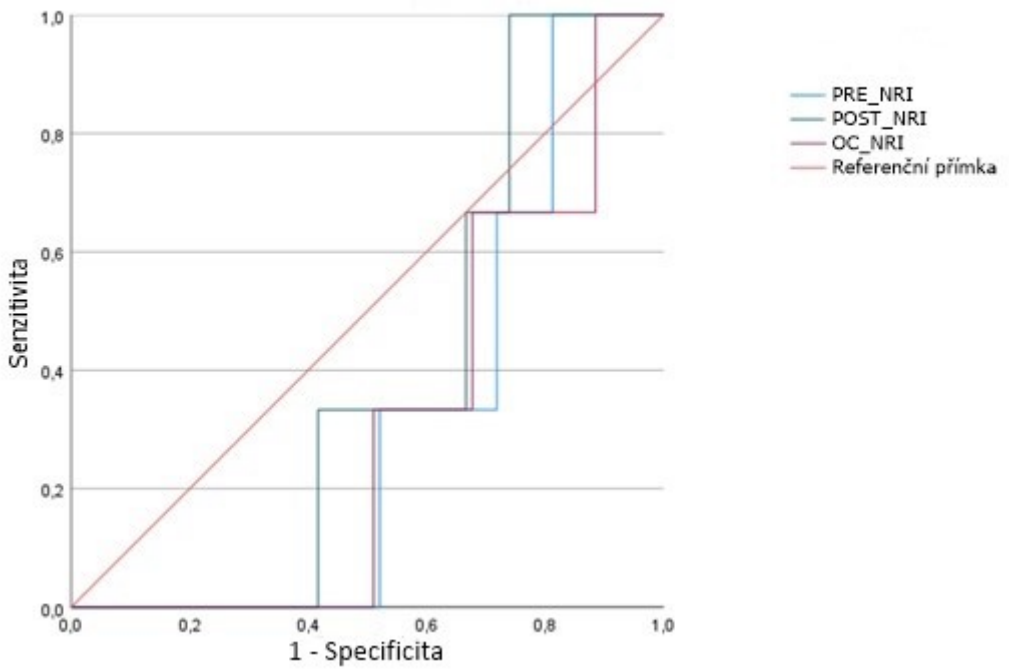
Obrázek 12 ROC křivka albumin/PK

PRE_albumin – odběr den před operací, POST_albumin – odběr 2 dny po operaci, OC_albumin – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, PK – pooperační komplikace

Tabulka 17 Statistické výstupy pro NRI (klesající hodnoty)

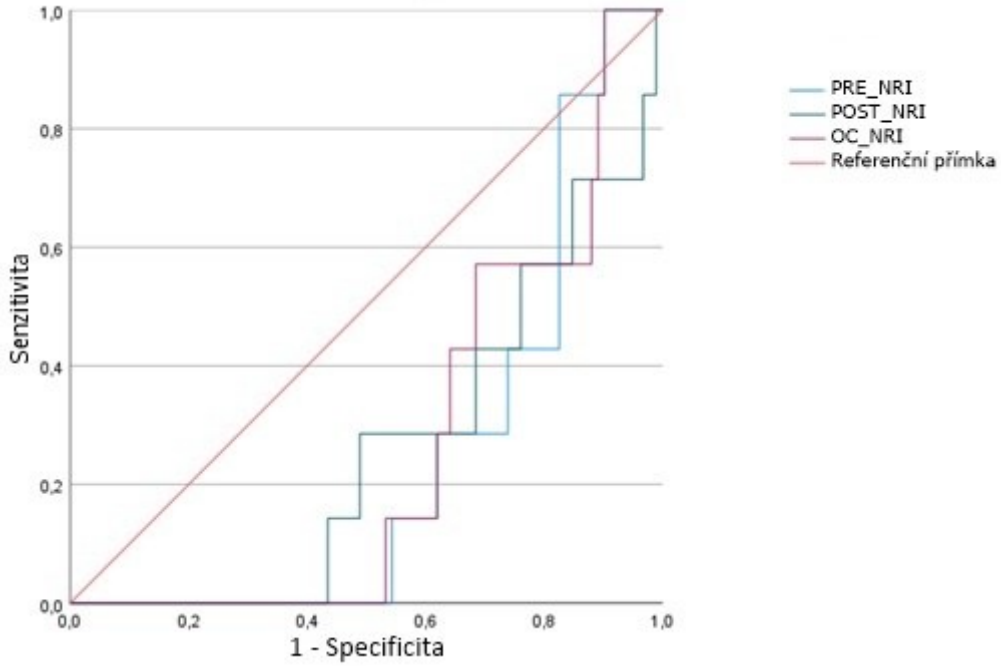
Parametr	Výstup	Odběr	AUC (95% CI)	Senzitivita [%]	1 - Specificita [%]	Cut-off
NRI	SSI	PRE	0,316 (0,156–0,476)	67	72	127,10
		POST	0,392 (0,214–0,571)	67	67	110,62
		OC	0,309 (0,119–0,499)	67	68	127,23
	PK	PRE	0,245 (0,130–0,360)	86	83	129,47
		POST	0,261 (0,099–0,422)	86	97	123,05
		OC	0,264 (0,137–0,391)	86	89	133,45

NRI – nutriční rizikový index, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu, PK – pooperační komplikace, PRE – den před operací, POST – dva dny po operaci, OC – 6.–7. týden po operaci, AUC – plocha pod křivkou, CI – konfidenční interval



Obrázek 13 ROC křivka NRI/SSI (klesající hodnoty)

PRE_NRI – odběr den před operací, POST_NRI – odběr 2 dny po operaci, OC_NRI – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, NRI – nutriční rizikový index, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu



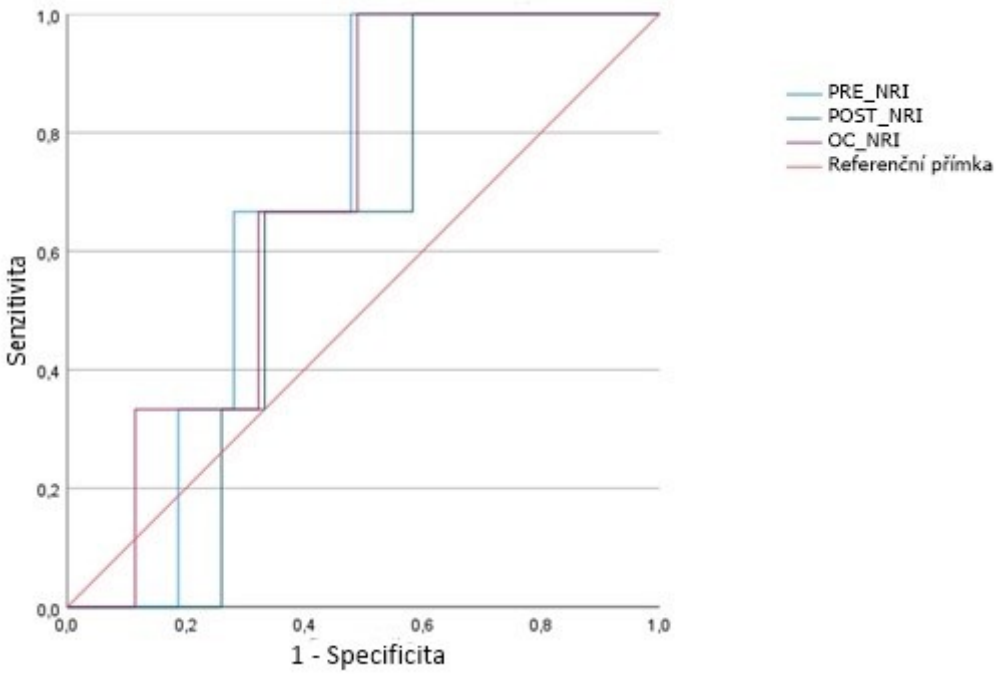
Obrázek 14 ROC křivka NRI/PK (klesající hodnoty)

PRE_NRI – odběr den před operací, POST_NRI – odběr 2 dny po operaci, OC_NRI – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, NRI – nutriční rizikový index, PK – pooperační komplikace

Tabulka 18 Statistické výstupy pro NRI (rostoucí hodnoty)

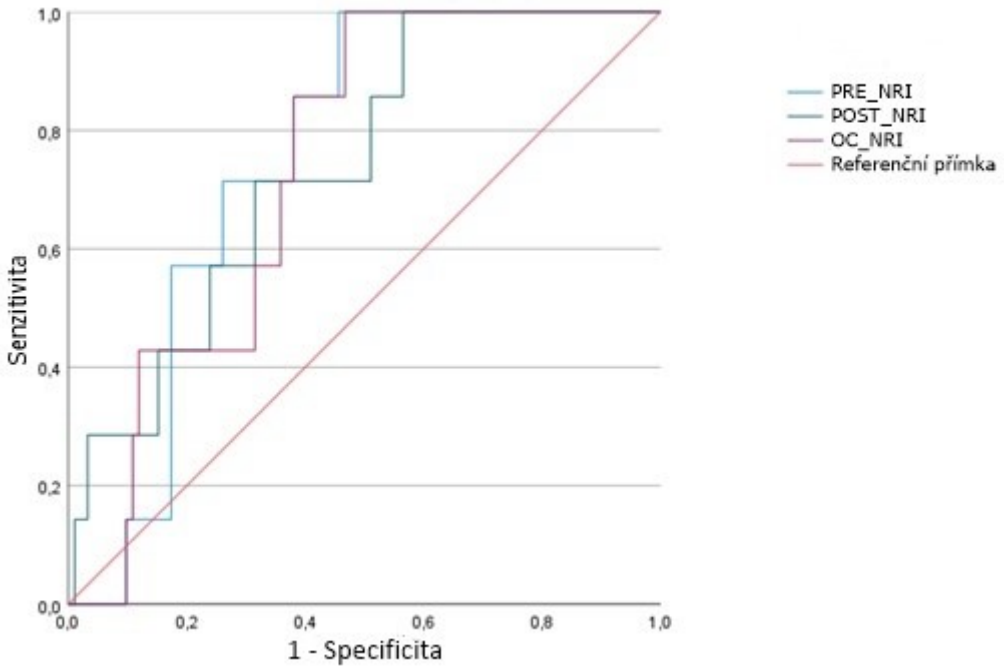
Parametr	Výstup	Odběr	AUC (95% CI)	Senzitivita [%]	1 - Specificita [%]	Cut-off
NRI	SSI	PRE	0,684 (0,524–0,844)	100	48	121,09
		POST	0,608 (0,429–0,786)	67	33	110,52
		OC	0,691 (0,501–0,881)	67	32	127,16
	PK	PRE	0,755 (0,640–0,870)	86	38	124,08
		POST	0,739 (0,578–0,901)	71	32	110,52
		OC	0,736 (0,609–0,863)	86	38	126,16

NRI – nutriční rizikový index, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu, PK – pooperační komplikace, PRE – den před operací, POST – dva dny po operaci, OC – 6.–7. týden po operaci, AUC – plocha pod křivkou, CI – konfidenční interval



Obrázek 15 ROC křivka NRI/SSI (rostoucí hodnoty)

PRE_NRI – odběr den před operací, POST_NRI – odběr 2 dny po operaci, OC_NRI – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, NRI – nutriční rizikový index, SSI – infekce v místě chirurgického výkonu



Obrázek 16 ROC křivka NRI/PK (rostoucí hodnoty)

PRE_NRI – odběr den před operací, POST_NRI – odběr 2 dny po operaci, OC_NRI – odběr 6.–7. týden po operaci, ROC – receiver operating characteristic, NRI – nutriční rizikový index, PK – pooperační komplikace

4. Diskuze

V rámci naší studie jsme zjistili, že při predikci SSI v brzkém pooperačním období (odběr 2 dny po operaci) vykazovalo NLR vyšší prognostickou hodnotu oproti CRP. Dále byl zjištěn opačný trend NRI k predikci SSI či pooperačních komplikací v naší populaci.

TKA a THA jsou náročné ortopedické operace, jejichž příčinou je poškození kloubu různého původu, nejčastější indikací je však primární OA. Odhadovaná prevalence v celé populaci USA byla v roce 2010 0,83 % pro THA a 1,52 % pro TKA. S rostoucím věkem však incidence těchto operací narůstá. Pro populaci nad 80 let byla odhadovaná prevalence v roce 2010 mnohem vyšší, konkrétně 5,26 % pro THA a 10,38 % pro TKA (20). Kumulativní incidence PJI do pěti let po provedené TKA dosahuje 1,03 % a po THA 0,65 % (47). PJI mohou vést k selhání endoprotézy a nutnosti revizní operace. Dále mohou ohrozit zdraví pacienta, případně mohou vést až k jeho úmrtí. Pro zdravotní systém jsou primární TKA a THA nákladné, avšak revizní operace jsou mnohem nákladnější. Pro snížení rizika vzniku komplikací jsou zaváděna různá předoperační, intraoperační i pooperační opatření. Důležitým preventivním opatřením pro snížení rizika SSI a zejména PJI je AP.

Důvodem vypracování této studie je mj. identifikace pacienta v riziku vzniku komplikací, možná úprava předoperační a pooperační péče a zejména AP a zlepšení procedur diagnostiky. Cílem praktické části bylo u pacientů podstupujících TKA nebo THA analyzovat prognostické vlastnosti vybraných laboratorních parametrů na pooperační infekce, resp. pooperační komplikace.

Inspirací pro výběr NLR jakožto poměrně neprobádaného parametru v oblasti ortopedie byla studie Kim S a kol. 2018, která analyzovala data velké (přes 5 000 pacientů) kohortové prospektivní studie zabývající se RF pro kardiovaskulární onemocnění. Z dostupných dat vypočetli NLR a po vyhodnocení statistických výstupů došli k závěru, že vyšší NLR je spojeno s mortalitou při ischemické chorobě srdeční a srdečním selhání (103). Studie Yombi JC a kol. 2016 se zabývala kinetikou NLR po TKA. Jejím cílem bylo srovnání kinetiky parametrů CRP a NLR. Odběry byly prováděny předoperačně a následně 2., 4., 21., a 42. den po operaci. Tato studie vyřadila pacienty se zánětlivým onemocněním a během studie byli dokonce vyřazeni i pacienti, u kterých se rozvinula PJI či jiné zánětlivé stavy. Závěrem bylo, že NLR vykazuje rychlejší normalizaci hladin po TKA než CRP a pokud zůstávají hladiny zvýšené, jedná se bezpochyby o probíhající zánět či infekci. Zmínili také potřebu provedení dalších studií zahrnujících NLR pro jeho lepší pochopení, zejména z hlediska detekce časné pooperační infekce (92). Blevins K a kol. 2018 hodnotili v retrospektivní studii malnutrici jako RF pro vznik PJI. Hodnotili pouze data primárních operací, revizní operace byly ze studie vyřazeny. Z několika zkoumaných parametrů (např. transferrin, albumin, prealbumin nebo celkový počet lymfocytů) vyšlo, že předoperační hladiny albuminu mají největší spojitost s následným rozvojem PJI (97). Další možností hodnocení malnutrice je NRI. Fang CJ a kol. 2022 zahrnuli do své retrospektivní studie 54 577 pacientů podstupujících TKA nebo THA. Jejich cílem bylo prověřit, zda nižší NRI souvisí

s nežádoucimí pooperačními komplikacemi (do 30 dnů po operaci). Zjistili, že se riziko pooperačních komplikací zvyšuje u pacientů s NRI < 98 a je výrazně zvýšeno při NRI < 92 (99).

CRP je běžně používáno k diagnostice infekcí, včetně SSI nebo PJI v ortopedii, avšak schopnost diagnostikovat časné PJI je zejména v pooperačním období značně omezené z důvodu dlouho normalizace hladin (84). Mnohem rychlejší normalizaci hladin vykazuje NLR, jehož přesnost v diagnostice PJI je potřeba ověřit provedením rozsáhlejších studií (87, 92). Takové studie by ideálně měly zahrnovat mnohem více pacientů, zajistit delší follow-up pacientů (např. 2 roky, v té době se již stihne projevit největší část pozdních pooperačních komplikací) a častější odběry k vyšetření laboratorních parametrů v předoperační i pooperační fázi ke zjištění základních hodnot a případných fyziologických odchylek u některých pacientů. Všechny tyto parametry by zajistily patřičný záchyt všech komplikací a dostatečná data pro pečlivou statistickou analýzu.

Během naší studie se podařilo získat data o 100 pacientech, která souvisela zejména s prováděnými operacemi. Průměrný věk pacientů byl 65,2 ± 9,04 let, což odpovídá epidemiologii primární OA, která se začíná nejvíce projevovat mezi 50. a 75. rokem života (13). Dále byly zjištěny základní anamnestické údaje a fyzikální parametry pacientů. Tyto informace mohou být důležité např. z hlediska volby AP, tromboprofylaxe nebo rizika vzniku perioperačních a pooperačních komplikací. Téměř u všech pacientů se podařilo provést potřebné odběry ke statistickému vyhodnocení CRP, NLR, albuminu a NRI v zadaných časech před operací (jeden den) a po operaci (2. den a během 6.–7. týdne). Na základě nízké četnosti chybějících odběrů bylo možné provést statistickou analýzu a vyhodnocení zánětlivých a nutričních parametrů.

Ve sledované populaci byly hojně zastoupeny RF pro PJI a jiné komplikace. Z významných RF se jednalo např. o American Society of Anesthesiology skóre, podle kterého patřili pacienti do skupin II a III (pacienti s relativně nezávažnými nebo relativně závažnými ale kompenzovanými komorbiditami), tedy nízkým, resp. středním rizikem operační morbidity a mortality. Vzhledem k průměrnému věku populace je zastoupení vyšších stupňů logické, jelikož s vyšším věkem stoupá prevalence zejména kardiovaskulárních a metabolických onemocnění. K vyššímu skóre přispívá také kuřáctví v roce před operací, které bylo zjištěno ze zdravotnické dokumentace u 11 pacientů. Významnými RF jsou také obezita (BMI > 30) a DM (69, 71). DM trpělo celkem 31 pacientů a medián BMI = 29,36 vyjadřoval vysoké zastoupení lidí s nadváhou až obezitou. U obézních pacientů je vyšší riziko PJI, což může být způsobeno prodlouženou délkou operace nebo přítomností častých komorbidit jako je právě DM nebo imunosuprese. Předoperačním snížením BMI (např. žaludečním by-passem) by se dalo snížit riziko komplikací. U diabetiků je vyšší riziko komplikací souvisejícími s nižší schopností hojení ran a tím určité vyšší riziko SSI. Dlouhodobá hyperglykémie vede k imunosupresi. Předoperační snaha kontroly hyperglykémie by mohla vést ke snížení rizika PJI a zároveň by mohla pomoci se snížením BMI (70). Předoperační normalizace hodnot BMI ani hyperglykémie nebyla součástí této práce, do budoucna by však mohl tento krok vést k dalšímu snížení incidence PJI. Malnutrice, kuřáctví

a užívání kortikosteroidů jsou dalšími RF, které se v populaci vyskytovaly. Pro definici malnutrice se běžně využívají hladiny albuminu < 35 g/l a také NRI < 98. V naší populaci bylo riziko malnutrice velice nízké, naopak u většiny pacientů byla přítomna podle hodnot BMI spíše nadvýživa. Aktivní kuřáctví vede díky obsaženému nikotinu k hypoperfuzi a hypoxii tkání, zvyšuje se tím riziko špatného hojení ran a vznik PJI (67). Ke snížení rizika by mohly pomoci programy odvykání kouření (72). Celkem bylo kuřáctví definované jako kouření v posledním roce před operací zaznamenáno u 11 pacientů. Dle farmakologické anamnézy byly v populaci užívány celkem 4 LP typu kortikosteroidů a 6 imunosupresiv, které svým imunosupresivním efektem zvyšují riziko vzniku infekce (69). Léčiva s imunosupresivním působením mohou svým mechanismem účinku ovlivňovat hladiny zánětlivých parametrů jejich snížením.

Ve farmakoterapii populace byly dále zaznamenány odlišné typy LP odrážející svým zastoupením onemocnění pacientů. Vzhledem k přítomnosti klinického farmaceuta na oddělení není předpokládána iracionální farmakoterapie nebo závažné interakce.

Pooperační komplikace se celkem vyskytly u 7 % pacientů, viz (Tabulka 13). Celkově malý výskyt komplikací spojených s operací je pravděpodobně zapříčiněn krátkým follow-upem pacientů (maximálně 7 týdnů), tudíž bylo možné zachytit pouze časné a malou část pozdních komplikací. Bezpochyby přispělo ke snížení počtu komplikací použití tromboprofylaxe a AP. Svůj podíl měl i zdravotnický personál, který přispěl svou pečlivou prací, zkušenostmi a dodržováním doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu při tromboprofylaxi a interního standardu nemocnice pro AP.

U všech pacientů byla použita tromboprofylaxe, která snižuje rizika vzniku hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Podávání antitrombotik probíhalo podle Doporučení k profylaxi žilní trombózy nebo plicní embolie po provedení totální endoprotézy kyčelního nebo kolenního kloubu od České společnosti pro trombózu a hemostázu. To doporučuje vzhledem k vysokému riziku TEN podávání antitrombotik po dobu 28–38 dní. Po TKA je v případě použití rivaroxabanu (LP Xarelto) doporučeno podávat ho pouze 14 dní. U drtivé většiny pacientů byl k tromboprofylaxi zvolen LP Fraxiparine, výjimečně Clexane nebo Xarelto. Dále byli pacienti nejčastěji převedeni na léčbu Xareltem, případně na vyšší dávky Fraxiparinu. Jeden z pacientů byl převeden pouze na LP Godasal, což není standardní situací. Ačkoliv pacient používal Godasal i před operací, další příčina této situace nebyla odhalena. Mohlo by se jednat o vysoké riziko krvácení při antikoagulační léčbě nebo o nesnášenlivost dostupných antikoagulancií. V neposlední řadě je možnost, že se stala chyba při volbě farmakoterapie nebo zápisu do zdravotnické dokumentace pacienta. Podání samotné acetylsalicylové kyseliny není však k profylaxi TEN doporučeno (12). Široká paleta perorálních a parenterálních antikoagulancií obvykle umožňuje dostatečnou individualizaci terapie včetně rizikových skupin pacientů.

AP je neodmyslitelným prostředkem prevence SSI a PJI. Díky prokázání účinnosti AP vůči placebu je dnes již podávána všem pacientům podstupujících endoprotetickou operaci. (69, 70). Volba ATB pro AP byla v souladu s dokumentem České společnosti pro ortopedii a traumatologii, tedy

jako první volba byl použit cefazolin (v 83 případech) a při alergii na beta-laktamová ATB (17 případů) byl volen vankomycin. Dávky cefazolinu byly 2 g, resp. 3 g u pacientů nad 100 kg. Vankomycin byl dávkován po 1 g nebo 1,5 g. Česká společnost pro ortopedii a traumatologii doporučuje dávky cefazolinu 1 g, 2 g nebo 3 g u pacientů s hmotností do 60 kg, resp. 60–90 kg nebo nad 90 kg. Pro vankomycin doporučuje podat dávku 1 g, resp. 1,5 g, nebo 2 g u pacientů s hmotností 40–60 kg, resp. 61–90 kg nebo nad 90 kg. Reálně podané dávky cefazolinu i vankomycinu byly tedy menší než v doporučení České společnosti pro ortopedii a traumatologii. Odchylky ve velikosti dávek mohou být způsobeny zastaralými vnitřními standardy. Stává se však, že některá zdravotnická zařízení mají své vnitřní postupy upravené záměrně. To může být způsobeno epidemiologií výskytu patogenů ve zdravotnickém zařízení, případně zkušenostmi či obavami odborníků, kteří tyto postupy vytvářejí. Reálné intervaly mezi podáním ATB a operací se mírně odchylovaly od již zmiňovaného doporučení (20–60 minut pro cefazolin a 120 minut pro vankomycin) s průměrným intervalem v naší studii pro cefazolin 67 minut a pro vankomycin 130 minut (11). Jen mírně delší časový interval u obou ATB naznačuje, že reálná praxe provedení AP je v souladu s doporučením pro AP v ortopedii a na chirurgickém sále nedochází ke zbytečně dlouhým prodlevám.

Alijanipour a kol. 2013 ve své retrospektivní studii hodnotili (po vyřazení pacientů nevhodných pro studii) 1949 pacientů podstupujících revizní operaci TKA nebo THA. Z nich bylo 260 kvůli PJI a zbytek (1689) byly aseptické revize. Jedním z jejich cílů bylo zjistit, zda existuje rozdíl v cut-off hodnotách CRP při diagnostice PJI TKA a THA a stanovit optimální cut-off hodnoty. Za časné PJI byly považovány ty, které se projevily do 4 týdnů po operaci. Jediný odběr hladiny CRP byl dle metodiky pravděpodobně pouze při stanovení diagnózy PJI, tudíž nebylo možné srovnání s běžnými hodnotami pacientů. Ze studie však byli vyřazeni pacienti, u kterých byl zaznamenán např. stav nebo terapie ovlivňující hladiny CRP. Pro časné PJI stanovili společnou cut-off hodnotu CRP pro koleno i kyčel 23,5 mg/l, při které je možné diagnostikovat PJI se senzitivitou 87 % a specificitou 94 % (83). Z (Tabulka 14) byly vybrány pro srovnání hodnoty získané vyhodnocením parametru v čase 2 dny po operaci a na kontrole 6.–7. týden po operaci. V prvním případě byla AUC ROC křivky 0,597 a při cut-off hodnotě 139,10 mg/l dosahoval test senzitivity 67 % a specificity 70 %. V druhém případě byla analogicky AUC 0,724 a s cut-off hodnotou 6,60 mg/l dosahovala senzitivita 67 % a specificita 76 %.

Ačkoliv se zatím NLR nepoužívá k diagnostice PJI, již existují práce, které se touto možností zabývaly. Ve studii Zhao G a kol. 2020 byla retrospektivně vyhodnocena data od 104 pacientů podstupujících totální endoprotetickou operaci. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. První skupinou byli pacienti s časnou PJI (26 pacientů), zatímco druhá skupina byla tvořena pacienty bez PJI. Za časnou PJI byla v této studii považována ta, která se rozvinula do 4 týdnů po operaci. U pacientů byly k dispozici i odběry sledovaných parametrů před operací. Odběr vzorku pro testování diagnostických parametrů byl proveden při výskytu jakýchkoliv abnormalit týkajících se kloubu. Predikční schopnost NLR byla následně vyhodnocena analýzou ROC křivky. V této práci dosahovala pro diagnostiku časné PJI (pro TKA a THA společně) AUC ROC křivky pro NLR

93 % a při cut-off hodnotě 2,77 dosahovala senzitivita 84,6 % a specificita 89,7 % (91). Ke srovnání byly z našich výsledků vybrány hodnoty z (Tabulka 15), kde bylo dosaženo pro NLR odebírané 2. den po operaci AUC 0,694 a při cut-off hodnotě 4,96 bylo dosaženo hodnot: senzitivita 67 % a specificita 74 %. Při dalším odběru (6.–7. týden) byla AUC o něco nižší (0,615), senzitivita 67 % a specificita 70 % při cut-off hodnotě 2,29.

Studie vybrané pro srovnání parametrů CRP a NLR byly obě retrospektivní a zahrnuly do hodnocení 1 949 (z nich 260 s časnou PJI) a 104 (z nich 26 s časnou PJI) pacientů po TKA nebo THA. Naše práce byla na rozdíl od srovnávacích prospektivního charakteru a predikční schopnosti testů byly ověřovány pro SSI a ne PJI. Díky malému rozsahu souboru nelze získat tak dobré AUC ROC křivek. Ale stejné intervaly odběrů vzorků umožňují srovnání statistických parametrů získaných z ROC křivek. Právě hodnoty AUC ROC křivky z (Tabulka 14) a (Tabulka 15) naznačují, že dva dny po operaci vykazuje NLR vyšší spolehlivost (AUC = 0,694) se senzitivitou 67 % a specificitou 74 % než CRP (AUC = 0,597) se senzitivitou 67 % a specificitou 70 % při predikci SSI.

Blevins K a kol. 2018 zkoumali ve své retrospektivní studii spojitost malnutrice (definovanou jako albumin < 35 g/l) před operací s pooperačním výskytem PJI u pacientů podstupujících THA a TKA. Celkem bylo zahrnuto 9001 pacientů s předoperačním odběrem albuminu, kteří podstoupili totální endoprotetickou operaci (bez specifikace, o který kloub se jedná). Follow-up pacientů v této studii trval 2 roky od operace. Hodnota AUC ROC křivky dosáhla 61 %, při cut-off hodnotě albuminu 35 g/l dosahovala senzitivita 11,6 % a specificita 98,6 % (97). V našem souboru dosáhla AUC pouze 0,554 a při cut-off hodnotě 41,25 g/l byla senzitivita 67 % a specificita 75 %. Nízké hodnoty oproti vybrané srovnávací studii mohou být způsobeny např. nízkým rizikem malnutrice v naší populaci.

NRI se také používá k hodnocení nutričního stavu pacienta. Fang CJ a kol. 2022 uvedl, že existuje souvislost mezi malnutricí vyjádřenou pomocí NRI a SSI. Zmiňoval mj. také lepší schopnost NRI odhalit malnutrici oproti albuminu. Poměr šancí pro rozvoj SSI u pacientů s NRI v rozmezí 92–98 byl 1,116, zatímco pro NRI < 92 byl poměr šancí 1,855. Nebyla zde však provedena analýza ROC křivky (99). V našem statistickém měření bylo zjištěno, že pro klesající hodnoty NRI nedosahuje dostatečné výpovědní hodnoty (AUC ROC křivky je menší než 0,5) pro predikci vzniku SSI ani komplikací. Avšak statistika pro rostoucí hodnoty NRI vykazuje oprávněný výsledek předoperační hodnoty AUC (0,684) pro predikci SSI. Při cut-off hodnotě 121,09 byla dosažena senzitivita 100 % a specificita 52 %. Tento zvrat mohl být způsoben právě velice malým rizikem malnutrice v populaci. Riziko SSI pak může být značně ovlivněno vysokou hmotností pacientů (vychází z BMI), která byla zahrnuta do výpočtu NRI. Pro naši populaci tedy nebylo klesající NRI spolehlivým prediktorem SSI.

Přínosem této práce bylo shrnutí a základní přehled o tématu v teoretické části a vyhodnocení výsledků praktické části, na které bude navazovat další práce. Jednalo se pravděpodobně o první práci v České republice, která sledovala a vyhodnocovala kombinaci výše zmiňovaných

laboratorních parametrů. Výhodou pro pacienty bylo nadstandardní vyšetření zúčastněných v podobě laboratorních odběrů nad rámec běžné zdravotní péče. Silnou metodickou stránkou je také fakt, že jednotlivé parametry byly u všech pacientů zpracovávány ze vzorků odebíraných ve stejných časových odstupech od operace a zpracování všech odběrů pak probíhalo na stejných místech, tj. v hematologické a biochemické laboratoři Fakultní nemocnice Hradec Králové. Zároveň byla díky stejným časům odběrů vzorků možnost porovnání běžných hodnot parametrů u daného pacienta před operací, sledovat jejich nárůst po operaci a následnou normalizaci. Dále bylo díky tomu možné spolehlivě srovnat výpovědní hodnotu testu dle jeho AUC, např. pro CRP a NLR.

Limitujícím faktorem byl malý soubor pacientů, což přispělo k malému počtu výstupů pro získání lepších statistických výsledků hodnocených parametrů. Nedostatkem je také krátký follow-up pacientů, tj. 6–7 týdnů po operaci, díky čemuž bylo možné zaznamenat pouze malou část komplikací. Nepředpokládaným limitem se stala i pandemie onemocnění Covid-19, kvůli které se výrazně prodloužila doba studie a nebylo možné získat tolik pacientů. Vzhledem k přibývání pacientů čekajících na operaci mohlo dojít k přednostnímu provedení operace u pacientů s horším stavem kloubu nebo horším zdravotním stavem, což se mohlo projevit v laboratorních parametrech a ovlivnit do určité míry výsledky studie. Dalším prostorem pro zlepšení by bylo zvýšení počtu odběrů při hospitalizaci. Pacienti byli průměrně hospitalizováni 11 ± 5,21 dní, ale byl proveden pouze jeden odběr pro stanovení či výpočet hladin laboratorních parametrů. Více odběrů by bylo přínosem např. k získání lepších informací o kinetice nových parametrů. Zde to však nebylo možné provést z několika důvodů, zejména finančních (nedostatek financí na mnoho odběrů) a personálních (náročnost a práce navíc vzhledem k tomu, že se rutinně odběry neprovádí).

Do budoucna by mohla být kvalita výsledků zlepšena rozsáhlejším souborem a delším follow-upem pacientů, což by pravděpodobně přispělo k získání více výstupů pro statistickou analýzu. Vhodné by bylo sledovat pacienty alespoň jeden rok po operaci, ideálně však dva roky, protože v tomto čase se již pravděpodobně projeví větší část PJI (47).

5. Závěr

Tato studie se zabývala zejména analýzou laboratorních parametrů v souvislosti s pooperačními infekcemi a komplikacemi obecně po TKA a THA. Jednalo se o rutinně používané parametry zánětu i poměrně nové parametry, které své místo v predikci rizika nebo diagnostice infekcí musí teprve najít dalšími studiemi. Ve studii byla analyzována data od 100 pacientů podstupujících TKA nebo THA v období sběru dat. Všichni pacienti museli splňovat podmínky zahrnovacích a vylučovacích kritérií, včetně podepsání informovaného souhlasu se studií.

Cíle práce byly splněny. Podařilo se provést rešerši daného tématu i analýzu laboratorních parametrů. Většina parametrů (kromě klesajících hodnot NRI) vykazuje oprávněné predikční schopnosti pro SSI i pooperačních komplikací. CRP, jako běžně používaný parametr zánětu, očekávaně prokázal prognostické schopnosti související s SSI. NLR dosáhl ve stejném smyslu jako CRP dokonce lepších výsledků v těsném pooperačním období (2 dny po operaci), ne však několik týdnů po operaci. Odlišná situace nastala u albuminu a NRI. Zatímco albumin prokázal predikční schopnost v predikci SSI i pooperačních komplikací, NRI v běžném způsobu hodnocení predikční schopnost pro daný soubor pacientů nevykazoval. Avšak při statistickém vyhodnocení rostoucích hodnot NRI byly získány hodnoty, které by stály za prověření větší studií. Stejně tak by si i NLR zasloužilo větší pozornost, zejména v těsném pooperačním období, kdy jsou omezeny predikční schopnosti CRP.

Prozatím nemáme dostatečné množství dat, pomocí kterých by bylo možné spolehlivě určit prediktory komplikací u pacientů s danou operací. Ke zvážení by proto bylo rozšíření souboru pacientů a delší follow-up pacientů po operaci trvající alespoň jeden rok, který je nutný k odhalení pozdních komplikací.

6. Seznam obrázků a grafů

Obrázek 1 Incidence osteoartrózy v závislosti na věku, reprezentativní data katalánské populace (Španělsko) (převzato a upraveno dle (13)) 10
Obrázek 2 Vývoj incidence TKA a THA, data populace z USA (převzato a upraveno z (21)) 12
Obrázek 3 Věková distribuce pacientů podstupujících primární totální endoprotézu kyčle, data z „National Joint Registry“ Anglie a Walesu (převzato a upraveno z (1)) 13
Obrázek 4 Prevalence totálních endoprotéz kolena v závislosti na věku, data z USA (převzato a upraveno z (21)) 15
Obrázek 5 Počty pacientů s endoprotézou bez výskytu PJI v závislosti na čase od operace, data z hrabství Olmsted (převzato a upraveno z (47)) 20
Obrázek 6 Zastoupení LP v kategoriích dle ATC (N = 407) 36
Obrázek 7 ROC křivka CRP/SSI 42
Obrázek 8 ROC křivka CRP/PK 43
Obrázek 9 ROC křivka NLR/SSI 44
Obrázek 10 ROC křivka NLR/PK 44
Obrázek 11 ROC křivka albumin/SSI 45
Obrázek 12 ROC křivka albumin/PK 46
Obrázek 13 ROC křivka NRI/SSI (klesající hodnoty) 47
Obrázek 14 ROC křivka NRI/PK (klesající hodnoty) 47
Obrázek 15 ROC křivka NRI/SSI (rostoucí hodnoty) 48
Obrázek 16 ROC křivka NRI/PK (rostoucí hodnoty) 49

7. Seznam tabulek

Tabulka 1 Srovnání relativní četnosti komplikací TKA a THA (18, 19) 19
Tabulka 2 Skórovací systém sloužící k definici infekce (převzato a upraveno dle (2)) 24
Tabulka 3 Dávkování vankomycinu (převzato z (11)) 28
Tabulka 4 Základní charakteristiky (N = 100) 34
Tabulka 5 Délka hospitalizace (N = 98) 34
Tabulka 6 Zastoupení nejčastějších onemocnění sledované populace (N = 100) 35
Tabulka 7 Obecné údaje o počtu léčivých přípravků (N = 100) 36
Tabulka 8 Typy provedených totálních endoprotéz (N = 100) 38
Tabulka 9 Délka operace 39
Tabulka 10 Přehled podávané tromboprofylaxe (N = 100) 39
Tabulka 11 Zastoupení a dávkování ATB při AP (N = 100) 40
Tabulka 12 Délka podávání ATB a intervaly mezi podáním ATB a začátkem operace 40
Tabulka 13 Pooperační komplikace (N = 100) 41
Tabulka 14 Statistické výstupy pro CRP 42
Tabulka 15 Statistické výstupy pro NLR 43
Tabulka 16 Statistické výstupy pro albumin 45
Tabulka 17 Statistické výstupy pro NRI (klesající hodnoty) 46
Tabulka 18 Statistické výstupy pro NRI (rostoucí hodnoty) 48

8. Literatura

1. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, Porter ML, Malchau H, Glyn-Jones S. Hip replacement. Lancet. 2018 Nov 3;392(10158):1662-1671.
2. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty. 2018 May;33(5):1309-1314.e2.
3. Sosna A. Základy ortopedie. Praha: Triton, [2001]. ISBN 8072542028.
4. Schneiderová M. Perioperační péče. Praha: Grada, [2014]. Sestra (Grada). ISBN 9788024744148.
5. Hrazdira L, Dovrtělová L. Osteoartróza a chondropatie kolenního kloubu pro farmaceuty. Praha: Levret, [2010]. ISBN 9788087070451.
6. Koudela K. Ortopedie. Praha: Karolinum, [2004]. ISBN 8024606542.
7. Vavřík P, Landor I, Gallo J et al. Revizní operace totálních náhrad kolenního kloubu. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-602-3.
8. Infekce endoprotéz: doporučení antibiotické léčby. [internet]. [cit. 14 02 2022]. Dostupné z: https://www.infekce.cz/DoporTEP17t.htm
9. American Academy of Orthopaedic Surgeons Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections https://www.aaos.org/pjiguideline Published March 11, 2019
10. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. [internet]. [cit. 16 04 2022]. Dostupné z: https://www.ashp.org/pharmacy-practice/policy-positions-and-guidelines/browse-by-document-type/therapeutic-guidelines
11. ATB profylaxe u pacientů před implantací TEP. [internet]. [cit. 17 04 2022]. Dostupné z: https://csot.cz/wp-content/uploads/2018/02/%C4%8CSOT-ATB-profylaxe-2017-06-16.pdf
12. Doporučení k profylaxi žilní trombózy nebo plicní embolie po provedení totální endoprotézy kyčelního nebo kolenního kloubu. [internet]. [cit. 26 08 2022]. Dostupné z: https://csth.cz/doporucene-postupy/
13. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Lancet. 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759.
14. Scanelli JA, Reiser GR, Sloboda JF, Moskal JT. Cemented Femoral Component Use in Hip Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2019 Feb 15;27(4):119-127.
15. Khanuja HS, Vakil JJ, Goddard MS, Mont MA. Cementless femoral fixation in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2011 Mar 2;93(5):500-9.
16. Kheir MM, Drayer NJ, Chen AF. An Update on Cementless Femoral Fixation in Total Hip Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2020 Sep 16;102(18):1646-1661.
17. The national register of joint replacements of the Czech Republic, Hip joint Replacements, Selected Outputs and Their Analysis for the Period 2003–2012. [internet]. [cit.11 07 2022]. Dostupné z: http://www.achot.cz/detail.php?stat=673

18. Kenney NA, Farmer KW. Minimally invasive versus conventional joint arthroplasty. PM R. 2012 May;4(5 Suppl):S134-40.
19. Grayson CW, Decker RC. Total joint arthroplasty for persons with osteoarthritis. PM R. 2012 May;4(5 Suppl):S97-103.
20. Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, Jiranek WA, Berry DJ. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. J Bone Joint Surg Am. 2015 Sep 2;97(17):1386-97.
21. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, Carr A, Beard D. Knee replacement. Lancet. 2018 Nov 3;392(10158):1672-1682.
22. Gandhi R, Perruccio AV, Mahomed NN. Surgical management of hip osteoarthritis. CMAJ. 2014 Mar 18;186(5):347-55.
23. Lu M, Phillips D. Total Hip Arthroplasty for Posttraumatic Conditions. J Am Acad Orthop Surg. 2019 Apr 15;27(8):275-285.
24. Shemesh SS, Robinson J, Keswani A, Bronson MJ, Moucha CS, Chen D. The Accuracy of Digital Templating for Primary Total Hip Arthroplasty: Is There a Difference Between Direct Anterior and Posterior Approaches? J Arthroplasty. 2017 Jun;32(6):1884-1889.
25. Gittings DJ, Courtney PM, Ashley BS, Hesketh PJ, Donegan DJ, Sheth NP. Diagnosing Infection in Patients Undergoing Conversion of Prior Internal Fixation to Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2017 Jan;32(1):241-245.
26. Smith E, Lee D, Masonis J, Melvin JS. Lateral Unicompartmental Knee Arthroplasty. JBJS Rev. 2020 Mar;8(3):e0044.
27. Ritter MA, Meneghini RM. Twenty-year survivorship of cementless anatomic graduated component total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2010 Jun;25(4):507-13.
28. Tanzer M, Makhdom AM. Preoperative Planning in Primary Total Knee Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2016 Apr;24(4):220-30.
29. Belmont PJ Jr, Goodman GP, Waterman BR, Bader JO, Schoenfeld AJ. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. J Bone Joint Surg Am. 2014 Jan 1;96(1):20-6.
30. Gandhi R, de Beer J, Leone J, Petruccelli D, Winemaker M, Adili A. Predictive risk factors for stiff knees in total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2006 Jan;21(1):46-52.
31. Lachiewicz PF, Henderson RA. Patient-specific instruments for total knee arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2013 Sep;21(9):513-8.
32. Gallo RA, Payatakes A, Sotereanos DG. Surgical options for the arthritic elbow. J Hand Surg Am. 2008 May-Jun;33(5):746-59.
33. Kumar S, Mahanta S. Primary total elbow arthroplasty. Indian J Orthop. 2013 Nov;47(6):608-14.
34. Cody EA, Scott DJ, Easley ME. Total Ankle Arthroplasty: A Critical Analysis Review. JBJS Rev. 2018 Aug;6(8):e8.

35. Singh JA, Ramachandran R. Time trends in total ankle arthroplasty in the USA: a study of the National Inpatient Sample. Clin Rheumatol. 2016 Jan;35(1):239-45.
36. Lerch M, Yao D, Ettinger S, Claassen L, Plaass C, Stukenborg-Colsman C. The Ankle Spacer-a hemiarthroplasty for treatment of severe osteochondral defects of the talus. Oper Orthop Traumatol. 2022 Feb;34(1):79-88. English.
37. Ettinger S, Stukenborg-Colsman C, Waizy H, Becher C, Yao D, Claassen L, Noll Y, Plaass C. Results of HemiCAP® Implantation as a Salvage Procedure for Osteochondral Lesions of the Talus. J Foot Ankle Surg. 2017 Jul-Aug;56(4):788-792.
38. Complications in Orthopaedic Surgery. [internet]. [cit. 12 02 2022]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/262723904_Complications_in_Orthopaedic_Surgery
39. Siddiqi A, Springer BD, Chen AF, Piuzzi NS. Diagnosis and Management of Intraoperative Fractures in Primary Total Hip Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2021 May 15;29(10):e497-e512.
40. Li Z, Xiang S, Bian YY, Feng B, Zeng R, Weng XS. Diagnosis and Treatment of Arterial Occlusion after Knee Arthroplasty: The Sooner, the Better. Orthop Surg. 2019 Jun;11(3):366-372.
41. Ninomiya JT, Dean JC, Incavo SJ. What's New in Hip Replacement. J Bone Joint Surg Am. 2016 Sep 21;98(18):1586-93.
42. Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, Sierra RJ, Sanchez-Sotelo J, Smith HM. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2015 Feb;30(2):272-6.
43. Yue C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. J Arthroplasty. 2014 Dec;29(12):2452-6.
44. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop Relat Res. 2008 Jul;466(7):1710-5.
45. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clin Microbiol Rev. 2014 Apr;27(2):302-45.
46. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. J Arthroplasty. 2012 Sep;27(8 Suppl):61-5.e1.
47. Tsaras G, Osmon DR, Mabry T, Lahr B, St Sauveur J, Yawn B, Kurland R, Berbari EF. Incidence, secular trends, and outcomes of prosthetic joint infection: a population-based study, olmsted county, Minnesota, 1969-2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Dec;33(12):1207-12.
48. van de Sande MA, Brand R, Rozing PM. Indications, complications, and results of shoulder arthroplasty. Scand J Rheumatol. 2006 Nov-Dec;35(6):426-34.
49. Voloshin I, Schippert DW, Kakar S, Kaye EK, Morrey BF. Complications of total elbow replacement: a systematic review. J Shoulder Elbow Surg. 2011 Jan;20(1):158-68.

50. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA 3rd, Cookson BT. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of Propionibacterium acnes prosthetic joint infection. J Clin Microbiol. 2011 Jul;49(7):2490-5.
51. Aggarwal VK, Rasouli MR, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: Current concept. Indian J Orthop. 2013 Jan;47(1):10-7.
52. Sendi P, Christensson B, Uçkay I, Trampuz A, Achermann Y, Boggian K, Svensson D, Widerström M, Zimmerli W; GBS PJI study group. Group B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections. J Hosp Infect. 2011 Sep;79(1):64-9.
53. Peel TN, Cheng AC, Choong PF, Buising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. J Hosp Infect. 2012 Dec;82(4):248-53.
54. Cobo J, Miguel LG, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, Falgueras L, Palomino J, Benito N, del Toro MD, Pigrau C, Ariza J. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov;17(11):1632-7.
55. El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, El Atrouni WI, Razonable RR, Steckelberg JM, Hanssen AD, Osmon DR. Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? Clin Infect Dis. 2008 Oct 1;47(7):903-9.
56. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. Clin Orthop Relat Res. 2008 Jun;466(6):1397-404.
57. McCarthy J, Stingemore N. Clostridium difficile infection of a prosthetic joint presenting 12 months after antibiotic-associated diarrhoea. J Infect. 1999 Jul;39(1):94-6.
58. Curtis L, Lipp MJ. Clostridium difficile infection of a prosthetic knee joint requiring amputation. Surg Infect (Larchmt). 2013 Feb;14(1):163-4.
59. Ranganath S, Midturi JK. Unusual case of prosthetic shoulder joint infection due to Clostridium difficile. Am J Med Sci. 2013 Nov;346(5):422-3.
60. Burnell CD, Turgeon TR, Hedden DR, Bohm ER. Paraneoplastic Clostridium septicum infection of a total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2011 Jun;26(4):666.e9-11.
61. LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 1999 Jan;81(1):56-9.
62. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection due to Mycobacterium tuberculosis: a case series and review of the literature. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 1998 Mar;27(3):219-27.
63. Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD, Moon SH. Fungal peri-prosthetic joint infection after primary total knee replacement. J Bone Joint Surg Br. 2012 May;94(5):656-9.
64. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, Bozic K, Della Valle C, Pulido L, Barrack R. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic

joint infections: a multi-institutional experience. J Bone Joint Surg Am. 2009 Nov;91 Suppl 6:142-9.
65. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, Gullerud R, Osmon DR. Culture-negative prosthetic joint infection. Clin Infect Dis. 2007 Nov 1;45(9):1113-9.
66. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res. 2010 Aug;468(8):2039-45.
67. Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: Cultures, Biomarker and Criteria. Infect Dis Clin North Am. 2017 Jun;31(2):219-235.
68. Kuzyk PR, Dhotar HS, Sternheim A, Gross AE, Safir O, Backstein D. Two-stage revision arthroplasty for management of chronic periprosthetic hip and knee infection: techniques, controversies, and outcomes. J Am Acad Orthop Surg. 2014 Mar;22(3):153-64.
69. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. Int Wound J. 2017 Jun;14(3):529-536.
70. DeRogatis MJ, Mahon AM, Lee P, Issack PS. Perioperative Considerations to Reduce Infection Risk in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. JBJS Rev. 2018 Apr;6(4):e8.
71. Garvin KL, Konigsberg BS. Infection following total knee arthroplasty: prevention and management. J Bone Joint Surg Am. 2011 Jun 15;93(12):1167-75.
72. Springer BD. Modifying Risk Factors for Total Joint Arthroplasty: Strategies That Work Nicotine. J Arthroplasty. 2016 Aug;31(8):1628-30.
73. Brown NM, Cipriano CA, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Dilute betadine lavage before closure for the prevention of acute postoperative deep periprosthetic joint infection. J Arthroplasty. 2012 Jan;27(1):27-30.
74. Chun KC, Kim KM, Chun CH. Infection following total knee arthroplasty. Knee Surg Relat Res. 2013 Sep;25(3):93-9.
75. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2002 Nov;(404):125-31.
76. Voleti PB, Baldwin KD, Lee GC. Use of static or articulating spacers for infection following total knee arthroplasty: a systematic literature review. J Bone Joint Surg Am. 2013 Sep 4;95(17):1594-9.
77. Jenny JY, Barbe B, Gaudias J, Boeri C, Argenson JN. High infection control rate and function after routine one-stage exchange for chronically infected TKA. Clin Orthop Relat Res. 2013 Jan;471(1):238-43.
78. Villa JM, Pannu TS, Riesgo AM, Patel PD, Mont MA, Higuera-Rueda CA. Dual Antibiotic Prophylaxis in Total Knee Arthroplasty: Where Do We Stand? J Knee Surg. 2020 Feb;33(2):100-105.

79. Chirca I, Marculescu C. Prevention of Infection in Orthopedic Prosthetic Surgery. Infect Dis Clin North Am. 2017 Jun;31(2):253-263.
80. Siddiqi A, Forte SA, Docter S, Bryant D, Sheth NP, Chen AF. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Joint Surg Am. 2019 May 1;101(9):828-842.
81. Symonds T, Parkinson B, Hazratwala K, McEwen P, Wilkinson M, Grant A. Use of regional administration of prophylactic antibiotics in total knee arthroplasty. ANZ J Surg. 2018 Sep;88(9):848-853.
82. Tan TL, Shohat N, Rondon AJ, Foltz C, Goswami K, Ryan SP, Seyler TM, Parvizi J. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: A Single Dose Is as Effective as Multiple Doses. J Bone Joint Surg Am. 2019 Mar 6;101(5):429-437.
83. Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. Clin Orthop Relat Res. 2013 Oct;471(10):3186-95.
84. Vicenti G, Bizzoca D, Nappi V, Pesce V, Solarino G, Carrozzo M, Moretti F, Dicuonzo F, Moretti B. Serum biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection: consolidated evidence and recent developments. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Apr;23(2 Suppl):43-50.
85. 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.
86. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, Eckersley T, Saleh R, Mills H. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. Emerg Med J. 2015 Jul;32(7):531-4.
87. Poredos P, Poredos P, Jezovnik MK, Mavric A, Leben L, Mijovski MB, Maia P, Haddad S, Fareed J. Time Course of Inflammatory and Procoagulant Markers in the Early Period After Total Hip Replacement. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec;27:1076029620985941.
88. Ye Y, Chen W, Gu M, Liu Q, Xian G, Pan B, Zheng L, Chen X, Zhang Z, Sheng P. Limited value of serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of chronic periprosthetic joint infection. J Orthop Traumatol. 2021 Sep 18;22(1):37.
89. Seo WW, Park MS, Kim SE, Lee JH, Park DG, Han KR, Oh DJ, Hyon MS. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement. J Knee Surg. 2021 Jan;34(2):171-177.
90. Maimaiti Z, Xu C, Fu J, Chai W, Zhou Y, Chen J. The Potential Value of Monocyte to Lymphocyte Ratio, Platelet to Mean Platelet Volume Ratio in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. Orthop Surg. 2022 Feb;14(2):306-314.
91. Zhao G, Chen J, Wang J, Wang S, Xia J, Wei Y, Wu J, Huang G, Chen F, Shi J, Lyu J, Liu C, Huang X. 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.

92. 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):3287-3292.
93. Yuwen P, Chen W, Lv H, Feng C, Li Y, Zhang T, Hu P, Guo J, Tian Y, Liu L, Sun J, Zhang Y. Albumin and surgical site infection risk in orthopaedics: a meta-analysis. BMC Surg. 2017 Jan 16;17(1):7.
94. Rahman TM, Fleifel D, Padela MT, Anoushiravani A, Rizvi SA, El-Othmani MM, Sayeed Z. Interventions for Obesity and Nutritional Status in Arthroplasty Patients. JBJS Rev. 2020 Mar;8(3):e0161.
95. Zajonz D, Daikos A, Prager F, Edel M, Möbius R, Fakler JKM, Roth A, Ghanem M. Significance of nutritional status in the development of periprosthetic infections : A retrospective analysis of 194 patients. Orthopade. 2021 Mar;50(3):188-197.
96. Cross MB, Yi PH, Thomas CF, Garcia J, Della Valle CJ. Evaluation of malnutrition in orthopaedic surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2014 Mar;22(3):193-9.
97. 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):2971-2975.
98. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am J Clin Nutr. 2005 Oct;82(4):777-83.
99. 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 Jan 26:S0883-5403(22)00066-3.
100. Ma XT, Shao QY, Li QX, Yang ZQ, Han KN, Liang J, Shen H, Liu XL, Zhou YJ, Wang ZJ. 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 Dec 16;8:773200.
101. Prasad N, Sinha A, Gupta A, Bhadauria D, Manjunath R, Kaul A, Sharma RK. Validity of nutrition risk index as a malnutrition screening tool compared with subjective global assessment in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. Indian J Nephrol. 2016 Jan-Feb;26(1):27-32.
102. Tan, PN. (2009). Receiver Operating Characteristic. In: LIU, L., ÖZSU, M.T. (eds) Encyclopedia of Database Systems. Springer, Boston, MA.
103. Kim S, Eliot M, Koestler DC, Wu WC, Kelsey KT. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Mortality and Cardiovascular Disease in the Jackson Heart Study and Modification by the Duffy Antigen Variant. JAMA Cardiol. 2018 Jun 1;3(6):455-462.