

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Děkanát

Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI MUDr. Petra Fulína s názvem „Vliv kvality artikulačních UHMWPE vložek na životnost kloubních náhrad“.

1. Formální hodnocení celé práce:

Dizertační práce je psána na 134 stranách, včetně formálních náležitostí a seznamu literatury. Obsahuje 51 obrázků, 6 tabulek a 20 grafů. Přílohy jsou uvedeny na CD. Práce je vázaná v tvrdé vazbě a kvalitně vytištěná. Má vhodné členění kapitol, obsahuje rozsáhlou experimentální část, obrazová dokumentace je kvalitní a srozumitelná, statistické zpracování je přiměřené. Odkazy v literatuře souhlasí. Výsledky výzkumné práce dr. Fulína byly publikovány v kvalitních recenzovaných časopisech.

Z hlediska jazykového se občas vyskytnou drobné chyby v interpunkci a typografii (např. chybějící čárky: str. 10: „... selhání TEP a tudíž...“; pomlčky místo spojovníků: str. 17: „2 - 9 miliónů“ ...)

2. Hodnocení „Teoretické části“:

Autor na necelých 50 stranách shrnuje historii a současnost artikulačních povrchů používaných v endoprotetice, resp. základní znalosti k otěrovým komplikacím. Přestože je to plocha relativně malá, stačila k tomu, aby autor zmínil roli H. Cravena a V. C. Binse v procesu implementace polyetylenů do klinické praxe, okolnosti zahájení sterilizace polyetylenů gama zářením (1968!!) i první doporučení sterilizovat polyetylen v etylenoxidu (1971). Ve stejné době se už testovala sterilizace polyetylenů zářením v dávce 10 Mrad, což podle dnešních znalostí muselo vytvářet vysoce síťovaný materiál. V samostatné kapitole popisuje autor vlastnosti, výrobu, modifikace a sterilizace vysokomolekulárního polyetylenů (UHMWPE). Následují kapitoly věnované základním informacím o tribologii (měření otěru, párování kloubních materiálů) a nejzávažnější otěrové komplikaci, tj. osteolýze a aseptickému uvolnění. Kapitola 6 je věnovaná vysvětlení aseptického uvolnění jako důsledku oxidační degradace polyetylenů. Vyšší stupeň oxidační degradace vede k nárůstu krystalinity na úkor amorfni složky a změnám mechanických a tribologických vlastností materiálu. Následující

K Materiálu a metodice nemám připomínky – použité metody jsou excelentní, postupy jsou logické. Výsledky autor prezentuje jasně a přehledně. Potvrdil, že sterilizace polyetyleny gama zářením se pojí se vznikem zbytkových radikálů, které zhoršují vlastnosti polyetyleny. Z tohoto hlediska je mnohem výhodnější sterilizace v etylenoxidu (podobně dobře se chová materiál sterilizovaný ve formaldehydu).

K interpretaci závěru o negativním vlivu oxidační stability materiálu na životnost TEP kyčle (studie na souboru extrahovaných jamek Poldi): ze statistického porovnání oxidačních indexů a roku implantace, resp. z grafu 9.1 je zřejmé, že asociace mezi délkou přežití a stupněm oxidačního poškození jamky nepochybně existuje. K potvrzení a stanovení velikosti efektu je však nutné znát také další parametry sdružené s pacientem, operací, operátérem (primární diagnóza, geometrie uložení TEP, dále údaje o nositeli implantátu apod. – multifaktoriální pozadí aseptického uvolnění).

2) Ovlivňuje stupeň oxidačního poškození životnost UHMWPE komponent?

Tato část studie se opírá o analýzu 66 extrahovaných jamek TEP kyčle a 16 extrahovaných vložek TEP kolena různých výrobců. K popisu vzorků autor použil infračervenou mikrospektroskopii. Získal tak obrovské množství dat (700 pro každou jamku z TEP kyčle, 1200 pro jeden vzorek polyetyleny z TEP kolena), která následně zpracoval tak, aby určil vztah mezi oxidačním indexem extrahovaných implantátů a délkou přežití endoprotézy (intervaly 0 – 5 let; 5 – 10 let; 10 – 15 let; 15 – 20 let a 20 a více let *in vivo*). Autor hodnotil údaje z opotřebené a neopotřebené části polyetyleny a ke stanovení vztahu mezi oxidačním indexem a přežitím TEP použil lineární regresi (implantáty Balgrist a Enduron vykazovaly narůstající lineární regresi v čase = zvyšující se oxidační poškození v závislosti na době implantátu *in situ*, zatímco u Poldi/Beznoska se v čase projevil pokles oxidačního poškození).

Autor upozorňuje na to, že interpretace dat je mimořádně složitá. Nikdy nebudeme znát v jednom okamžiku všechny relevantní informace. S tím souhlasím. Nepochybuji také o podílu oxidačního poškození polyetyleny na přežití implantátu. Přesto by bylo vhodné v budoucnu zjistit, jak velká je celková „etiopatogenetická“ váha oxidačního indexu v relaci s dalšími známými parametry ovlivňujícími aseptické uvolnění, jako je pohybová aktivita, váha, primární diagnóza atd. (v multivariační analýze – pokud by došlo ke zpracování většího množství extrahovaných implantátů se známou historií).

K jednotlivým implantátům: Podle zkušeností z našeho pracoviště je makroskopické poškození většiny extrahovaných Balgrist jamek nižší než u ostatních implantátů, včetně Poldi jamek.

3) Jak se liší míra oxidačního poškození mezi opotřebenou a neopotřebenou částí jamky (polyetylenové komponenty), resp. mezi artikulačním a neartikulačním povrchem?

U polyetyleny z kolenních náhrad zjistil autor vyšší míru oxidační degradace v opotřebovanější oblasti a rozdíl v oxidační degradaci mezi opotřebenou a neopotřebenou částí se zvyšoval v čase. U TEP kyčle to bylo spíše naopak, oxidační

5. Závěr

Předložená dizertační práce je dokladem dlouhodobé výzkumné činnosti postgraduálního studenta v pracovní skupině prof. MUDr. Davida Pokorného, Ph.D. Kromě prioritních a klinicky významných vědeckých výsledků musím vyzdvihnout podíl experimentální práce a vynikající mezioborovou spolupráci, která je u ortopedických dizertačních prací málokdy tak zřejmá.

Po stránce formální je práce rozdělena na část teoretickou a vlastní výzkum zabývající se výše uvedenými otázkami, přičemž značnou část výsledků už autor publikoval v kvalitních časopisech (4 byly publikovány v časopise s IF, 7 prací v recenzovaných časopisech bez IF).

Text je zpracován kvalitně včetně bohaté obrazové dokumentace. Literatura je uvedena celkem na 15 stranách, obsahuje dostatečné množství citací (uvítal bych očíslování), včetně recentních. Poznámky k tomu, že autor necitoval vždy adekvátně, resp. s ohledem na české autory publikující v této oblasti, jsem vyjádřil – v žádném případě to však není možné nárokovat. Práce je psaná slušnou češtinou, i když se autor na některých místech nevyhnul stylistickým nebo gramatickým chybám. Kvalitu a význam disertační práce to nijak nesnižuje.

Formalizované hodnocení výstupů dizertační práce:

- Zvolené téma je vysoce aktuální.
- Většina prezentovaných výsledků je nových a klinicky relevantních. V málokteré oblasti ortopedie držíme krok se světovou špičkou tak jako v této konkrétní části výzkumu.
- Použité postupy a metody jsou akceptované vědeckou komunitou.
- Výsledky výzkumu je možné aplikovat do klinické praxe.

Předloženou disertační práci hodnotím jako velmi kvalitní, podloženou publikacemi v kvalitních časopisech. Dosažené výsledky jsou vědecky i klinicky hodnotné. Ze všech těchto důvodů doporučuji vážené oborové radě předloženou práci k obhajobě. Na základě úspěšné obhajoby může být předkladateli udělen akademický titul doktor se zkratkou Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Dotazy na autora:

- 1) V práci uvádíte, že jste hodnotil u pacientů zařazených do studie úroveň aktivity v kategoriích nízká, střední a velká (str. 84). Mohl byste vysvětlit, jakým způsobem jste to konkrétně zjišťoval? Podle čeho například pacient rozpoznal, že není středně aktivní, nýbrž že má velkou úroveň aktivity?

kapitola 7 nabízí přehled alternativních artikulačních materiálů, které mají minimalizovat vliv otěrových komplikací na přežití klinického výsledku.

Cíle teoretického úvodu byly splněny. Autor čtenáře stručně uvedl do problematiky a vysvětlil důvody, proč se věnoval oxidativní degradaci polyetylenů. Text je zpracován vyváženě. Použitá literatura vyhovuje, i když bylo možné citovat více českých autorů. K této části nemám závažnější připomínky.

3. Hodnocení „Experimentální části“:

Hned v úvodu autor píše o nesouladu mezi délkou expozice (zřejmě míněno ve smyslu množství otěrových částic a doby jejich působení, tj. doby k selhání TEP) a materiálovými vlastnostmi implantátů, resp. jejich cenou. Nezpochybňuji tvrzení jako takové, mám však výhrady k podpůrné citaci. Jde o práci autorů, kteří prezentují dlouhodobé dobré výsledky Zweymüllerovy protézy kyčle. Je jasné, že toto není vhodný příklad podporující dané tvrzení, potažmo celý výzkum a zdůvodňující náklady spojené s nezávislou analýzou implantátů používaných v klinické praxi. Přitom opět existují vhodnější citace, včetně prací českých výzkumníků.

Na straně 62 (Kapitola 9) jsou uvedeny hypotézy. Z etymologického hlediska definujeme hypotézu jako tvrzení o určitém jevu formulované tak, aby jej bylo možné potvrdit či vyvrátit. V předložené formě jde evidentně o výzkumné otázky, nikoliv o klasické vědecké hypotézy.

K jednotlivým výzkumným otázkám:

1) *Zjistit nakolik mění sterilizace gama zářením, formaldehydem a ethylenoxidem vlastnosti UHMWPE komponent. Shodují se výsledky in vitro experimentů s vlastnostmi extrahovaných UHMWPE komponent?*

str. 80: „Experimentálním měřením jsme jasně prokázali, že:

- a) nejstarší (dnes již zakázaný) způsob sterilizace formaldehydem nemění vlastnosti panenského polyetylenů a neovlivňuje oxidační poškození. To vysvětluje dlouhodobé vynikající klinické výsledky náhrad sterilizovaných tímto způsobem.
- b) novější sterilizace gama zářením vede k oxidativní degradaci a zhoršení mechanických vlastností, což je jednou z nejpravděpodobnějších příčin nižší životnosti kloubních náhrad sterilizovaných tímto způsobem.
- c) nejmodernější sterilizace ethylenoxidem (podobně jako formaldehydem) nemění vlastnosti polymeru a neovlivňuje oxidaci materiálu. Lze tedy předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem.
- d) sterilizace gama zářením má negativní vliv na oxidační stabilitu materiálu, a tudíž i životnost komponenty kloubní náhrady.“

degradace byla vyšší v méně opotřebené a neopotřebené části, avšak rozdíl se v průběhu času snižoval. Autor zjistil větší povrchové oxidační poškození na povrchu artikulačním. U neartikulačního povrchu bylo vyšší v místech většího opotřebení.

K této části nemám připomínky kromě těch zmíněných výše (použity byly stejné postupy jako u druhého výzkumného úkolu).

4) Mění stupeň oxidačního poškození nadmolekulární strukturu polyetyleny (tedy podíl krystalinity)? Je míra oxidačního poškození rizikovým faktorem pro dezintegraci komponenty?

V této části projektu autor prezentuje data pouze pro skupinu 26 extrahovaných jamek Poldi/Beznoška, u kterých zná jejich historii. Metodika se shoduje s metodikou předchozí části. Statistické zpracování je adekvátní.

Autor prokázal silnou asociaci mezi stupněm oxidačního poškození a změnami nadmolekulární struktury polyetyleny. Se zvýšenou mírou oxidace dochází ke štěpení řetězců UHMWPE a zvýšení krystalické fáze na úkor fáze amorfní. Tím se mění mechanické vlastnosti, polyetylen se stává křehčím, čímž se zvyšuje pravděpodobnost prasknutí komponenty. Hodnoty oxidačního indexu vyšší než 1,0 jsou považovány za rizikové z hlediska rychlosti otěru a degradace polyetyleny. Hodnoty oxidačního indexu (OI) vyšší než 3,0 naznačují vysokou pravděpodobnost fraktury polyetyleny (přestože autor uvádí, že se ve studii vyskytují 3 jamky s OI vyšším než 3, které nepraskly).

Fraktura polyetyleny je mimo jiné také funkcí vstupní tloušťky polyetyleny (viz např. Bartelovy studie). V souboru implantátů extrahovaných na naší klinice byly mezi prasklými komponentami výrazně častěji zastoupeny menší jamky, resp. tenčí vložky u TEP kolena. Tento údaj není v této části studie zmíněn.

Možná by bylo příhodné doplnit metodologii o nějakou mechanickou zkoušku pevnosti (křehkosti apod.) a vztáhnout ji k naměřenému oxidačnímu indexu.


4. Hodnocení „Klinických výstupů práce“:

V této části (10.) dizertační práce autor shrnuje potenciální výstupy „experimentálních studií“ do klinické praxe. Za všechny zdůrazním výzkumem podloženou podporu pro nárokování kvalitních UHMWPE, resp. pro sledování typu použité sterilizace: při sjednávání kontraktu na dodávky implantátů bychom měli u kyčlí i kolen trvat na moderním UHMWPE sterilizovaném v etylenoxidu.

Nepochybně by bylo vhodné znát vstupní oxidační index artikulačního povrchu – z něj by bylo možné odvodit pravděpodobnost „výdrže“ implantátu (za předpokladu, že jsou všechny ostatní parametry ovlivňující přežití optimálně nastavené) nebo bychom mohli implantát s nevyhovujícím oxidačním indexem odmítnout.

- 2) Polyetylen je po extrakci z těla vystaven další „oxidační“ zátěži. Jak konkrétně jste zabránili tomu, aby nedošlo k dalšímu poškození po vyjmutí z těla pacienta? Jinými slovy, jak dlouhá byla doba mezi extrakcí a zpracováním vzorku?
- 3) Nezkoušel jste měřit oxidační index u nových, dosud nepoužitých implantátů a představit odborné veřejnosti počáteční variabilitu v OI?
- 4) Jaký je vztah mezi OI, tloušťkou polyetylenu a rizikem jeho prasknutí?
- 5) Jaká je nyní strategie nákupu polyetylenů k TEP kyčlí a kolen na vaší klinice?

V Olomouci, dne 16. 2. 2016



prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUČI
Lékařská fakulta
Ortopedická klinika
přednosta - prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc