

Prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, Olomouc

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Tomáš Kučera, Ph.D.

Pracoviště: Ortopedická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Název práce: Chronická infekce kloubních náhrad kyčelního a kolenního kloubu. Habilitační práce. Hradec Králové 2019.

Formální popis práce

Autor předkládá k habilitačnímu řízení původní práci, v níž se pojednává téma chronické infekce náhrad kyčle a kolena. Práce má celkem 154 stran (včetně seznamu použité literatury; 20 grafů, 9 tabulek a 22 obrázků). Text je rozdělen do tří hlavních částí – teoretického úvodu, klinických a experimentálních studií.

Prvních 35 stran je věnováno diagnostice infekce kloubních náhrad (dále pouze IKN), resp. léčbě chronické infekce kloubní náhrady pomocí antibiotik (ATB). V klinických studiích autor prezentuje vlastní soubory pacientů při hledání odpovědi na základní diagnostické otázky infekce. Experimentální část je věnována různým aspektům uvolňování vankomycinu a gentamicinu z lokálních nosičů. Obě hlavní části mají podobnou strukturu: cíle, metodika, výsledky, diskuze, závěr. Závěrečnou kapitolu habilitační práce pak tvoří stručné shrnutí.

Z hlediska jazykového je práce napsána hezky s relativně malým množstvím chyb a překlepů. V přehledu použité literatury je uvedeno 150 zdrojů, přičemž jsou citovány také práce autorů z ČR.

Rozbor habilitační práce

Vhodnost použitých metod

Habilitační práce (dále pouze HP) je věnována klinicky mimořádně aktuálnímu tématu. V klinické části si autor stanovil za cíl přispět ke zlepšení diagnostické strategie pro odlišování infekčního a aseptického selhání. K odlišení aseptických a septických průběhů použil kombinaci klinických, biochemických a kultivačních metod, včetně sonikace explantátů. Použité metody jsou v uvedeném kontextu standardní. Ve druhé části klinické studie si autor stanovil za cíl určit spektrum původců a jejich citlivost k antibiotikům. Rovněž v této části byla využita zavedená a prověřená metodika.

V experimentální části HP autor použil správné a vhodně zvolené metody (např. fluorescenční polarizační analýzu k detekci uvolňujících se antibiotik; analyzátor Integra 400 plus; Roche Diagnostics GmbH; viabilita byla posuzována přístrojem Vi-Cell XR; Beckman Coulter apod.). Postupy jsou podrobně popsány, část výsledků byla publikována.

Kvalita dosažených výsledků

Podle mého názoru jde o kvalitní a klinicky hodnotné výsledky. Zvláště oceňuji část experimentální, která nepochybně snese mezinárodní srovnání.

Náležitost statistického zpracování výsledků

Ačkoliv nejsem odborníkem na statistiku, domnívám se, že byly použity adekvátní metody. Mám pro svůj závěr minimálně dva důvody: 1) Autor v předmluvě děkuje mimo jiné také statističce; 2) části HP byly publikovány, včetně publikací v kvalitních časopisech jako BMC Musculoskeletal Disorders, a tedy oponovány.

Rozbor výsledků v porovnání se současným stavem poznání v dané oblasti

Je vždy chvályhodné, jestliže se autor pokusí o vlastní přístup k problému. Při odlišování infekčního a aseptického průběhu postupoval dr. Kučera ve dvou stupních. V prvním nejprve stanovil předkultivační pravděpodobnost IKN (str. 39 – 41), což je nepochybně moderní přístup. Není však předložen přesný návod k použití. První kritérium je bezesporé: Při nálezu píštěle jde o infekce jednoznačnou. Ostatní tři skupiny kritérií, tj. subjektivní obtíže, biochemické a rentgenové informace přispívají k vyšší předkultivační pravděpodobnosti IKN. Není však zřejmé, jak konkrétně se postupovalo – musely být přítomny současně všechny tři třídy důkazů, anebo stačily dvě současně (potom je otázka které?). Tzn. nebyla-li přítomna píštěl (což bývá u většiny IKN), ale pacient měl obtíže, bolesti v typických lokalitách, CRP bylo nízké, TEP se uvolňovala, šlo pravděpodobně o IKN? Protože autor prezentuje historický soubor reoperací (2009 – 2012) a pracuje se starším definičním rámcem IKN, je jeho příspěvek k současné diskuzi o optimálním diagnostickém přístupu k IKN nutně do jisté míry omezený. V určitém slova smyslu „jako bychom se vrátili zpět“. Autor uvádí pořadí významnosti informací získaných před operací a na prvním místě uvádí CRP 10 mg/l, dobu od implantace, bolest klidová vs. ostatní, FW a RTG progresi uvolnění. Mezitím však uběhlo hodně času, a ačkoli jsem zastáncem jednoduchosti a předložená škála odpovídá mému pohledu na věc, je evidentní, že vývoj se ubírá jiným směrem. Autor si toho je vědom, protože na str. 30 uvádí poslední verzi skórovacího schématu, které publikovali Parvizi a spol., včetně interpretačního návodu. Obě další diagnostické části (tj. dg. chování kultivace, včetně ze sonikátu a analýza spektra patogenů) jsou rovněž velmi solidně zpracované a přispívají k informacím, které se v dané oblasti akumulují. Zejména potvrzují přínos sonikačního vyšetření u pacientů s nízkou předoperační pravděpodobností IKN.

V rozsáhlé experimentální části autor prezentuje výsledky testování vancomycinu a gentamicinu v lokálních nosičích typu alogenní kost, trikalciumfosfát (komerční nosiče na bázi kostního cementu Vancogen X, biokeramiky či kolagenu sloužily jako kontrola). Gentamicin i vancomycin se „nejhůře“ uvolňují z kostního cementu (byl ovšem posuzován pouze jeden typ) a nejlépe v případě vancomycinu z alogenní kosti s fibrinovým lepidlem, v případě gentamicinu z trikalciumfosfátu. Obecně vykazovala nejlepší eluční křivky impregnovaná alogenní spongiózní kost (dr. Winkler by měl velkou radost). Za nejvýznamnější považuji doložení, že zkrácená impregnace kostních štěpů ATB vykazuje přijatelnou eluci. Vysoké koncentrace antibiotik zhoršily proliferační schopnosti mesenchymálních kmenových buněk (MSCs) a ve všech skupinách s ATB byl zjištěn pokles viability oproti kontrole (nejvíce u vancomycinu). S postupem času se proliferace buněk

zvyšovala, ale o něco klesala viabilita (opět hlavně u vankomycinu). Ubývající denzita biofilmu byla patrná u koncentrací vankomycinu 500 mg/l a nejvyšší efekt byl zřejmý při koncentraci 1 500 mg/l vankomycinu (odpovídá eluci z kostního štěpu). Naopak gentamicin se ukázal u všech testovaných nosičů jako méně významný potlačovatel biofilmu (fungoval až při vysokých koncentracích nad 1 000 mg/l). Pro kliniku je zásadní, aby eluční křivky, resp. koncentrace uvolňovaných antibiotik v čase byly dostatečné k potlačení planktonické i biofilmové bakterie, což tedy platilo pouze pro vankomycin. Získané výsledky významně rozšiřují naše poznání v této oblasti.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru:

Práce potvrzuje a rozšiřuje dřívější poznatky z oblasti diagnostiky a terapie infekcí kloubních náhrad.

Otázky pro autora

1. Blahopřeji k pěkné práci a výborným výsledkům (předoperační diagnostika zařadila nesprávně pouze 4 pacienty, tj. v souboru neinfekcí bylo pouze 8 % IKN a u všech pacientů s předoperační diagnózou IKN byla IKN potvrzena a původce byl izolován). V práci uvádíte (str. 41), že jste v letech 2009 – 2012 provedli popsanou diferenciální diagnostiku u 100 pacientů. Ve výsledcích jsou pak oba soubory padesátičlenné (před kultivací). Znamená to, že jste si předem dali za cíl mít v každé skupině 50 pacientů? Jak konkrétně probíhalo zařazování pacientů do skupin s nepravděpodobnou IKN, resp. s jistou nebo pravděpodobnou IKN?
2. Ve své práci potvrzujete přínos kultivace ze sonikačního vyšetření implantátu u pacientů s nízkou předoperační pravděpodobností IKN. Ve shrnutí k této části studie píšete, že je vhodné tuto metodu nasadit u pacientů s předpokládaným aseptickým uvolněním doprovázeným zvýšením FW, CRP (kde je možnost alternativního vysvětlení elevace těchto testů) a u klinických a RTG známek uvolnění TEP do 5 let od primoimplantace. S tím souhlasím. Avšak vaši 4 pacienti měli negativní výsledky minimálně v případě FW a CRP a u několika pacientů bylo i negativní rentgenové hodnocení a u jednoho i kultivace z punktátu (str. 58 – 60), což vedlo k tomu, že jste tyto 4 pacienty zařadili do skupiny „infekce je nepravděpodobná“. Výsledek z kultivace sonikátu jejich klasifikaci změnil, avšak u zbývajících byl negativní ... při čtení Vaší habilitační práce mne napadla následující otázka: Jaká je vlastně výchozí předtestová pravděpodobnost IKN, pokud jsou negativní FW a CRP, protéza je stabilní na RTG a pacient má pouze bolesti během prvních 5 let od předchozí operace?
3. Provádíte u všech pacientů před reoperací TEP punkci kloubu? Anebo jste zastánci selektivní punkce pouze u pacientů se zvýšenou pravděpodobností IKN?

4. Ve spektru patogenů (s. 78) uvádíte přehled původců, postrádám zde část věnovanou polymikrobiálním infekcím. Znamená to, že jste tyto IKN neměli, anebo jste je měli, ale uvádíte pouze jednotlivé izolované původce?

Závěr oponentského posudku

Předložená habilitační práce odpovídá svým rozsahem a obsahem podle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb.) a podle článku 3 odstavce 7b Řádu habilitačního řízení a řízení ke jmenování profesorem na Univerzitě Karlově (vnitřní předpis UK účinný od 1. 10. 2019, registrovaný MŠMT pod č. j. MSMT-28177/2019-2) nárokům kladeným na habilitační práci.

Doporučuji práci přijmout jako podklad pro habilitační řízení a na jejím základě doporučuji jmenování uchazeče docentem pro obor Ortopedie.

V Olomouci, dne 4.2. 2019

