

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

**KLINIKA ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE  
POHYBOVÉHO ÚSTROJÍ**

**Mitigovaný infekce u takzvaného  
aseptického uvolnění totálních  
endoprotéz velkých kloubů**

*DIZERTAČNÍ PRÁCE*

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

**KLINIKA ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE  
POHYBOVÉHO ÚSTROJÍ**

**Mitigovaný infekce u takzvaného  
aseptického uvolnění totálních  
endoprotéz velkých kloubů**

*DIZERTAČNÍ PRÁCE*

## **Poděkování :**

Úvodem bych chtěl poděkovat všem svým spolupracovníkům, především mému školiteli prof. Koudelovi za soustavnou podporu, pomoc a odborné vedení. Dále MUDr. Geigerové z ústavu mikrobiologie za zpracování vzorků, pochopení a pomoc při interpretaci kultivačních výsledků. Doc. Hesovi za kamarádský přístup a hodnocení bioptických vyšetření. Prof. Rackovi, Ing. Trefilovi za zpracování biochemického materiálu. Dále svým kamarádům MUDr. Rajdlovi a Ing. Zahradilovi za statistické zpracování výsledků. Poděkování patří též mojí rodině a přítelkyni za poskytnuté zázemí, odbornou pomoc a toleranci. Oponentům Doc. Jahodovi a Doc. Podškubkovi bych chtěl předem poděkovat za čas, který mé práci a jejímu hodnocení věnují. Rád bych poděkoval i všem ostatním, kteří se podíleli na zpracování vzorků odebíraných při tomto výzkumu nebo mi poskytli jakoukoliv pomoc a radu.

## Obsah :

### **I. Přehled o současném stavu problematiky**

Úvod .....	2
Etiologie a patogeneze infekce .....	3
1. Exogenní faktory infekce .....	4
2. Endogenní faktory infekce .....	8
3. Vliv implantátu .....	9
4. Vliv biofilmu .....	10
5. Bakteriémie a její prevence .....	12
6. Vliv antibiotické profylaxe .....	15
7. Využití místní antibakteriální irigační látky -antiseptiky .....	16
8. Cement s ATB .....	16
9. Imunomodulace .....	16
10. Cytokiny, interleukiny a jejich vliv při uvolňování a infekci TEP .....	17
Klasifikace infekcí totálních náhrad kloubů .....	18
Diagnostika infekce .....	21
1. Anamnéza a klinický obraz .....	21
2. Klinické vyšetření .....	21
3. Laboratorní vyšetření .....	22
4. Běžné RTG snímky .....	23
5. Využití radionuklidů .....	24
6. Punkce kloubu .....	25
7. Stěry z píštělí .....	27
8. Barvení peroperačně odebraných vzorků dle Grama .....	27
9. Intraoperativní odběr vzorků tkáně .....	27
10. Sonifikace komponent endoprotézy .....	28
11. Peroperační histologickopatologické vyšetření (biopsie) a definitivní fixovaný preparát .....	28
12. Celkový dojem operátora při operačním výkonu .....	28
13. Molekulární analýza .....	28
Výsledné stanovení diagnózy .....	29
Řešení hluboké infekce totální endoprotézy .....	31
1. Antibiotická terapie .....	32
2. Débridement s ponecháním endoprotézy .....	35
3. Artroplastika .....	35
4. Artrodéza .....	36
5. Amputace .....	37
6. Jednodobá reimplantace .....	37
7. Dvoudobá reimplantace .....	37
8. Trojdobá reimplantace .....	41
<b>II. Cíl dizertace, výsledky, diskuze, závěr:</b>	
Cíl 1 .....	42
Cíl 2 .....	56
Cíl 3 .....	65
<b>Literatura .....</b>	<b>75</b>

***Motto: Pain is the main symptom of infected arthroplasty***  
***Golden rules of Evaluation of Painful Total Joint:***

*Rule no.1 : A patient with a painful total joint is infected until proven otherwise.*

*Rule no.2 : A patient with a painful total joint has a radiculopathy until proven otherwise.*

*Thomas K. Fehring, MD (AAOS 2003)*

# I. Přehled o současném stavu problematiky

## Úvod:

S ekonomickým rozvojem v mnoha zemích světa dochází k prodlužování délky života populace. S vyšším věkem souvisí i vyšší výskyt degenerativních onemocnění pohybového aparátu. Jednou z možností efektivní léčby je náhrada malých i velkých kloubů, která se tím stává stále aktuálnější.

Začátek „éry endoprotetiky“ se datuje do 60. let 20. století. I když pokusy o implantaci umělých kloubů se datují již mnoho let zpátky. Za „otce endoprotetiky“ lze považovat **J. Charnleye**, který použil k fixaci kovového dřívku a polyethylenové jamky endoprotézy kyčelního kloubu kostní cement – tj. polymethylmetakrylát (PMMA) (1,2). Tento operační výkon se i s odstupem času ukázal jako velmi efektivní. Zpočátku tato operace vykazovala poměrně vysoký výskyt časných komplikací. Jednou z nejzávažnějších byl výskyt časně hluboké infekce – Charnley udává kolem 9% v skupině 190 pacientů sledovaných od roku 1969 (3,4). S postupem času došlo k mnohým změnám v operačním postupu a přípravě pacientů. Zavedení supersterilních sálů s laminárním prouděním vzduchu (3) a s antibiotickou profylaxí poklesla incidence tohoto fenoménu na současných 1-3% (5,6). Štědrý (7) udává 1% výskyt hluboké infekce ve svém souboru pacientů s totální endoprotézou (TEP) kyčelního kloubu Poldi. Trampuz udává <1% u endoprotéz kyčelního a ramenního kloubu, <2% u endoprotéz kolenního kloubu a <6% u endoprotéz loketního kloubu s tím, že tento počet je pravděpodobně podhodnocený, protože v něm nejsou zachyceny všechny infekty. Předpokládá, že počet infekcí bude pravděpodobně narůstat vzhledem ke zlepšující se diagnostice a zvyšujícími se počty implantovaných endoprotéz u starších jedinců. U revizních výkonů udává riziko infekce až 40% (109). Se stále zvyšujícím počtem implantovaných endoprotéz vyvstává problém uvolňování těchto implantátů v oblasti interface mezi kostí a kostním cementem u cementovaných a mezi kostí a implantátem u necementovaných. Nejčastější příčinou je takzvaná otěrová nemoc – **particle disease** (8,9,10), kdy tisíce částic uvolňovaných z materiálu endoprotézy při každém pohybu v kloubu stimulují přítomné buňky imunitního systému k produkci cytokinů a osteolytických působků, dále ke stimulaci osteoklastů a dediferenciaci osteocytů v osteoblasty s následnou resorpcí periprotetické kostní tkáně (11,12). Další revizní výkony jsou bohužel zatíženy několikanásobně vyšším výskytem hluboké infekce 4-11,8% (13).

Průkaz hluboké infekce endoprotézy není ani v současné době jednoznačný. Problém vyvstává v případě nálezu tzv. oportunních patogenů, které lze jen obtížně odlišit od kontaminujících mikroorganismů kolonizujících kůže a sliznice. **I nadále neexistuje žádný specifický laboratorní marker infekce ani žádné zcela jednoznačné vyšetření.** K diagnostice infekce je

tedy nutno přistupovat komplexně s vyhodnocením výsledků vyšetření mikrobiologických, histopatologických, laboratorních, peroperačního nálezu a celkového klinického vyšetření. Příkladem může být recentní práce autorů Trampuz, Zimmerli z roku 2005, která exaktně hodnotí tato kritéria a dle jejich výsledku dává jasné guidelines pro léčbu daného pacienta (14).

## **Etiologie a patogeneze infekce TEP:**

Etiologickým agens může být prakticky jakýkoliv mikroorganismus (15,16,17,18,19).

V podstatě existuje několik možností zanesení infekce : **peroperačně** – při nedostatečné asepsi či insuficientní antibiotické profylaxi, dále z povrchového infektu rány – at' již **lymfogenně, hematogenně či per continuitatem** při nedostatečné či pozdní léčbě. Další možností je zanesení infekce s odstupem po operačním výkonu hematogenní nebo lymfogenní cestou z více či méně vzdálených fokusů (20). Při vzdálenějších focusech je někdy poměrně obtížné vypátrat zdroj infekce, vzhledem ke komorbiditám geriatrických pacientů, kdy jsou časté uroinfekty, bronchiectázie, kariézní chrup, paradontopatie a kožní infekce. U některých pacientů lze anamnesticky „vypátrat“ ne zcela antibioticky zajištěný rizikový výkon(21,22).

Vznik jakéhokoliv infektu je vždy souhrou mnoha faktorů. Na infekci mají vliv faktory exogenní a endogenní.

**Za exogenní faktory** vzniku infekce endoprotézy lze považovat:

personál a jeho chování, způsob rouškování a přípravy operačního pole (desinfekce) a vzduchotechniku. Při vlastním operačním výkonu pak hraje roli délka operace, operační přístup a způsob jeho provedení (devitalizace tkání), vznik pooperačního hematomu a délka ponechání drenáže.

**Za endogenní faktory** lze považovat :

revmatoidní artritida či jiné autoimunitní onemocnění, hemofilii, diabetes mellitus, ischemickou chorobu tepen dolní končetiny, předchozí septickou artritidu, operační výkony, špatnou životosprávu a malnutrici, obezitu, infekční fokus v těle a jiné poruchy imunitního systému.

Dle Galla lze spekulovat o 4 „scénářích“ infekce (92):

1. Infekce endoprotézy spojená s intraoperační inokulací virulentních mikroorganismů do kloubního prostoru : to způsobuje rychlou a časnou zánětlivou odpověď. Zde je hlavním faktorem virulence mikroorganismu, zatímco role imunitního systému se zdá být druhořadá. Klinickým projevem je akutní zánětlivá reakce, v některých případech může vést až k sepsi.
2. Infekce endoprotézy se silnou kontaminací méně virulentního mikroorganismu během operačního výkonu či bezprostředně po něm u vnímavého hostitele. Tento druh infekce může být po určitou dobu okultní. Začátek příznaků je obvykle do 2 let po chirurgickém výkonu, nicméně není dosud jasné jak dlouho mohou mikroorganismy přežívat na povrchu implantátu bez aktivace imunitního systému, dle některých

autorů to může být i několik let (93,94,95). Je zde možná expanze mikroorganismů s postupující progresí *particle disease*, kdy „roste jejich životní prostor“ spolu s expanzí mrtvého periprotetického prostoru při aseptickém uvolňování implantátu.

3. Infekce endoprotézy s nízkou intraoperační kontaminací méně virulentními mikroorganismy. Zde záleží na imunitní odezvě hostitele a antibiotické profylaxi. Jak už bylo dříve uvedeno, kontaminace v tomto rozsahu je pravděpodobně bohužel spíše pravidlem než výjimkou (23).
4. Hematogenní infekce endoprotézy. Tranzitorní bakteriemie je pravděpodobně každodenní existence makroorganismu (např. při ústní hygieně), vždy tedy existuje riziko kontaktu těchto mikroorganismů s umělým povrchem (20,21,22). Vhodné je tedy vzniku fokusů zabránit prevencí a v případě rizikových výkonů u indikovaných pacientů provádět antibiotickou (ATB) profylaxi.

## 1. Exogenní faktory infekce:

### 1.1. Mikroorganismy :

Pravděpodobně jakýkoliv mikroorganismus může způsobit infekci TEP. Nejčastěji zachycenými původci infekce v ortopedii jsou **Staphylococcus aureus (SA)** a **koaguláza negativní stafylokoky- především Staphylococcus epidermidis (SE) (117)**. SE je již všeobecně uznáván jako oportunní patogen a ne jen jako kontaminující komenzál. Klinický obraz těchto infekcí je nebezpečný především jejich pomalým plíživým nástupem, v chudém klinickém obraze pak dominuje nevýrazná bolestivost a mírné elevace zánětlivých markerů. Dalším rizikovým faktorem je poměrně častý výskyt rezistence tohoto mikroorganismu vůči mnoha ATB. V diagnóze pak rozhoduje až revizní výkon, kdy bývá rozsah postižení tkání poměrně značný (163). Velký význam má schopnost mikroorganismů tvořit **biofilm** (viz. níže)- SA a SE jsou zdatnými producenty glykokalixu. Stafylokokovým biofilmem sice mohou prostupovat některá ATB např. vankomycin, ofloxacin, rifampicin, cefotiam, nicméně jejich účinnost je sporná (59, 260, 261,262) nicméně nejúčinnějším ATB se však i nadále zdá být rifampicin v kombinaci s jinými ATB, který inhibuje adhezi mikroorganismů a vyvolává jejich uvolňování z biofilmu do planktonické formy (247). Významnou „zbraní“ mikroorganismů je receptor pro fibronectin. Fibronectin patří mezi nejlepší adheziny polymerů a kovů.

Rizikové jsou v endoprotetice též mikroorganismy (177), které přežívají uvnitř fagocytů. Jedná se o fenotypové variace stafylokoků tzv. „**small colony variants (SCVs)**“, které jsou klinicky schopny modifikovat klinický průběh infekce (asymptomatické periody s rekurentní infekcí). Jedná se o pomalu rostoucí mikroorganismy, které mají defektní oxidativní metabolismus s vážnou intracelulárním elektronovým transportem, blokovanou či omezenou tvorbou cytotoxinů, nižší tvorba pigmentů a další vlastnosti, díky nimž mohou přežít intracelulárně, kde jsou chráněny před účinky některých typů antibiotik (penicilinová řada, vankomycin (244)). Naproti tomu jiné skupiny ATB například aminoglykosidy se aktivním transportem pinocytózou dostávají intracelulárně (243), jejich koncentrace jsou pak uvnitř buňky



stonásobně vyšší než extracelulárně a jsou tedy schopny citlivé mikroorganismy intracelulárně zasáhnout. Zkoumají se možnosti navázat jiná ATB (např. vankomycin) například na částice mikroalbuminu, které by byly internalizovány do buněk, což by umožnilo jejich intracelulární působení (244). Kultivace těchto mikroorganismů je díky pomalému dělení a metabolismu mikroorganismů obtížná, stejně jako možnost jejich zasažení antibiotikem (217,218,219). Byly nalezeny i SCVs *Pseudomonas aeruginosa* (220,221), lze tedy předpokládat tuto strategii života i u dalších druhů mikroorganismů. Přenos těchto variant mezi pacienty v rámci jednoho oddělení byl též prokázán (220).

V literatuře se popisují vzácnější případy infekce endoprotézy způsobené **mykobakterií a kvasinkami** (15,16,17,18,19).

### **Bakteriální rezistence:**

Rezistence je schopnost bakteriální populace přežít účinek inhibiční koncentrace daného antibiotika. Tuto schopnost umožňuje vedle přirozené (primární) odolnosti určitých mikrobiálních druhů k určitým antibiotikům získaná (sekundární) rezistence, která vzniká působením antibiotika na bakteriální populaci.

**Primární rezistence** je přirozená odolnost určitého bakteriálního druhu vůči účinkům daného ATB dána charakteristikami daného species.

**Sekundární (získaná)** rezistence představuje velký problém, znamená, že mikroorganismy původně citlivé se stávají rezistentními. Tento jev vzniká buď mutací genu nebo přenesením genetického materiálu. Různými biochemickými pochody může dojít i k inaktivaci ATB (např. inaktivační enzymy, tzv. beta laktamázy).

**Zkřížená rezistence** znamená, pokud bakterie, která získala rezistenci k jednomu z léčiv, získá rezistenci i k dalším, chemicky podobným látkám (např. u sulfonamidů).

**Částečně zkřížená rezistence** znamená, že proti jednotlivým skupinám ATB s podobným chemickým složením existuje různý stupeň rezistence.

Za **multirezistenci** se označuje rezistence na 3-6 ATB

**Polyrezistence** je definována jako rezistence k více než 6 druhům ATB současně. (216)

Vznik a vývoj rezistence: Vznik a šíření rezistence určuje přítomnost genů rezistence v populaci bakterií a rozsah spotřeby antibiotik. Zejména **škodlivé jsou trvalé nízké dávky antibiotik**, které vyselektují relativně velkou rezistentní bakteriální populaci, a ta může sloužit jako zásobárna genů rezistence.

**Šíření rezistence:** Geny rezistence získávají bakterie vertikálně („dědí se“) nebo horizontálně od jiných bakteriálních buněk v ekosystému (Důležitá je role biofilmu a programované smrti buňky (apoptóza), při které se uvolňuje genetický materiál

buňky mikroorganismu do okolního prostředí, ostatní mikroorganismy mohou tento volný materiál využít ve svém genomu.). Kromě toho nové geny mohou vznikat mutacemi. Přenos genů rezistence mezi bakteriálními buňkami se uskutečňuje

- plazmidy
- bakteriofágy
- transpozony (nereplikovatelnými elementy, které se integrují do chromozomu nebo plazmidu).

Hlavní nebezpečí rezistence spočívá ve vzniku patogenních bakterií z původně medicínsky nevýznamných druhů. Uplatňují se zejména jako **nemocniční (nozokomiální) infekce** u oslabených jedinců. Vzhledem k multirezistenci jsou obtížně léčitelné a život ohrožující.

**Meticilin (oxacilin)** byl zaveden v roce 1960 a rezistence na něj vznikla o rok později, v roce 1987 byl potvrzen kmen **VRE** (Vankomycin rezistentní Enterococcus faecalis) a vankomycin-rezistentní koaguláza negativní stafylokok.

## 1.2. Vzduchotechnika operačních sálů:

Systém výměny vzduchu na operačním sále zajišťuje přívod čerstvého vzduchu, odvod par, pachů, anesteziologických plynů a drobných částic. Na operačních sálech je udržován mírný přetlak, aby nedocházelo ke kontaminaci vzduchem z ostatních místností. Správné proudění vzduchu snižuje riziko kontaminace operačního pole a celého operačního sálu. Existují 2 způsoby proudění vzduchu na operačním sále: **laminární** a **turbulentní**. Výhodnější je laminární způsob proudění, který rychleji eliminuje rizikové částice. Charnley referuje snížení výskytu infekce z 3,1% na 1,4% v téměř tisícových souborech (3,4). Výhodnější je laminární proudění vertikální.

Laminární proudění je schopno eliminovat po 1 minutě 99% částic a po 5 minutách 99,9%, naproti tomu turbulentní proudění po 1 minutě jen 29% a 82% po 5 minutách (při koncentraci částic 50000/m<sup>3</sup>).

Z toho se odvíjí též stanovení třídy čistoty operačních sálů dle přípustného počtu částic velikosti  $\geq 0,5\mu\text{m}$  na 1 m<sup>3</sup>.

1-100 : superseptický sál (ortopedie, transplantace, nitrooční výkony)

100-10000 : aseptický operační sál, septický sál, zákrový sálek

10000-100000 : příslušenství operačních sálů, centrální sterilizace atd.

## 1.3. Personál :

**Počet osob přítomných na sále** je přímo úměrný počtu uvolněných částic. Cílem je tedy minimalizovat počet lidí na operačním sále a minimalizovat jejich pohyb. Jeden na místě stojící člověk uvolňuje do prostředí kolem 2x10<sup>6</sup> částic za 1 minutu. Při pomalé chůzi či pohybech je tento počet 2-3x vyšší. Snížení tohoto počtu je možné s využitím **celotělových skafandrů**. Lepší výsledky jsou dosaženy u operačního týmu oblečeného do **netkaných**

**nepropustných materiálů !** (ukázka možné kontaminace propustným pláštěm viz. obrázek II.3), stejný fakt platí i o **rouškování** (24,25), kdy bylo prokázáno snížení prostupu mikroorganismů o 75% (26)

U hlubokých infektů byl fenotypizací zachycených mikroorganismů prokázán personál operačních sálů jako častý zdroj nákazy.

Použití **operační masky (ústenky)** je v současné době již samozřejmostí pro všechny osoby přítomné na operačním sále, je však nicméně třeba poukázat na rozdílnou propustnost jednotlivých typů (pro využití na operačních sálech jsou nutné přinejmenším 3 vrstvy). Ústenku se pro její časnou kontaminaci doporučuje po každém operačním výkonu měnit (28).

**Překrytí vlasové pokrývky hlavy** zabraňuje uvolňování padajících vlasů a kožních šupin, které bývají kontaminovány difteroidy a koaguláza negativními stafylokoky (27).

Nebylo prokázáno, že **venkovní obuv** je příčinou zanesení infekce na operační sál, ale manipulace s ní při přezouvání může způsobit kontaminaci rukou chirurga (27).

Při mytí rukou je nezbytné dodržovat předepsané postupy, **kontroverzní je použití agresivních kartáčků**, které způsobí mikrotrhliny v kůži chirurga, kde následně může docházet k pomnožení mikroorganismů (29,30).

Vhodné je užití **dvojitých rukavic** z důvodu časté perforace rukavic při ortopedických operacích. (31)

#### 1.4. Postup před operačním výkonem:

**Delší předchozí pobyt pacienta v nemocnici** způsobuje kolonizaci kůže a sliznic rezistentními nemocničními kmeny, proto je vhodné, aby byl tento pobyt co nejkratší (optimální je příjem až den před výkonem či v den výkonu, bohužel je to často organizačně nereálné). Riziko infekce u pacientů pobývajících v nemocnici delší dobu před operačním zákrokem je až 4x vyšší (75). Samozřejmostí je **předoperační hygiena pacienta. Holení** a příprava operačního pole by mělo být provedeno v co nejkratším odstupu od operačního výkonu (optimálně až na sále před výkonem), pro riziko pomnožení mikroorganismů v mikroskopických ragádách. Kůže pacienta by měla být natřena dezinfekčním prostředkem na operačním sále. Byla prokázána 2x nižší kontaminace sálového ultračistého prostředí pokud je toto prováděno personálem ve sterilním plášti, než v nesterilním oblečení (35). Rutinně se používají **operační krycí folie**, jejichž účinek však trvá jen 30-60 minut. Snížená incidence infekce byla prokázána u jodizovaných krycích fólií (39). Někteří autoři však účinnost fólií a efekt holení pacientů odmítají (37, 38). V minulém roce se objevil na trhu výrobek **InteguSeal obsahující kyanoakrylát**, který po aplikaci na kůži vytváří film, jenž zabraňuje uvolňování mikroorganismů po delší dobu výrobce udává až 24 hodin, tento výrobek však na své klinické zhodnocení ještě čeká.

#### 1.5. Vlastní operační výkon:

Při vlastní operaci je třeba dodržovat zásady **fyzilogického operování**, které snižující riziko infekce. Jedná se o zvolení **adekvátního operační přístupu** (co nejmenší možný a současně tak velký jak je to nezbytné) s minimálním hmožděním měkkých tkání, respektování kožních můstků a původních jizev, rány je třeba udržovat vlhké, důležitý je uzávěr rány, která by

neměla být pod napětím a nemělo by docházet ke vzniku mrtvých prostorů, kde hrozí retence tělních tekutin, čemuž zabraňuje i důsledné stavění krvácení. **Čas operačního výkonu** by měl být pokud možno, co nejkratší. Je prokázáno, že delší operační výkon je zatížen větším rizikem infekce (4).

Riziko kontaminace rány se zvyšuje použitím **savky** až do konce operačního výkonu (narušuje proudění vzduchu v prostředí operačního sálu), perforace chirurgických rukavic, rizikový je též **záchytný sběrný pytel**, proto ho není vhodné odsávat savkou či sahat do něj. Veškeré předměty, které do něj spadnou by se již neměly při výkonu používat (32, 33, 34). Vysoký výskyt kontaminace byl prokázán v oblasti **ukazováku chirurgické rukavice**, kterou je vhodné před implantací endoprotézy vyměnit za novou (23). Davis v této práci dále varuje před užíváním **sterilní páky chirurgického světla**, která bývá také často kontaminována.

O vhodnosti kompletního **překrytí vlasů, vousů a uší**, dominantních zdrojů částic uvolněných z těl členů operačního týmu, nejlépe přílbou v horším případě aspoň vhodnou pokrývkou hlavy, referuje Owers (124).

Použití **odsavných drenů** lze doporučit (255) jen v nezbytných případech, kde hrozí retence tekutin, a po nezbytně dlouhou dobu, Drinkwater doporučuje maximální délku 24 hodin (257). Jinak zde hrozí riziko zpětné kontaminace operační rány po hadičce drenu (256, 257). Důkaz obhajující rutinní použití odsavných drenů v ortopedii nebyl nalezen, neboť stále chybí dostatečně velké randomizované soubory (258).

Kolonizaci šicího materiálu může zabránit **použití šicích materiálů s triclosanem** – např. Vicryl Plus, kdy u ran infikovaných SA byl u takto upraveného materiálu snížen záchyt bakterií o 96,7% (40).

## 2. Endogenní faktory infekce:

Je třeba akceptovat fakt, že **při každém operačním zákroku je operační rána kontaminována** a záleží na imunologickém potenciálu organismu, zda tyto mikroorganismy dokáže eliminovat (23, 141). K tomu slouží **imunitní systém**. Pravděpodobně nejsilnějším obranným systémem je **fagocytóza**, jenž je zprostředkována neutrofilními leukocyty a makrofágy.

**Rizikovými faktory pro vznik infekce jsou :**

**2.1. Revmatoidní artritida** – pacienti jsou imunokompromitováni jak vlastním onemocněním, tak léčbou- kortikoidy, metotrexátem (zhoršuje hojení rány a měl by se několik týdnů před operačním výkonem vysadit) a imunosupresivy (41). Vlastní mechanismus vyššího výskytu komplikací u revmatoidní artritidy není přesně objasněn. Jsou prokázány defekty fagocytózy a snížení chemotaxe neutrofilních leukocytů. Riziko vzniku infektu u 4240 náhrad kyčelního, kolenního a loketního kloubu bylo 2,6x vyšší u revmatiků. (42)

**2.2. Hemofilie** – u pacientů je potřeba speciální nákladné přípravy. Často se jedná o masivní destrukce kloubů, které značně komplikují operační výkon. V pooperačním období dochází častěji ke krvácení, hematům v ráně a sekundární infekci. Nelze opominout fakt, že je zde častá incidence hepatitidy B, C. Je třeba myslet též na možnost infekcí virem HIV. (43,44)

**2.3. Diabetes mellitus** - pacienti s touto diagnózou mají též vyšší riziko infektu (35,46). Je prokázána nižší fagocytická a cytokinová aktivita buněk

imunitního systému, především u pacientů se špatně kompenzovaným diabetem (45).

**2.4. Obezita** - byla prokázána jako jeden z významných rizikových faktorů pro vznik infekce (47)

**2.5. Podvýživa** – bylo prokázáno zvýšené množství komplikací u pacientů s hladinou lymfocytů menší než  $1,5 \times 10^6/l$ , s hladinou albuminu nižší než 35g/l a hladinou transferrinu  $<2,26/l$  (48,49,50).

**2.6. Imunodeficience** kromě výše zmíněných lze zařadit pacienty s imunoproliferativním onemocněním, vrozeným imunodefektem, léčení cytostatiky a imunosupresivy. Riziko infekce je přímo úměrné míře a typu imunodefektu.

**2.7. Riziko po předchozím výkonu** (až 2x vyšší) či revizní operaci TEP v dané lokalitě (až 8 x vyšší), je přímo úměrné počtu předchozích výkonů a v případě přítomnosti infektu během předchozích výkonů i přímo úměrné délce léčby infektu.

**2.8. Alkoholismus** – zde je problémem obvykle horší compliance pacienta (67) a zhoršená funkce imunitního systému při požívání alkoholu (68, 70).

**2.9. Osteomyelitis kdekoliv v těle** – způsobuje opakované bakteriemie, které mohou infikovat endoprotézu. Podobným rizikovým faktorem je přítomnost erysipelu na operované končetině – především u kolenního kloubu.

### 3. Vliv implantátu :

V současné době je možno využít velké množství implantátů. Problematika souvisí s adhezí mikroorganismů k danému povrchu. Obecně hraje z vlastností materiálu roli hrubost povrchu (76), hydrofobicita, pH, teplota aj. (63) .

Obecně byl větší výskyt infekce zjištěn **u stišťených implantátů**, kde pravděpodobně mají vliv vysoké síly na interface mezi implantátem a kostí , kde vzniká pablána, která má konduktivní účinky pro růst bakterií. To platí obecně i o ostatních **rychle selhávajících implantátech** (42). Obecně přítomnost cizorodého materiál zvyšuje riziko infekce rány zlatým stafylokokem **100000x** (118).

**Implantáty lze mimo jiné dělit na cementované a necementované.**

**Kovové součásti** endoprotézy jsou z převážné většiny z kobaltové nerez slitiny (CrCoMo), která je obvykle leštěná, nebo titanové slitiny (Ti6Al4V). U některých typů je využito bioaktivní povrchové úpravy hydroxyapatitem. Zatím spíše ojediněle se používají implantáty pokryté jinými kovy či slitinami např. zirkoniové (53) či stříbrem pro jeho baktericidní efekt (54,265). Možnosti jejich využití jsou zejména v případě na kovy přítomné v materiálu endoprotézy. Další výhodou některých těchto nových povrchů jsou lepší mechanické vlastnosti a z nich plynoucí nižší otěr na pohyblivých částech.

U CoCrMo slitiny a u titanu záleží především na povrchové úpravě, kdy je zřejmé, že větší povrch porézniho materiálu dává větší šanci na kolonizaci (57) . Titan se zdá být odolnější infekci než CrCo slitina. Kovové materiály použité k tvorbě endoprotéz jsou cytotoxické, narušují tedy imunitní reakce,

zatímco baktericidní efekt otěrových klasických částic byl vyloučen (264). Co a Ni porušují buněčnou stěnu makrofágů a redukuje fagocytózu (59).

Dalším materiálem využitým při výrobě komponent je korundová či zirkoniová **keramika** (využito především u hlaviček a jamek náhrady kyčelního kloubu).

**Polymetylmetakrylát (PMMA)** – poprvé použit Charnleyem k fixaci endoprotézy, připraven ad hoc a polymerizující in vivo. U tohoto materiálu byla prokázána snazší infekce kmeny E.coli a SE v porovnání s ostatními materiály. (55,56,57). Využití nízkých dávek antibiotik (např. vankomycin-gentamycin) výrazně zvyšuje odolnost tohoto materiálu proti kolonizaci (62), nicméně ji zcela neeliminuje. Nepříznivým faktorem je též **termická osteonekróza** vznikající kolem cementu při implantaci. Petty prokázal, že PMMA inhibuje aktivaci komplementu a redukuje motilitu makrofágů, fagocytózu a intracelulární lýzu bakterií (60,61).

**Polyethylen** vyžaduje 10x menší inokulaci SA než CrCo ocel ke vzniku infekce (58). Dále je méně náchylný k infekci SE než PMMA.

Obecně lze konstatovat, že **SA preferuje krystalické struktury (např. kost, kov včetně titanu), zatímco SE preferenčně infikuje polymery (PMMA), semikrystalický PE je pro SA i SE stejně atraktivní (74).**

#### 4. Vliv biofilmu :

**Biofilm** se skládá z adherujících pevně vázaných mikroorganismů žijících v extracelulární polymerní matrix (3D struktura), která je tvořena exoprodukty mikroorganismů a zachyceným materiálem eventuálně materiálem již přítomným na povrchu v době adheze mikroorganismů, jedná se o tzv. glykokalix (65,66). Biofilm může být **jednodruhový** či **vícetruhový**. Schopnost tvorby biofilmu se zdá být přirozenou všem druhům mikrobů. V rámci struktury jednoho biofilmu je možno nalézt různá **aerobní** a **anaerobní prostředí**. Dále jsou díky složitější struktuře přítomna místa s různým oxidoredukčním potenciálem, což je výhodné pro průběh některých metabolických procesů mikroorganismů. Tvorba biofilmu prochází jakýmsi fázovým cyklem.

Cizorodý materiál se po implantaci do organismu nejprve pokrývá tzv. **provizorním biofilmem** skládajícím se z makromolekul přítomných v místě implantace. V případě endoprotézy se jedná především o plasmatické proteiny. Posléze se setkává s planktonickou volně plovoucí formou mikroorganismu. Mikroorganismus se **přichytává (adherence)** na pevný povrch pomocí bičíků, fimbrií či nefibriálních adhezínů (polysacharidy, glykopeptidy). Zpočátku je tato adheze reverzibilní, později může přecházet v ireverzibilní. Dochází ke vzniku **agregátů (mikrokolonií)**, které posléze vytvářejí extracelulární polysacharidy a peptidy (sliz, hlen, glykokalix). Postupně narůstá zralý biofilm. Zhoršení podmínek vede některé bakterie k opuštění struktury vytvořením- syntézou **exopolysacharidové lyázy**. Bakterie se opět mění na **planktonickou formu**, vyhledávají další povrch. Podle některých autorů je planktonická forma jen přechodnou formou mezi dvěma povrchy.

Gristina formuloval teorii tzv. **prvního kolonizátora- „race for the surface“**, kdy u nově vloženého cizího povrchu do makroorganismu záleží na tom, zda povrch první kolonizuje tkáňová buňka či mikroorganismus (72, 73, 74). Další osud implantátu se odvíjí právě od tohoto „zvýhodněného“ prvního

kolonizátora. V praxi je šance na kolonizaci tkáňovou buňkou vyšší u biokompatibilních materiálů, kterým je v endoprotetice především titan.

Struktura biofilmu se zdá být pro mikroorganismy příznivá. Dochází zde k mezibuněčné signalizaci, nejvíce prozkoumaným je tzv. quorum sensing, což jsou signály bránící zejména dalšímu zhušťování populace. Jsou zde optimálnější podmínky pro horizontální genový transfer, čímž stoupá genová rozmanitost. Teoreticky je v biofilmu možný vznik nových bakteriálních kmenů (78). Biofilm se stává pastí pro leukocyty, které jsou zachyceny na jeho povrchu a vyčerpávají svůj antimikrobiální potenciál na extracelulární matrix. To samé platí i pro antibiotika, která biofilmem jen obtížně pronikají (různá hydrofobicita, různé elektrické náboje v rámci struktury biofilmu). Mikroorganismy v biofilmu- **sesilní formy** jsou obvykle ve fázi pomalého růstu (slow growing state), což vyřazuje ze hry antibiotika působící na množící se mikroby. Přítomnost vápníku způsobuje **krystalizaci biofilmu**, což vytváří další penetrační bariéru. Rezistence vůči antibiotikům v rámci biofilmu stoupá až 1000x (63), a obecně lze říci, že narůstá s časem existence biofilmu (57). Toto potvrzuje i klinická praxe, kdy včasné debridement s ponecháním endoprotézy je tím úspěšnější, čím dříve je zasáhnuto (79).

Mikroorganismy v biofilmu jsou geneticky i fenotypově odlišné od těch, které se pohybují volně (71), využívají fenotypové heterogenity a genotypové plasticity, čímž zvyšují svoji životaschopnost v daném prostředí (77). Signální molekuly produkované mikroorganismy v rámci biofilmu mohou sloužit ke změně genové exprese (75). Svoji signální a informační roli pro ostatní mikroorganismy v biofilmu hraje i apoptóza, programovaná smrt buňky, v tomto případě mikroba. Ta umožňuje i horizontální výměnu genetického materiálu mezi mikroorganismy. Je prokázána vyšší mutabilita mikroorganismů ve struktuře biofilmu přisuzovaná poklesu hladiny antioxidantů v mikroorganismech (konkrétně u *Pseudomonas aeruginosa*), čímž dochází ke kumulaci DNA uvnitř buněk a vyšší možnosti na změnu genetického kódu a tím následně selekcí vznik rezistentnějších forem (246).

Lze tedy říci, že biofilm je méně než vyvinutý mnohobuněčný organismus, spíše se jedná o komplex vysoce diferencovaných multikulturních komunit podobajících se našim městům (65).

### **Vliv materiálu na vznik biofilmu:**

Mikrobiální adheze záleží především na interakci mezi dvěma povrchy v tekutém prostředí. Zásadním bodem jsou tedy vlastnosti těchto povrchů. Jedná se o **pozitivně působící** van der Waalsovy síly a síly dle Lifshitze, dále převážně **negativní síly** elektrostatické a acidobazické. Efekt působení van der Waalsových sil a sil dle Lifshitze je ovlivněn tzv. kontaktním úhlem kapaliny na daném povrchu a tomu odpovídající hydrofobicity (ostrý úhel)/hydrofilicity (tupý úhel). **Hydrofobicita** ortopedických materiálů klesá od titanové slitiny přes keramiky, kobaltové slitiny až k PMMA (79). Ve fyziologickém prostředí mají elektrostatické síly kvůli vysokým iontovým potenciálům tělních tekutin jen malou účinnost. Snahou je tedy vytvořit materiály, které mají povrch s negativním nábojem, aby odpuzovaly mikroorganismy, jejichž povrch je vždy negativně nabitý.

Jak už bylo výše uvedeno, na adhezi mikroorganismů má vliv **hrubost povrchu** (65). Zde je třeba zmínit povrchovou úpravu především necementovaných implantátů a tzv. shrinkage cementu, který po polymerizaci, při které došlo vlivem tlaku aplikovaného při aplikaci k otisku kostní struktury, zmenší svůj objem a svojí retrakcí se obnažuje jeho značně nerovný povrch. S tím stoupá riziko adheze při kontaktu s mikroorganismem (79).

#### **Taktika a strategie v destrukci biofilmové formace:**

Byly prováděny různé experimenty se snahou ovlivnit tvorbu a rozklad biofilmu. V živých organismech je jich většina ve stadiu pokusů. Možností je inhibice signálních molekul, využití slabého elektrického proudu, ultrazvuku a degradace extracelulární matrix obvykle enzymaticky, dále je v literatuře zmiňovaný efekt lactoferinu (87). Za zmínku v současné době stojí především použití **kombinace antibiotik** k rozrušení biofilmu, jedná se o rifampicin v kombinaci s cefalosporiny, vankomycinem a tetracyklinem (75).

Mitsuya (86) referuje o prostupu leukocytů biofilmem a o inhibičním vlivu na tvorbu pseudomonádového biofilmu po aplikaci malých dávek erytromycinu, Yamasaki (85) podává zprávu o průniku leukocytů do biofilmu formovaného SA po podání kombinaci makrolidů a beta laktomových ATB. Důvodem vzniku tohoto léčebného efektu může být **imunomodulační účinek makrolidových antibiotik** (84). Význam lipofilního **rifampicinu** a jeho schopnost působit v kyselém prostředí a pronikat biofilmem je všeobecně znám (247).

Těchto faktů je možné využít v klinické praxi, protože většina z těchto ATB je v současné době dostupná.

Další z teoretických léčebných možností je změnit povrch materiálu a tím zabránit tvorbě biofilmu. Příkladem mohou být kompozitní materiály, do jejichž struktury lze zakomponovat různé antimikrobiální substance či povrchy využívající např. **inhibitory quorum sensing**. Tyto ATB či jiné antimikrobiální či protibiofilmové látky by byly uvolňovány pulsy ultrazvuku či elektrického pole. Ultrazvuk a elektrické pole také zvyšuje účinnost ATB v boji proti biofilmu (253). Ehrlich popisuje koncepci inženýrského přístupu k řešení problematiky biofilmu zavedením „inteligentních implantátů“, které pomocí mikroelektronických systémů implantovaných do kloubních náhrad budou schopny pomocí senzorů detekujících RAP (ribonucleic acid (RNA) III-activating protein) detekovat bakteriální infekci a začít léčbu za využití telemetrie po konzultaci s lékařem např. přes Bluetooth spojení. Tento biosenzor umožní detekovat bakteriální signály. Rezervoáry antibakteriálních a protibiofilmových látek budou součástí implantátu z něhož se ve správném sledu uvolní a infekci eliminují(88).

Jako nejlepší strategie v boji proti infekci ortopedických implantátů se ukazuje **prevence** jejich výskytu. K realizaci potřebné včasné strategie je potřeba koordinace technické, chirurgické, farmakologické a mikrobiologické strategie, což je možné jen při multidisciplinární spolupráci(79).

## **5. Bakteriémie a její prevence :**

Bakteriémie je riziková pro vznik hematogenní infekce. Výskyt hematogenní infekce z celkového množství hluboké infekce TEP je 34% dle Trampuze (188).



Rizika vzniku bakteriémie v jednotlivých medicínských oborech jsou probrána v následujících odstavcích.

### **5.1. Ve stomatologii :**

Z oznámení ADA (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION) and AAOS (AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS) z roku 2003 (159) vyplývá : „Bakteriemie může způsobit hematogenní kolonizaci endoprotézy kloubů jak v časné fázi, tak i po mnoha letech po implantaci (143). Zdá se, že nejkritičtější periodou jsou první 2 roky po implantaci (144). Navíc se bakteriémie mohou objevit během každého dne (145,146,147) a při dentálních a jiných medicínských zákrocích (147). Je pravděpodobné, že mnohem více bakteriemií se spontánně objeví během běžných denních činností než během dentální léčby (147). V současné době neexistuje žádný vědecký důkaz, že antibiotická profylaxe, která má chránit pacienty s endoprotézou, by se měla podávat před stomatologickými zákroky (142). Poměr riziko/prospěch (148,149) a náklady/efektivita (148,150) neospravedlňují rutinní podání antibiotické profylaxe. Analogie mezi pozdní infekcí endoprotézy s infekční endokarditidou není validní, neboť anatomie, krevní zásobením, mikroorganismy a mechanismus infekce jsou zcela jiné (142). Antibiotická profylaxe není indikována u stomatologických pacientů s dráty, šrouby a dlahami, ani rutinně u většiny pacientů s totální endoprotézou. Neexistuje žádný vědecký důkaz, že imunokompromitovaní pacienti s endoprotézou mají vyšší riziko hematogenní infekce (150-158). ***ATB profylaxe je doporučena u imunokompromitovaných pacientů, pokud podstupují stomatologické zákroky s vyšším rizikem bakteriémie. Tato profylaxe by měla probíhat podle empirického schématu. Navíc by se měla ATB profylaxe zvážit u všech pacientů v případě rizikovějších stomatologických zákroků do 2 let po implantaci TEP (144), u pacientů, kde již někdy infekce endoprotézy proběhla a u pacientů ostatních rizikových skupin.***

#### **Rizikové skupiny pacientů:**

*Imunokompromitovaní pacienti :*

zánětlivé artropatie - revmatoidní artritida, lupus aj.

léky či radiaci vyvolaná imunosuprese

*Pacienti s komorbiditami :* předchozí infekce TEP, malnutrice, HIV, hemofilie, malignita, DM insulin dependentní aj.

#### **Rizikové stomatologické výkony :**

zubní extrakce, periodontální procedury včetně chirurgických zákroků, subgingiválních umístění antibiotických proužků či vláken, odstraňování kamene a kořenů, sondování, umístění dentálních implantátů a reimplantace vyražených zubů, endodontické výkony (kořenové kanálky), nebo chirurgické výkony pod apexem, úvodní umístění kovových ortodontických kroužků, ale ne ortodontických zámečků, intraligamentární a intraoseální aplikace lokálních anestetik, profylaktické čištění zubů nebo implantátů, kde se očekává krvácení.

#### **Empirická profylaxe:**

*Cephalexin, cephradine nebo amoxicillin 2 gramy per os 1 hodinu před výkonem.*

U pacientů, kterým *není možnost podat ATB per os* : Cefazolin 1g nebo ampicillin 2 g i.m. nebo i.v. 1 hodinu před výkonem.

*U pacientů alergických na PNC* : clindamicin 600mg per os 1 hodinu před výkonem, pokud není možné podat p.o. , pak i.v. 1 hodinu před výkonem.

## 5.2. V urologii :

Pro urologické výkony je vyjádření podobné tentokrát od: American Urological Association a American Academy of Orthopaedic Surgeons z roku 2002(160).

### **Rizikové skupiny jsou stejné jako u stomatologických výkonů:**

Jakákoliv manipulace s kameny (včetně extrakorporální litotrypse)

Jakékoliv výkony s transmurální incizí močových cest ( nezahrnuje běžný podvaz ani perkutánní drenážní výkony)

Jakékoliv endoskopické výkony na horních cestách močových (ureter, ledviny)

Jakékoliv výkony týkající se střev

Transrektální biopsie prostaty

Jakékoliv výkony se vstupem do močových cest (kromě běžné transuretrální katetrizace) u jedinců s vyšším rizikem bakteriální kolonizace:

Zavedené katetry nebo intermitentní katetrizace

Zavedený ureterální stent

Retence moči

Nedávná či opakovaná infekce močových cest nebo prostatitida

Stomie

### **Za empirickou ATB terapii se považuje :**

jednotlivá dávka *chinolonů* např *ciprofloxacin 500 mg; levofloxacin, 500 mg; ofloxacin, 400 mg* per os 1-2 hodiny před výkonem.

- *Ampicillin 2 gr i.v. (nebo Vancomycin 1 gr i.v. 1 až 2 hodiny před výkonem u pacientů alergických na PNC) + Gentamicin 1,5 mg/kg i.v. 30 až 60 minut předoperačně*

- U některých výkonů mohou být *aplikována ATB dle specifických předpokládaných agens.*

## 5.3. V gynekologii a porodnictví :

**Gynekologické a porodnické rizikové výkony jsou** : hysterektomie (abdominální, vaginální, laparoskopická), onkologické výkony kontaminované bakteriální flórou, rekonstrukční operace, operace defektů pánevního dna spojené s močovou inkontinencí, při užití xenotransplantátů a císařský řez.

## 5.4. Ve všeobecné chirurgii :

**Rizikové výkony všeobecné chirurgie jsou** : pokročilé formy akutní apendicitis, periproktálního abscesu, invazivní endoskopické výkony na tlustém střevě, flegmóny a abscesy měkkých tkání, chirurgické ošetření bércových vředů, dekubitů a končetinových amputací. Dále všechny ostatní výkony, u nichž je ATB profylaxe standardně užívána.

Jahoda (20) referuje soubor 229 nemocných, kdy retrospektivně zhodnotil anamnestické údaje o výkonech potencionálně rizikových stran vzniku

bakteremie, zjistil, že uroinfekt či urologický výkon se vyskytl u 16,2%, chirurgický výkon u 2,6%, stomatologický výkon u 4,8% (zde též byl prokázán vyšší výskyt streptokokových infekcí), zánět horních cest dýchacích u 13,1%, nicméně nejčastěji se vyskytly pooperační komplikace (porucha hojení rány, prolongovaná sekrece, zarudnutí, teploty) a to v 35,8%.

Doporučuje, co nejjednodušší, nejbezpečnější a nejekonomičtější postup při zachování dobré účinnosti. *Prevence hematogenní infekce by se měla použít u rizikových pacientů (výše uvedených) a u všech pacientů do 2 let od implantace endoprotézy.* Jako ATB doporučuje použít *perorálně amoxicillin 2g (nebo cefalexin) 1 hodinu před výkonem*, v případě alergie na PNC *clindamicin 600mg per os*, v případě potřeby užít i.v. aplikaci, pak tedy *ampicillin 2g i.v. 30 minut před výkonem*, při alergii na PNC- *clindamicin 600mg i.v. 30 minut před výkonem*, dále varuje před užitím chinolonů, kvůli rychlému vzniku rezistence zvláště u jednorázových podání, které tedy spíše nedoporučuje a diskutuje význam potencionální profylaxe u ORL infekcí.

## 6. Vliv antibiotické profylaxe:

Burke v roce 1961 ve studii na morčatech (182) prokázal, že antibiotická profylaxe snižuje výskyt infekčních komplikací, vyslovil hypotézu o rozhodujícím okamžiku podání antibiotika a doporučil podání ATB před provedením incize, toto potvrdila studie Pavla z roku 1977 s použitím cefaloridinu, kdy došlo ke snížení výskytu infekce z 5% na 2,8% (184,185). Hill porovnával 5 denní ATB profylaxi cefazolinem v.s. placebo a udává pokles infekce z 3,3% na 0,9% u alopplastik kyčelního kloubu (179). První dávka by měla být podána v intervalu 60-30minut před incizí a aspoň 10-30 minut před napuštěním turniketu (182,187,188). Maximální koncentrace ATB v tkáni je dosaženo 20-30 minut po jejich i.v. podání. Pro dlouhé výkony, kde krevní ztráta překračuje 2litry nebo doba výkonu překračuje poločas ATB 1 až 2x je vhodné dávku zopakovat během operace. U revizních operací se někdy podání antibiotika odkládá až po odebrání vzorků na kultivaci, je to indikováno především pokud máme podezření na hlubokou infekci a není identifikován původce, jedná se však o zvýšení rizika infekce u těchto operací (182).

V současné době jsou jako antibiotická profylaxe u primoimplantací doporučovány **cefalosporiny 1. a 2. generace** (181) v i.v. podání pro jejich dobrý účinek na stafylokoky a streptokoky. V délce podání antibiotik nepanuje jednotnost dle různých autorů (180). Doporučení se obvykle pohybují od jedné dávky podané před operačním výkonem až po opakovanou aplikaci po dobu 48 hodin. **Bylo prokázáno, že efekt 1 denního dávkování je stejný jako při 7 denním dávkování** (189), a že prolongace této léčby nemá žádný terapeutický význam, naopak roste riziko vzniku rezistence mikrorganismů (186). Dostačující je tedy **profylaxe 24 hodinová nebo kratší** (187,188). Při alergii na cefalosporiny (ve 20% zkřížená s alergií na penicilin) se doporučuje podání **linkomycinu nebo clindamycinu**. U osob rizikových stran MRSA a MRSE se doporučuje profylaktické **podání glykopeptidů** (181), pozor však u aplikace vankomycinu, který se podává 2 hodiny před výkonem v 1 hodinu trvající infúzi (186).

## 7. Využití místní antibakteriální irigační látky - antiseptise :

Asi nejdůležitějším efektem *klasických „výplachů“ rány* je odstranění koagula, detritu a přítomných bakterií. Při použití standardního fyziologického roztoku dochází k 12-56% snížení počtu bakterií v ráně (190). Efektem ATB je především zabránění kontaminace (182). Je tedy třeba vyplachovat často, lepších výsledků je dosahováno použitím *pulzní laváže* (191) za předpokladu, že se kapky neodrážejí od nesterilního okolí a nepadají zpět do rány. Je zde možnost *využití dalších prostředků* – např. střídavá irigace kastilským mýdlem a benzalkohol chloridovým roztokem byla účinnější na odstranění zlatého stafylokoka než běžný fyziologický roztok (192,193).

## 8. Cement s ATB

Smíšením cementu a antibiotika (gentamicin) vzniká lokální ATB systém s výbornými dobrými elučními vlastnostmi. Jako první ATB do cementu přidal Buchholz koncem 60. let a následně začala tato ATB prodávat firma E MERCK. Dle Švédského a Norského registru kloubních náhrad vychází samotná aplikace ATB do cementu bez celkové profylaxe ATB jako méně efektivní než monopofylaxe celkovým ATB. ***Nicméně jejich kombinace je efektivnější terapeuticky i ekonomicky.*** Některé práce ukazují snížení infekčních komplikací až na 0,2-0,4%. Úspěch je přisuzován synergistickému efektu těchto 2 metod (194). Antibiotika také snižují riziko revizí pro tzv. „aseptické uvolnění“. Tento jev se vysvětluje nedetekovanou mitigovanou infekcí (195). Zpočátku byly všechny kmeny zlatého stafylokoka citlivé na gentamicin. Po 10 letech užívání gentamicinu se objevily nové kmeny rezistentní na toto ATB. Jako jednou z příčin se udává rutinní aplikace ATB do cementu (80,197,198,199).

Naproti tomu se většina autorů shoduje v nutnosti ***užití antibiotika či antibiotik v cementu při revizních operacích jako vhodného doplňku celkově podaného antibiotika.*** V případě jednoznačně prokázaného patogena při revizním výkonu je vhodné podat antibiotikum dle citlivosti – zde se však již nejedná o profylaktické, ale spíše léčebné podání.

## 9. Imunomodulace :

Ve fázi klinických studií jsou ***vakcíny proti SA.*** Nebyla zatím prokázána jejich účinnost při snižování výskytu infekce TEP, nicméně je prokázána indukce protistafylokokových protilátek a snížení rizika stafylokokové sepse po jejich podání(187, 210). Tato vakcína využívá existence kapsulárních polysacharidů typu 5 nebo 8 u většiny SA (84-100%)(211). Tato a podobné vakcíny by v budoucnosti mohly být doplňkem prevence vzniku infekce TEP. Jsou tvořeny již nové varianty těchto vakcín obsahující Panton-Valentine Leukocidin (PVL) a alpha toxin. StaphVAX®-Trivalent bude obsahovat 3 polysacharidové antigeny : Typy 336, 5 a 8 a bude určen pro pacienty s bakteriemií . StaphVAX® Pentavalent bude obsahovat 3 polysacharidové antigeny a 2 toxiny (PVL a alfa toxin) a bude určen pro pacienty s infekcemi měkkých tkání a kůže. V přípravě jsou též vakcíny EnteroVAX™ (*Enterococcus faecalis* Conjugate Vaccine) a proti EpiVAX proti *Staphylococcus epidermidis*. (212). Plánují se též kombinované

vakcíny StaphVAX+(StraphVAX+EpiVAX) a CombiVAX (SpaphVAX+EpiVAX+EnteroVAX).

## 10. Cytokiny, interleukiny a jejich vliv při uvolňování a infekci TEP :

*Cytokiny - Definice ([www.biology-online.org](http://www.biology-online.org)) : jedná se o proteiny (nikoliv však protilátky) secernované leukocyty a některými jinými buňkami, které působí jako intercelulární mediátory. Jsou odlišné od klasických hormonů tím, že jsou produkovány různými tkáněmi a buněčnými typy spíše než specializovanými žlázami. Jejich působení je lokální parakrinní či autokrinní spíše než endokrinní. Etymologie : řec. cyto- buňka, řec. kineo pohybovat*

*Interleukiny – Definice ([www.biology-online.org](http://www.biology-online.org)) různé přirozeně se vyskytující polypeptidy, které patří do skupiny cytokinů a ovlivňují funkci specifických buněčných typů a jsou uvolňovány v malých množstvích. Jsou to secernované regulační proteiny produkované lymfocyty, monocyty a různými typy buněk a jsou uvolňovány buňkami jako reakce na antigenní a neantigenní stimuly.*

Cytokiny hrají důležitou úlohu v patologii kloubu, jejich produkce je úzce spojena s funkční alterací kloubní výstelky (synovialis), chrupavky a subchondrální kosti. Jejich produkce je buď spontánní nebo po stimulaci buněk tkání kloubu. Podílí se na vzniku degenerativních změn. Primárním zdrojem cytokinů v kloubu je synoviální membrána, ze které se dále šíří kloubní dutinou ke chrupavce. Zde jsou dále aktivovány chondrocyty, které produkují další katabolické působky (proteázy aj. prozánětlivé cytokiny), tato kaskáda má svůj význam v rozvoji artrózy (hlavními cytokiny charakteristickými v rozvoji artrózy jsou: IL-1alfa, beta, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-13, IL-17, LIF, TNF-alfa, IL-1Ra). Účinky těchto cytokinů jsou buď pro- nebo protizánětlivé (223).

Při probíhajícím intenzivním výzkumu byl nalezen význam genového polymorfismu cytokinů (224,229), ve vztahu k průběhu některých chorob, např. u některých variant cytokinů IL-6 a IL-10 byla zjištěna výraznější kostní ztráta a horší průběh reakce graft vs. host u transplantace kosti.

Biologickou podstatou osteolýzy, tj. úbytku kostní tkáně, která je akcelerovaná u septického uvolnění endoprotézy (především u akutní formy) je produkce významných množství kost resorbujících faktorů včetně IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa, PGE2 a kolagenáz především imunokompetentními buňkami (11,12), ale i osteoblasty a dalšími buňkami. Ty stimulují osteoklasty, které se podílí na resorpci kostní tkáně, dále inhibují funkci osteoblastů (246) v novotvorbě kostní tkáně (235).

V odborné literatuře lze nalézt studie týkající se zvýšených hladin cytokinů v artrotických (238) a artritických výpotcích (246), kolemkloubních tkáních (především IL-8) (237), dále průkaz korelace stupně synoviality s hladinou IL-6 (236) a v některých případech i sérových hladin IL-10 (237) obvykle v porovnání s hladinami působku u zdravých jedinců. U pacientů s aseptickým uvolněním TEP v důsledku otěrové nemoci byla prokázána větší zánětlivá odpověď monocytů odebraných z periferní krve na stimulaci částicemi polyetyleny

(zvýšením hladiny cytokinů IL-1,6 a TNF alfa) při porovnání s pacienty s artrózou a se zdravými jedinci.

Byla též nalezena korelace mezi hladinou IL-6 v krvi s rozsahem radiolucenčních zón v periprotetické kostní tkáni (242). Vzhledem k tomu, že podstatnou roli v osteolýze hraje právě zánětlivá reakce, jejíž mediátory jsou cytokiny (225,226,227,228,229), předpokládáme tedy, že pokud u septického uvolnění probíhá osteolýza rychleji než u uvolnění aseptického (230,231,232), pak by měly být hodnoty v kloubním tekutině cytokinů vyšší právě u septického uvolnění (viz. II.část práce).

## Klasifikace infektů totálních náhrad kloubů :

Možností klasifikací infektů aloplastik kloubů je mnoho. Každá klasifikace má mít pro klinickou praxi význam, nesmí být složitá (jinak si své příznivce bude obtížně hledat) a musí poskytovat pokud možno co nejpřesnější guidelines jak postupovat v léčbě.

### 1. Dělení dle patogeneze:

Infekce ***per kontinuitatem*** – nejčastěji při nedodržení asepse a antisepse při operačním výkonu

Infekce ***hematogenní a lymfogenní*** - krevní cestou, v současnosti se jedná o cca 1/3 hlubokých infekcí, zejména při rizikových výkonech nepokrytých ATB. Její výskyt stoupá s dobou sledování pacientů (89). Lymfogenní zanesení infekce má význam především u erysipelu.

### 2. Dle lokalizace:

**Povrchní infekt**

**Hluboký infekt** –zasahující pod fascii

### 3. Klasifikace dle intervalu vzniku (vztaženo k operačnímu výkonu a průběhu)- přehled:

**Fitzgerald 1979**

Časný pooperační (1-2 měsíce)

Střednědobý (2-24 měsíce)

Pozdní (>24 měsíce)

**Gristina, Kolkin 1983**

Akutní (1-3 měsíce)

Subakutní (4-12 měsíců)

Pozdní (>12 měsíců)

**Insall, Thompson 1986**

Ranný (1-3 měsíce)  
Pozdní (>3 měsíce)

**Härle 1989**

Časný (<6 týdnů)  
Pozdní (>6 týdnů)

**Drobný, Munzinger 1991**

Časný-akutní (1-3 měsíce)  
Časný mitigovaný (1-12 měsíců s průkazem patogena)  
Časný skrytý (okultní) (1-12 měsíců bez průkazu patogena)  
Pozdní akutní (po 3 měsících s průkazem patogena)  
Pozdní mitigovaný (po 12 měsících s pozitivním nálezem patogena)  
Pozdní skrytý (okultní) (12 měsíců bez průkazu patogena)

**Estrada et al. 1993**

Časný infekt (<1 měsíc po operaci)  
Pozdní infekt (>1 měsíc po operaci)  
Hematogenní infekce (akutní v kterékoliv době od implantace)

Nejčastěji je používána **Coventryho** klasifikace z roku 1975

1. Peroperační kontaminace operační rány
  - a. Časný infekt (<3 týdny ?)
  - b. Mitigovaný infekt
2. Kontaminace hematogenní cestou
  - a. Akutní začátek příznaků
  - b. Neakutní začátek příznaků

**Tsukuyama 1996** (91) :vychází z Coventryho klasifikace, po doplnění 4. typu Estradou 1994

- I. Akutní pooperační infekce (akutní infekce vzniklá <1 měsíc po operaci)
- II. Pozdní chronická infekce (chronicky probíhající infekce objevující se >1 měsíc po operaci)
- III. Akutní hematogenní infekce (akutní nástup příznaků u předtím dobře fungujícího kloubu)
- IV. Pozitivní intraoperační mikrobiologické kultury (90,91)

Ad I) **Akutní pooperační infekt:**

- a) povrchní - suprafasciální
- b) hluboký - subfasciální

**Etiologie:** Může být způsoben kontaminací rány (prevence :asepse, antisepse), kolonizací rány, infikovaným hematodem, hluboký může vzniknout z povrchního nevhodnou nebo pozděnou léčbou.

Klinický obraz : (charakteristické nepravé Celsovy známky zánětu) tumor, rubor, dolor, calor, functio laesa, typická serózní či serosanquinolentní sekrece.

Laboratorně : elevace standardních zánětlivých markerů přetrvává ještě od operačního výkonu, je třeba sledovat spíše jejich dynamiku (rutinně tedy CRP, FW elevované i 6 měsíců po běžném výkonu).

Léčba dle AAOS 2003: pokus o co nejčasnější débridement a zachování endoprotézy, u povrchního jen revize do nezbytné hloubky (tj. nad fascii)

#### Ad II) **Pozdní chronický infekt** :

Etiologie: Patogen zanesený peroperačně, nízká virulence či dobrý imunitní systém makroorganismu. "

Začátek je obvykle „opožděn“ – nejčastěji 1-24 měsíců po operaci.

Klinický obraz: minimální, především subjektivně: stesky pacienta při dobrém stavu rány, bez známek akutního zánětu. Bolesti zejména noční. Mohou být noční poty, subfebrilie, artrofibrosa.

Laboratorně : minimální či žádná elevace zánětlivých markerů (CRP,FW, nebo jednoho z nich)

RTG: postupně se objevující progredující radiolucenční zóny kolem komponenty endoprotézy = uvolňování. Měkký lem. Uvolňování je rychlejší než u běžného aseptického uvolnění.

Léčba dle AAOS 2003: Odstranění komponent endoprotézy, débridement

#### Ad III) **Akutní hematogenní infekce** :

Většinou probíhá akutně, méně častěji subakutně až chronicky. Pak může být obtížně odlišitelný od pozdního chronického infektu.

Charakteristické je zhoršení funkce před tím dobře fungujícího kloubu bez známek uvolnění na RTG.

Etiologie: fokusy v těle (skryté), rizikový výkon bez provedené ATB clony, proběhlý infekt

Klinicky: akutní průběh - rychlé zhoršení funkce kloubu, známky zánětu, febrilie, bolesti kloubu

U subakutně či chronicky probíhajícího infektu je nález podobný jako u II)

Léčba: podle odstupu od začátku symptomů a celkového nálezu. V případě časného záchytu pokus o debridement s ponecháním komponent endoprotézy či při pozdějším záchytu debridement s odstraněním endoprotézy.

#### AdIV) **Pozitivní intraoperační kultury** :

Etiologie : Tato skupina „infektů“ endoprotézy byla přidána Estradou a referována Tsukayamou. V jejich skupině pacientů byly považovány 2 a více pozitivní peroperační kultury za infekt z celkového počtu 5. Nicméně před a pooperační laboratorní testy nebyly prováděny nebo byly negativní. To vede k otázce zda v této skupině nejsou zahrnuty falešně pozitivní nálezy.

Nicméně je tato skupina užitečná k interpretaci intraoperativně odebraných mikrobiologických vzorků.

Klinický nález : 0

Léčba : doporučuje se adekvátní ATB léčba dle citlivosti.



## Diagnostika infekce :

**Neexistuje žádný 100% specifický i sensitivní test**, proto k potvrzení či vyloučení diagnózy infekce je nutné klinické zhodnocení a interpretace výsledků několika vyšetření (AAOS 2003 Spangehl). Následky špatně stanovené diagnózy jsou zřejmé. Reimplantace endoprotézy do terénu infikovaného lůžka povede s velkou pravděpodobností k perzistentní infekci (96).

### 1. Anamnéza a klinický obraz:

Je třeba odebrat komplexní anamnézu a provést komplexní vyšetření. To nás může vést k významnému podezření na infekci. Nicméně tato samotná vyšetření, bez dalšího vyšetřování, nemají žádnou průkaznost !

Akutní pooperační infekce a hematogenní infekt jsou obvykle klinicky zjevné. Nejobtížnější diagnóza je diagnóza pozdního chronického infektu, zde je třeba provést a zhodnotit největší počet doplňkových vyšetření.

Diferenciální diagnostika bolestivé náhrady kloubu :

U bolestivé TEP je vhodné respektovat „zlatá pravidla“ dle Fehringa:

*Pravidlo č. 1: Bolestivá TEP je infikovaná, pokud není prokázáno, že není.*

*Pravidlo č. 2 : Pacient s bolestivou TEP má radikulopatii pokud není prokázáno, že je tomu jinak.*

V anamnéze je třeba zjistit:

Zda se nevyskytly poruchy hojení rány v pooperačním období.

Zda nebyla prolongovaně v pooperačním období podávána ATB

Zda nebyla prolongovaná sekrece z rány.

Zda nedošlo k rizikovým výkonům (v oblasti gastrointestinálního traktu, urogenitálního traktu, gynekologické, kožní, infekty horních cest dýchacích, stomatologické)

Současné klinické obtíže:

- teploty
- zimnice
- noční poty
- noční bolesti

Klidová bolest : může odlišit infekci od radikulopatie

Chybějící nebolestivý interval : pokud jsou implantáty dobře fixovány, má pacient buď infekci endoprotézy nebo radikulopatii.

### 2. Klinické vyšetření :

Zahrnuje samozřejmě rozsah a bolestivost pohybu v daném kloubu.

Pokus o potvrzení či vyloučení radikulopatie :

(orientačně umožní zjištění kožní citlivosti, Lasègue , obrácený Lasègue, MRI lumbosakrální páteře, eventuálně provést diagnostický blok nervového kořene či EMG vyšetření).

### 3. Laboratorní vyšetření:

#### 3.1. Bílý krevní obraz -WBC (normální hodnoty 4-10x10<sup>9</sup>/l) :

Obvykle se u chronického infektu neobjeví žádné zásadní změny. V rozhodování o chronické infekci nemá tedy žádný význam.

Ve studii hodnotící 52 infikovaných implantátů se vyskytla leukocytóza pouze u 15% z nich (96). U většiny pacientů s infikovanou endoprotézou jsou hodnoty WBC normální (97). Pokud je WBC zvýšené, je obvykle infekce klinicky zjevná (jedná se o akutní pooperační či akutní hematogenní infekt).

#### 3.2. FW (sedimentace erytrocytů) (norma do 30mm/h ) a CRP (C-reaktivní protein) (norma <10mg/l) :

Pokud jsou tato vyšetření použita v kombinaci, jedná se o *nejspolehlivější screeningové vyšetření*. Pacienti s chronickou infekcí mají zvýšeno buď CRP nebo FW.

Je třeba si uvědomit dynamiku CRP po operačním výkonu. CRP dosahuje maximálních hodnot 48 hodin po operačním výkonu a klesá za normálních okolností k normě během 2-3 týdnů. FW bývá zvýšena několik měsíců. Proto je CRP nejcitlivější nepooperační marker infekce (98,99). Senzitivita CRP nebo FW je snížena u nízké virulentních mikroorganismů (96,100).

Izolované hodnoty CRP nebo FW nejsou vhodným screeningovým testem, nicméně hodnocení CRP a FW současně je nejužitečnějším screeningovým vyšetřením.

Hodnoty CRP nad 10mg/l a FW vyšší než 30-35mm/h by nás měly vést k dalšímu vyšetřování. Tabulka I.1 : ukazuje senzitivitu a specificitu daného vyšetření dle jednotlivých autorů.

Tabulka I.1- senzitivita a specificita FW a CRP (převzato dle Spangehl 2003 AAOS):

Počet pacientů	Počet infekcí	Hodnoty určené pro infekci	Senzitivita	Specificita	Autor
FW		FW (mm/h)			
32	10	>50	0,78	0,79	Feldman
69	14	>30	0,84	0,79	Roberts
56	23	>30	0,61	1,00	Sanzen <sup>100</sup>
171	34	>30	0,82	0,85	Spangehl <sup>97</sup>
79	51	>35	0,82	0,96	Thoren
CRP		CRP(mg/l)			
56	23	>10	0,91	0,88	Sanzen <sup>100</sup>
142	26	>10	0,96	0,92	Spangehl <sup>97</sup>

Za „slabou stránku“ těchto vyšetření lze považovat fakt, že infekce totálních endoprotéz se vyskytuje především u starších polymorbidní pacientů. Zvýšení těchto testů je možno též přičíst některé z mnoha dalších komorbidit (nejčastěji pravděpodobně infekci močových cest, či u revmatiků na vrub jejich revmatického onemocnění).

### 3.3. Procalcitonin, IL-6, TNF-alfa :

Bottner (101,102) v prospektivní studii referuje soubor 78 pacientů podstupující revizní operaci kyčelního nebo kolenního kloubu s těmito výsledky : U 21 pacientů se potvrdila infekce a 57 neinfekční uvolnění. Hodnoceny byly předoperační hodnoty: WBC, FW, CRP, IL-6, Procalcitonin, TNF-alpha. Diagnostické „cut-off“ hodnoty byly určeny z analýzy křivky. CRP (> 3,2 mg/dl) a IL-6 (> 12 pg/ml) měly nejvyšší sensitivitu (0,95). IL-6 je méně specifický než CRP (0,87 oproti 0,96). **Kombinace CRP a IL-6** identifikovala všechny pacienty s hlubokou infekcí implantátu. Procalcitonin (> 0,3 ng/ml) a TNF-alpha (> 40 ng/ml) jsou velmi specifické (0,98 vs 0,94), ale málo sensitivní (0,33 vs 0,43). Kombinace CRP a IL-6 je vynikající screeningovou metodou diagnostiku hluboké infekce implantátu. **Vysoce specifický marker- procalcitonin a předoperační aspirace kloubu** mohou být užitečné u pacientů s pozitivními hodnotami CRP a/nebo IL-6.

### 4. Běžné RTG snímky:

Mají jen omezený význam při diagnostice infekce. Možný nálezn je uvolnění TEP a osteolýza. Jsou typické jak pro aseptické tak pro septické uvolnění. Významné pro infekci je však především **časné uvolňování a rapidně progredující radiolucence a endostální obloukovité-lakunární vykrojení** (viz. obr.l.1). (103,104)

Dle Fitzgeralda je pro infekci typická **periostální novotvorba kosti** (128).

Obrázek I. 1 : Mitigovaný infekční TEP – *Staphylococcus epidermidis* rezistentní na linkomycin : patrná je lakunární resorbce kosti a paraartikulární osifikace Brooker I.



## 5. Využití radionuklidů :

Nevýhodou je především vysoká cena a nízká spolehlivost (Spanghel AAOS 2003).

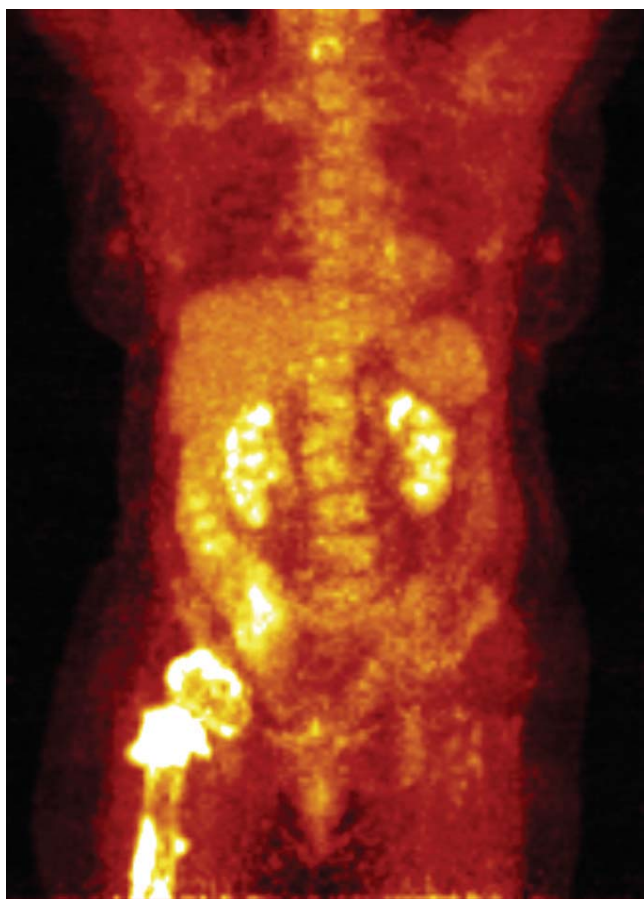
**Tc 99 scan** – je dobrá senzitivní, ale nespecifická screeningová metoda

**Indium 111 značené leukocyty** – mnoho autorů referuje kontroverzní výsledek. Simonsen referuje 81% senzitivitu a 94% specifickost

Kombinace Tc99 scanu a In 111 scanu - Palestro (129) udává 100% senzitivitu, 97% specificku, Teller (CORR, 373, 2000) zase jen 64% senzitivitu a vyšetření nedoporučuje.

**18F-FDG PET scan** – Mumme (105, 108) rozdělil dle výsledků scanu pacienty do 5 skupin dle intenzity glukózového metabolismu v periprotetických tkáních a dosáhl dobrých výsledků v rozlišení mezi septickým a aseptickým uvolněním, v další své (107) práci udává senzitivitu 91% a specificku 92% (přesnost 91%), a u 3 fázové scintigrafie senzitivitu a specificku 78%/70% (přesnost 74%), dle Delanka (106) se jedná o vyšetření s vysokou senzitivitou a nízkou specifickou, které není schopné odlišit septické a aseptické uvolnění, nicméně negativní výsledek může jednoznačně vyloučit infekci.

Obrázek I.2 : PET scan : Uvolnění TEP coxae l.dx. septické - mitigovaný infekce : Staphylococcus epidermidis, Proprionibacterius sp., Micrococcus sp.



## 6. Punkce kloubu:

Předoperační punkce kloubu je jednou z nejužitečnějších předoperačních vyšetření k diagnostice infekce. Rutinní využití u všech revizních operací je diskutabilní (nezbytné dle Phillipse (114), nedoporučováno jako nespolehlivé Wroblewskim 1986). Poměrně snadno je dostupné u kolenního kloubu, punkce kyčelního kloubu je poněkud obtížnější. Někdy je nutno ji provést pod sono, skiaskopickou nebo CT kontrolou.

Jednoznačnou indikací k provedení punkce by měly být zvýšená hodnota FW nebo CRP (k vyloučení falešné elevace při jiném zánětlivém onemocnění), nebo potvrzení podezření z infekce z jiných důvodů (RTG nález atd.).

Výhodou je možnost detekce patogena a zjištění jeho citlivosti na ATB již před operačním zákrokem. To umožní včasnou a správně cílenou ATB léčbu. Nevýhodou je riziko zanesení infekce do zatím zdravého či asepticky uvolněného kloubu.

Nasazení antibiotika již před punkcí tento výsledek značně devaluje a je třeba před ním varovat. Pokud už bylo provedeno je vhodné provést **„antibiotické okno“ aspoň na 2-3 týdny.**

V literatuře je značná variabilita v senzitivitě a specificitě . Senzitivita je udávána od 0,5 do 0,93, zatímco specificita od 0,82 do 0,97 (viz Tabulka 1.2.)

*Tabulka 1.2 : Punkce kloubu dle jednotlivých autorů – senzitivita a specificita (převzato dle AAOS 2003)*

Počet pacientů	Počet infikovaných	Senzitivita	Specificita	Autor
260	6	0,5	0,88	Barrack <sup>103</sup>
166	6	0,5	0,88	Fehring <sup>110</sup>
45	14	0,57	0,97	Kraemer <sup>111</sup>
156	25	0,92	0,97	Lachiewicz <sup>112</sup>
71	16	0,69	0,91	Mulcahy <sup>113</sup>
141	33	0,91	0,82	Philips <sup>114</sup>
78	15	0,87	0,95	Roberts <sup>115</sup>
180	21	0,86	0,94	Spangehl <sup>97</sup>
147	14	0,93	0,92	Tiggs <sup>116</sup>

### **Technika provedení aspirace:**

1. Ujistí se, že pacient není antibioticky léčen aspoň 2 týdny
2. Je nutná STRIKTNÍ aseptická technika (snižuje falešně pozitivní výsledky a snižuje riziko zanesení infekce)
3. Místní anestezii použít pouze na kůži (lokální anestetika mohou být bakteriostatická – např xylocain).
4. U kyčelních kloubů je dobré ověřit pozici jehly malým množstvím kontrastní látky.
5. Vzorek je vhodné rozdělit do 2 až 3 zkumavek.
6. Pokud je vzorku nedostatečné množství, proved' výplach kloubu malým množstvím nebakteriostatického fyziologického roztoku a pak aspiruj.
7. Nezbytný je RYCHLÝ transport do mikrobiologické laboratoře.
8. Vzorek je též vhodné poslat na cytologické vyšetření.
9. Pokud je nález stejného patogena ve všech vzorcích a současně je přítomna klinická manifestace– jedná se o pozitivní výsledek.
10. Pokud je nález pozitivní jen v 1 vzorku či pokud se jedná o neočekávaný pozitivní výsledek, zopakuj vyšetření.
11. Pokud je některá z dalších punkcí pozitivní, jedná se o stejný mikroorganismus se stejným ATB profilem, je vyšetření pozitivní.

Punkci jednoznačně doporučují Trampuz a Zimmerli (14) s vyšetřením synoviální tekutiny **cytologicky a mikrobiologicky**. Hodnotí hodnoty leukocytů ve vzorcích a jejich diferenciální rozpočet. Hodnoty jejichž počty jsou signifikantní pro infekci udávají dle McCartyho (119) výrazně nižší než u septické artritidy bez přítomnosti implantátu. Dle Trampuze hodnoty **leukocytů  $>1,7 \times 10^9/l$  a diferenciální rozpočet  $>65\%$  polynukleárů (neutrofilů) v punktátu** vykazují 94 a 97% senzitivitu a 88 a 98% specificitu.(120) –viz tabulka I.3.

Tabulka I. 3 : Cytologie punktátu kloubu - rozlišení zdravý kloub, septická artritida, infekce TEP (převzato dle Trampuze)

	Kloub prostý		Kloub s endoprotézou
	Norma	Septická artritida	Infikovaný
Leukocyty $\times 10^9/l$	<0,2	>50	>1,7
Neutrofilů %	<25	>80-90	>65

Mason a Fehring (AAOS 2000) při nastavení hodnot leukocytů na  $2,5 \times 10^9/l$  a 60% se neutrofilů dosáhli hodnot senzitivity a specificity 90%.

## 7. Stěry z píštělí

Fistuly bývají sekundárně kolonizovány G- tyčkami, za relevantní výsledek lze považovat záchyt *Staphylococcus aureus* nebo *Enterococcus faecalis*. Při nálezů jiných původců nemá smysl proti nim cílit léčbu.

## 8. Barvení peroperačně odebraných vzorků dle Grama:

Vyazuje nízkou senzitivitu od 0-23%<sup>97,122</sup>, prakticky není důvodu tohoto vyšetření používat.

## 9. Intraoperativní odběr vzorků tkáně:

Jsou **zlatým standardem** pro diagnostiku infikovaných aloplastik. (123)  
Nevykazují však 100% přesnost !

Fitzgerald (125) referuje o 25% pozitivních peroperačních kultur u předtím neoperovaných kyčlí. Jiní autoři referují 2,3 až 30%. U revizních operací je to 3 až 21% (97,103,110).

Stejně jako u kloubních punkcí je třeba provést odběr technicky správně k vyloučení falešně pozitivních a negativních výsledků.

### **Postup odběru :**

Získání vzorku musí být provedeno čistým nástrojem (ne kožním skalpelem), z oblasti, která nebyla předtím pálena kauterem, předtím než bude operační pole vypláchnuto, okamžitě po artrotomii. Je vhodné odebrat nejméně 2 vzorky a odeslat okamžitě do mikrobiologické laboratoře. Za výsledek je třeba považovat až rozoočkové kultury (ne předčasně uzavřít jako negativní výsledek).

Podání antibiotické profylaxe u revizních operací se zpožděním tj. až po odebrání vzorků k vyšetření je kontroverzní. Sice zajistí vyloučení falešně negativních výsledků, ale může zvýšit riziko nově vzniklé infekce (126).

## **10. Sonifikace komponent endoprotézy :**

Sonifikace tj. využití ultrazvuku při uvolňování adherujícího biofilmu z povrchu TEP umožní detekovat mikroorganismy chráněné strukturou biofilmu vůči okolnímu prostředí. Sonifikát je následně možno kultivovat či využít metody PCR. Trampuz (139) 2007 referuje výsledky porovnávací výsledky kultivace sonifikátu a tkáňových vzorků, sensitivita 78,5% u sonifikátu a 60,8% u vzorků tkáně. Při podání antibiotik v období do 14dnů před operací byla sensitivita 45% u vzorků tkáně a 75% u sonifikátu, jedná se tedy vyšetření při němž je možné zachytit i patogena v případě podání antibiotik před operací. Kobayashi (140) testoval délku sonifikace na biofilmu vytvořeném na umělém povrchu, kdy počet zachycených kolonií mikroorganismů klasickou kultivací byla maximální po 1 minutě sonifikace a klesla po 5 minutách. To neplatilo pro PCR, z toho odvodil, že delší sonifikace může vést k lýze bakterií.

## **11. Peroperační histologickopatologické vyšetření (biopsie) a definitivní fixovaný preparát**

Toto vyšetření je prováděno zmrazovací technikou, kdy výsledek je za několik minut možno sdělit na operační sál, později je vyšetření prováděno klasickou technikou, což verifikuje výsledek.

Jedná se o užitečné vyšetření především u nejasných případů. Senzitivita vyšetření 18-100%, dle většiny studií však dosahuje 80-85% a specifická 90-95% (97,110, 113,122, 130, 131,132,133). Z dříve uváděných 2-5 polymorfonukleárů extravaskulárně uložených na zorné pole, nalezených aspoň v 10 zorných polích se nyní doporučuje uvažovat o infektu pokud počet polymorfonukleárů tj. neutrofilů dosahuje aspoň 10 na zorné pole v 5 nejcelulárnějších zorných polích (to snižuje senzitivitu na úkor specifity). Fehring (130) uvádí, celkový obraz preparátu je důležitější než skutečné počty, to znamená, že např. 10 neutrofilů na zorné pole v 1 poli nemusí znamenat nic, nicméně při nález 4-5 neutrofilů v každém zorném poli se jedná o infekci.

Ukázky výsledku viz. obrázek II.1, II.2.

## **12. Celkový dojem operátora při operačním výkonu:**

Tento dojem může být a často je zavádějící. Když vyteče z rány skutečný hnis, pak je nález zcela jasný. Synovialitis, reaktivní změny a osteolýza mohou budít dojem falešný dojem infekce.

## **13. Molekulární analýza:**

**PCR (polymerase chain reaction= polymerázová řetězová reakce)-** umožňuje produkci velkého množství kopií specifických sekvencí DNA



z malého počátečního množství. Velké množství těchto kopií je pak snadné identifikovat (127). Dle specifického primeru a namnožení lze identifikovat daný mikroorganismus. Výhodou této techniky je, že je schopná nalézt i mrtvé mikroorganismy (např. při nevhodném timingu podání antibiotik), nevýhodou je však vysoké riziko kontaminace a falešně pozitivních výsledků. Tato metoda neumožní stanovit citlivost mikroorganismů k antibiotikům.

Jako první referoval o možnostech využití této metody v diagnostice infikované aloplastiky Levine v roce 1995 (137), u nás to byl Rozkydal v roce 1999 (136). Clarke (138) referuje o špatné senzitivě a specifitě této metody na úrovni citlivosti 10 mikroorganismů na 1cm<sup>2</sup> při hodnocení výsledků primárních a revizních aloplastik.

Gallo a Sauer (134,135) referují ve svém souboru využití detekce cílové sekvence 16SrRNA typické pro mikroorganismy, kteří mohou být možnými původci infekce umělého kloubu, senzitivitu 64%, specifitu 97%, poukazuje na možné technické chyby předchozích autorů a přikládá metodě PCR při stanovení periprotetické infekce jen malý význam. Udává její uplatnění spíše při podezření na infekci TEP plynoucí z jiných vyšetření se současně negativním kultivačním nálezem.

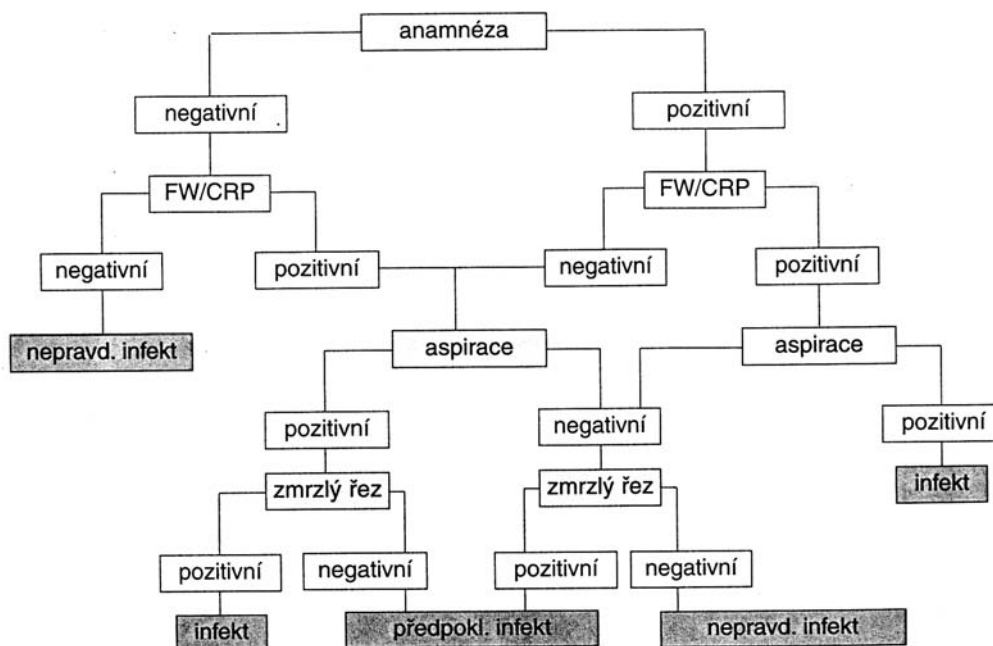
## Výsledné stanovení diagnózy :

Finální stanovení diagnózy není vždy jednoduché, je třeba systematického postupu při němž je třeba provést analýzu výsledků provedených vyšetření, zvážit vliv falešně pozitivních a negativních výsledků a v případě diagnostických rozpaků zvolit některé z alternativních metod (většinou hůře dostupných či ekonomicky náročnějších) k potvrzení či vyloučení infektu.

***Optimální je zjištění patogena ještě před vlastním revizním operačním výkonem***, což se ne vždy podaří.

Pro standardizaci stanovení diagnózy byla vypracována různá schémata jako příklad je uvedeno Spanghelovo schéma (97) – viz. obrázek I.3. Tabulka I.4 porovnává spolehlivost jednotlivých metod.

Obrázek I.3. Schéma léčby infekce TEP (Spanghelovo schéma, převzato v úpravě dle Landora (97,161) )



Tabulka I.4 Porovnání jednotlivých metod :

Metoda	Senzitivita	Specificita
dojem chirurga při operaci	0,70	0,87
CRP (>10mg/l) +FW	0,90-0,93	0,90
FW (30-50)	0,65-0,96	0,65-1,00
peroperační biopsie	0,18-1,00	0,90-0,99
Dif.KO	-	-
Mikrobiolog. vyšetření z peroperačních vzorků	0,76(stěr)-0,94(tkáň)	0,97 (stěr)-0,99 (tkáň)
Punktát z kloubu	0,5-0,92	0,88-0,97
Scinti 99Tc	0,33	0,86
Scinti 111In-WBC	0,83	0,85
Scinti 111In –polyklonální Ab	1,00	1,00
PCR	1,00	nížká
USG ( vyloučení infekce <3,2mm)	?	?

# Řešení hluboké infekce totální endoprotézy:

## V podstatě existuje několik možností :

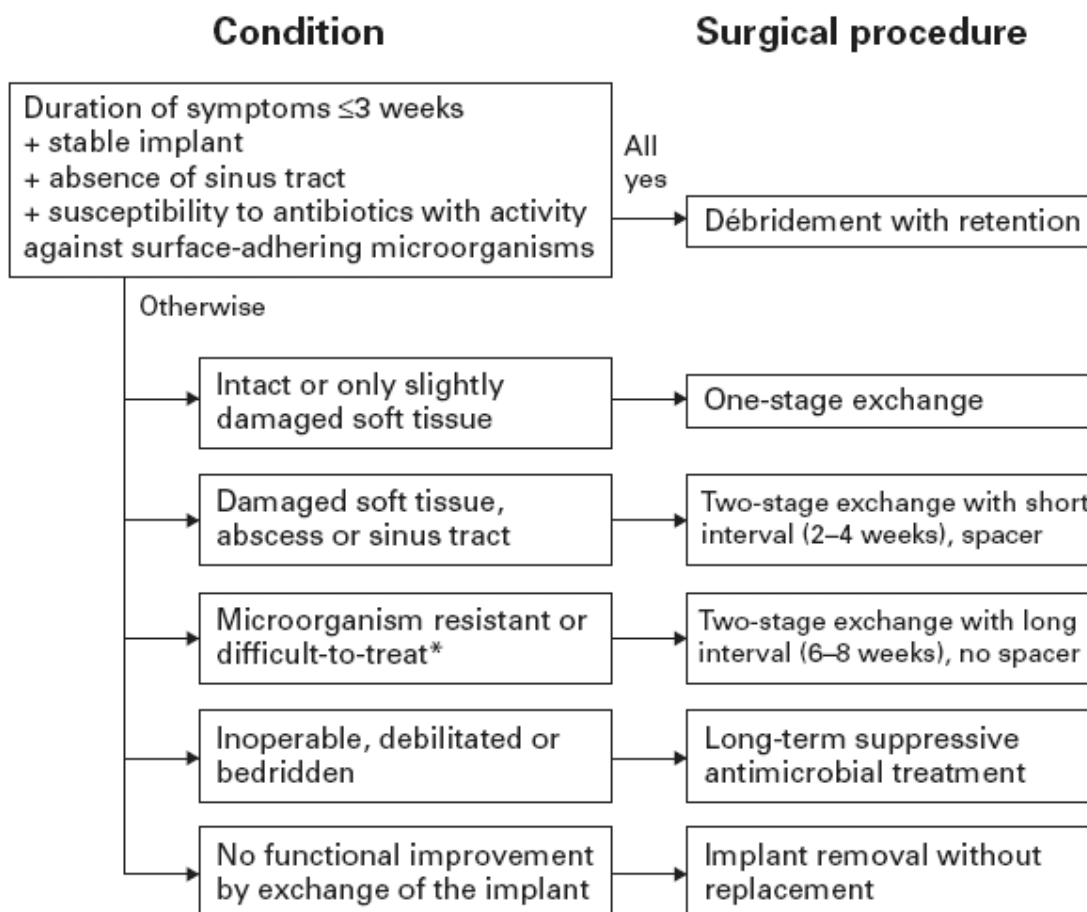
- antibiotická léčba s ponecháním endoprotézy doplněno o débridement či artroskopickou laváž a synovektomii
- dlouhodobá supresivní antibiotická léčba
- odstranění endoprotézy (déza, Girdleston, amputace)
- jednodobá reimplantace
- dvoudobá reimplantace
- trojdobá eventuálně vícedobá reimplantace

Obecná pravidla vyplývají z Coventryho klasifikace modifikované Tsukayamou (91).

Poměrně exaktní algoritmus léčby uvádí Zimmerli a Trampuz (14) (viz. obrázek I.4)

Obrázek I.4. Algoritmus chirurgické léčby u infekce endoprotézy (převzato dle Zimmerli a Trampuz):

\* Mikroorganismy obtížně léčitelné : MRSA, small-colony varianty staphylokoků, enterokoků, chinolon-rezistentní *Pseudomonas aeruginosa* a plísně. Převzato dle Trampuz a Zimmerli (14)



## 1. Antibiotická terapie:

Samotná antibiotická léčba je jen **málo efektivní**. Hlubokou infekci TEP samotným podáním antibiotik nelze definitivně vyřešit. Má opodstatnění pouze u neoperabilních nemocných jako **dlouhodobá supresivní terapie při septických stavech a exacerbacích infekce a u pacientů, kteří operační řešení odmítají**. Bývá mylně nasazována praktickými lékaři, ortopedem či jiným specialistou při bolestech kloubu s endoprotézou za současných známek zánětu. Toto nasazení zastírá klinickou symptomatologii akutního hlubokého infektu totální endoprotézy a převést infekt do chronicity, což posouvá řešení infektu na pozdější dobu se všemi jeho negativními důsledky (162,163). Nežádoucí účinky plynoucí z dlouhého podávání antibiotik jsou obecně průjmy a kandidózy. Za selhání se považuje vznik rezistentního kmene.

Dále je tato terapie doporučována u pacientů s pozitivními intraoperačními kulturami – stejného patogena ve více vzorcích (přidáno Tsukayamou a Estradou (91)), u kterých jinak infekce nebyla předpokládána. Je třeba si uvědomit, že v tomto případě se může jednat o peroperační kontaminaci. Většina autorů se kloní k 6 týdenní antibiotické léčbě dle citlivosti, s tím, že první 2 týdny je optimální i.v. aplikace, dále pak aplikace perorální, za sledování hodnot zánětlivých markerů.

### **Obecně k celkové ATB terapii :**

Vychází z obecných zásad. ***Antibiotika je třeba podávat cíleně a proto je nutné identifikovat infekční agens před jejich podáním i za cenu jejich pozdějšího nasazení !*** Pozdější identifikace je již značně náročná. Je vhodné využívat antibiotika dobře prostupující kostní tkáň (viz tabulka I.6) a biofilmem. Z tohoto důvodu je nutné **použít aspoň dvojkombinaci (247)** . Minimální doporučená inhibiční koncentrace je 1:8. Podání je vždy vhodné konzultovat s antibiotickým střediskem. Preferujeme parenterální aplikaci. Pokud nelze identifikovat původce, volíme širokospektrá ATB.

Antibiotikum volíme s přihlédnutím ke komorbiditám pacienta (alergie, renální a jaterní funkce) a vzhledem k jejich vlastnostem (např. linezolid – toxicita na zrakový nerv, nelze podat déle než 28 dní).

Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky ATB, je nutno konzultovat jejich změnu s ATB střediskem.

Tabulka I.5. ukazuje doporučená ATB dle původce Zimmerliho (109) :

Microorganism	antimicrobial agent <sup>1</sup>	dose	route
<i>Staphylococcus aureus</i> or coagulase-negative staphylococci			
Methicillin-susceptible	rifampicin plus (flu)cloxacillin <sup>2</sup>	450 mg every 12 h 2 g every 6 h	PO/IV IV
	for 2 weeks, followed by		
Methicillin-resistant	rifampicin plus vancomycin	450 mg every 12 h 1 g every 12 h	PO/IV IV
	for 2 weeks, followed by		
<i>Streptococcus</i> spp. (except <i>S. agalactiae</i> )	rifampicin plus ciprofloxacin <sup>3</sup> or levofloxacin	450 mg every 12 h 750 mg every 12 h 750 mg every 24 h to 500 mg every 12 h	PO PO PO PO
	teicoplanin <sup>4</sup> or fusidic acid or cotrimoxazole or minocycline	400 mg every 24 h 500 mg every 8 h 1 forte tablet every 8 h 100 mg every 12 h	IV/IM PO PO PO
<i>Enterococcus</i> spp. (penicillin-susceptible) and <i>S. agalactiae</i>	penicillin G <sup>2</sup> or ceftriaxone	5 million U every 6 h 2 g every 24 h	IV IV
	for 4 weeks, followed by		
Enterobacteriaceae (quinolone-susceptible)	amoxicillin	750–1000 mg every 8 h	PO
	for 2 to 4 weeks, followed by		
Nonfermenters (eg, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	penicillin G or ampicillin or amoxicillin plus aminoglycoside <sup>5</sup>	5 million U every 6 h 2 g every 4–6 h	IV IV IV
	for 2 to 4 weeks, followed by		
Anaerobes <sup>6</sup>	amoxicillin	750–1000 mg every 8 h	PO
	for 2 to 4 weeks, followed by		
Mixed infections (without methicillin-resistant staphylococci)	ciprofloxacin	750 mg every 12 h	PO
	for 2 to 4 weeks, followed by		
Nonfermenters (eg, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	cefepime or ceftazidime plus aminoglycoside <sup>5</sup>	2 g every 8 h	IV
	for 2 to 4 weeks, followed by		
Anaerobes <sup>6</sup>	clindamycin	600 mg every 6–8 h	IV
	for 2 to 4 weeks, followed by		
Mixed infections (without methicillin-resistant staphylococci)	clindamycin	300 mg every 6 h	PO
	for 2 to 4 weeks, followed by individual regimens according to antimicrobial susceptibility		
Mixed infections (without methicillin-resistant staphylococci)	amoxicillin/clavulanic acid	2.2 g every 8 h	IV
	or piperacillin/tazobactam	4.5 g every 8 h	IV
	or imipenem	500 mg every 6 h	IV
	or meropenem	1 g every 8 h	IV

PO = orally; IV = intravenously; IM = intramuscularly, forte tablet: trimethoprim 160 mg plus sulfamethoxazole 800 mg.

<sup>1</sup> If implant retention or one-stage exchange is performed, the total duration of antimicrobial treatment is 3 months for hip prosthesis and 6 months for knee prosthesis. For two-stage exchange see text.

<sup>2</sup> In patients with delayed hypersensitivity, cefazolin (2 g every 8 h IV) can be administered. In patients with immediate hypersensitivity, penicillin should be replaced by vancomycin (1 g every 12 h IV).

<sup>3</sup> Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* should not be treated with quinolones since antimicrobial resistance may emerge during treatment.

<sup>4</sup> First day of treatment, teicoplanin dose should be increased to 800 mg IV (loading dose).

<sup>5</sup> Aminoglycosides can be administered in a single daily dose.

<sup>6</sup> Alternatively, penicillin G (5 million U every 6 h IV) or ceftriaxone (2 g every 24 h IV) can be used for gram-positive anaerobes (eg, *Propionibacterium acnes*), and metronidazole (500 mg every 8 h IV or PO) for gram-negative anaerobes (eg, *Bacteroides* spp.).

Tabulka I.6 :Distribuce ATB do kostí (%sérových koncentrací) – převzato dle Krbce a Čecha

Aminoglykosidy	30%
Fluorochinolony	>100%
Rifampicin	65-200%
Makrolidy	30-80%
Linkosamidy	80-150%
Glykopeptidy	do 40%

## 2. Débridement s ponecháním endoprotézy

Débridement je obvykle prováděno otevřenou cestou, u artroskopického débridement, které musí být doplněno synovektomií, referují někteří autoři dobré výsledky, jedná se však většinou jen o jednotlivé případy či retrospektivní studie, zde však hraje časový faktor ještě významnější úlohu (165,166,167). Tento postup má své opodstatnění **u časné pooperační infekce a akutní hematogenní infekce**. Toto však musí být provedeno včas respektive do 2-3 týdnů po začátku symptomů – jedná se o tzv. „window of opportunity“, během něhož mikroorganismus ještě nevytvořil strukturu biofilmu. Lepších výsledků je dosaženo, pokud se jedná o G+ mikroorganismy **bez přítomnosti fistulace**. Úspěšnost této metody kolísá od 18-71% (91,155,162,163).

Doporučeno je tuto metodu doplnit průplachovou laváží, kterou u nás zavedl v roce 1969 v kostní chirurgii Čech (164).

Drancourt (178) publikoval práci, kde využívá kombinaci rifampicinu a ofloxinu po dobu 6-9 měsíců, infekce byla eradikována v 8 z 12 případů. Podmínkou byla citlivost patogena k oběma ATB a neuvolněná endoprotéza. Úspěch této léčby je pravděpodobně díky intracelulární penetraci rifampicinu a ofloxinu a schopnost rifampicinu působit na mikroorganismy v rámci biofilmu. Tyto slibné výsledky umožňují využít tuto techniku u indikovaných pacientů.

**Indikace dle Zimmerliho (109) :** infekce netrvající déle než 3 týdny, zachycené dobře citlivé agens, stabilní implantát, nepřítomnost píštěle.

## 3. Artroplastika:

**Resekční artroplastika** je extrakce endoprotézy s pečlivým debridement měkkých tkání, průplachovou laváží a opatřením na zabezpečení stability končetiny. Jedná se o metodu velice efektivní v kontrole infekce a snížení bolesti, ale též metodu závažně ovlivňující funkci končetiny se zkratem kolem 4,1cm (3,6-7cm) (249), až 11cm dle Kubiče (168), to vyžaduje nutnost použití **zvýšeného podpatku**, který někteří pacienti špatně tolerují. V oblasti kyčelního kloubu to bylo v minulosti často používané řešení – tzv. **operace dle Girdlestona**. V pooperačním období je vhodné nasadit skeletální trakci za tuberozitu tibie se závažím 8-10% tělesné hmotnosti na dobu 4-6 týdnů. Stoklas nenašel rozdíl mezi pacienty, u nichž byla trakce zavedena a u

pacientů bez trakce (248), nicméně v tomto případě se jednalo o soubor primárně provedených operací tohoto typu. Pacienta s trakcí je však vhodné denně mobilizovat. Klidový režim je nezbytnou podmínkou úspěchu terapie. Umožní vytvoření vazivové jizvy v oblasti proximálního femuru, nezbytné pro jeho stabilitu a následný pohyb. Tato procedura umožní vyléčení infekce (díky vynětí cizorodého materiálu) a zajišťuje pacientovy relativně nebolestivý pohyb v kyčli. Problémem je stabilita kyčle při chůzi – nutnost opěrné pomůcky – obvykle francouzské hole, pacienti mají pocit „chůze po mechu“. Průměrné Harris Hip Score je 58,2 bodu, což značí špatný výsledek (168). Spokojeno s ní je pouze 40% pacientů. Hudec udává HHS 63,2 bodu (47-88), v souboru 105 resekčních artroplastik (249). 80% pacientů udává žádnou, mírnou či střední bolest dobře zvládnutelnou analgetiky (249, 168). U žádného z pacientů nelze dosáhnout tímto výkonem výborného výsledku (249).

Jako definitivní řešení je indikována u pacientů, kteří jsou vzhledem ke komorbiditám kontraindikováni k větším rekonstrukčním výkonům a také u mentálně postižených pacientů, u nichž je hraniční spolupráce a u pacientů s výraznou (nerekonstruovatelnou) ztrátou kostní tkáně. Nicméně čím větší defekty, tím horší výsledek tohoto výkonu (42). Je vhodná u nechodících pacientů, u pacientů s těžkým imunodefektem a u drogově závislých (59). Tato operace může být prvním krokem dvoudobé implantace.

Resekční artroplastika u kolenního kloubu není příliš vhodná, výsledkem je bolestivý, nestabilní kloub se zkratem končetiny. Nicméně výsledky eradikace infekce jsou dobré.

## 4. Artrodéza:

Jako **konečné řešení** po selhání aloplastiky velkých kloubů je indikována především v oblasti kolenního kloubu. V oblasti kyčelního kloubu se jedná o vyjímečný výkon indikovaný pro velmi úzkou skupinu pacientů

V případě **kolenního kloubu** je indikována při těžké insuficienci extenzorového aparátu, při nezvládnutelné infekci či při interních komplikacích jako definitivní řešení. **Problém může nastat při velké kostní ztrátě.**

### Možnosti artrodézy kolenního kloubu :

**Artrodéza zevním fixátorem** – diskomfort pacienta, často nedostatečná stabilita

**Artrodéza dlahou** – nelze použít u floridní infekce

**Artrodéza nitrodřeňovou fixací** – nelze použít u floridní infekce, velmi stabilní

U artrodézy hřebem je vyšší úspěšnost kostního srůstu, nicméně vyšší riziko infekce v porovnání se zevním fixátorem (251).

Kostní defekty je možné **řešit spongioplastikou, či metodou skluzného štěpu posunutého z proximální tibie nebo distálního femuru** do oblasti kostního defektu. Rozbruch referuje o možnostech využití Ilizarova aparátu při déze kolenního kloubu za současného prodloužení končetiny u kostních defektů (dosahovali průměrného prodloužení o 5,4cm (2,5-11cm), průměrná doba nasazení Ilizarova aparátu byla 11 měsíců (7-17 měsíce) (252).



V případě zklidnění infektu lze použít některých speciálních hřebů (250) vyvinutých především k řešení tumorózních defektů.

## 5. Amputace:

Amputace je **krajním řešením infekce kolenního kloubu** v případě sepse, při opakovaných revizích a velkých ztrátách kosti a měkkých tkání.

## 6. Jednodobá reimplantace:

Principiálně se jedná o extrakci endoprotézy, débridement infikované rány za použití antiseptických a detergentních proplachů s následnou reimplantací v 1 sezení. Dle doporučení některých autorů je třeba se chovat k infikované tkáni jako ke tkáni tumorózní a tomu přizpůsobit radikalitu débridement. Původní metodiku vypracoval Buchholz (169)- ve svém souboru z roku 1981 uvádí úspěšnost 77% v případě infekce náhrad kyčelního kloubu. Po zdokonalení metody a upřesnění indikačních kritérií až 90%. K reimplantaci používal cement sycený antibiotikem. Zpočátku gentamicinem, později dle citlivosti. Současně byla podávána ATB systémově. Její výsledky se pohybují kolem 39-91%.

Shrnutí provedli Garvin a Hanssen (173), kdy výsledek 16 studií s použitím cementu s ATB vykázal 82% úspěšnost, zatímco u cementu bez ATB 58% úspěšnost.

Někteří autoři varují před využitím této metodiky u G- mikroorganismů (36,169), zejména proto, že nelze podávat ATB v dostatečné koncentraci tj. baktericidní titer v séru minimálně 1:8.

Nevýhodou je, že ji lze využít pouze u cementovaných artroplastik, nelze použít kostní štěpy a tedy nelze použít u rozsáhlých defektů.

V recentních pracích (174) někteří autoři referují o možnosti impregnace kostních štěpů antibiotikem iontoforézou či prostou difúzí s nízkým rizikem následné infekce. Dobré výsledky jsou především u vankomycinu a tobramicinu (214,215). Kostní štěpy vylučovaly antibiotika ještě 2 týdny (175,176). Nevýhodou je však toxicita vysokých koncentrací antibiotik na kostní buňky (213). Otázkou tedy je zda by kostní štěpy s antibiotikem mohly nahradit cement s antibiotikem při tomto druhu implantace a mohly by částečně řešit kostní ztráty.

**Indikace dle Zimmerliho (109) :** Pro jednodobou reimplantaci jsou vhodní pacienti, u kterých jsou intaktní nebo jen minimálně postižené měkké tkáně a pokud se nejedná o infekci obtížně léčitelnými mikroorganismy (tj. MRSA, small colony varianty stafylokoků, enterokoků, chinolonrezistentní *Pseudomonas aeruginosa*, plísně viz. tabulka výše).

**Výhody :** cena, morbidita.

**Nevýhody:** nižší úspěšnost.

## 7. Dvoudobá reimplantace

Dvoudobá reimplantace je **zlatým standardem**. Má nejvyšší úspěšnost eradikace infekce – až 95% (173), dle ostatních autorů 90-96% (5,60, 162,163,173). Jedná se o nejpoblárnější metodu v USA.

Principem je šetrné odstranění implantátů a cementu, radikální débridement měkkých tkání a podání ATB, zavedení průplachové laváže. Kloub je možno ošetřit několika způsoby :

**V oblasti kyčelního kloub :**

Resekční artroplastika s trakcí.

Použití dočasné artikulační vložky –spaceru.

**V oblasti kolenního kloubu :**

Resekční artroplastika s trakcí – pro pacienta znamenala velký diskomfort a kostní ztráty.

Resekční artroplastika a zevní fixátor.

Použití dočasné artikulační vložky –spaceru v kombinaci s ortézou u kolenního kloubu.

Doba podávání antibiotika nebyla jednoznačně určena, většina prací **udává 6 týdnů i.v. s následným pokračováním v perorální léčbě.** Intravenózní aplikace zajistí vyšší sérové hladiny. Bylo prokázáno vyšší riziko recidivy při podání ATB méně než 4 týdny i.v. , nicméně některá antibiotika mají dobrou dostupnost i v perorální formě (177,178) .

**Indikace dle Zimmerliho (109) :** Dvoudobá reimplantace je vhodná pro pacienty, u kterých jsou postiženy měkké tkáně, nebo pokud se jedná o obtížně léčitelné mikroorganismy (tj. MRSA, small colony varianty stafylokoků, enterokoků, chinolonrezistentní Pseudomonas aeruginosa, plísně viz. tabulka výše), dále u imunokompromitovaných pacientů a fistulujících infekcí (172). Užití antibiotického spaceru s podáním antibiotik se doporučuje u relativně snadno léčitelných mikroorganismů po dobu 2-4 týdnů, pak je možná reimplantace. Pro obtížně léčitelné mikroorganismy se doporučuje interval 8 týdnů do doby, než je možná reimplantace. Mezitím Zimmerli doporučuje stabilizaci zevním fixátorem v případě kolenního kloubu a resekční artroplastiku v případě kyčle. Doba podání antibiotik je 6 týdnů, následuje 2 týdny antibiotické okno. Pokud vzorky tkáně při reimplantaci za 2 týdny nevykazují další růst mikroorganismů nebo známky akutního zánětu, může být ATB terapie přerušena. V ostatních případech se doporučuje podávat ATB po dobu 3 měsíců u TEP kyčle a 6 měsíců u TEP kolene.

Výhoda: vyšší úspěšnost

Nevýhoda : cena, vyšší morbidita : 2 operační výkony, komplikace plynoucí z 2 operačních výkonů

**Udržení kloubní distance :**

Klíčovým bodem v přípravě dvoudobé reimplantace totální endoprotézy je udržení kloubního prostoru a zabránění vzniku kontraktur měkkých tkání v okolí kloubu, které by vedlo ke zkrácení končetiny a k nemožnosti reimplantace endoprotézy v druhé době. Dnes jsou k tomuto účelu užívány 3 metody(76, 200,233) :

**1. Metoda cementového spaceru :**

Výhoda – působí jako interpozitum a zároveň jako lokální ATB systém.

Nevýhoda – nutnost další stabilizace kloubu v sádře či ortéze, různé eluční charakteristiky ATB při použití cementů různých výrobců či při přimíchání ATB do cementu ad hoc.

Vytvarováním cementu dosáhneme dostatečné distrakce měkkých tkání. Při tvarování se snažíme dosáhnout, co největší artikulace resekovaných ploch a zabránili tak luxaci kloubu či spaceru. Před zatuhnutím cementu se spacerem manipulujeme, aby se nespojil s kostním lůžkem.

Některé firmy nabízejí za tímto účelem speciální jednorázové formy, které umožní vytvarování spaceru (např. StageOne™ Knee and Hip Cement Spacer Molds od firmy AGC Biomet). Jahoda doporučil perforaci cementu drénem, což umožňuje následnou laváž dřevěné dutiny (201).

## **2. Metoda zevního fixátoru:**

Obvykle se užívá svorková montáž. Vzhledem k tomu, že není nutná déza a nejsou takové nároky na stabilitu, je možná dvoupátrové svorky dostačující v kombinaci 3+3 v sagitální rovině (200). Ke zvýšení stability je možno přidat ortézu.

Výhody: možné použití lokálních nosičů ATB s přesnou charakteristikou uvolňování, lepší průnik tekutiny při použití průplachové laváže, možnost konverze na dézu kompresí a přidáním dalších stabilizačních prvků.

Nevýhody : zevní fixátor je často špatně tolerován pacienty, riziko pin tract infekce.

## **3. Prostalac systém:**

PROSTALAC = „The prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement“, systém vyvinutý v roce 1989 Duncanem a Beuchampem. Pro oblast kolenního kloubu byl PROSTALAC navržen a otestován Masrim (259).

Tato technika umožňuje snazší implantaci, lepší pohyb v kloubu po operačním výkonu, možnost samostatné chůze, udržení délky končetiny a možnost časnější domácí léčby. Technika je hybridem mezi 1 a 2 dobou implantací. V 1. době je provedena extrakce endoprotézy a současně aplikujeme speciální ATB impregnovanou endoprotézu usazené v cementu mohutně nasyceným antibiotikem (tobramycin 3,6g, vancomycin 1g /40g cementu). Autoři doporučují podávání ATB celkově 4-6 týdnů, následuje vysazení ATB na 4 týdny, poté se provede opakovaná aspirace kloubu za současné monitorace hladiny CRP a FW a lokálního nálezu. Nejsou-li přítomny známky infekce, je možno reimplantovat definitivní TEP po jejím očištění a sterilizaci (snižuje náklady), v případě kolenní endoprotézy se nepoužívá celá tibiální komponenta, ale jen polyethylenová vložka fixovaná v cementu (202). Literární údaje hovoří až o 91% úspěšnosti této metody (202).

Nedostupnost tohoto systému vedla k tvorbě českého systému CATS (200)-kanalizovaný artikulovaný spacer je jistě jen jednou z několika možných variant. Pozitivem je vysoká úspěšnost léčby hluboké infekce náhrady kyčelního kloubu, dosahující až 100 %, nižší procento komplikací léčby než u klasického spaceru, výrazný komfort pro pacienty, výborné funkční výsledky léčby a standardizace operačního postupu. (201)

Výhody : snazší implantace, lepší pohyb v kloubu po operačním výkonu, možnost samostatné chůze, udržení délky končetiny a možnost časnější domácí léčby

Nevýhody :cena a nedostupnost systému PROSTALAC, ponechání cizorodého materiálu, na kterém může infekce perzistovat – což se klinicky nepotvrdilo (202).

### **Cement s ATB u revizních výkonů:**

Míchání ATB do kostního cementu bylo zavedeno **Buchholzem** v roce 1970. Bylo zjištěno, že gentamicin uvolňovaný ze spaceru je schopný pronikat mrtvou kostní tkání, což je výhodné v hypovaskulárním periprotetickém prostředí, zatímco při systémovém podání je hladina závislá na vaskularitě tkáně (203) .

Nejčastěji se do cementu přidávají **gentamicin, tobramycin, erythromycin, polymyxin, bacitracin, vankomycin a ciprofloxacin** eventuálně jsou možné některé **kombinace**, které zlepšují vyplavování obou ATB.

Lincomycin a tetracyklin jsou inaktivovány při polymerizaci, rifampicin produkuje černou sloučeninu, která netvrdne i několik dní (204).

Do spacerů a vyplňování dutin lze použít i velké množství tj. **kolem 8-9g/40g cementu**, toto množství zlepšuje lokální koncentrace, nicméně zhoršuje mechanické vlastnosti. **Při implantaci definitivních revizních endoprotéz je tedy vhodné použít 1g (maximálně 2g ) ATB/40g cementu.** Nikdy se do cementu nesmí přidávat tekutá ATB, vždy **jen prášek**. Obecně jsou lepší eluční charakteristiky a rychlejší vyplavení ATB u firemně připravených cementů s ATB než při přípravě ad hoc. Vyšší vyplavování je díky porozitě též u cementů míchaných v ruce než u cementů míchaných vakuově. Nejlepší vyplavování má díky porozitě Palacos (oproti Simplexum, CMW, Sulfixu).

Je třeba si uvědomit, že hmota cementu je pro ATB inpermeabilní, jedná se tedy o povrchové uvolňování ATB, celková vyloučená dávka je tedy jen 5-18% celkového množství(197), nicméně existují teorie o existenci pórů spojovacích kapilár v kostním cementu, které naznačují, že cement se postupně uvolňuje z celé cementové hmoty. Přítomnost antibiotika v cementu nezabrání však adherenci mikroorganismů a vznik biofilmu, ale jen jeho redukci (198).

Tabulka I.7 :

Typ a množství doporučeného ATB v cementu dle etiologického agens při jednodobé výměně infikované TEP dle Frommelta a Gehrkeho (převzato dle Krbce a Čecha (206, 207))

Baktérie	Antibiotikum	Množství (g/40g cementu)
Stafylokoky, Streptokoky, Propionibaktéria	Gentamicin	1,0
	Klindamycin	1,0
Stafylokoky, Streptokoky, Propionibaktéria	Cefazolin	2,0
	Gentamicin	1,0
Stafylokoky (vysoce rezistentní)	Ofloxacin	1,0
	Gentamicin	1,0
	Vankomycin	2,0
Enterokoky	Vankomycin	2,0
	Ampicilin	1,5
	Gentamicin	0,5
Enterobacteriaceae	Cefotaxim	2,0
	Gentamicin	1,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefoperazon	2,0
	Amikacin	2,0
	Streptomycin	2,0
Mykobaktéria	Streptomycin	2,0
	Gentamicin	1,0

## 8. Trojdobá reimplantace:

Problémem při reimplantaci endoprotézy může být velká kostní ztráta. V případě infikované endoprotézy je použití kostních štěpů rizikové z hlediska recidivy infekce. Použití velkého aloštěpu je kontraindikované, protože by se mohl chovat jako kostní sekvestr.

I když dle některých autorů není vyšší výskyt infekce při využití štěpů při 2-fázové výměně (209,209), je možno tuto metodu využít v případě rozsáhlých defektů. V 1.době se odstraňuje endoprotéza, provádí se débridement a ATB léčba, v 2. době -za 3-6 měsíců se provede spongioplastika, ve 3. době za 9-12 měsíců je provedena reimplantace endoprotézy (161,222).

## II. Cíl dizertace, výsledky, diskuze, závěr:

### **Cíl dizertace:**

Cílem této studie bylo zpřesnit a rozšířit komplexní diagnostiku infekce u revizních operací kyčelního a kolenního kloubu v souboru pacientů operovaných na našem pracovišti s využitím nových metod dostupných na našem pracovišti. Pomocí této metodiky upřesnit **výskyt tzv. mitigovaného infektu** a jeho adekvátní léčby k zajištění lepších výsledků při reimplantacích TEP a snížení morbidity pacientů.

*Tento cíl jsme rozdělili v podstatě na 3 dílčí části :*

1. Zpřesnění a rozšíření diagnostiky infekce u totálních endoprotéz velkých kloubů a jejich zhodnocení.
2. Pokus o nalezení nového markeru infekce (odlišit aseptické uvolnění TEP od septického) – v našem případě se jednalo o zhodnocení IL-6 a TNF-alfa v peroperačně odebraném punktátu.
3. Vyzkoušet nově dostupnou metodiku PET CT v diagnostice infekce TEP.

### **Ad Cíl 1 :**

### **Zpřesnění a rozšíření diagnostiky infekce u totálních endoprotéz velkých kloubů na našem pracovišti a jejich zhodnocení :**

#### **Materiál:**

Od září 2002 do listopadu 2004 jsme na Klinice ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň a LF UK sledovali skupinu 67 pacientů podstoupivších revizní operaci TEP. Z toho se jednalo o 63 pacientů s revizní operací TEP kyčelního kloubu a 4 pacienty s revizní operací TEP kolenního kloubu. Indikace k výměně TEP byla na základě zhodnocení RTG snímků, kde byly nalezeny pokročilé radioluce jako známky uvolnění, dále na základě symptomatiky, kde dominovaly subjektivní stesky pacienta na progredující bolesti a zhoršení stavu kloubu eventuálně příznaky akutního infektu (tj. bolesti, zarudnutí, fistulace, febrilie, či elevace markerů zánětu) s nálezem přímé souvislosti s poruchou funkce TEP.

#### **Metodika :**

Předoperačně byli všichni pacienti vyšetřeni praktickým lékařem, internistou či dle potřeby dalšími specialisty. Od praktického lékaře si pacienti obvykle přinesli výsledek : krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů (KO+DIF), hemokoagulačního vyšetření, CRP a FW. Revizní operace TEP kyčle byla prováděna řezem v původní jizvě s eventuálním prodloužením operační rány dle potřeby, dále pak Bauerovým transgluteálním přístupem, který je běžně užíván při revizních operacích kyčle na našem pracovišti. U revizních operací kolenního kloubu jsme postupovali v celém rozsahu v původním anteromediálním přístupu, který byl též dle potřeby rozšířen.

Příprava operačního pole probíhala standardním způsobem: nejprve odmaštění kůže a operačního pole benzínem, následně opakovaná dezinfekce operačního pole obvykle 1% jodovou tinkturou (v případě alergie, nejodovou dezinfekcí) sterilně oblečenými členy operačního týmu. Rouškování bylo provedeno jednorázovými neprodyšnými rouškami v kombinaci s rouškami bavlněnými -prodyšnými, které mají zabránit protrhnutí neprodyšných roušek. Operační tým byl oblečen v bavlněných pláštích, pod nimiž byl zředu chráněn gumovou zástěrou. Při reoperacích TEP kyčelního kloubu byl využíván zachytý pytel na tekutiny.

Při těchto revizních výkonech TEP byl prováděn odběr vzorků na histopatologické vyšetření a mikrobiologické vyšetření. U všech pacientů v našem souboru byla odložena profylaktická aplikace ATB (obvykle zinacef - cefuroxim 750-1500mg i.v.) až po odebrání vzorků na mikrobiologické zpracování. U pacientů v tomto souboru nebyla předoperačně rutinně prováděna punkce kloubu.

### **Odběr a zpracování vzorků na histopatologické vyšetření :**

*Při operačním výkonu byly odebrány vzorky z pseudokapsuly, interface mezi femorální komponentou (eventuálně cementem) a kostí a z interface mezi acetabulární komponentou (cementem) a kostí. Celkem tedy byly odebrány 3-4 vzorky tkáně, u nichž bylo třeba důsledně prohlédnout, zda ve vzorku nejsou přítomny pevné částice, které by vzorek při řezání na mikrotomu poškodily. Vzorky byly odebírány z míst nejpodezřelejších z případné infekce. Vzorky byly transportovány do bioptické laboratoře bez fixačního média, kde jsou zpracovány jako peroperační bioptický materiál níže uvedenou technikou :*

Peroperační biopsie formou zmrazených řezů dle níže uvedeného schématu:

Přehled jednotlivých kroků na Šiklovo ústavu patologické anatomie:

- A) Příjem materiálu, zaznamenání času.
- B) Evidence a přidělení vyšetřovacího čísla.
- C) Makroskopické posouzení patologem
- D) Výběr vzorku pro vlastní peroperační zpracování
- E) Zmrazení vlastního vzorku (cca 2-4 minuty dle povahy materiálu)
- F) Krájení řezů a jejich natažení na sklíčko
- G) Barvení preparátu (tzv. „ultrarapid“ metodikou)
- H) Pokrývání preparátu médiem a krycím sklíčkem
- I) Vlastní odečtení patologem
- J) Telefonické sdělení diagnózy a zapsání nahlášené diagnózy

Ad A) Zasláný materiál byl přijat na oddělení, laborantka zaznamenala čas příjmu materiálu. Byl proveden záznam do denníku operačních sálů se zaznamenaným časem tak, aby existovala oboustranná evidence odevzdání/příjmu vzorku.

Ad B) Materiálu bylo přiděleno číslo, materiál byl tedy trvale označen číslem.

Ad C) Patolog změřil částky materiálu a upravil ho dle potřeby. V našem případě se jednalo především o vyloučení přítomnosti pevných částic (drťky cementu a kostní tkáně), které byly případně odstraněny. Tyto částice by znemožnily krájení preparátu mikrotomem.

Ad D) Důležité bylo též rozdělení vzorku, v případě příliš velkých vzorků. S tímto problémem jsme se však neseťkali, neboť námi odebrané částice byly spíše menších

rozměrů. V případě většího množství menších vzorků, patolog vybral ty, které se ke zpracování formou zmrazovacích řezů nejlépe hodily.

Ad E) Vybraná tkáň se pokládala do kapky vody nebo do speciálního lepidla na tzv. stolek, který se pak upevnil do kryostatu.

Ad F) Po zmražení byly poloautomaticky krájeny jednotlivé řezy, o tloušťce 3-4 $\mu$ m. Poté byly nataženy na sklíčko.

Ad G) Preparát byl následně barven hematoxylinem a eosinem, zrychlenou metodikou.

Ad H) Poté bylo nutno sklo s preparátem osušit a pokrýt médiem a krycím sklíčkem.

Ad I) Patolog odečetl diagnózu. Peroperační diagnostika není založena na spekulacích, pokud patolog neměl jasnou představu, bylo stanovení správné diagnózy odloženo až do definitivních preparátů.

Ad J) Závěr vyšetření byl telefonicky, hlášen operatérovi. Na průvodce byl poté uveden záznam s časem, jménem lékaře, který diagnózu přijal (člen operačního týmu), dále byla uvedena nahlášená diagnóza a patolog tento záznam podepsal. Tento postup je doporučován zejména z forenzních důvodů, nicméně u tohoto typu preparátu nemá takový význam jako při stanovení malignit.

Celý proces v histopatologické laboratoři netrval déle než 15 minut/1preparát, v případě vyšetření více vzorků, se čas samozřejmě úměrně prodloužil, proto při tomto vyšetření nebyly zpracovány vzorky všechny, ale jen 1-2.

Po vyšetření peroperační technikou se materiál převádí do standardní fixace a zalévá se normální cestou do parafínu (viz níže).

Je nutné dodat, že peroperační biopsie obecně, je vyhrazena jen nejzkušenějším laborantkám (je velmi náročná na zručnost a dodržení technologie) a zkušeným patologům (podle starého systému postgraduálního vzdělávání patologům se dvěma atestacemi, podle nového systému vzdělávání atestovaným lékařům).

Toto vyšetření je **následováno vyšetřením formou fixovaného materiálu** :

Při tomto vyšetření se vždy zpracovávají všechny vzorky tkáně. V naší laboratoři se zpracovává vybraná tkáň automaticky, tzv. „přes noc“. Poté je tkáň zalita do bločků a jsou připraveny histologické preparáty, které patolog vidí obvykle v druhé polovině pracovního dne. Z toho vyplývá velmi hrubý odhad 24 hodinové prodlevy od doručení materiálu do laboratoře do předání hotového preparátu patologovi k prvnímu čtení. Reálně byl pro nás finální výsledek v písemné formě k dispozici obvykle za 2-3 dny.

*Při obou typech vyšetřeních jak byly vybrané vzorky tkáně rozřezány mikrotomem na 3-4 $\mu$ m. Byl sledován počet polynukleárů(neutrofilů) na zorné pole s velkým zvětšením.*

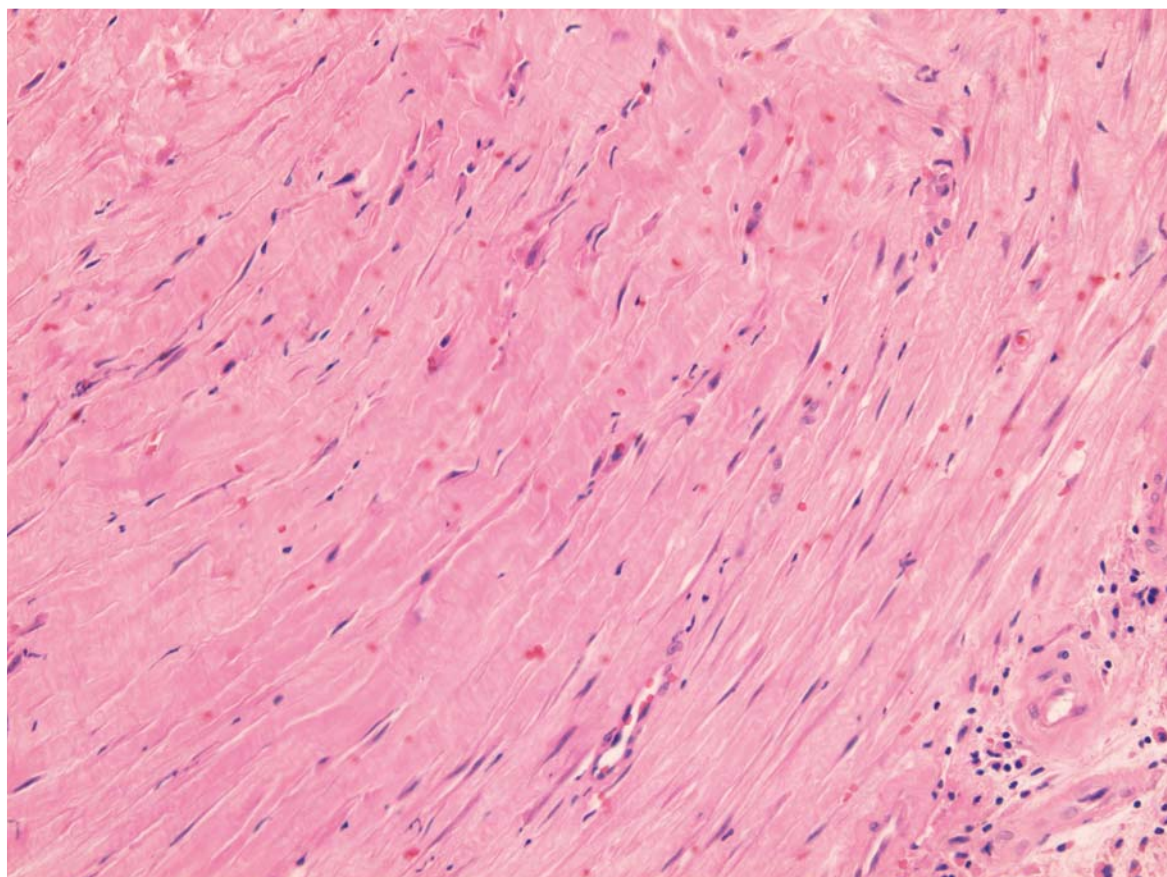
*Počet polynukleárů na zorné pole signifikantní pro infekci byl zvolen na základě analýzy literárních údajů, kdy jsme se rozhodli pro práci prof. Feldmana (122), který retrospektivně zhodnotil výsledky 33 pacientů, a našel 100% senzitivitu a 96% specifitu, kde pro diagnózu infekce byl signifikantní počet 5 polynukleárů na zorné*



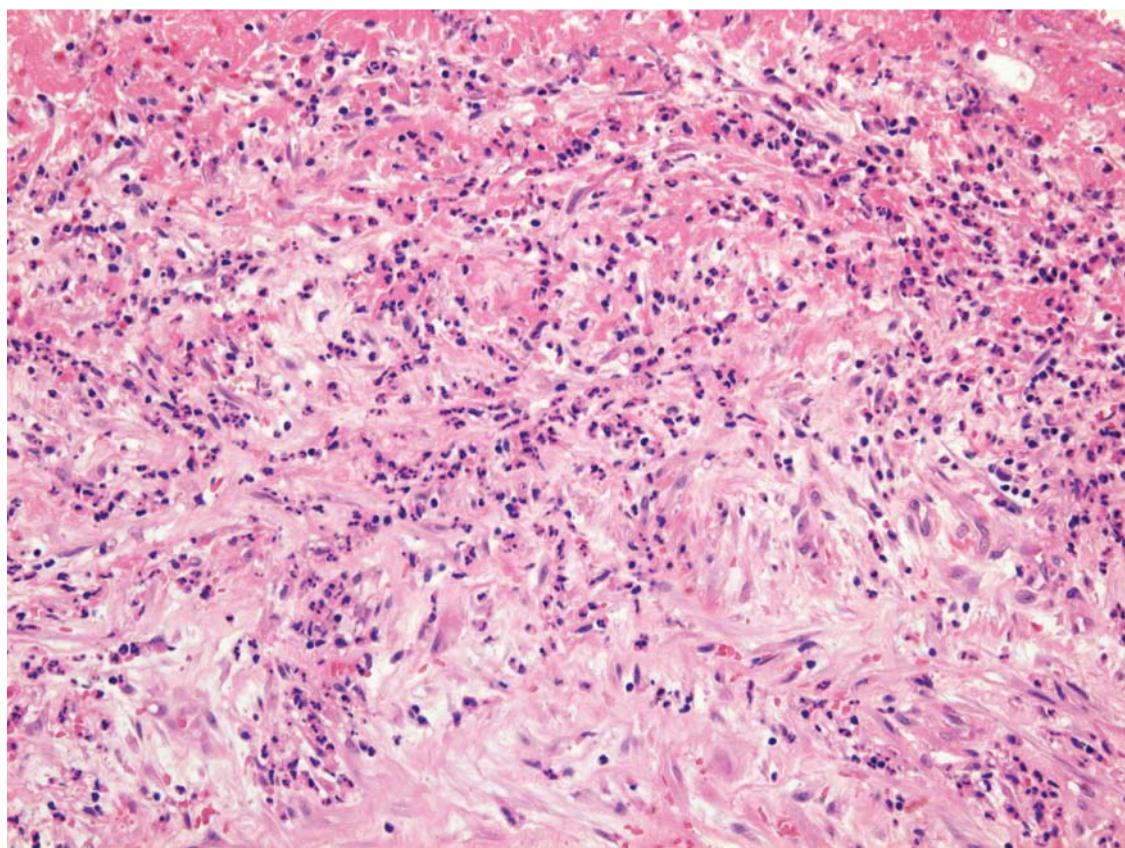
pole v 5 a více nejbuněčnějších polích, u těchto leukocytů bylo požadováno nalezení jasných buněčných okrajů .

Po počátečních pokusech a na popud našich patologů jsme konzultovali autory výše uvedeného článku (122). Otázky se týkaly upřesnění tloušťky řezu preparátu, dále bližší specifikace přesného zvětšení v mikroskopu (k bližší specifikaci velikosti zorného pole) a dále přítomnosti polymorfonukleárů s ne zcela jasně definovanými buněčnými okraji, které se vyskytovaly v preparátech poměrně často zejména, v peroperační biopsii formou zmrazovaných řezů, a dle původních instrukcí neměly být tyto polynukleáry započteny. Na tyto otázky jsme dostali odpověď od prof. Steinera, vedoucího oddělení patologie New York University School of Medicine. Zvětšení mikroskopu a tloušťku řezu nám potvrdil námi předpokládanou tj.400x, a 3-4 $\mu$ m. Z polynukleárů s ne zcela jasně definovanými buněčnými okraji nám doporučil započítávat ty s trojlaločným jádrem a přítomností aspoň zbytků cytoplasmy. Dále doporučil využití upravených kritérií na základě recentnější prospektivní studie jejímž hlavním autorem byl dr. Lonnerem (131), která byla provedena na souboru 175 pacientů respektive revizních operací TEP. Zde autoři udávali senzitivitu 84% a specifitu 96% pro 5 polynukleárů/zorné pole a 99% u 10 polynukleárů na zorné pole. Doporučil tedy používat **kritérium 10 neutrofilů/zorné pole** za výše uvedených podmínek (131). Obrázky Il. 1 a Il.2 ukazují příklady preparátů odebraných u našich pacientů.

Obrázek.II.1: Peroperační biopsie –fixovaný preparát : vzorek neinfekční, bez přítomnosti neutrofilů – zvětšení 400x



Obrázek II.2 : Peroperační biopsie –fixovaný preparát : vzorek infekční :-z finálního fixovaného řezu : na obrázku je patrna záplava neutrofilních leukocytů (pozitivní kulturační nález *Staphylococcus epidermidis* ve dvou a více vzorcích).



#### **Odběr a zpracování vzorků na mikrobiologické vyšetření :**

Po standardně provedené artrotomii byl proveden rutinní stěr z kloubní dutiny - za použití dvoustěrky, která umožňuje zhotovení mikroskopického preparátu a současné rozočkování odebraného vzorku, dále byly odebírány vzorky tkáně z pseudokapsuly, po následném vynětí komponent endoprotézy, byly separátně umístěny do sterilních rukavic (se snahou o co minimální kontakt s nástroji a rukavicemi členů operačního týmu), dále byly odebrány vzorky tkáně z interface mezi komponentami TEP a kostí nebo mezi cementem a kostí. Všechny odebrané vzorky tkáně byly vloženy do sterilních zkumavek. Následně všechny vzorky určené k mikrobiologickému vyšetření, kromě stěrky, byly umístěny do „anaerobního válce“ - obrázek II.3, který je uvnitř sterilní. Anaerobní atmosféru jsme po domluvě s ústavem mikrobiologie rozhodli nevyvíjet pro velmi krátkou dobu mezi odběrem vzorků a jejich finálním zpracováním v mikrobiologické laboratoři (doba od odběru do zpracování nepřesahovala 1 hodinu). Po odebrání všech mikrobiologických vzorků byla podávána ATB profylaxe.

**Metodika zpracování v mikrobiologické laboratoři** (převzato : dle E. Běbrové, Pilňáčka - Mikrobiologický odbor OHS Kladno, modifikováno Ústavem klinické mikrobiologie FN Plzeň) :

V mikrobiologické laboratoři jsou vzorky tkáně zpracovány v anaerobním boxu, tkáň je homogenizována v 5ml 25% Ringerova roztoku přidaného ke tkáni na 3 minuty na

třepačce (1000 kmitů/min.). Z roztoku je nabráno po 0,5 ml a inokulováno na tuhá a tekutá média.

Ultrazvuková lázeň je vydezinfikována, z anaerobního válce jsou sterilně vyjmuty komponenty endoprotézy a vloženy do skleněných nádob se 100ml 25% Ringerova roztoku (dřík do podélné, jamka do kádinky), nádoby jsou umístěny do závěsného košíku ultrazvukové lázně. Do vany je opatrně nalita destilovaná voda do výše hladiny Ringerova roztoku ve skleněných nádobách. Pak je ultrazvuková lázeň zapnuta na 5 minut bez nastavení teploty. Z roztoku je nabráno automatickou pipetou po 0,5ml obsahu a inokulováno na tuhá a tekutá média a do BACTEK lahvičky. Inokulum na tuhých půdách není rozočkováno, pouze rozlito na povrch agaru.

Stěr byl zpracován standardním způsobem : po nabarvení hematoxylinem-eosinem bylo provedeno mikroskopické vyšetření. Druhá stěrka byla rozočkována na tuhá média.

Inkubace probíhala při 37°C aerobně a anaerobně (tuhá média jsou odečítány 1. až 7. den, na tuhá média byly bujony vyočkovány 7. a 14.den do 37°C na 48 hod.). Finální výsledek byl tedy k dispozici za 14-16 dní. Průběžně bylo možno se o výsledku informovat telefonicky v naší laboratoři, což určovalo další strategii a taktiku.

Obrázek II.3.: Anaerobní válec



### **Výsledky :**

Z celkového množství 69 revizních operací TEP kyčelního a kolenního kloubu bylo 65 revizí TEP kyčelního kloubu a 4 revize TEP kolenního kloubu. 47 bylo levostranných a 20 pravostranných. Průměrná doba od předchozího operačního

výkonu byla 10 let. Předoperačně bylo podezření na infekci u 13 pacientů na základě elevací zánětlivých parametrů, klinického a RTG nálezu. Pozitivní kultivační nález v 1 vzorku byl u 48 pacientů. Pozitivní kultivační nález stejného patogena ve 2 a více vzorcích u 32 pacientů. Průměrné CRP celé skupiny bylo 16mg/l (1-109), průměrná FW byla 25mm/hodinu (3-110), průměrný počet leukocytů v periferní krvi byl  $6,2 \times 10^9/l$  (3,6-11,6).

Spektrum a četnost zachycených mikroorganismů ukazuje tabulka II.1:

Tabulka II.1 :Spektrum a četnost zachycených mikroorganismů ze všech odebraných vzorků z 69 revizních operací TEP :

<b>Zachycený mikroorganismus :</b>	<b>Četnost:</b>	<b>% z celkového počtu zachycených mikroorganismů</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21	29%
<i>Propionibacterium sp.</i>	21	29%
<i>Corynebacterium sp.</i>	13	18%
<i>Staphylococcus capitis, saprophyticus, warneri, pasteurii, hominis</i>	9	12%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3%
<i>Ralstonia pickettii</i>	2	3%
<i>Streptococcus oralis</i>	1	1%
<i>Bacillus sp.</i>	1	1%
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	1	1%
<b>Celkem</b>	<b>73</b>	<b>100%</b>

Spektrum a četnost zachycených mikroorganismů z jednotlivých typů odebraných vzorků (femorální komponenta, acetabulární komponenta, vzorky tkáně, stěr z artrotomie) – viz. Tabulka II.2, II.3., II.4, II.5

**Tabulka II.2 :**

Femorální komponenta : z celkového počtu 66 odebraných vzorků jich bylo 24 pozitivních, tj. 36%.

Čistě anaerobní mikroorganismy, které by tedy nebyly zachyceny klasickou aerobní kultivací 13 tj.40,6% z celkového počtu 32 zachycených mikroorganismů.

Jen z pomnožení (nikoliv z primokultivace) bylo zachyceno 18 mikroorganismů, tj. 56,3% z celkového počtu 32 zachycených mikroorganismů.

<b>Mikroorganismus</b>	<b>Četnost</b>	<b>% z celkového počtu vzorků</b>	<b>% z pozitivních vzorků</b>
Propionibacterium sp.	10	15,2%	41,7%
Staph. epidermidis	9	13,6%	37,5%
Koaguláza negativní stafylokoky	3	4,5%	20,8%
Corynebacterium sp.	5	7,6%	12,5%
Ralstonia pickettii	2	3,0%	8,3%
Enterococcus faecalis	1	1,5%	4,2%
Staphylococcus aureus	1	1,5%	4,2%
Peptostreptococcus sp.	1	1,5%	4,2%
<b>Celkem</b>	<b>32</b>		

**Tabulka II.3. :**

Acetabulární komponenta : z celkového počtu 67 odebraných vzorků jich bylo 27 pozitivních tj. 40%.

Čistě anaerobní mikroorganismy, které by tedy nebyly zachyceny klasickou aerobní kultivací 17 tj.48,6% z celkového počtu 35 zachycených mikroorganismů.

Jen z pomnožení (nikoliv z primokultivace) bylo zachyceno 14 mikroorganismů, tj. 40% z celkového počtu 35 zachycených mikroorganismů.

<b>Mikroorganismus</b>	<b>Četnost</b>	<b>% z celkového počtu vzorků</b>	<b>% z pozitivních vzorků</b>
Staph. epidermidis	13	19,4%	48,2%
Koaguláza negativní stafylokoky	4	6,0%	40,7%
Propionibacterium sp.	11	16,4%	14,8%
Corynebacterium sp.	3	4,5%	11,1%
Ralstonia pickettii	1	1,5%	3,7%
Enterococcus faecalis	1	1,5%	3,7%
Staphylococcus aureus	1	1,5%	3,7%
Streptococcus sp.	1	1,5%	3,7%
<b>Celkem</b>	<b>35</b>		

**Tabulka II.4 :**

Vzorky tkáně z pseudokapsuly a periprotetické tkáně : z celkového počtu 69 odebraných vzorků jich bylo 35 pozitivních tj. 50,7%.

Čistě anaerobní mikroorganismy, které by tedy nebyly zachyceny klasickou aerobní kultivací 18 tj.41,9% z celkového počtu 43 zachycených mikroorganismů.

Jen z pomnožení (nikoliv z primokultivace) bylo zachyceno 18 mikroorganismů, tj. 41,9% z celkového počtu 43 zachycených mikroorganismů.

<b>Mikroorganismus</b>	<b>Četnost</b>	<b>% z celkového počtu vzorků</b>	<b>% z pozitivních vzorků</b>
Staph. epidermidis	15	21,7%	42,9%
Koaguláza negativní stafylokoky	5	7,2%	42,9%
Propionibacterium sp.	15	21,7%	14,3%
Corynebacterium sp.	5	7,2%	14,3%
Ralstonia pickettii	0	0,0%	0,00%
Enterococcus faecalis	2	2,9%	5,7%
Staphylococcus aureus	1	1,4%	2,9%
Streptococcus sp.	0	0,0%	0,00%
Celkem	43		

**Tabulka II.5 :**

Stěr z artrotomie z celkového počtu 69 odebraných vzorků jich bylo 33 pozitivních tj. 47,8%.

Čistě anaerobní mikroorganismy, které by tedy nebyly zachyceny klasickou aerobní kultivací 11 tj.26,8% z celkového počtu 41 zachycených mikroorganismů.

Jen z pomnožení (nikoliv z primokultivace) bylo zachyceno 31 mikroorganismů, tj. 75,6% z celkového počtu 41 zachycených mikroorganismů.

<b>Mikroorganismus</b>	<b>Četnost</b>	<b>% z celkového počtu vzorků</b>	<b>% z pozitivních vzorků</b>
Staph. epidermidis	13	18,8%	39,4%
Propionibacterium sp.	9	13,0%	27,3%
Koaguláza negativní stafylokoky	4	5,8%	12,1%
Corynebacterium sp.	9	13,0%	27,3%
Ralstonia pickettii	0	0,0%	0,0%
Enterococcus faecalis	1	1,5%	3,0%
Staphylococcus aureus	2	2,9%	6,1%
Streptococcus sp.	1	1,5%	3,0%
Peptostreptococcus sp.	1	1,5%	3,0%
Bacillus sp.	1	1,5%	3,0%
Celkem	41		

V tabulce II.6 jsou shrnuty průměrné hodnoty CRP, FW a WBC ve skupině se negativním kultivačním nálezem, ve skupině s pozitivním nálezem v jednom vzorku (v této skupině jsou zahrnuti i pacienti, u kterých byl nalezen větší počet mikroorganismů v různých vzorcích, ale žádný konkrétní se nevyskytl více než v jednom vzorku). Při statistickém zpracování T-testem byl zjištěn statisticky významný rozdíl při porovnání skupiny s negativní kultivačním nálezem se skupinou s nálezem stejného patogena ve dvou a více vzorcích pro CRP  $p=0,01$ , FW  $p=0,01$  a WBC  $p=0,96$ . Pro CRP a FW se tedy jedná o statisticky významné rozdíly. Při

porovnání skupiny s negativním mikrobiologickým nálezem a s pozitivním nálezem v jednom vzorku byly hodnoty pro CRP  $p=0,2$  , FW  $p=0,18$  a WBC  $p=0,68$ . Při zhodnocení skupiny s pozitivním mikrobiologickým nálezem v jednom vzorku oproti skupině, kdy byl nalezen stejný patogen ve 2 a více vzorcích pro CRP  $p=0,11$ , FW  $p=0,23$ , WBC  $p=0,71$ .

Tabulka II.6 : Průměrné hodnoty CRP, FW a WBC ve skupině se negativním kultivačním nálezem, ve skupině s pozitivním nálezem v jednom vzorku a s pozitivním nálezem ve dvou a více vzorcích (stejný patogen)

	Negativní kultivační nález	Pozitivita patogen jen v jednom vzorku	Stejný patogen ve 2 a více vzorcích
CRP [mg/l]	4,3 (1-19)	9,75 (1-38)	21,7 (1-109)
FW [mm/hod]	13,5 (3-38)	20,1 (2-92)	33,0 (3-110)
WBC [ $\times 10^9/l$ ]	6,27 (3,9-10,5)	6,25 (4,1-11,6)	6,16 (3,6-8,8)

Senzitivita a specifita biotického vyšetření byla 62,5% a 91% v druhém případě (viz. tabulka II.7). Senzitivitu jsme hodnotili v porovnání se skupinou, kde se vyskytl při mikrobiologickém vyšetření jeden mikroorganismus ve dvou a více vzorcích odebrané tkáně.

Tabulka II.7 : Senzitivita a specifita peroperační biopsie :

	Senzitivita	Specifita
Peroperační biopsie	62,5%	91%

### Diskuze :

V našem souboru jsme zjistili vysoký počet pozitivních kultivačních nálezů. Tabulka II.8 shrnuje porovnání našich výsledků s výsledky Tunneyho z roku 1998 (95), Pilňáčka+Bébrové z roku 2002 (205). V podstatě jsme dosáhli podobných výsledků (50% x 48%) jako Pilňáček a Bébrová (205) při mikrobiologickém vyšetření sonifikátu komponent endoprotézy, což odpovídá identické použité metodice. Vyšší výskyt pozitivních kultivačních nálezů jsme našli u odebraných vzorků tkáně. Proč bylo dosaženo tak výrazně rozdílných výsledků oproti práci Tunneyho (95) si neumíme vysvětlit. Jediným zásadním rozdílem bylo, že tento autor užíval rutinně předoperační ATB profylaxi, zatímco v našem případě byla odložena do odběru mikrobiologických vzorků.

Tabulka II.8: Porovnání našich výsledků s výsledky Tunneyho (95), Pilňáček+Bébrové (205)

(poznámka : „TYČKY“ v našem souboru : *Corynebacterium species*, *Ralstonia Picketii*, *Bacillus species*; + znamená zachyceny, ale není znám počet, - znamená nezachyceny, ? výsledek není k dispozici )

<b>Autor</b>	<b>Tunney</b>	<b>Pilňáček + Bébrová</b>	<b>Náš soubor</b>
<b>Počet pacientů</b>	120 (8,8 let po implantaci)	12	69 (10,6let po implantaci)
<b>Podezření z infektu</b>	6 (jen u 2 pozitivní kultivace z tkáně)	0	13 (19%)
<b>Pozitivní kultivační nález</b>	26 (21%) TEP 5 (4,2%) tkáň 5 (4,2%) z TEP a tkáň	6 (50%) TEP 5 (41%) tkáň 3 (25%) z TEP a tkáň	33 (48%) TEP(acetabulum+femur) 35 (51%) tkáň 33 (48%) stěr - pozitivita v 1 vzorku 48 (70%) - stejný mikroorganismus ve 2 a více vzorcích 32 (46%)
<b>Staph. epidermidis</b>	10 (38%)	+	21 (44%)
<b>Staph. aureus</b>	2 (7,7%)	+	2 (4%)
<b>Ostatní koaguláza negativní stafylokoky</b>	6 (23%)	+	9 (19%)
<b>Streptococcus Enterococcus Peptostreptococcus</b>	1 (3,8%)	+	1 (2%) 2 (4%) 1(2%)
<b>Tyčky</b>	0	-	36(75%)
<b>Anaerobi</b>	19 (73%) 2	+	37 (77%)
<b>Více mikroorganismů zachycených od jednoho pacienta</b>	6 (23%)	3 (25%)	21 (44%)

Nejčastěji zachyceným mikroorganismem v našem souboru byl *Staphylococcus epidermidis* spolu s ostatními koaguláza negativními stafylokoky tvořil 41% z celkového počtu zachycených mikroorganismů, následovalo převážně anaerobní *Propionibacterium species* z 29% a *Corynebacterium* s 18%. Význam a dominance vykultivovaných koaguláza negativních stafylokoků byla referována i ostatními autory (92, 95,117,163, 197, 205, 206), viz tabulka II.9. Pokud pomineme (SA a EF), dá se většina námi vykultivovaných mikroorganismy zařadit mezi tzv. oportunní patogeny, které mohou být běžně přítomny na kůži či sliznicích pacienta či operačního týmu.



Tabulka II.9 : Seznam prací jejichž výsledky ukazují na dominantní úlohu stafylokoků při infekci TEP (převzato dle Galla (92))

Author	Lokalizace infekce	Počet případů/patogeni	Gram pozitivní mikroorganismy	SA	Koaguláza negativní stafylokoky
Banit <i>et al.</i> (266)	THA, TKA, Rameno	21/23	83%	43%	26%
Backe <i>et al.</i> (267)	TKA	12/11	82%	27%	27%
Gambhirt <i>al.</i> (268)	THA	301/?	87%	14%	55%
Garvin <i>et al.</i> (269)	THA, TKA	76/97	76%	19%	37%
Goldman <i>et al.</i> (270)	TKA	64/67	72%	22%	31%
Hanssen, Osmon (271)	THA	37/47	83%	28%	32%
Holzer <i>et al.</i> (272)	Megaloprotéza	18/16	94%	25%	56%
Segawa <i>et al.</i> (82)	TKA	81/88	95%	73%	
Tsukayama <i>et al.</i> (91)	THA	106/147	74%	22%	38%
Ure <i>et al.</i> (81)	THA	20/20	100%	25%	45%
Whiteside (196)	TKA	33/33	85%	15%	33%
Younger <i>et al.</i> (13)	THA	30/29	83%	21%	45%

Problém vyvstává při snaze o odlišení kontaminace od skutečného infektu či kolonizace implantátu. Problematiku výskytu kontaminace při implantaci TEP analyzoval ve své práci Davis (23). Ve své práci odebral celkem 755 vzorků při 100 primárních aloplastikách kolenního a kyčelního kloubu na čistém sále v s laminárním prouděním a zjistil kontaminaci špičky savky v 11,4%, páky světla v 14,5%, 9,4% čepelky kožního skalpelu, 3,2% čepelky skalpelu použitého při artrotomii, 28,7% kontaminaci ukazováku chirurgické rukavice, 20% kontaminaci vnitřku záchytného pytle, 10% kontaminaci jehly použité k uzavěru fascie a v 17% byla nalezena kontaminace chirurgického pláště. Z celkového počtu mikroorganismů našel v 76% koaguláza negativní stafylokoky. Kontaminace aspoň jednoho vzorku byla nalezena při 63 operacích tj. v 63%, kontaminace více míst v 28%. Jednalo se o aerobní a anaerobní kultivaci, vzorky byly odečteny po 48 hodinách.

Vzhledem k reálné *posloupnosti v jakém jsme vzorky odebírali* (tj. prvním byl stěr z artrotomie, následoval vzorek pseudokapsuly, dále byla odstraněna jamka, odebrány vzorky periprotetické tkáně pod ní, následně byla vyjmuta femorální komponenta a odebrány vzorky tkáně pod ní), by se dal očekávat nárůst případné kontaminace úměrně dle pořadí odebraných vzorků, spíše se však vyskytl opačný fenomén (stěr 47,8%, acetabulární komponenta 40%, femorální komponenta 36%, vzorek tkáně 50,7% pozitivních nálezů – viz tabulky II.2-5), přičemž vysoká četnost pozitivního kultivačního nálezu ze vzorku tkáně může být způsobena tím, že se jedná o vzorky odebírané v průběhu celého odstraňování komponent TEP (tj.z pseudokapsuly, periprotetické tkáně pod jamkou i femurem). Nárůst pozitivních kultivačních nálezů, který by byl přímo úměrný délce výkonu, tedy nebyl prokázán.

Dalším faktem vylučujícím skutečnost, že se jedná pouze o kontaminaci, jsou doplňková laboratorní vyšetření, zejména hodnoty CRP, v menší míře též hodnota FW, které byly výrazně vyšší u skupiny se stejným mikroorganismem zachyceným ve dvou a více vzorcích. Toto odpovídá literárním údajům o významu těchto laboratorních markerů zánětu. Je však i zde třeba zvažovat jiný důvod elevace těchto hodnot, zejména z toho důvodu, že se jedná o polymorbidní pacienty. Z naší zkušenosti jsou nejčastější především uroinfekty respektive spíše asymptomatické bakteriurie.

Při našem hodnocení peroperační biopsie jsme zjistili senzitivitu 62,5% a specificitu 91%, což odpovídá rozsahu uváděném v literatuře, který je 18-100%, nicméně většina studií však dosahuje senzitivity 80-85% a specificity 90-95% (97,110,113,122,130,131,132,133). Nižší senzitivitu přičítáme na vrub pravděpodobně falešně pozitivním mikrobiologickým nálezům (kontaminace), kterých bylo dosaženo komplexním mikrobiologickým vyšetřením, kdy byly vykultivovány mikroorganismy, které by jinak zachyceny nebyly.

Je třeba si však přiznat možnost kontaminace operačního pole. Jeden z příkladů je naznačen na obrázku II.4, kde je patrné znečištění především levého rukávu a přední části rutinně užívaného prodyšného bavlněného pláště. Zde je evidentně narušena bariérová funkce tohoto pláště a díky kapilárním jevům se vztlínáním tekutin, je zde průchod mikroorganismů tedy možný zcela bez obtíží oběma směry. Při opření se o operační stůl a roušky pak může dojít ke kontaminaci operačního pole stejným mechanismem z oblasti přední plochy těla. Roznesení mikroorganismů z těchto míst je pak otázkou několika pohybů při manipulaci s končetinou. Často se též zapomíná na kontaminaci částicemi uvolněnými do prostoru oscilačními nástroji (v ortopedii především oscilační pilou), které se po dopadu na nečistou plochu odráží zpět do operační rány. Toho je třeba se vyvarovat.

*Obrázek II.4 :Kontaminace bavlněného pláště krví pacienta: druhá asistence, stav po reimplantaci TEP pravého kolenního kloubu s větší krevní ztrátou. Pod pláštěm je gumová zástěra.*



Dle četnosti zachycených mikroorganismů z jednotlivých druhů odebíraných vzorků se v našem souboru nepodařilo prokázat výrazný přínos sonifikace komponent. Je zde však patrný častější záchyt koaguláza negativních stafylokoků na acetabulární komponentě, která byla ve většině případů z polyethylenu, což by mohlo svědčit pro atraktivnost tohoto semikrystalického povrchu pro tento typ mikroorganismů oproti CoCr oceli (viz. tabulka II.2, II.3), která byla nejčastějším materiálem v případě femorální komponenty. Podobná četnost výskytu koaguláza negativních stafylokoků jako z acetabulární komponenty byla zjištěna ve vzorcích odebraných z periprotetické tkáně a ze stěru z artrotomie (viz. tabulka II.4,II.5). Obecně lze říci, že je především nutné odebrat větší počet vzorků na mikrobiologické - kultivační vyšetření, optimální by byl každý odběr čistými nástroji, aby nedošlo ke vzájemné následné kontaminaci těchto vzorků. Např. Hofmann -Stolzalpen (osobní sdělení) doporučuje odběr 5 vzorků tkáně, které sám peroperačně na operačním sále rozočkovává na připravené kultivační plotny, jejich tažením po povrchu pevného média, další zpracování ponechává na mikrobiologické laboratoři. Více vzorků nám umožní lepší rozhodování při interpretaci výsledků, zejména pokud je nalezen stejný mikroorganismus ve dvou a více vzorcích. Je však třeba konstatovat, že při dalším pokračování používání této metody (mimo výše prezentovaný soubor), jsme měli pacienta s normálními laboratorními markery (hraniční byla jen hodnota CRP), kde při opakovaných revizních operacích byl zjištěn pozitivní kultivační nález vždy pouze ve vzorcích ze

sonifikátu komponent TEP – jednalo se o *Staphylococcus hemolyticus*, který postupně nabýval na rezistenci, na RTG se vždy časně objevovala radiolucentní zóna pod tibiální komponentou a pacient si subjektivně stěžoval na pálivou bolest v kloubní štěrbině prakticky vznikající bezprostředně po operačního výkonu. Klinický nález byl bohužel modifikován kortikoterapií pacienta při séropozitivní revmatoidní artritidě a neurastenii. Zde se při retrospektivním hodnocení zjevně jednalo o mitigovaný infekční, který se podařilo zvládnout až cíleným přidáním vankomycinu do antibiotika s následnou dlouhodobou ATB léčbou vankomycinem a rifampicinem. Důležitost užití rutinní prodloužené aerobní a anaerobní kultivace vyplývá z tabulek II.2-5, kdy bez prodloužené kultivace by nebylo zachyceno 40-75% pomalu rostoucích mikroorganismů a bez anaerobní 27-49% anaerobů.

### **Závěr 1:**

Metoda rozšířené diagnostiky infekce se nám osvědčila při diagnostice především mitigovaných infekcí TEP, nicméně nám však přinesla větší počet falešně pozitivních výsledků, které nelze vždy jednoznačně vyselektovat.

V souladu s doporučením ostatních autorů, doporučujeme i mi hodnotit tyto výsledky komplexně v souvislosti s klinickým nálezem, potížemi pacienta, RTG nálezem a laboratorními výsledky. Jedním z významných zejména specifických markerů může být peroperační biopsie.

V současné době se kloníme při jakémkoliv podezření na infekci TEP (zvýšené CRP, FW, suspektní RTG nález, klidové a noční bolesti) se pokusit již předoperačně identifikovat patogena pomocí punkce. Ta je snadno proveditelná u kolenního kloubu, nicméně u kyčelního kloubu může být problematická. Slibná se zdají být „Liestalská kritéria“ (109, 172), která exaktně dle klinického nálezu a výsledků cytologického a mikrobiologického vyšetření punktátu určují další postup při reimplantaci. Problémem však i zde mohou být zánětlivé artritidy, které nejsou vždy diagnostikovány a mohou zejména cytologický výsledek modifikovat.

### **Ad Cíl 2 :**

#### **Snaha nalézt marker odlišující aseptické uvolnění TEP od septického respektive mitigovaného infektu s odlišením kontaminace při odběru mikrobiologických vzorků.**

**(Jednalo se o zhodnocení IL-6 a TNF-alfa v peroperačně odebraném punktátu) :**

### **Teoretický úvod nutný k objasnění hypotézy :**

Cytokiny hrají důležitou úlohu v patologii kloubu, jejich produkce je úzce spojena s funkční alterací kloubní výstelky (synovialis), chrupavky a subchondrální kosti. Jejich produkce je buď spontánní nebo po stimulaci buněk tkání kloubu. Podílí se na vzniku degenerativních změn, kde je pravděpodobně primárním zdrojem cytokinů v kloubu synoviální membrána, z které se dále šíří kloubní dutinou ke chrupavce. Zde jsou dále aktivovány chondrocyty, které produkují další katabolické působky (proteázy aj. prozánětlivé cytokiny), tato kaskáda má svůj význam v rozvoji artrózy (hlavními cytokiny charakteristickými v rozvoji artrózy jsou: IL-1 alfa, beta, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-13, IL-17, LIF, TNF-alfa, IL-1Ra). Účinky těchto cytokinů jsou buď pro- nebo protizánětlivé (223).

Při probíhající intenzivním výzkumu byl nalezen význam genového polymorfismu cytokinů (224,229) ve vztahu k průběhu některých chorob, např. u některých variant cytokinů IL-6 a IL-10 byla zjištěna výraznější kostní ztráta a horší průběh reakce graft vs. host u transplantace kosti.

Biologickou podstatou osteolýzy, tj. úbytku kostní tkáně, která je akcelerovaná u septického uvolnění endoprotézy (především u akutní formy) je produkce významných množství kost resorbujících faktorů včetně IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa, PGE2 a kolagenáz především imunokompetentními buňkami (233,234), ale i osteoblasty a dalšími buňkami. Ty stimulují osteoklasty, které se podílí na resorpci kostní tkáně, dále inhibují funkci osteoblastů (240) v novotvorbě kostní tkáně (240).

V dostupné odborné literatuře lze nalézt studie týkající se zvýšených hladin cytokinů v artrotických (238) a artritických výpotcích (239), kolemkloubních tkáních (především IL-8) (237) dále nález korelace stupně synoviality s hladinou IL-6 (236) a v některých případech i sérových hladin IL-10 (237) obvykle v porovnání oproti zdravým jedincům, průkaz větší zánětlivé odpovědi monocytů odebraných z periferní krve na stimulaci částicemi polyethylenu se zvýšením hladiny cytokinů IL-1,6 a TNF alfa v porovnání s artrotickými a zdravými jedinci.

Byl také nalezen význam hladin IL-6 v krvi v korelaci s radiolucencemi v periprotetické kostní tkáni (242). Vzhledem k tomu, že podstatnou roli v osteolýze hraje právě zánětlivá reakce jež je modifikována cytokiny (225, 226,227,228,229). Předpokládáme, že pokud u septického uvolnění je osteolýza rychlejší než u uvolnění aseptického (230,231,232), u akutního infektu dokonce masivní ložisková s rychlou progresí, měly by být hodnoty cytokinů vyšší.

### **Hypotéza :**

***Pokud se tedy cytokiny podílí na zprostředkování osteolýzy (233,234) a hladiny některých z nich (IL-6) jsou v periferní krvi při uvolňování TEP vyšší (242) a za předpokladu, že u septického uvolnění probíhá osteolýza rychleji (230,231,232) než u uvolnění aseptického, a u akutního infektu TEP dochází k rychle progredující ložiskové osteolýze, pak by měly být hodnoty cytokinů v kloubní tekutině u septického uvolnění vyšší než u uvolnění aseptického.***

***Vzhledem k dostupnosti setů, zkušenostem našeho pracoviště klinické biochemie a literárním údajům týkajících se jednotlivých cytokinů, jsme se rozhodli pro stanovení IL-6 a TNF- $\alpha$  z kloubního punktátu u našich pacientů.***

### **Charakteristika souboru:**

Do našeho souboru jsme zahrnuli pacienty operované na našem pracovišti pro septické a aseptické uvolnění TEP kyčelního a kolenního kloubu od března 2004 do listopadu 2006. Celkem se jednalo o 76 revizních TEP, z toho 14 kolenního kloubu a 62 kyčelního kloubu. Průměrná doba od primoimplantace v našem souboru byla 10 let, přičemž u pacientů podezřelých z infekce to bylo 4,5 roku, u pacientů s pozitivním mikrobiologickým nálezem 8 let a u pacientů s negativním mikrobiologickým nálezem 12 let od primoimplantace.

### **Metodika:**

Příprava pacienta, operační přístup zůstává neměnný, viz. Metodika cíl 1.

#### **Odběr a zpracování vzorků na histopatologické vyšetření :**

Zůstává neměnný – viz. Metodika cíl 1

#### **Odběr a zpracování vzorků na mikrobiologické vyšetření :**

Zůstává neměnný – viz Metodika cíl 1

#### **Odběr a zpracování vzorků na biochemické vyšetření – IL-6, TNF- $\alpha$ :**

Po standardní přípravě pacienta a po preparaci kůže a podkoží, jsme po ozřejmení kloubního pouzdra provedli punkci kloubu tlustou jehlou ze standardního přístupu. U revize TEP kolenního kloubu se tedy jednalo o punkci z oblasti suprapatelárního recesu či punkci mediálně nebo laterálně od ligamentum patellae ve výši kloubní štěrbiny eventuálně ze suprapatelárního recesu. V případě TEP kyčelního kloubu jsme pronikali v oblasti horního okraje předpokládaného krčku femorální endoprotézy za současné aspirace, v případě, že se punkce nedařila, zkoušeli jsme provádět několik pohybů v kloubu za současné aspirace, či alternativní přístupy pro punkci v místech, kde jsme výpotek očekávali.

Po získání výpotku, jsme jej předali „obíhající sestře“, která jej injikovala do zkumavky vacuette 4ml Na-heparin (zelené víčko). Pokud objem přesahoval 4ml, byl zbytek punktátu odeslán na mikrobiologické vyšetření. Pokud byl objem punktátu menší než 4 ml, bylo toto poznamenáno do průvodky. Zkumavka s průvodkou byla odeslána spolu se vzorky na mikrobiologické a histopatologické vyšetření.

V biochemické laboratoři byl punktát odstředěn a rozpipetován do 4 Eppendorfových zkumavek po cca 500  $\mu$ l a označen číslem vzorku a zamražen.

Po získání dostatečného množství vzorků jsme provedli selekci vzorků, kdy byly vyloučeny vzorky s nedostatečným množstvím punktátu, s přílišnou příměsí krve atd. Následně byly vzorky zpracovány pomocí setů :

**1) Human IL-6, Immunoassay Kit, Katalog KHC0061,**

**BioSource Europe S.A., Rue de l'Industrie, 8 B-1400 Nivelles Belgiím**

**Princip metody:** Jedná se o hIL-6 kit, který je pevnou sendvičovou ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbes Assay)- výsledek je udáván v [ng/l]

**2) Human TNF- $\alpha$  UltraSensitive., Immunoassay Kit, Katalog KHC3014,**

**BioSource Europe S.A., Rue de l'Industrie, 8 B-1400 Nivelles Belgiím**

**Princip metody:** hTNF- $\alpha$  UltraSensitive je pevná sendvičová ELISA. – výsledek je udáván v [ng/l].

Velikost skupiny jsme přizpůsobili kapacitám použitých kitů pro stanovení IL-6 a TNF- $\alpha$ , protože jsme z ekonomických důvodů měli k dispozici pouze 1 kit pro každé určení. Z těchto kitů bylo též třeba provést kalibrační měření ke zjištění skutečných rozsahů hodnot těchto markerů v našem materiálu. Po zpracování vzorků v laboratoři jsme měli k dispozici 76 stanovení IL-6 a 20 stanovení TNF- $\alpha$ .

### Výsledky:

Pacienti byli rozděleni pro potřeby dalšího statistického zpracování :

**A) Podle výsledku mikrobiologického vyšetření :**

1. Na skupinu s negativním kultivačním nálezem
2. Pozitivní nález patogena jen v jednom vzorku
3. Pozitivní nález stejného patogena ve dvou a více vzorcích

**B) Podle celkového zhodnocení :** - kde byli pacienti rozděleni dle celkového zhodnocení hodnot CRP, FW, Leu, klinického, RTG a bioptického nálezu – na skupiny :

1. S pravděpodobným infektem
2. Se suspektním infektem
3. Skupinu s nejasným výsledkem
4. Skupinu bez podezření na infek

### C) Byla provedena korelace hodnot jednotlivých markerů

#### **Ad A : Dělení dle výsledku mikrobiologického vyšetření :**

Z celkového počtu 76 vyšetřených pacientů byl zjištěn pozitivní kultivační nález u 44(58%) pacientů, z toho 25 (33%) s pozitivním mikrobiologickým nálezem stejného mikroorganismu ve dvou a více vzorcích, 19 (25%) se zachyceným mikroorganismem jen v jednom vzorku . 32 (42%) pacientů mělo tedy negativní mikrobiologický nález. U 15 pacientů jsme našli více než jeden typ mikroorganismu. Stěry byly pozitivní v 36%, vzorky tkáně v 24% a sonifikát z komponent TEP v 33%. Spektrum zachycených mikroorganismů shrnuje tabulka II.10 .

Bylo provedeno **statistické zpracování metodou popisné statistiky metodou ANOVA (one-way) – viz .tabulka II.11, grafy II.1-6 :**

Při tomto zpracování bylo nalezeno statisticky významně vyšší **CRP** u skupiny podezřelé z infektu a ve skupině se dvěma a více pozitivními mikrobiologickými vzorky (stejný patogen) , na hladině významnosti  $p < 0,05$ .

Tabulka II.10 :

Zachycené spektrum mikroorganismů :

<b>Mikroorganismus</b>	<b>Četnost</b>	<b>% z pozitivních kultivací</b>
Staphylococcus epidermidis	20	45
Staphylococcus hominis	3	7
Staphylococcus capitis	2	5
Staphylococcus auricularis	1	2
Staphylococcus hemolyticus	1	2
Propionibacterium sp.	18	40
Corynebacterium sp.	5	11
Streptococcus sp.	2	5
Enterococcus	2	5
Acinetobacter	1	2
Micrococcus	1	2
Escherichia coli	1	2
Proteus mirabilis	1	2

Tabulka II.11 :

Hodnocení- ANOVA (one-way) popisná statistika

m0 = negativní kultivační nález

m1 = pozitivní kultivační nález stejného mikroorganismu jen v 1 vzorku

m2 = pozitivní kultivační nález stejného mikroorganismu ve 2 a více vzorcích

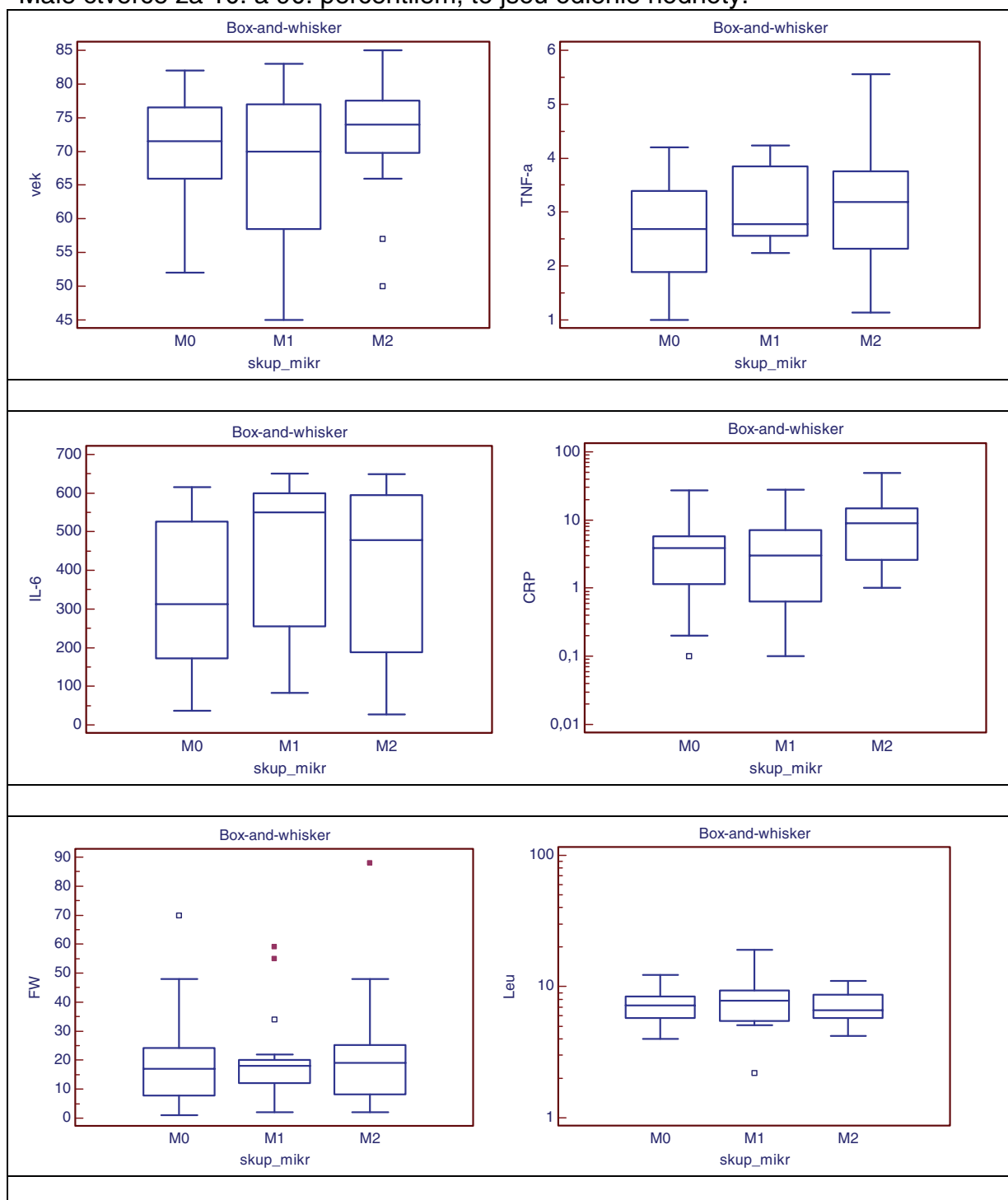
	celkem	m0	m1	m2
Věk (roky)	73 (66,000 - 77,000); 76	71,5 (66,000 - 76,500); 32	70 (58,500 - 77,000); 19	74 (69,750 - 77,500); 25
TNF- $\alpha$ (ng/l)	2,85 (2,070 - 3,730); 40	2,68 (1,890 - 3,390); 19	2,78 (2,555 - 3,850); 5	3,19 (2,320 - 3,760); 16
IL-6 (ng/l)	439,1 (202,250 - 583,900); 76	313,25 (172,350 - 526,250); 32	549,4 (255,100 - 598,900); 19	477,6 (187,500 - 594,100); 25
CRP (mg/l)	4 (1,475 - 9,775); 67	<b>3,9 (1,150 - 5,750); 28</b>	3 (0,700 - 7,150); 16	<b>9 (2,625 - 14,850); 23 *</b>
FW	18 (10,000 - 23,000); 70	17 (7,750 - 24,250); 29	18 (12,000 - 20,000); 18	19 (8,250 - 25,250); 23
WBC ( $\times 10^9/l$ )	7 (5,650 - 8,700); 76	7,15 (5,750 - 8,450); 32	7,8 (5,500 - 9,350); 19	6,6 (5,775 - 8,700); 25
* statisticky významně odlišné od m0 ( $p \leq 0,05$ )				



## Grafy II. 1-6

Krabicové grafy – horní a dolní ohraničení krabice je 75. a 25. percentil (tedy ohraničuje interkvartilové rozpětí), čára uvnitř krabice je medián. Horní a dolní horizontální čáry (nad a pod krabicí) označují 90. a 10. percentil.

Malé čtverce za 10. a 90. percentilem, to jsou odlehle hodnoty.



**Ad B) Dělení podle celkového zhodnocení :**

V tomto případě byli pacienti rozděleni dle celkového zhodnocení hodnot CRP, FW, Leu, klinického, RTG a bioptického nálezu – na skupiny :

1. S pravděpodobným infektem – počet pacientů 8
2. Se suspektním infektem – počet pacientů 24
3. Skupinu s nejasným výsledkem- počet pacientů 9
4. Skupinu bez podezření na infekci – počet pacientů 35

Při tomto hodnocení byl nalezen jen statisticky významný rozdíl (hladina významnosti  $P < 0,05$ ) v hodnotách **CRP** mezi skupinou 1 a 3. viz. tabulka II.12. a grafy II.7-12.

## Tabulka II.12 :

Hodnocení- ANOVA (one-way) popisná statistika

c0 = negativní

c1 = infekci nelze vyloučit

c2 = pravděpodobný infekci

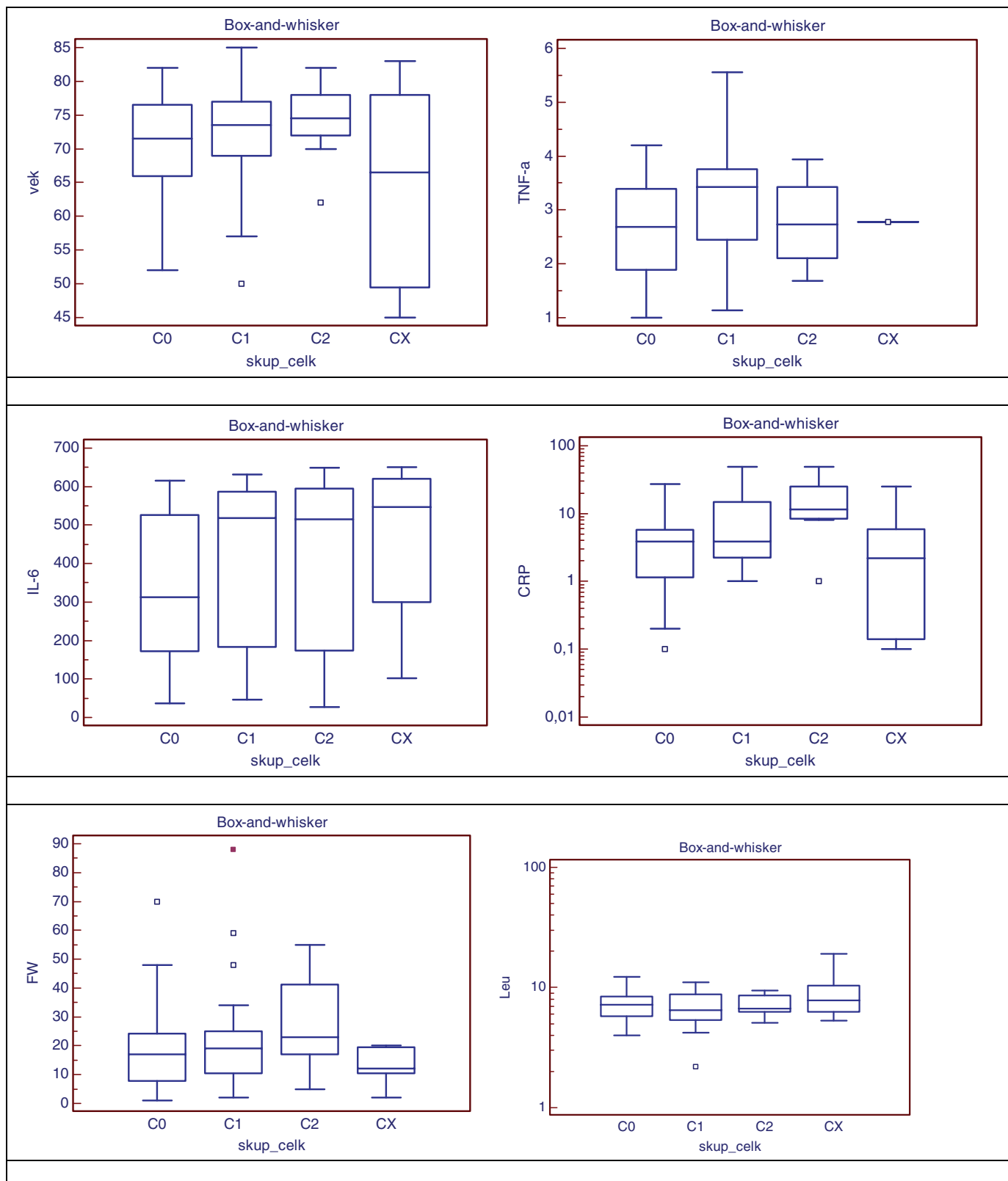
cx = nejasný výsledek

	celkem	c0	c1	c2	cx
věk (roky)	73 (66,000 - 77,000); 76	71,5 (66,000 - 76,500); 32	73,5 (69,000 - 77,000); 24	74,5 (72,000 - 78,000); 8	66,5 (49,500 - 78,000); 12
TNF- $\alpha$ (ng/l)	2,85 (2,070 - 3,730); 40	2,68 (1,890 - 3,390); 19	3,43 (2,450 - 3,760); 16	2,73 (2,110 - 3,430); 4	2,78 (2,780 - 2,780); 1
IL-6 (ng/l)	439,1 (202,250 - 583,900); 76	313,25 (172,350 - 526,250); 32	519 (183,650 - 587,150); 24	515 (174,400 - 594,600); 8	547,6 (299,000 - 620,300); 12
<b>CRP (mg/l)</b>	4 (1,475 - 9,775); 67	<b>3,9 (1,150 - 5,750); 28</b>	4 (2,250 - 14,700); 20	<b>11,5 (8,500 - 25,500); 8 *</b>	2,2 (0,175 - 5,975); 11
FW	18 (10,000 - 23,000); 70	17 (7,750 - 24,250); 29	19 (10,500 - 25,000); 23	23 (17,000 - 41,250); 7	12 (10,500 - 19,500); 11
WBC ( $\cdot 10^9/l$ )	7 (5,650 - 8,700); 76	7,15 (5,750 - 8,450); 32	6,45 (5,350 - 8,800); 24	6,7 (6,250 - 8,550); 8	7,8 (6,300 - 10,400); 12
* statisticky významně odlišné od c0 ( $p < 0,05$ )					

## Grafy II. 7-12

Krabicové grafy – horní a dolní ohraničení krabice je 75. a 25. percentil (tedy ohraničuje interkvartilové rozpětí), čára uvnitř krabice je medián. Horní a dolní horizontální čáry (nad a pod krabicí) označují 90. a 10. percentil.

Drobné čtverečky za 10. a 90. percentilem, to jsou odlehlé hodnoty.



### Ad C) Byla provedena korelace jednotlivých laboratorních markerů a parametrů pomocí Spearmanova korelačního koeficientu : viz. tabulka II.13

Při korelaci hodnot jednotlivých markerů **nepřesáhla konsenzuální hranici klinické významnosti 0,5**. Nejvyššího korelačního koeficientu 0,492 bylo dosaženo při srovnání FW-CRP, dále 0,398 TNF $\alpha$ -FW a 0,338 TNF  $\alpha$  - CRP.

Tabulka II.13 : Spearmanův korelační koeficient :

Klinicky významnější korelace jsou zvýrazněny silným písmem

		TNF-a	IL-6	CRP	FW	Leu	věk
TNF-a	Correlation Coefficient Significance Level P N		0,229 0,1525 40	0,338 0,04861 35	0,398 0,01414 39	0,0214 0,8936 40	0,241 0,1317 40
IL-6	Correlation Coefficient Significance Level P N	0,229 0,1525 40		0,235 0,05641 67	0,0149 0,9013 70	0,136 0,2377 76	-0,0515 0,6554 76
CRP	Correlation Coefficient Significance Level P N	<b>0,338</b> <b>0,04861</b> <b>35</b>	<b>0,235</b> <b>0,05641</b> <b>67</b>		0,492 0,000121 62	0,232 0,05919 67	0,073 0,5531 67
FW	Correlation Coefficient Significance Level P N	<b>0,398</b> <b>0,01414</b> <b>39</b>	0,0149 0,9013 70	<b>0,492</b> <b>0,00012</b> <b>1</b> <b>62</b>		0,115 0,3401 70	0,142 0,2393 70
Leu	Correlation Coefficient Significance Level P N	0,0214 0,8936 40	0,136 0,2377 76	<b>0,232</b> <b>0,05919</b> <b>67</b>	0,115 0,3401 70		-0,0558 0,6289 76
věk	Correlation Coefficient Significance Level P N	0,241 0,1317 40	-0,0515 0,6554 76	0,073 0,5531 67	0,142 0,2393 70	-0,0558 0,6289 76	

### Diskuze :

V této části práce (experimentální část) se nám nepodařilo potvrdit hypotézu: „*Pokud se tedy cytokiny podílí na zprostředkování osteolýzy (233,234) a hladiny některých z nich (IL-6) jsou v periferní krvi při uvolňování TEP vyšší (242) a za předpokladu, že u septického uvolnění probíhá osteolýza rychleji (230,231,232) než u uvolnění aseptického, a u akutního infektu TEP dochází k rychle progredující ložiskové osteolýze, pak by měly být hodnoty cytokinů v kloubní tekutině u septického uvolnění vyšší než u uvolnění aseptického.*“

Jediným citlivým markerem se dle statistického zhodnocení ukázalo **CRP** (na hladině významnosti  $p < 0,05$ ), pomocí něhož bylo možné odlišit skupinu s negativním mikrobiologickým nálezem od skupiny s nálezem stejného patogena ve dvou a více odebraných vzorcích a dále při dělení dle celkového hodnocení bylo možné pomocí tohoto markeru odlišit skupinu bez podezření z infekce od skupiny s pravděpodobným infektem. Při zjišťování korelací hodnot jednotlivých markerů **nepřesáhla konsenzuální hranici klinické významnosti 0,5**. Nejvyššího korelačního koeficientu 0,492 bylo dosaženo při srovnání FW-CRP, dále 0,398 TNF $\alpha$ -FW a 0,338 TNF  $\alpha$  - CRP. Je tedy zjevné že tyto veličiny jsou v určitém vzájemné vztahu.

Při naší práci jsme se potýkali především s několika problémy. Jednalo se především o ne zcela snadné získání vzorku, především u revizních operací kyčelního kloubu. Překvapilo nás především velmi malé množství kloubní tekutiny, kterou bylo možno získat punkcí, byť prováděnou bezprostředně před artrotomií s obnaženou pseudokapsulou a tím usnadněným přístupem ke kyčelnímu kloubu. Zde bylo také obtížné eliminovat kontaminaci vzorku krví pacienta, kterou nebylo vždy možné vyloučit a která znamenala znehodnocení měření. Při laboratorním

zpracování vyvstával problém při pipetování viskózní tekutiny automatickými pipetami, kde se kapku dařilo jen obtížně oddělit od špičky pipety. Tento fakt mohl vzhledem k rozdílné viskozitě jednotlivých vzorků ovlivnit skutečné pipetované množství. Celkově byl v našem souboru poměrně nízký počet jednoznačně pozitivních nálezů tj. jen 8 pacientů s pravděpodobným infektem. Počet vzorků u nichž se podařilo stanovit TNF- $\alpha$  byl 40 (4 pacienti s pravděpodobným infektem, 16 se suspektním infektem a 20 bez podezření na infekci). Dle našeho názoru není tedy stanovení těchto markerů zánětu v kloubním punktátu jednoznačně zatracovat. Naši studii jsme pojali jako pilotní, protože jsme nenalezli v dostupné odborné literatuře obdobnou. Jejím přínosem tedy mohou být aspoň zjištěné hladiny (respektive rozsahy hodnot) těchto působků v kloubním punktátu u uvolněné a infikované endoprotézy, což umožní zvolení vhodného setu a adekvátní ředění vzorku při případném další stanovování.

### **Závěr 2:**

V naší práci se nám nepodařilo nalézt nový marker infekce TEP. K diagnostice je tedy i nadále přistupovat komplexně a dle doporučení uvedených v závěru č. 1. Námi stanovené hodnoty IL-6 a TNF- $\alpha$  umožní při případném pokračování v podobném výzkumu zvolit vhodný kit a ředění. To umožní vyšetřit více vzorků z jednoho kitu, což může znamenat značnou finanční úsporu.

### **Ad Cíl 3 :**

## **Vyzkoušet nově dostupnou metodiku PET-CT (pozitronová emisní tomografie) v diagnostice infekce TEP.**

Vzhledem k tomu, že toto vyšetření začalo být dostupné v naší nemocnici až v nedávné době a jelikož se jedná o vyšetření ekonomicky náročné, bylo provedeno zatím pouze u dvou našich pacientů. Tuto část práce omezím pouze na kazuistiku. Prezentace kazuistik názorně přiblíží spektrum dostupných vyšetření.

### **Teorie PET-CT :**

Fluorodeoxyglukózu (FDG) v neaktivní formě poprvé syntetizoval český chemik prof. Pacák 1968. Většina nádorů vykazuje zvýšenou konzumaci FDG. Z toho plyne využití PET/CT k diagnostice tumorů. Uplatní se především ve stagingu nádorů již dříve diagnostikovaných jinými metodami a k vyhledávání nádorů nejasného původu, vyhledávání primárního ložiska u známě metastázy a slouží ke kontrole účinku léčby maligních onemocnění. Dalším indikačním polem jsou záněty, které ve svých buňkách zvýšeně akumulují glukózu. Toho se užívá k vyhledávání zánětlivých ložisek nebo pro ověření suspekce na infekci v oblasti cévních protéz.

Pozitronová emisní tomografie využívá vlastnosti radionuklidů, které při svém rozpadu emitují nabitě částice- pozitrony. Střední dolet pozitronů vzniklých rozpadem  $^{18}\text{F}$  je velmi krátký (0,6mm). Interakcí pozitronu se záporně nabitým elektronem dochází k anihilaci obou částic za současného vyzáření dvou energetických kvant o energii 511keV (kiloelektrovolty), které se z místa anihilace vzdalují po přímce opačnými směry. Záření o vysoké energii vzniklé tímto procesem

se nazývá záření anihilační a je registrováno systémem speciálních scintilačních detektorů uspořádaných do prstence v gantry kolem těla nemocného.

Před vyšetřením je do krevního oběhu podána metabolicky aktivní látka označená radionuklidem, v případě PET se jedná o deoxyglukózu značená fluorem  $^{18}\text{F}$ . Ta je metabolizována až na FDG-6-fosfát shodně s obyčejnou glukózou. Následné defosforylaci již nepodléhá a hromadí se ve tkáních. Ložiska vyšší radioaktivity potom označují tkáň, ve kterých je metabolická potřeba glukózy vysoká.

Kombinace PET s CT upřesní lokalizace nálezu, přesnost se zvýší podáním jodové kontrastní látky na CT i.v. (intravenózně).

Oba systémy jsou spojeny v jednom gantry, které je ovládáno z jednoho řídicího panelu. CT má v hybridním systému dvě funkce. Slouží k diagnostickému zobrazování a za druhé registruje informace o úbytku rentgenového záření při průchodu vyšetřovanou oblastí, které zároveň slouží ke korekci absorpce emitovaného anihilačního záření registrovaného PET kamerou. To výrazně zkracuje čas vyšetření a snižuje radiační dávku. V indikovaných případech se používá tzv. „low dose“ technika, kdy se dávka pohybuje kolem 3-5mSv. Standardní postup má dávku 15mSv.

### **Metodika PET-CT :**

Po kontrole glykémie se aplikuje  $^{18}\text{F}$ -FDG v dávce aktivity 6MBq/kg (do hmotnosti 70kg, nad 70kg s korekcí na vyšší hmotnost). Následuje 60-minutová kumulace radiofarmaka v klidu na lůžku. Je provedeno MDCT (Multidetector computed tomography) s kolimací 16x0,75mm, PITCH 1,5, expozice 120kV, 240 efektivních mAs. Aplikuje se 100ml jodové neionické kontrastní látky i.v. 3ml/s s proplachem fyziologickým roztokem 50ml přetlakovým injektorem. Arteriální fáze je detekována 20 s od podání kontrastní látky i.v., pak eventuálně žilní fáze (dvoufázové vyšetření). Rekonstrukce obrazu je prováděna po 5mm. Pro rekonstrukci tenkých vrstev se využívá rekonstrukční inkrement 0,7mm pro hodnocení MDCT submilimetrového izotropního prostorového rozlišení (kubický voxel o hraně 0,7mm).

Potom se získávají data PET ze sedmi pozic (postelí – beds), akvizice dat jedné postele trvá 3 minuty. Prostorové rozlišení PET dosáhne 5mm. Rekonstrukce obrazů je prováděna on-line s korekcí atenuace i obrazy nekorigované.

K hodnocení je použito korigovaných i nekorigovaných PET obrazů, CT vyšetření v arteriální i venózní fázi, HRCT (high resolution computed tomography) plic a fúze PET/MDCT.

K hodnocení metabolické aktivity, morfologických změn a cévního systému se využívají MPR (multiplanar reconstruction) a MIP (maximum intensity projection) rekonstrukcí.

Při vysoké akumulaci  $^{18}\text{F}$ FDG na fúzovaných obrazech PET/CT bývá přítomna v arteriální fázi na CT hypervaskularizace.

### **Pacient A :**

BL ♀ 71let

Nynější onemocnění: Pacientka po opakované reoperaci TEP coxae l.dx., naposledy 2004. Od září 2007 udává náhle vzniklé febriliemi, asi týden trvající se současným vznikem krutých bolestí pravého kyčelního kloubu, hospitalizována na spádovém chirurgickém oddělení, kde nasazeny ATB „naslepo“.

Z anamnézy: Pacientka s nefrolitiázou, warfarinizována pro hlubokou žilní trombózu s plicní embolií v anamnéze.

Operace:

2003 nefrolitiáza vpravo

1996 TEP coxae lat.sin. jiné pracoviště

1999 TEP coxae lat.dx. jiné pracoviště

2003 reoperace-výměna jamky –jiné pracoviště

6/2004 reoperace vpravo: výměna jamky, impaction grafting, síťka medin, jamka Müller s ponecháním femorální komponenty u nás - poté dlouhodobě Lincomycin i.v. dle citlivosti pro pozitivitu Streptococcus species.

9/2005 reoperace TEP coxae lat.sin.

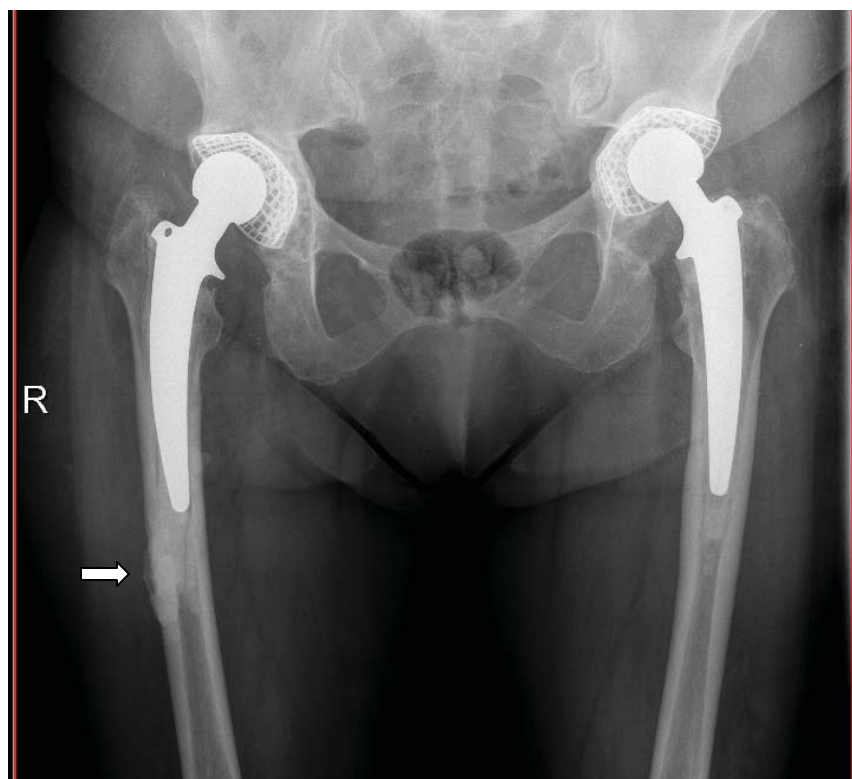
Laboratorní nález : elevace zánětlivých markerů- FW 67/105,CRP 31 mg/l, WBC v normě.

Klinický nález : Právý kyčelní kloubu - jizva po TEP klidná, okolí bez zarudnutí, palpační bolestivost v oblasti nad velkým trochanterem, extenze/flexe 0-50°, větší rozsah pohybu je možný, ale velmi bolestivý, to platí zejména pro rotace, které jsou prakticky nulové. Hybnost, citlivost a prokrvení periferie v normě.

RTG – stav po TEP coxae bilateralis, bez známek uvolnění- nejsou přítomny radiolucentní zóny. Komponenty TEP coxae bilateralis jsou v dobrém postavení, jamky po spongioplastice s použitím síťky, v oblasti distálně od apexu je laterální kortikalis perforována s nevelkým únikem cementu. (obrázek II. 5)

*Obrázek II.5 : Pacient A :BL ♀ 71let, infek vpravo*

*RTG – stav po TEP coxae bilateralis, bez známek uvolnění- nejsou přítomny radiolucentní zóny. Komponenty TEP coxae bilateralis jsou v dobrém postavení, jamky po spongioplastice s použitím síťky, v oblasti distálně od apexu je laterální kortikalis perforována s nevelkým únikem cementu (označeno šipkou).*



PET CT:

PET záznam byl proveden za 70 min. po aplikaci  $^{18}\text{F}$ FDG (2- $^{18}\text{F}$ fluor-2-deoxy-D-glukózy) o aktivitě 418 MBq.

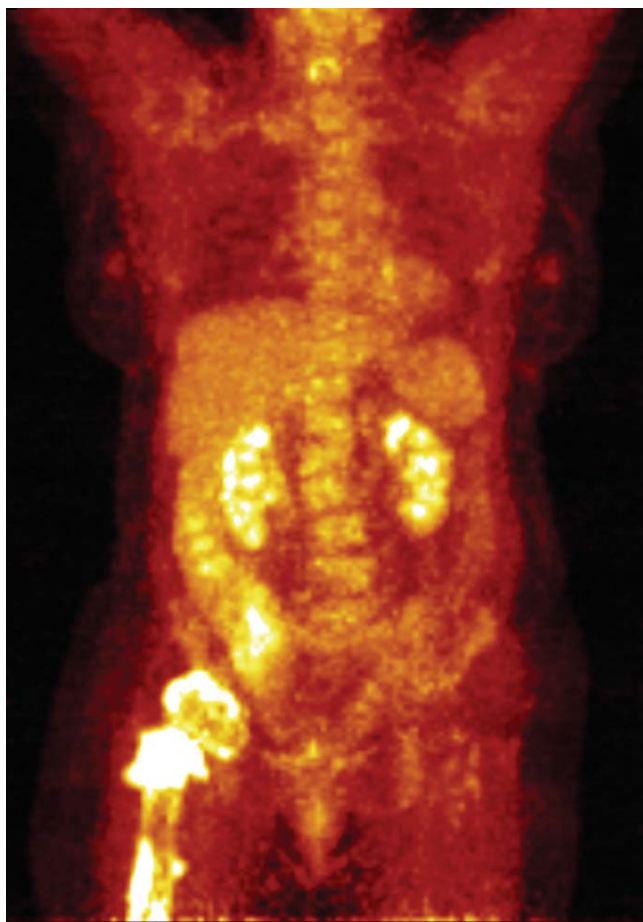
**Indikace:** Stav po TEP coxae bilat. - vpravo 2004, vlevo 2005. Nyní podezření na infekt TEP vpravo.

**Nález:** Bilaterálně stav po TEP se zpevněním spodiny acetabula kovovou sítkou, protruze acetabula vlevo. Vlevo neprokázány v PET obraze jednoznačné patologické změny. *Vpravo kopíruje celou endoprotézu lem vysoké akumulace FDG , SUV max. 7,1.* CT obraz nelze pro artefakty spolehlivě hodnotit.

**Závěr:** V PET obraze důvodné podezření na zánětlivou komplikaci TEP vpravo. (viz. obrázek II.6-8)



Obrázek II.6-8 : Pacient A :BL ♀ 71let, infek vpravo -PET CT



2 1 2008  
1000  
2



Léčba: Extrakce TEP, při které byla po artrotomie zjištěn hnisavý výpotek, léčba ATB.

Biopsie : Větší počet částic dohromady 35x30x15 mm.

Peroperační biopsie - floridní hnisavá purulentní synovitida.

V definitivních preparátech jednak zastižena část synovie s fibrinózně purulentní synovitiidou fokálně s oblastmi většinou granulomatózní reakcí typu z cizích těles, mimo to zaslán šlašitý materiál s hyalinní vazivovou tkání, kde v okraji zachycena buněčná vazivová tkáň a s ojedinělou obrovskobuněčnou granulomatózní reakcí, místy je metaplastická osifikace v synoviální tkáni.

Mikrobiologické vyšetření : stěr I a II, tkáň, obě komponenty TEP:

Primokultura 1.Staphylococcus aureus

Pomnožení --dtto--

Anaerobní kultivace - primokultura negativní

Citlivost k ATB : Oxacilin, gentamicin, linkomicin, tetracyklin, vankomycin, teikoplanin, chloramfenikol, kotrimoxazol, rifampicin-citlivé.

Ciprofloxacin-rezistentní.

### **Závěr - Pacient A:**

Jednalo se s největší pravděpodobností o akutní hematogenní infekce TEP coxae lat.dx. zlatým stafylokokem. Fokusem zde mohly být krční mandle (spekulativní). Nejednalo se tedy o mitigovaný infekt. PET scan zde provedený byl pouze k ověření této metody, zde se zcela zjevně pozitivním nálezem.

### **Pacient B**

ZK ♀ 81let

Nynější onemocnění : Pacientka již od implantace TEP coxae lat.dx. v roce 2003 pociťuje bolesti v tříse, bez progresu, na RTG se od přelomu roku 2006-2007 objevují radiolucentní zóny s typickou lakunární resorpcí. Pacientka operaci zpočátku odmítala, koncem roku 2007 již souhlasí. Provedeny 2 neúspěšné pokusy o punkci kyčle. CRP 21mg/l, WBC  $7,6 \times 10^9/l$ , FW 92/h, teploty neměla. Provedeno PET CT k verifikaci podezření na mitigovaný infekt – s pozitivním nálezem viz. níže.

### **Z anamnézy:**

Operace:

1992 levostranná mastektomie pro maligní tumor, který v roce 1998 recidivoval

2001 abdominální totální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií pro krvácení

2003 excize ložiska na pochvě. Po hysterektomii brachyterapie.

2004 nová radioterapie

2003 TEP coxae lat.dx.

2006 TEP coxae lat.sin.

### **Klinický nález :**

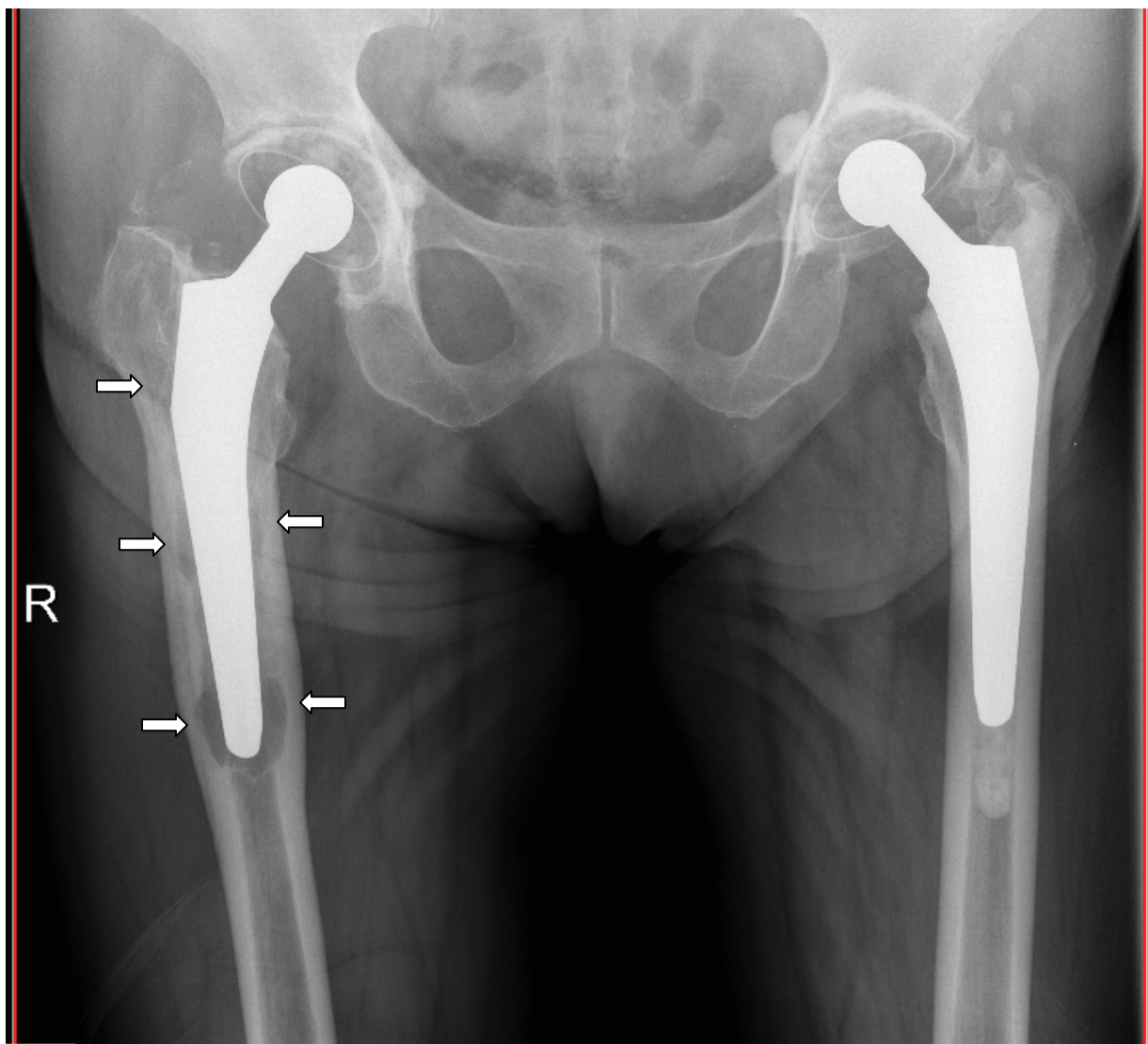
Afebrilní.

P kyčel: kůže a měkké tkáně bez otoku, bez zarudnutí, ext. 0, flexe 90°, bolestivá, rotační pohyby omezeny na třetinu bolestivé, komprese trochanteru mírně bolestivá, končetiny stejně dlouhé, periferie v normě.

RTG komponenty TEP coxae lat.dx. v dobrém postavení. Kolem dříku femorální komponenty a acetabulární komponenty se objevují progredující radioluce charakteru lakunární resorpce. (viz obrázek II. 9)

*Obrázek II.9 : **Pacient B** ZK ♀ 81let, infekť vpravo*

*RTG komponenty TEP coxae lat.dx. v dobrém postavení. Kolem dříku femorální komponenty(zejména zóny 2,3,4,5) a acetabulární komponenty (zóny I,II,III) se objevují progredující radioluce charakteru lakunární resorpce(šipky).*

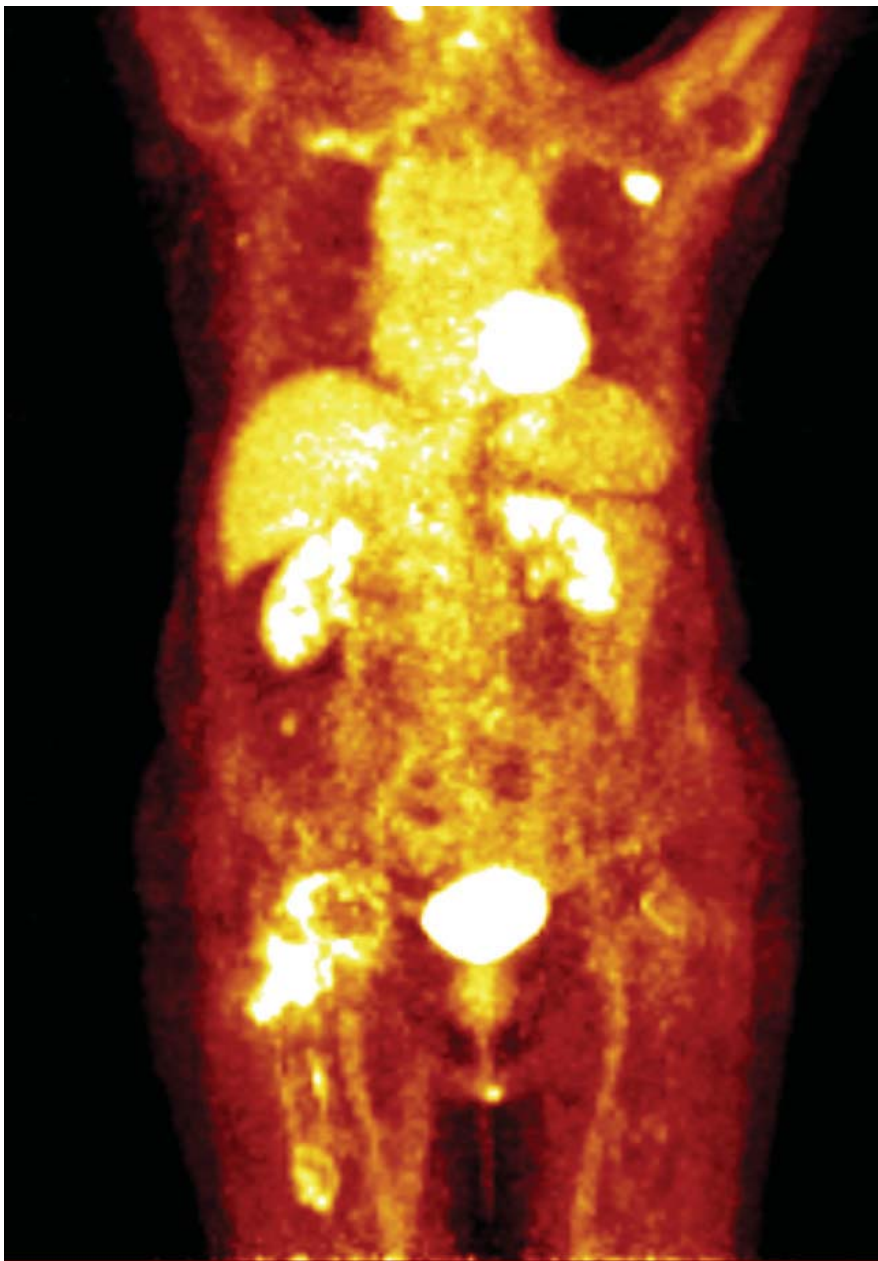
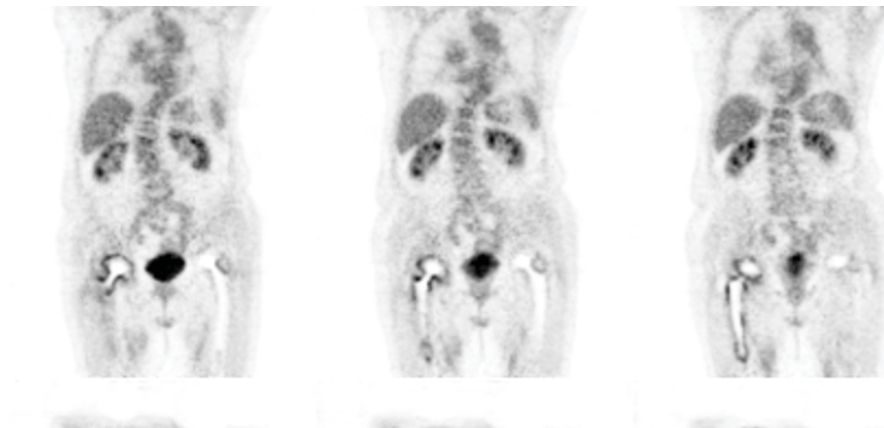


PET CT :

**Nález:** V okolí obou komponent endoprotézy pravé kyčle je patrný úzký, nehomogenní lem se zvýšenou kumulací FDG, ventrálně od horní části dříku se zobrazuje výraznější kumulace radiofarmaka o rozměrech 43x22x35 mm (SUV max.7,3). Totální endoprotéza vlevo bez zjevné patologie.

**Závěr:** **Obraz svědčí pro záněť v okolí TEP vpravo. (viz. obrázek II. 10-13)**

Obrázek II.10-13 : Pacient B\_ZK ♀ 81let, infek vpravo  
PET CT



**Léčba :** Extrakce TEP coxae lat.dx. , průplachová laváž (při operaci vyteklo nevelké množství serózní lehce zkalené tekutiny), ATB celkově.

**Peroperační biopsie:**

1. Vazivová tkáň s chronickými zánětlivými změnami bez neutrofilů.
2. Vazivová tkáň s chronickými zánětlivými změnami na povrchu zóna z výrazného edému s neutrofilii.

**Definitivní biopsie:**

1. Vazivová tkáň s výraznými chronickými zánětlivými změnami okrajově zastižena zóna edému s četnými neutrofilii.
2. Vazivová tkáň s chronickými zánětlivými změnami na povrchu edematózní s výrazným akutním zánětlivým infiltrátem.

**Mikrobiologické kultivační vyšetření :**

**Femorální komponenta :**

- Primokultura 1. Staphylococcus epidermidis  
 Primokultura 2. Micrococcus species  
 Pomnožení --dtto--  
 Anaerobní kultivace - primokultura 3. Propionibacterium acnes  
 Kultivace anaerobní -analyzátor 4. Staphylococcus epidermidis

**CITLIVOST K ANTIBIOTIKŮM**

Účinná látka	1	2	3	4
penicilin				C
oxacilin	R	X		R
amoxicilin klavulanát				C
gentamicin	C	C		C
ciprofloxacin	X			X
erytromycin	R	R		R
linkomycin	C	X		C
klindamycin	C			C
tetracyklin	C	C	C	C
vankomycin	C	C		C
teikoplanin	C	C		C
linezolid	C			C
chloramfenikol	C	C	C	C
kotrimoxazol	C	C		C
rifampicin	C	C		C
metronidazol			R	

LEGENDA: C-citlivý, R-resistentní, I-hraničně citlivý, X-výsledek k dispozici po konzultaci,  
 \*-test citlivosti nebyl proveden

**Acetabulární komponenta**

- Primokultura 1. Staphylococcus epidermidis  
 Primokultura 2. Micrococcus species  
 Pomnožení --dtto--  
 Anaerobní kultivace - primokultura negativní  
 Kultivace anaerobní -analyzátor 3. Staphylococcus epidermidis

**CITLIVOST K ANTIBIOTIKŮM**

Účinná látka	1	2	3
oxacilin	R	X	R
gentamicin	C	C	C
ciprofloxacin	X		
erytromycin	R	R	R
linkomycin	C	X	C
klindamycin	C		C
tetracyklin	C	C	C
vankomycin	C	C	C
teikoplanin	C	C	C
linezolid	C		
chloramfenikol	C	C	C
kotrimoxazol	C	C	C
rifampicin	C	C	C

LEGENDA: C-citlivý, R-resistentní, I-hraničně citlivý, X-výsledek k dispozici po konzultaci,

**Vzorek tkáně :**

Primokultura

1.Staphylococcus epidermidis

Pomnožení

--dtto--

Anaerobní kultivace - primokultura 2.Propionibacterium acnes

CITLIVOST K ANTIBIOTIKŮM

Účinná látka	1	2
penicilin		C
oxacilin	R	
amoxicilin klavulanát		C
gentamicin	C	
ciprofloxacin	X	
erytromycin	R	
linkomycin	C	
klindamycin	C	C
tetracyklin	C	C
vankomycin	C	
teikoplanin	C	
linezolid	C	
chloramfenikol	C	C
kotrimoxazol	C	
rifampicin	C	
metronidazol		R

LEGENDA: C-citlivý, R-resistentní, I-hraničně citlivý, X-výsledek k dispozici po konzultaci,

**Stěr I:**

Primokultura

negativní

Pomnožení

1.Staphylococcus epidermidis

Anaerobní kultivace - primokultura 2.Propionibacterium acnes

CITLIVOST K ANTIBIOTIKŮM

Účinná látka	1	2
penicilin		C
oxacilin	C	
amoxicilin klavulanát		C
gentamicin	C	
erytromycin	C	
linkomycin	C	
klindamycin	C	C
tetracyklin	C	C
vankomycin	C	
teikoplanin	C	
chloramfenikol	R	C
kotrimoxazol	C	
rifampicin	C	
metronidazol		R

LEGENDA: C-citlivý, R-resistentní, I-hraničně citlivý, X-výsledek k dispozici po konzultaci

**Závěr - Pacient B:**

V tomto případě se jednalo v.s. o mitigovaný infek, pozdní chronický, vzniklý pravděpodobně již při operačním výkonu (vzhledem k anamnéze). PET-CT zde opět potvrdilo diagnózu, která však byla velmi suspektní vzhledem k již pokročilému RTG nálezů lakunární resorpce. Markery zánětu byly v tomto případě též elevovány. Bioptické vyšetření potvrdilo diagnózu. Při mikrobiologickém vyšetření bylo nalezeno více druhů mikroorganismů. Pravděpodobně se tedy jedná o polymikrobiální infekci SE, Propionibacterium species a Micrococcus species, její příčinou však mohou být též opakované výkony a radioterapie v oblasti malé pánve.

**Závěr 3 :**

PET-CT vyšetření je perspektivním spojením scintigrafického a CT obrazu, které pravděpodobně umožní zpřesnit diagnostiku zánětu TEP ve sporných případech, tedy zejména u mitigovaných infekcí. Jeho stinnou stránkou je v současné době především cena. Počet námi vyšetřených pacientů je zatím velmi nízký a hodnocení výsledků by bylo předčasné a zavádějící, i když se výsledky zdají být slibné. V této diagnostice hodláme i nadále pokračovat.

## **Literatura :**

1. **Charnley, J.**:Anchorage of the Femoral Prosthesis to the Shaft of the Femur. J. Bone Joint Surg. Br, 42-B, 28 - 30, 1960.
2. **Charnley, J.** :The Bonding of Prosthesis to Bone by Cement. J. Bone Joint Surg. Br., 46-B:518-29, 1964. PMID: 14216459 [PubMed - indexed for MEDLINE]
3. **Charnley, J.,** Eftekhari, N. :Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. Br. J. Surg., 56(9):641-9,1969. PMID: 5808372 [PubMed - indexed for MEDLINE]
4. **Charnley, J.** :Postoperative infection after total hip replacement with special reference to the air contamination in the operating room. Clin. Orthop., 87:167-187,1972
5. **Calton, T.F.,** Fehring, T.K., Griffin, W.L. : Bone loss associated with the use of spacer blocks in infected total knee arthroplasty. Clin. Orthop. Relat. Res., 345:148-54, 1997. PMID: 9418632 [PubMed - indexed for MEDLINE]
6. **Collins, D.N.,** McKenzie, J.M. :Infections at the site of a hip implant. Successful and unsuccessful management. Clin. Orthop. Relat. Res. 269:9-15,1991. PMID: 1864062 [PubMed - indexed for MEDLINE]
7. **Stědrý, V.,** Hajný, P. : Dlouhodobé výsledky TEP kyčelního kloubu Poldi, Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech,64:282-292,1997
8. **Langkamer, V.G.,** Case, C.P., Heap, P., Taylor, A., Collins, C., Pearse, M., Solomon, L.: Systemic distribution of wear debris after hip replacement. A cause for concern? J. Bone Joint Surg. Br., 74-B: 831 - 839,1992.
9. **Daley, B.,** Doherty, A.T., Fairman, B., Case, C.P. : Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture., J. Bone Joint Surg. Br., 86-B:598-606, 2004. PMID: 15174562 [PubMed - indexed for MEDLINE]
10. **Bullough, P.G.** :Metallosis. J. Bone Joint Surg. Br., 76-B: 687 - 688, 1994.
11. **Barrack, R.,** Booth, R.E. Jr.,Lonner, J.H., McCarthy, J.C., Mont, M.A., Rubash, H.E., Hip and Knee Reconstruction Chapter 21, Osteolysis 175-179, AAOS, 2002.
12. **Nakashima, Y.,** Sun, D.H., Trindade, M.C.: Signaling pathways for TNF-alfa and IL-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. J. Bone Joint Surg. 81A:603-615, 1999.
13. **Younger, A.S.,** Duncan, C.P., Masri, B.A., McGraw, R.W. :The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip. J. Arthroplasty,12(6):615-23, 1997. PMID: 9306211 [PubMed - indexed for MEDLINE]
14. **Trampuz, A.,** Zimmerli, W. : Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss Med. Wkly., 135(17-18):243-51, 2005. PMID: 15965826 [PubMed - indexed for MEDLINE]
15. **Shanbhag, V.,** Kotwal, R., Gaitonde, A., Singhal, K. :Total hip replacement infected with Mycobacterium tuberculosis. A case report with review of literature.Acta Orthop. Belg. 73(2):268-74, 2007. PMID: 17515245 [PubMed - indexed for MEDLINE]
16. **Wang, P.H.,** Shih, K.S., Tsai, C.C., Wang, H.C. :Pulmonary tuberculosis with delayed tuberculosis infection of total knee arthroplasty. J. Formos Med. Assoc., 106(1):82-5, 2007. PMID: 17282976 [PubMed - indexed for MEDLINE]
17. **Lazzarini, L.,** Manfrin, V., De Lalla, F. : Candidal prosthetic hip infection in a patient with previous candidal septic arthritis. J. Arthroplasty.,19(2):248-52,2004. PMID: 14973873 [PubMed - indexed for MEDLINE]
18. **Kawanabe, K.,** Hayashi, H., Miyamoto, M., Tamura, J., Shimizu, M., Nakamura, T.: Candida septic arthritis of the hip in a young patient without predisposing factors. J. Bone Joint Surg. Br.85(5):734-5, 2003. PMID: 12892201 [PubMed - indexed for MEDLINE]
19. **Prenzel, K.L.,** Isenberg, J., Helling, H.J., Rehm,K.E. :Candida infection in hip alloarthroplasty. Unfallchirurg. 106(1):70-2, 2003. PMID: 12552395 [PubMed - indexed for MEDLINE]
20. **Jahoda, D.,** Nyc, O., Simsa, J., Kucera, E., Hanek, P., Chrz, P., Pokorný, D., Tawa, N., Landor, I., Sosna, A. :Late hematogenous infection of prosthetic joints in our patients and

- proposal for a system of prevention. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 74(6):397-400, 2007. PMID: 18198090 [PubMed - in process]
21. **Bauer, T.**, Maman, L., Matha, C., Mamoudy, P. :Dental care and joint prostheses. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* 93(6):607-18, 2007. PMID: 18065872 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
22. **Jahoda, D.**, Simsa, J., Nyc, O., Pokorný, D., Landor, I., Tawa, N., Sosna, A.: Late hematogenic infection of joint replacements and its prevention in surgery. *Rozhl. Chir.* 85(11):581-5, 2006. PMID: 17323552 [PubMed - indexed for MEDLINE]
23. **Davis, N.**, Curry, A., Gambhir, A.K., Panigrahi H., Walker, C.R., Wilkins, E.G., Worsley, M.A., Kay P.R. : Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 81(5):886-9,1999. PMID: 10530856 [PubMed - indexed for MEDLINE]
24. **Beck, W.C.**, Collette, T.S. : False faith in the surgeon's gown and surgical drape. *Am. J. Surg.* 83(2):125-126, 1952. PMID: 14903343 [PubMed - indexed for MEDLINE]
25. **Werner, H.P.**, Hoborn, J., Schön, K., Petri, E. : Influence of drape permeability on wound contamination during mastectomy. *Eur. J Surg.* 157(6-7):379-83, 1991.
26. **Whyte, W.**, Hodgson, R., Bailey, P., Graham, J.: The reduction of bacteria in the operating theater through the use of non-woven clothing. *British Journal of Surgery*, 65:469-474, 1978.
27. **Hughes, S.P.F.**, Fitzgerald R.H. : *Muskuloskeletal Infections* . Year Book Medical Publishers, Chicago 1986.
28. Aseptic methods in the operating theatre. A report to the Medical Research Council. *Lancet*,20:705-837, 1968.
29. **Gruendemann, B.J.**, Bjerke, N.B. :Is it time for brushless scrubbing with an alcohol-based agent? *AORN J.* 74(6):859-73, 2001. PMID: 11795059 [PubMed - indexed for MEDLINE]
30. **Kikuchi-Numagami, K.**, Saishu, T., Fukaya, M., Kanazawa, E., Tagami, H.: Irritancy of scrubbing up for surgery with or without a brush. *Acta Derm. Venereol.* 79(3):230-2, 1999. PMID: 10384925 [PubMed - indexed for MEDLINE]
31. **Florman, S.**, Burgdorf, M., Finigan, K., Slakey, D., Hewitt, R., Nichols, R.L. :Efficacy of double gloving with an intrinsic indicator system. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 6(4):385-95. 2005. PMID: 16433603 [PubMed - indexed for MEDLINE]
32. **Greenough, C.G.** :An investigation into contamination of operative suction. *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 68(1):151-3, 1986. PMID: 3510215 [PubMed - indexed for MEDLINE]
33. **Anto, B.**, McCabe, J., Kelly, S., Morris, S., Rynn, L., Corbett-Feeney, G.: Splash basin bacterial contamination during elective arthroplasty. *J. Infect.* 52(3):231-2, 2006. PMID: 16386799 [PubMed - indexed for MEDLINE]
34. **Baird, R.A.**, Nickel, F.R., Thrupp, L.D., Rucker, S., Hawkins, B. :Splash basin contamination in orthopaedic surgery. *Clin. Orthop. Relat. Res.*187:129-33, 1984. PMID: 6744706 [PubMed - indexed for MEDLINE]
35. **Blomgren, G.**, Hoborn, J., Nyström, B. :Reduction of contamination at total hip replacement by special working clothes. *J. Bone Joint Surg. Br.* 72(6):985-7, 1990. PMID: 2246302 [PubMed - indexed for MEDLINE]
36. **Hughes, S.P.**, Anderson, F.M. :Infection in the operating room. *J. Bone Joint Surg. Br.* 81(5):754-5, 1999. PMID: 10530831 [PubMed - indexed for MEDLINE]
37. **Webster, J.**, Alghamdi, A.A. :Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.*17(4):CD006353, 2007. PMID: 17943905 [PubMed - indexed for MEDLINE]
38. **Tanner, J.**, Moncaster, K., Woodings, D. :Preoperative hair removal: a systematic review. *J. Perioper. Pract.*, 17(3):118-21, 124-32, 2007. PMID: 17416121 [PubMed - indexed for MEDLINE]
39. **Yoshimura, Y.**, Kubo, S., Hirohashi, K., Ogawa, M., Morimoto, K., Shirata, K., Kinoshita H. :Plastic iodophor drape during liver surgery operative use of the iodophor-impregnated adhesive drape to prevent wound infection during high risk surgery. *World J. Surg.* 27(6):685-688, 2003. PMID: 12732986 [PubMed - indexed for MEDLINE]



40. **Storch, M.L.**, Rothenburger, S.J., Jacinto, G. : Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with *Staphylococcus aureus*. *Surg. Infect. (Larchmt)*.5(3):281-288, 2004. PMID: 15684799 [PubMed - indexed for MEDLINE]
41. **Edwards, C.J.**, Cooper, C., Fisher, D., Field, M., van Staa, T.P., Arden, N.K.: The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 57(7):1151-1157, 2007. PMID: 17907232 [PubMed - indexed for MEDLINE]
42. **Poss, R.**, Thornhill, T.S., Ewald, F.C., Thomas, W.H., Batte, N.J., Sledge, C.B. : Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 182:117-26, 1984. PMID: 6692605 [PubMed - indexed for MEDLINE]
43. **Reichel, H.**, Birke, A., Wolf, H.H.: Knee endoprosthesis implantation in hemophiliac arthropathy: results, problems and complications. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*139(2):120-126, 2001 PMID: 11386100 [PubMed - indexed for MEDLINE]
44. **Hovy, L.** :Joint preserving operations and endoprosthetic joint substitutions in hemophiliacs. Indications and long term results. *Orthopade*, 28(4):356-65, 1999. PMID: 10335530 [PubMed - indexed for MEDLINE]
45. **Bilgic, S.**, Aktas, E., Salman, F., Ersahin, G., Erten, G., Yilmaz, M.T., Deniz, G. : Intracytoplasmic cytokine levels and neutrophil functions in early clinical stage of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 79(1):31-6, 2008. PMID: 17707941 [PubMed - in process]
46. **England, S.P.**, Stern, S.H., Insall, J.N., Windsor, R.E. :Total knee arthroplasty in diabetes mellitus. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 260:130-4, 1990. PMID: 2225615 [PubMed - indexed for MEDLINE]
47. **Dowsey, M.M.**, Choong, P.F. Obesity is a Major Risk Factor for Prosthetic Infection after Primary Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 466(1):153-158, 2008. PMID: 18196388 [PubMed - as supplied by publisher]
48. **Gherini, S.**, Vaughn, B.K., Lombardi, A.V. Jr., Mallory, T.H. :Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 293:188-95, 1993. PMID: 8339480 [PubMed - indexed for MEDLINE]
49. **Rai, J.**, Gill, S.S., Kumar, B.R. :The influence of preoperative nutritional status in wound healing after replacement arthroplasty. *Orthopedics.* 4:417-21, 2002. PMID: 12002213 [PubMed - indexed for MEDLINE]
50. **Marín, L.A.**, Salido, J.A., López, A., Silva, A. :Preoperative nutritional evaluation as a prognostic tool for wound healing. *Acta Orthop. Scand.* 73(1):2-5, 2002. PMID: 11928905 [PubMed - indexed for MEDLINE]
51. **Went, P.**, Krismer, M., Frischhut, B.: Recurrence of infection after revision of infected hip arthroplasties. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 77(2):307-9, 1995. PMID: 7706354 [PubMed - indexed for MEDLINE]
52. **Gheorghiu, M.**, Bâră, C., Păsărică, D., Braşoveanu, L., Bleotu, C., Topârceanu, F., Trandafir, T., Diaconu, C.C. :Ethanol-induced dysfunction of hepatocytes and leukocytes in patients without liver failure. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.*, 63(1-2):5-33, 2004. PMID: 16295318 [PubMed - indexed for MEDLINE]
53. **Bader, R.**, Bergschmidt, P., Fritsche, A., Ansorge, S., Thomas, P., Mittelmeier, W.: Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. *Orthopade.* 37(2):136-142, 2008. PMID: 18210089 [PubMed - as supplied by publisher]
54. **Hardes, J.**, Streitburger, A., Ahrens, H., Nusselt, T., Gebert, C., Winkelmann, W., Battmann, A., Gosheger, G. :The influence of elementary silver versus titanium on osteoblasts behaviour in vitro using human osteosarcoma cell lines. *Sarcoma* 2007;2007:26539. PMID: 17680031 [PubMed - in process]
55. **Barth, E.**, Myrvik, Q.M., Wagner, W., Gristina, A.G. :In vitro and in vivo comparative colonization of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* on orthopaedic implant materials. *Biomaterials*, 10(5):325-8, 1989. PMID: 2765629 [PubMed - indexed for MEDLINE]

56. **Cordero, J.**, Munuera, L., Folgueira, M.D. :Influence of bacterial strains on bone infection. *J. Orthop. Res.* 14(4):663-7,1996. PMID: 8764878 [PubMed - indexed for MEDLINE]
57. **Cordero, J.**, Munuera, L., Folgueira, M.D. :Influence of metal implants on infection. An experimental study in rabbits.*J. Bone Joint Surg. Br.* 76(5):717-20,1994. PMID: 8083257 [PubMed - indexed for MEDLINE]
58. **Petty, W.**, Spanier, S., Shuster, J.J., Silverthorne, C. :The influence of skeletal implants on incidence of infection. Experiments in a canine model.*J. Bone Joint Surg. Am.* 67(8):1236-44, 1985. PMID: 3902846 [PubMed - indexed for MEDLINE]
59. **Cordero, J.** : Infection of orthopaedic implants. *European Instructional Course of Lectures*, 4, 165-173, 1999.
60. **Petty, W.** : Operative management of the infected knee :*Orthopedics.* 18(9):927-9, 1995. PMID: 8570509 [PubMed - indexed for MEDLINE]
61. **Panush, R.S.**, Petty, R.W. :Inhibition of human lymphocyte responses by methylmethacrylate. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 134:356-63, 1978. PMID: 729261 [PubMed - indexed for MEDLINE]
62. **Gallo, J.**, Kolár, M., Florschütz, A.V., Novotný, R., Pantůček, R., Kesselová, M.: In vitro testing of gentamicin-vancomycin loaded bone cement to prevent prosthetic joint infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 149(1):153-8, 2005. PMID:16170403 [PubMed - indexed for MEDLINE]
63. **Donlan, R.M.** : Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg. Infect. Dis.* 8(9):881-90, 2002. PMID: 12194761 [PubMed - indexed for MEDLINE]
64. **Cernohorská, L.**, Votava, M. :Biofilms and their significance in medical microbiology. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*51(4):161-4, 2002.PMID: 12532903 [PubMed - indexed for MEDLINE]
65. **Watnick, P.**, Kolter, R. :Biofilm, city of microbes. *J. Bacteriol.* 182(10):2675-9, 2000. PMID: 10781532 [PubMed - indexed for MEDLINE]
66. **Costerton, J.W.**, Cheng, K.J., Geesey, G.G., Ladd, T.I., Nickel, J.C., Dasgupta, M., Marrie, T.J. :Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev. Microbiol.*41:435-64, 1987. PMID: 3318676 [PubMed - indexed for MEDLINE]
67. **van der Grinten, M.**, Verhaar, J.A. :Dislocation of total hip prostheses; risk factors and treatment. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 15;147(7):286-90, 2003. PMID: 12622005 [PubMed - indexed for MEDLINE]
68. **Kazbariene, B.**, Krikstaponiene, A., Moncevicute-Eringiene, E.:Disturbance of human immunohomeostasis by environmental pollution and alcohol consumption. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 53(2):209-18, 2006. PMID: 16956130 [PubMed - indexed for MEDLINE]
69. **Leksowski, W.**, Kawalaski, H., Czuba, Z., Krol, W., Gorczyca, P., Dworniczak, S., Rajca, M., Shani, J.:Immunological parameters in patients suffering from alcohol-dependence syndrome. *Immunopharmacology*, 46(1):65-70, 2007. PMID: 10665780 [PubMed - indexed for MEDLINE]
70. **Fitzgerald, D.J.**, Radek, K.A., Chaar, M., Faunce, D.E., DiPietro, L.A., Kovacs, E.J.: Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury. *Alcohol Clin Exp Res.*, 31(2):317-23, 2007. PMID: 17250625 [PubMed - indexed for MEDLINE]
71. **Donlan, R.M.** :New approaches for the characterization of prosthetic joint biofilms. *Clin Orthop. Relat. Res.*,437:12-9, 2005. PMID: 16056020 [PubMed - indexed for MEDLINE]
72. **Gristina, A.G.** : Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*,237(4822):1588-95, 1987. PMID: 3629258 [PubMed - indexed for MEDLINE]
73. **Gristina, A.G.**, Giridhar, G., Gabriel, B.L., Naylor, P.T., Myrvik, Q.N. :Cell biology and molecular mechanisms in artificial device infections. *Int. J. Artif. Organs.* 16(11):755-63, 1993. PMID: 8150521 [PubMed - indexed for MEDLINE]
74. **Gristina, A.G.**, Naylor, P.T., Myrvik, Q.N. Musculoskeletal infection, microbial adhesion, and antibiotic resistance. *Infect. Dis. Clin. North Am.*,4(3):391-408,1990. PMID: 2212596 [PubMed - indexed for MEDLINE]

75. **Patel, R.** :Biofilms and antimicrobial resistance. Clin. Orthop. Relat. Res., 437:41-7, 2005. PMID: 16056024 [PubMed - indexed for MEDLINE]
76. **Tomáš T.** :Infekce totální endoprotézy kloubu., Disertační práce Brno 2005.
77. **Stoodley, P.**, Sauer, K., Davies, D.G., Costerton, J.W. :Biofilms as complex differentiated communities. Annu Rev. Microbiol. 56:187-209, 2002. PMID: 12142477 [PubMed - indexed for MEDLINE]
78. **Ehrlich, G.D.**, Hu, F.Z., Shen, K., Stoodley, P., Post, J.C. :Bacterial plurality as a general mechanism driving persistence in chronic infections. Clin. Orthop. Relat. Res.,437:20-4, 2005. PMID: 16056021 [PubMed - indexed for MEDLINE]
79. **Tomáš, T.**, Pazourek, L. Periprotetický infekt-biofilmový aspekt Ortopedie 1,13-18, 2008.
80. **Tunney, M.M.**, Ramage, G., Patrick, S., Nixon, J.R., Murphy, P.G., Gorman, S.P.: Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. Antimicrob. Agents Chemother. 42(11):3002-5,1998. PMID: 9797241 [PubMed - indexed for MEDLINE]
81. **Ure, K.J.**, Amstutz, H.C., Nasser, S., Schmalzried, T.P. : Directexchange arthroplasty for the treatment of infection after total hip replacement. An average ten-year followup. J. Bone Jt. Surg., 80-A:961–8, 1998.
82. **Segawa, H.**, Tsukayama, D.T., Kyle, R.F., Becker, D.A., Gustilo, R.B. :Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. J. Bone Jt. Surg., 81-A:1334–45, 1999.
83. **Giamarellos-Bourboulis, E.J.**: Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. Int. J. Antimicrob. Agents., 31(1):12-20, 2008. PMID: 17935949 [PubMed - in process]
84. **Guz, K.**, Bugla-Płoskońska, G. :The immunomodulatory and anti-inflammatory properties of different antimicrobial agents. Postepy Hig Med Dosw (Online). 61:828-37, 2007. PMID: 18097341 [PubMed - in process]
85. **Yamasaki, O.**, Akiyama, H., Toi, Y., Arata, J. :A combination of roxithromycin and imipenem as an antimicrobial strategy against biofilms formed by Staphylococcus aureus. J Antimicrob. Chemother.,48(4):573-7, 2001. PMID: 11581241 [PubMed - indexed for MEDLINE]
86. **Mitsuya, Y.**, Kawai, S., Kobayashi, H.:Influence of macrolides on guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase activity in Pseudomonas biofilm. J. Infect. Chemother. 6(1):45-50, 2000. PMID: 11810531 [PubMed - indexed for MEDLINE]
87. **Berlutti, F.**, Ajello, M., Bosso, P., Morea, C., Petrucca, A., Antonini, G., Valenti, P. :Both lactoferrin and iron influence aggregation and biofilm formation in Streptococcus mutans. Biometals. 17(3):271-8,2004. PMID: 15222477 [PubMed - indexed for MEDLINE]
88. **Ehrlich, G.D.**, Stoodley, P., Kathju, S., Zhao, Y., McLeod, B.R., Balaban, N., Hu, F.Z., Sotereanos, N.G., Costerton, J.W., Stewart, P.S., Post, J.C., Lin, Q. : Engineering approaches for the detection and control of orthopaedic biofilm infections. Clin Orthop Relat Res., 437:59-66, 2005. PMID: 16056027 [PubMed - indexed for MEDLINE]
89. **Schmalzried, T.P.**, Amstutz, H.C., Au, M.K., Dorey, F.J. : Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. Clin. Orthop. Relat. Res. 280:200-7, 1992. PMID: 1611745 [PubMed - indexed for MEDLINE]
90. **Estrada, R.**, Tsukayama, D.T., Gustilo, R.G. : Management of THA infections. A prospective study of 108 cases. Orthop Trans 17:1114-1115, 1993-1994.
91. **Tsukayama, D.T.**, Estrada, R., Gustilo, R.B. : Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. J. Bone Joint Surg. Am. 78(4):512-23,1996. PMID: 8609130 [PubMed - indexed for MEDLINE]
92. **Gallo, J.**, Kolár, M., Novotný, R., Riháková, P., Tichá, V.V.: Pathogenesis of prosthesis-related infection. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.,147(1):27-35, 2003. PMID: 15034602 [PubMed - as supplied by publisher]
93. **Nguyen, L.L.**, Nelson, C.L., Saccente, M., Smeltzer, M.S., Wassell, D.L., McLaren, S.G.: Detecting bacterial colonization of implanted orthopaedic devices by ultrasonication. Clin. Orthop. Relat. Res.,403:29-37, 2002. PMID: 12360004 [PubMed - indexed for MEDLINE]

94. **Trampuz, A.**, Piper, K.E., Jacobson, M.J., Hanssen, A.D., Unni, K.K., Osmon, D.R., Mandrekar, J.N., Cockerill, F.R., Steckelberg, J.M., Greenleaf, J.F., Patel R. :Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N. Engl. J. Med.*, 357(7):654-63, 2007. PMID: 17699815 [PubMed - indexed for MEDLINE]
95. **Tunney, M.M.**, Patrick, S., Gorman, S.P., Nixon, J.R., Anderson, N., Davis, R.I., Hanna, D., Ramage, G. : Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):568-72, 1998. PMID: 9699813 [PubMed - indexed for MEDLINE]
96. **Canner, G.C.**, Steinberg, M.E., Heppenstall, R.B., Balderston, R. :The infected hip after total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 66(9):1393-9, 1984. PMID: 6389554 [PubMed - indexed for MEDLINE]
97. **Spangehl, M.J.**, Masri, B.A., O'Connell, J.X., Duncan, C.P. : Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 81(5):672-83, 1999. PMID: 10360695 [PubMed - indexed for MEDLINE]
98. **Niskanen, R.O.**, Korkala, O., Pammo, H. : Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Br.* 78(3):431-3, 1996. PMID: 8636181 [PubMed - indexed for MEDLINE]
99. **Shih, L.Y.**, Wu, J.J., Yang, D.J. : Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat Res.* 225:238-46, 1987. PMID: 3677512 [PubMed - indexed for MEDLINE]
100. **Sanzén, L.**, Sundberg, M. : Periprosthetic low-grade hip infections. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in 23 cases. *Acta Orthop. Scand.*, 68(5):461-5, 1997. PMID: 9385247 [PubMed - indexed for MEDLINE]
101. **Bottner, F.**, Wegner, A., Winkelmann, W., Becker, K., Erren, M., Götze, C. : Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 89(1):94-9, 2007. PMID: 17259424 [PubMed - indexed for MEDLINE]
102. **Musil, D.**, Stehlík, J., Stárek, M. :Our experience with revision total knee arthroplasty. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.*, 72(1):6-15, 2005. PMID: 15860146 [PubMed - indexed for MEDLINE]
103. **Barrack, R.L.**, Harris, W.H. : The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 75(1):66-76, 1993. PMID: 8419393 [PubMed - indexed for MEDLINE]
104. **Huddleston, H.D.**: Femoral lysis after cemented hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*,3(4):285-97, 1988. PMID: 3071572 [PubMed - indexed for MEDLINE]
105. **Mumme, T.**, Reinartz, P., Cremerius, U., Hermanns, B., Müller-Rath, R., Neuss, M., Büll U., Wirtz, D.C. [F-18]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) as a diagnostic for hip endoprosthesis loosening. *Z.Orthop Ihre Grenzgeb.*,141(5):540-6, 2003. PMID: 14551840 [PubMed - indexed for MEDLINE]
106. **Delank, K.S.**, Schmidt, M., Michael, J.W., Dietlein, M., Schicha, H., Eysel, P. : The implications of 18F-FDG PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study. *BMC Musculoskelet Disord.* 3;7:20, 2006. PMID: 16512924 [PubMed - indexed for MEDLINE]
107. **Mumme, T.**, Reinartz, P., Alfer, J., Müller-Rath, R., Buell, U., Wirtz, D.C. : Diagnostic values of positron emission tomography versus triple-phase bone scan in hip arthroplasty loosening. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 125(5):322-9, 2005. PMID: 15821896 [PubMed - indexed for MEDLINE]
108. **Cremerius, U.**, Mumme, T., Reinartz, P., Wirtz, D., Niethard, F.U., Büll, U. : Analysis of (18)F-FDG uptake patterns in PET for diagnosis of septic and aseptic loosening after total hip arthroplasty. *Nuklearmedizin.* 42(6):234-9, 2003. PMID: 14668955 [PubMed - indexed for MEDLINE]
109. **Zimmerli, W.**, Trampuz, A., Ochsner, P.E. :Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* 351(16):1645-54, 2004. PMID: 15483283 [PubMed - indexed for MEDLINE]

110. **Fehring, T.K.**, Cohen, B. : Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*. 11(5):543-7, 1996. PMID: 8872573 [PubMed - indexed for MEDLINE]
111. **Kraemer, W.J.**, Saplys, R., Waddell, J.P., Morton, J. : Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*,8(6):611-6, 1993. PMID: 8301279 [PubMed - indexed for MEDLINE]
112. **Lachiewicz, P.F.**, Rogers, G.D., Thomason, H.C. : Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J. Bone Joint Surg. Am.* 78(5):749-54, 1996. PMID: 8642032 [PubMed - indexed for MEDLINE]
113. **Mulcahy, D.M.**, Fenelon, G.C., McInerney, D.P. : Aspiration arthrography of the hip joint. Its uses and limitations in revision hip surgery. *J. Arthroplasty*, 11(1):64-8, 1996. PMID: 8676120 [PubMed - indexed for MEDLINE]
114. **Phillips, W.C.**, Kattapuram, S.V. :Efficacy of preoperative hip aspiration performed in the radiology department. *Clin. Orthop Relat. Res.*179:141-6, 1983. PMID: 6617006 [PubMed - indexed for MEDLINE]
115. **Roberts, P.**, Walters, A.J., McMinn, D.J. :Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 74(2):265-9, 1992. PMID: 1544966 [PubMed - indexed for MEDLINE]
116. **Tigges, S.**, Stiles, R.G., Mëli, R.J., Roberson, J.R. : Hip aspiration: a cost-effective and accurate method of evaluating the potentially infected hip prosthesis. *Radiology*, 189(2):485-8, 1993. PMID: 8210377 [PubMed - indexed for MEDLINE]
117. **Donlan, R.M.** : Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg. Infect. Dis.*8(9):881-90, 2002. PMID: 12194761 [PubMed - indexed for MEDLINE]
118. **Zimmerli, W.**, Waldvogel, F.A., Vaudaux, P., Nydegger, U.E.: Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J. Infect. Dis.*,146(4):487-97, 1982. PMID: 7119479 [PubMed - indexed for MEDLINE]
119. **McCarty, D.J.** : Synovial fluid. In. KoopmanWj Ed. 14, Philadelphia, PA:Lippincott Williams&Williams: 83-104, 2001
120. **Trampuz, A.**, Hanssen, A.D., Osmon, D.R., Mandrekar, J., Steckelberg, J.M., Patel, R. : Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am. J. Med.*,117(8):556-62, 2004. PMID: 15465503 [PubMed - indexed for MEDLINE]
121. **Simonsen, L.**, Buhl, A., Oersnes, T., Duus, B. : White blood cell scintigraphy for differentiation of infection and aseptic loosening: a retrospective study of 76 painful hip prostheses. *Acta Orthop.*,78(5):640-7, 2007. PMID: 17966023 [PubMed - indexed for MEDLINE]
122. **Feldman, D.S.**, Lonner, J.H., Desai, P., Zuckerman, J.D. :The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*,77(12):1807-13, 1995. PMID: 8550647 [PubMed - indexed for MEDLINE]
123. **Mehra, A.**, Hemmady, M.V., Nelson, R., Hodgkinson, J.P. : Bacteriology swab in primary total hip arthroplasty-- does it have a role? *Int. J. Clin. Pract.* 60(6):665-6, 2006. PMID: 16805749 [PubMed - indexed for MEDLINE]
124. **Owers, K.L.**, James, E., Bannister, G.C. : Source of bacterial shedding in laminar flow theatres. *J. Hosp. Infect.* 58(3):230-2, 2004. PMID: 15501339 [PubMed - indexed for MEDLINE]
125. **Fitzgerald, R.H. Jr.**, Peterson, L.F., Washington, J.A. 2nd, Van Scoy, R.E., Coventry, M.B.: Bacterial colonization of wounds and sepsis in total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 55(6):1242-50, 1973. PMID: 4796592 [PubMed - indexed for MEDLINE]
126. **Classen, D.C.**, Evans, R.S., Pestotnik, S.L., Horn, S.D., Menlove, R.L., Burke, J.P. : The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N. Engl. J. Med.* 326(5):281-6, 1992. PMID: 1728731 [PubMed - indexed for MEDLINE]
127. **Rapley, R.**, Theophilus, B.D., Bevan, I.S., Walker, M.R. : Fundamentals of the polymerase chain reaction: a future in clinical diagnostics? *Med. Lab. Sci.* 49(2):119-28, 1992. PMID: 1487975 [PubMed - indexed for MEDLINE]

128. **Fitzgerald, R.H. Jr.** : Total hip arthroplasty sepsis. Prevention and diagnosis. *Orthop. Clin. North. Am.* 23(2):259-64, 1992. PMID: 1570138 [PubMed - indexed for MEDLINE]
129. **Palestro, C.J.**, Swyer, A.J., Kim, C.K., Goldsmith, S.J. : Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology*, 179(3):645-8, 1991. PMID: 2027967 [PubMed - indexed for MEDLINE]
130. **Fehring, T.K.**, McAlister, J.A. Jr. : Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 304:229-37, 1994. PMID: 8020222 [PubMed - indexed for MEDLINE]
131. **Lonner, J.H.**, Desai, P., Dicesare, P.E., Steiner, G., Zuckerman, J.D.: The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 78(10):1553-8, 1996. PMID: 8876584 [PubMed - indexed for MEDLINE]
132. **Pandey, R.**, Drakoulakis, E., Athanasou, N.A. : An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J. Clin. Pathol.* 52(2):118-23, 1999. PMID: 10396239 [PubMed - indexed for MEDLINE]
133. **Athanasou, N.A.**, Pandey, R., de Steiger, R., Crook, D., Smith, P.M. : Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 77(1):28-33, 1995. PMID: 7822391 [PubMed - indexed for MEDLINE]
134. **Gallo, J.**, Sauer, P., Dendis, M., Lovecková, Y., Kolár, M., Zapletalová, J., Janout, V. : Molecular diagnostics for the detection of prosthetic joint infection. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 73(2):85-91, 2006. PMID: 16735004 [PubMed - indexed for MEDLINE]
135. **Sauer, P.**, Gallo, J., Kesselová, M., Kolár, M., Koukalová, D.: Universal primers for detection of common bacterial pathogens causing prosthetic joint infection. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 149(2):285-8, 2005. PMID: 16601773 [PubMed - indexed for MEDLINE]
136. **Rozkydal, Z.**, Benedík, J., Tomáš, T., Dendis, M., Horváth, R.: Polymerase chain reaction in diagnosis of infection of total knee replacement. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 65, 272–276, 1999.
137. **Levine, M.J.**, Mariani, B.D., Tuan, R.S., Booth, R.E. :Molecular genetic diagnosis of infected total joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 10:93–94, 1995.
138. **Clarke, M.T.**, Roberts, C.P., Lee, P.T., Gray, J., Keene, G.S., Rushton, N.: Polymerase chain reaction can detect bacterial DNA in aseptically loose total hip arthroplasties. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 427:132-7, 2004. PMID: 15552149 [PubMed - indexed for MEDLINE]
139. **Trampuz, A.**, Piper, K.E., Jacobson, M.J., Hanssen, A.D., Unni, K.K., Osmon, D.R., Mandrekar, J.N., Cockerill, F.R., Steckelberg, J.M., Greenleaf, J.F., Patel, R. : Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N. Engl. J. Med.* 357(7):654-63, 2007. PMID: 17699815 [PubMed - indexed for MEDLINE]
140. **Kobayashi, N.**, Bauer, T.W., Tuohy, M.J., Fujishiro, T., Procop, G.W. : Brief ultrasonication improves detection of biofilm-formative bacteria around a metal implant. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 457:210-3, 2007. PMID: 17195819 [PubMed - indexed for MEDLINE]
141. **Maathuis, P.G.**, Neut D., Busscher, H.J., van der Mei, H.C., van Horn, J.R. : Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 433:136-9, 2005. PMID: 15809639 [PubMed - indexed for MEDLINE]
142. **Pallasch, T.J.**, Slots, J. :Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol.* 2000, 10:107–38, 1996.
143. **Rubin, R.**, Salvati, E.A., Lewis, R. : Infected total hip replacement after dental procedures. *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 41(1):13–23, 1976.
144. **Hansen, A.D.**, Osmon, D.R., Nelson, C.L.:Prevention of deep prosthetic joint infection. *Am. J. Bone Joint Surg.*, 78-A(3):458–71, 1996.
145. **Bender, I.B.**, Naidorf, I.J., Garvey, G.J. :Bacterial endocarditis: a consideration for physicians and dentists. *JADA*, 109:415–20, 1984.
146. **Everett, E.D.**, Hirschmann, J.V. :Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine (Baltimore)* , 56:61–77, 1977.
147. **Guntheroth, W.G.** : How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J. Cardiol.* 54:797–801, 1984.

148. **Jacobson, J.J.**, Schweitzer, S.O., DePorter, D.J., Lee, J.J. :Antibiotic prophylaxis for dental patients with joint prostheses? a decision analysis. *Int. J. Technol. Assess Health Care* 6:569–87, 1990.
149. **Tsevat, J.**, Durand-Zaleski, I., Pauker, S.G. :Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for dental procedures in patients with artificial joints. *Am. J. Public Health* 79:739–43, 1989.
150. **Ching, D.W.**, Gould, I.M., Rennie, J.A., Gibson, P.I. :Prevention of late haematogenous infection in major prosthetic joints. *J. Antimicrob. Chemother.* 23:676–80, 1989.
151. **Brause, B.D.** :Infections associated with prosthetic joints. *Clin. Rheum. Dis.*12:523–35, 1986.
152. **Murray, R.P.**, Bourne, M.H., Fitzgerald, R.H. Jr.: Metachronous infection in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 73(10):1469–74, 1991.
153. **Poss, R.**, Thornhill, T.S., Ewald, F.C., Thomas, W.H., Batte, N.J., Sledge, C.B. :Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 182:117–26, 1984.
154. **Jacobson, J.J.**, Millard, H.D., Plezia, R., Blankenship, J.R.: Dental treatment and late prosthetic joint infections. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*61:413–7, 1986.
155. **Johnson, D.P.**, Bannister, G.G. :The outcome of infected arthroplasty of the knee. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 68(2):289–91, 1986.
156. **Jacobson, J.J.**, Patel, B., Asher, G., Wooliscroft, J.O., Schaberg, D. :Oral Staphylococcus in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J. Am. Geriatr. Soc.*45:1–5, 1997.
157. **Berberi, E.F.**, Hanssen, A.D., Duffy, M.C., Ilstrup, D.M., Harmsen, W.S., Osmon, D.R.: Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 27:1247–54, 1998.
158. **Dajani, A.S.**, Taubert, K.A., Wilson, W. : Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *JAMA*, 277:1794–801, 1997.
159. Advisory statement. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. American Dental Association; American Academy of Orthopaedic Surgeons. *J Am Dent Assoc.*128(7):1004-8, 1997. PMID: 9231605 [PubMed - indexed for MEDLINE]
160. American Urological Association and American Academy of Orthopaedic Surgeons: Advisory Statement: Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements, Doc. 1023, 2002.
161. **Landor, I.**, Vavřík, P., Jahoda, D. : General principles of infection treatment in joint replacements. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.*, 72(3):183-90, 2005. PMID: 16105503 [PubMed - indexed for MEDLINE]
162. **Spangehl, M.J.**, Younger, A.S., Masri, B.A., Duncan, C.P.: Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect.* 47:285-95, 1998. PMID: 9571430 [PubMed - indexed for MEDLINE]
163. **Vavřík, P.**, Landor, I., Jahoda, D. : Zkušenosti s léčbou infektu aloplastiky kolenního kloubu. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 67:121-127, 2000.
164. **Ruppert, J.**, Cech, O. : Technic and indication of suction and irrigation drainage in bone surgery. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 36(5):264-9, 1969. PMID: 5364362 [PubMed - indexed for MEDLINE]
165. **Mastrokalos, D.S.**, Zahos, K.A., Korres, D., Soucacos, P.N. : Arthroscopic debridement and irrigation of periprosthetic total elbow infection. *Arthroscopy*, 22(10):1140.e1-3:2006. PMID: 17027419 [PubMed - indexed for MEDLINE]
166. **Polzhofer, G.K.**, Hassenpflug, J., Petersen, W.: Arthroscopic treatment of septic arthritis in a patient with posterior stabilized total knee arthroplasty. *Arthroscopy*, 20(3):311-3, 2004. PMID: 15007321 [PubMed - indexed for MEDLINE]
167. **Ilahi, O.A.**, Al-Habbal, G.A., Bocell, J.R., Tullos, H.S., Huo, M.H. : Arthroscopic debridement of acute periprosthetic septic arthritis of the knee. *Arthroscopy*, 21(3):303-6, 2005. PMID: 15756183 [PubMed - indexed for MEDLINE]

168. **Kubiče, J.**, Pilňáček, J.: Odstranění infikované endoprotézy kyčelního kloubu. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech*, 59:294-296, 1992.
169. **Buchholz, H.W.**, Elson, R.A., Engelbrecht, E., Lodenkämper, H., Röttger, J., Siegel, A. : Management of deep infection of total hip replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 63-B(3):342-53, 1981. PMID: 7021561 [PubMed - indexed for MEDLINE]
170. **Carlsson, A.S.**, Josefsson, G., Lindberg, L. : Revision with gentamicin-impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties. *J. Bone Joint Surg. Am.* 60(8):1059-64, 1978. PMID: 721853 [PubMed - indexed for MEDLINE]
171. **Sudo, A.**, Hasegawa, M., Fukuda, A., Uchida, A. : Treatment of infected hip arthroplasty with antibiotic-impregnated calcium hydroxyapatite. *J. Arthroplasty*, 23(1):145-50, 2008. PMID: 18165045
172. **Maurer, T.B.**, Ochsner, P.E. : Infected knee arthroplasty. A treatment algorithm at the Kantonsspital Liestal, Switzerland. *Orthopade*, 35(9):917-8, 920-8, 2006. PMID: 16835763 [PubMed - indexed for MEDLINE]
173. **Garvin, K.L.**, Hanssen, A.D. : Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J. Bone Joint Surg. Am.* 77(10):1576-88, 1995. PMID: 7593069 [PubMed - indexed for MEDLINE]
174. **Winkler, H.**, Kaudela, K., Stoiber, A., Menschik, F.: Bone grafts impregnated with antibiotics as a tool for treating infected implants in orthopedic surgery - one stage revision results. *Cell Tissue Bank*, 7(4):319-23, 2006. PMID: 16710632 [PubMed - indexed for MEDLINE]
175. **Day, R.E.**, Megson, S., Wood, D. : Iontophoresis as a means of delivering antibiotics into allograft bone. *J. Bone Joint Surg. Br.* 87-B: 1568 – 1574, 2005.
176. **Buttaro, M.A.**, Pusso, R., Piccaluga, F. : Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty: TWO-STAGE REVISION RESULTS. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 87-B: 314 – 319, 2005.
177. **Drancourt, M.**, Stein, A., Argenson, J.N., Roiron, R., Groulier, P., Raoult, D. : Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J. Antimicrob. Chemother.* 39(2):235-40, 1997. PMID: 9069545 [PubMed - indexed for MEDLINE]
178. **Drancourt, M.**, Stein, A., Argenson, J.N., Zannier, A., Curvale, G., Raoult, D. : Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37(6):1214-8, 1993. PMID: 8328772 [PubMed - indexed for MEDLINE]
179. **Hill, C.**, Flamant, R., Mazas, F., Evrard, J. : Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet*. 11;1(8224):795-6, 1981. PMID: 6111670 [PubMed - indexed for MEDLINE]
180. **Doyon, F.**, Evrard, J., Mazas, F.: Evaluation of therapeutic trials published apropos of antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* 75(2):72-6, 1989. PMID: 2662268 [PubMed - indexed for MEDLINE]
181. **Hunfeld, K.P.**, Wichelhaus, T.A., Schäfer, V., Rittmeister, M. : Evidence-based antibiotic prophylaxis in aseptic orthopedic surgery. *Orthopade*, 32(12):1070-7, 2003. PMID: 14655003 [PubMed - indexed for MEDLINE]
182. **Jahoda, D.**, Nyc, O., Pokorný, D., Landor, I., Sosna, A. : Antibiotic treatment for prevention of infectious complications in joint replacement. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 73(2):108-14, 2006. PMID: 16735008 [PubMed - indexed for MEDLINE]
183. **Burke, J.F.** : The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*, 50:161-8, 1961. PMID: 16722001 [PubMed - OLDMEDLINE]
184. **Pavel, A.**, Smith, R.L., Ballard, A., Larson, I.J. : Prophylactic antibiotics in elective orthopedic surgery: a prospective study of 1,591 cases. *South. Med. J. Suppl* 1:50-5, 1977. PMID: 333606 [PubMed - indexed for MEDLINE]
185. **Pavel, A.**, Smith, R.L., Ballard, A., Larsen, I.J. : Prophylactic antibiotics in clean orthopaedic surgery. *J. Bone Joint Surg. Am.* 56(4):777-82, 1974. PMID: 4600111 [PubMed - indexed for MEDLINE]



186. **Stastník, M.** : Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*,10(2):73-9, 2004. PMID: 15146385 [PubMed - indexed for MEDLINE]
187. **Trampuz, A.**, Zimmerli, W. : Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs*,66(8):1089-105, 2006. PMID: 16789794 [PubMed - indexed for MEDLINE]
188. **Trampuz, A.**, Widmer, A.F. : Infections associated with orthopedic implants. *Curr. Opin Infect. Dis.* 19(4):349-56, 2006.PMID: 16804382 [PubMed - indexed for MEDLINE]
189. **Glenny, A.**, Song, F. :Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. *Health Technol Assess*, 3(21):1-57, 1999. PMID: 10683592 [PubMed - indexed for MEDLINE]
190. **Benjamin, J.B.**, Volz, R.G. :Efficacy of a topical antibiotic irrigant in decreasing or eliminating bacterial contamination in surgical wounds. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 184:114-7, 1984. PMID: 6368079 [PubMed - indexed for MEDLINE]
191. **Svoboda, S.J.**, Bice, T.G., Gooden, H.A., Brooks, D.E., Thomas, D.B., Wenke, J.C. : Comparison of bulb syringe and pulsed lavage irrigation with use of a bioluminescent musculoskeletal wound model. *J. Bone Joint Surg. Am.* 88(10):2167-74, 2006. PMID: 17015593 [PubMed - indexed for MEDLINE]
192. **Huyette, D.R.**, Simpson, W.A., Walsh, R., Hendricks, K.J., Phaup, J.G., Anglen, J.O., Gainor, B.J, Christensen, G.D. : Eradication by surfactant irrigation of *Staphylococcus aureus* from infected complex wounds. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 427:28-36, 2004. PMID: 15552133 [PubMed - indexed for MEDLINE]
193. **Conroy, B.P.**, Anglen, J.O., Simpson, W.A., Christensen, G., Phaup, G., Yeager, R., Gainor, B.J.: Comparison of castile soap, benzalkonium chloride, and bacitracin as irrigation solutions for complex contaminated orthopaedic wounds. *J. Orthop. Trauma*,13(5):332-7, 1999. PMID: 10406699 [PubMed - indexed for MEDLINE]
194. **Walenkamp, G.** : Surveillance of surgical-site infections in orthopedics. *Acta Orthop. Scand.* 74(2):172-4, 2003.PMID: 12807324 [PubMed - indexed for MEDLINE]
195. **Lidgren, L.** : Joint prosthetic infections: a success story. *Acta Orthop Scand.*, 72(6):553-6, 2001.PMID: 11817869 [PubMed - indexed for MEDLINE]
196. **Whiteside, L.A.** : Treatment of infected total knee arthroplasty. *Clin. Orthop.* 299: 169–72, 1994.
197. **van de Belt, H.**, Neut, D., Schenk, W., van Horn, J.R., van der Mei, H.C., Busscher, H.J. : Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop. Scand.* 72(6):557-71, 2001. PMID: 11817870 [PubMed - indexed for MEDLINE]
198. **van de Belt, H.**, Neut, D., Schenk, W., van Horn, J.R., van Der Mei, H.C., Busscher, H.J. : *Staphylococcus aureus* biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. *Biomaterials*, 22(12):1607-11, 2001. PMID: 11374461 [PubMed - indexed for MEDLINE]
199. **van de Belt, H.**, Neut, D., van Horn, J.R., van der Mei, H.C., Schenk, W., Busscher, H.J.: Antibiotic resistance- to treat or not to treat? *Nat. Med.* 5(4):358-9, 1999. PMID: 10202905 [PubMed - indexed for MEDLINE]
200. **Jahoda, D.**, Landor , I., Nyč, O., Pokorný , D., Sosna, A. :Moderní trendy v léčbě infekcí kloubních náhrad. *Sanquis*, 50: 32, 2007.
201. **Jahoda, D.**, Sosna, A., Landor, I., Vavřík, P., Pokorný, D.: A cannulated articulating spacer--a functional implant for treatment of infected hip joint prostheses. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.*, 71(2):73-9, 2004. PMID: 15151093 [PubMed - indexed for MEDLINE]
202. **Pietsch, M.**, Hofmann, S., Wenisch, C. :Treatment of deep infection of total knee arthroplasty using a two-stage procedure. *Oper. Orthop. Traumatol.* 18(1):66-87, 2006. PMID: 16534562 [PubMed - indexed for MEDLINE]
203. **Elson, R.A.**, Jephcott, A.E., McGeachie, D.B., Verettas, D. : Antibiotic-loaded acrylic cement. *J. Bone Joint Surg. Br.*,59(2):200-5, 1977. PMID: 873980 [PubMed - indexed for MEDLINE]

204. **Beeching, N.J.**, Thomas, M.G., Roberts, S., Lang, S.D. :Comparative in-vitro activity of antibiotics incorporated in acrylic bone cement. *J. Antimicrob. Chemother.*,17(2):173-84, 1986. PMID: 3700285 [PubMed - indexed for MEDLINE]
205. **Pilňáček, J.**, a Bébrová, E. : Komplexní bakteriologické vyšetření při revizních operacích. 6. národní kongres ČSOT, Praha 2002
206. **Čech, O.**, Džupa, V. : Revizní operace náhrad kyčelního kloubu. Praha, Galén 2004.
207. **Krbec, M.**, Cech, O., Džupa, V., Pacovský, V., Klézl, Z. : Infection complications of total hip arthroplasty. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 71(3):179-88, 2004. PMID: 15307305 [PubMed - indexed for MEDLINE]
208. **Alexeeff, M.**, Mahomed, N., Morsi, E., Garbuz, D., Gross, A. : Structural allograft in two-stage revisions for failed septic hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Br.*,78(2):213-6, 1996. PMID: 8666627 [PubMed - indexed for MEDLINE]
209. **Nusem, I.**, Morgan, D.A. : Structural allografts for bone stock reconstruction in two-stage revision for infected total hip arthroplasty: good outcome in 16 of 18 patients followed for 5-14 years. *Acta Orthop.*,77(1):92-7, 2006. PMID: 16534707 [PubMed - indexed for MEDLINE]
210. **Shinefield, H.R.**, Black, S.: Prevention of Staphylococcus aureus infections: advances in vaccine development. *Expert Rev. Vaccines*, 4(5):669-76, 2005. PMID: 16221068 [PubMed - indexed for MEDLINE]
211. **Verdier, I.**, Durand, G., Bes, M., Taylor, K.L., Lina, G., Vandenesch, F., Fattom, A.I., Etienne, J. :Identification of the capsular polysaccharides in Staphylococcus aureus clinical isolates by PCR and agglutination tests. *J. Clin. Microbiol.*45(3):725-9, 2007. PMID: 17202275 [PubMed - indexed for MEDLINE]
212. **No author** :Staphylococcus aureus vaccine conjugate--Nabi: Nabi-StaphVAX, StaphVAX.Drugs R. D.4(6):383-5, 2003. PMID: 14584973 [PubMed - indexed for MEDLINE]
213. **Antoci, V. Jr.**, Adams, C.S., Hickok, N.J., Shapiro, I.M., Parvizi, J.: Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity in vitro. *Clin. Orthop. Relat. Res.*462:200-6, 2007. PMID: 17572634 [PubMed - indexed for MEDLINE]
214. **Edin, M.L.**, Miclau, T., Lester, G.E., Lindsey, R.W., Dahners, L.E. : Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 333:245-51, 2006. PMID: 8981903 [PubMed - indexed for MEDLINE]
215. **Miclau, T.**, Edin, M.L., Lester, G.E., Lindsey, R.W., Dahners, L.E. : Bone toxicity of locally applied aminoglycosides. *J. Orthop. Trauma.*,9(5):401-6, 1995. PMID: 8537843 [PubMed - indexed for MEDLINE]
216. **Lochmann, O.** : Základy antimikrobní terapie, Praha, Triton, 1999.
217. **von Eiff, C.** : Staphylococcus aureus small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Int. J. Antimicrob. Agents*, Jan 2, 2008; [Epub ahead of print] PMID: 18180148 [PubMed - as supplied by publisher]
218. **von Eiff, C.**, Proctor, R.A., Peters, G. : Staphylococcus aureus small colony variants: formation and clinical impact. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 115:44-9, 2000. PMID: 11219301 [PubMed - indexed for MEDLINE]
219. **Looney, W.J.**: Small-colony variants of Staphylococcus aureus. *Br. J. Biomed. Sci.* 57(4):317-22, 2000. PMID: 11204864 [PubMed - indexed for MEDLINE]
220. **Kirisits, M.J.**, Prost, L., Starkey, M., Parsek, M.R. : Characterization of colony morphology variants isolated from Pseudomonas aeruginosa biofilms. *Appl. Environ. Microbiol.*,71(8):4809-21, 2005. PMID: 16085879 [PubMed - indexed for MEDLINE]
221. **Ikeno, T.**, Fukuda, K., Ogawa, M., Honda, M., Tanabe, T., Taniguchi, H.: Small and rough colony pseudomonas aeruginosa with elevated biofilm formation ability isolated in hospitalized patients. *Microbiol. Immunol.* 51(10):929-38, 2007. PMID: 17951982 [PubMed - indexed for MEDLINE]
222. **Fitzgerald, R.H. Jr.**, Jones, D.R.: Hip implant infection. Treatment with resection arthroplasty and late total hip arthroplasty. *Am. J. Med.*,78(6B):225-8, 1985. PMID: 4014283 [PubMed - indexed for MEDLINE]
223. **Pelletier, J.M.**, Alaaeddine N.,Pelletier, J. P. : CYTOKINES AND THEIR ROLE IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS. *Frontiers in Bioscience* 4:d694-703, 1999.

224. **Bidwell, J.**, Keen, L., Gallagher, G., Kimberly, R., Huizinga, T., McDermott, M.F., Oksenberg, J., McNichol, J., Pociot, F., Hardt, C., D'Alfonso, S.: REVIEW Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes and Immunity* (1999) 1: 3–19, 1999.
225. **Ren, W.**, Wu, B., Mayton, L., Wooley, P.H.: Polyethylene and Methyl Methacrylate Particle-Stimulated Inflammatory Tissue and Macrophages Up-Regulate Bone Resorption in a Murine Neonatal Calvaria in vitro Organ System. *J. Ortho. Res.*, 20:1031-1037, 2002.
226. **Santerre, J.P.**, Labow, R.S., Boynton, E.L.: The Role of the Macrophage in Periprosthetic Bone Loss. *Can. J. Surg.* 43:173-179, 2000.
227. **Jiranek, W.A.**, Machado, M., Jasty, M., Jevsevar, D., Wolfe, H.J., Goldring, S.R., Goldberg, M.J., Harris, W.H.: Production of cytokines around loosened cemented acetabular components. Analysis with histochemical techniques and in situ hybridization. *J. Bone Joint Surg. Am.* 75:863-879, 1993.
228. **Hirashima, Y.**, Ishoguro, N., Kondo, S., Iwata, H.: Osteoclast induction from bone marrow cells is due to pro-inflammatory mediators from macrophages exposed to polyethylene particles: a possible mechanism of osteolysis in failed THA. *J. Biomed. Mater. Res.* 56:177-183, 2001.
229. **Feloutzis, A.**, Lang, N.P., Tonetti, M.S., Burgin, W., Bragger, U., Buser, D., Duff, G.W., Kornman, K.S.: IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin. Oral. Impl. Res.* 14:10-17, 2003.
230. **James, M.**, Hanssen, L., Hanssen, A.D.: Management of Infection at the Site of a Total Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 87: 2335 – 2348, 2005.
231. **Hsieh, P.H.**, Shih, C.H., Chang, Y.H., Lee, M.S., Yang, W.E., Shih, H.N.: Treatment of deep infection of the hip associated with massive bone loss: two-stage revision with an antibiotic-loaded interim cement prosthesis followed by reconstruction with allograft. *J. Bone Joint Surg. Br.* ,87(6):770-5, 2005. PMID: 15911656 [PubMed - indexed for MEDLINE]
232. **Klenerman, L.**: The management of the infected endoprosthesis. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 66-B: 645 – 651, 1984.
233. **Jahoda, D.**, Landor, I., Nyč, O., Pokorný, D., Sosna, A.: Moderní trendy v léčbě infekcí kloubních náhrad. *Sanquis*, 51:43, 2007.
234. **Nakashiuma, Y.**, Sun, D.H., Trindade, M.C.: Signaling pathways for TNF-alfa and IL-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J. Bone Joint. Surg.* 81A:603-615, 1999.
235. **Csaba, V.**, Tibor, T.G., Nadim, J.H.: The Potential Role of the Osteoblast in the development of Periprosthetic Osteolysis. *The Journal of Arthroplasty*, 16(8) Suppl. 1, 2001.
236. **Nishimura, M.**, Segami, N., Kaneyama, K., Suzuki, T., Miyamaru, M.: Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J. Oral Maxillofac. Surg.*, 40(1):68-71, 2002. (ISSN: 0266-4356)
237. **Hulejová, H.**, Spacek, P., Klézl, Z., Trc, T., Adam, M.: Changes in the articular compartment in advanced osteoarthritis, *Acta Chir Orthop. Traumatol. Cech.*, 70(4):248-52, 2003 (ISSN: 0001-5415).
238. **Kaneyama, K.**, Segami, N., Sun, W., Sato, J., Fujimura, K.: Analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-1beta, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 99(3):276-84, 2005. PMID: 15716832 [PubMed - indexed for MEDLINE]
239. **Munakata, T.**, Uzuki, M., Shimamura, T., Sawai, T.: Dynamics of interleukin (IL)-18 in serum, synovial fluid and synovial membrane in the patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 41(3):625-34, 2001.
240. **Andersson, M.K.**, Anissian, L., Stark, A., Bucht, E., Fellander-Tsai, L., Tsai, J.A.: Synovial fluid from loose hip arthroplasties inhibits human osteoblasts. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 378:148-54, 2000.

241. **Waddell, J.**, Pritzker, K.P., Boynton, E.L.: Increased cytokine secretion in patients with failed implants compared with patients with primary implants. *Clin. Orthop. Relat. Res.*,434:170-6, 2005.
242. **Wozniak, W.**, Wierusz-Kozłowska, M., Markuszewski, J., Lesniewska, K., Wiktorowicz, K.: Monitoring of IL-6 levels in patients after total hip joint replacement. *Chir. Narządów Ruchu. Ortop. Pol.* 69(2):121-4, 2004.
243. **Drevets, D.A.**, Canono, B.P., Leenen, P.J., Campbell, P.A.:Gentamicin kills intracellular *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun.* ,62(6):2222-8, 1994. PMID: 8188344 [PubMed - indexed for MEDLINE]
244. **Nettey, H.**, Haswani, D., D'Souza, M., Oettinger, C. :In vitro antimicrobial effect of encapsulated vancomycin on internalized *Staphylococcus aureus* within endothelial cells. *Drug Dev Ind Pharm.* 33(2):133-9, 2007. PMID: 17454044 [PubMed - indexed for MEDLINE]
245. **Bader, R.**, Bergschmidt, P., Fritsche, A., Ansorge, S., Thomas, P., Mittelmeier, W. : Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. *Orthopade*,Jan 18, 2008; [Epub ahead of print] PMID: 18210089 [PubMed - as supplied by publisher]
246. **Driffield, K.**, Miller, K., Bostock, J.M., O'Neill, A.J., Chopra, I.:Increased mutability of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* Feb 6, 2008; [Epub ahead of print] PMID: 18256114 [PubMed - as supplied by publisher]
247. **Saginur, R.**, Stdenis, M., Ferris, W., Aaron, S.D., Chan ,F., Lee, C., Ramotar, K.: Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50(1):55-61, 2006. PMID: 16377667 [PubMed - indexed for MEDLINE]
248. **Stoklas, J.**, Rozkydal, Z. : Resection of head and neck of the femoral bone according to Girdlestone. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 71(3):147-51, 2004. PMID: 15307299 [PubMed - indexed for MEDLINE]
249. **Hudec, T.**, Jahoda, D., Sosna, A.: Resection hip arthroplasty--mid- and long-term results. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 72(5):287-92,2005. PMID: 16316603 [PubMed - indexed for MEDLINE]
250. **Senior, C.J.**, da Assunção, R.E., Barlow, I.W. : Knee arthrodesis for limb salvage with an intramedullary coupled nail. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* Jul 6 2007 ; [Epub ahead of print] PMID: 17618443 [PubMed - as supplied by publisher]
251. **Mabry, T.M.**, Jacofsky, D.J., Haidukewych, G.J., Hanssen, A.D. : Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 464:11-5, 2007. PMID: 17471102 [PubMed - indexed for MEDLINE]
252. **Rozbruch, S.R.**, Ilizarov, S., Blyakher, A. : Knee arthrodesis with simultaneous lengthening using the Ilizarov method. *J. Orthop. Trauma*, 19(3):171-9, 2005.PMID: 15758670 [PubMed - indexed for MEDLINE]
253. **Ensing, G.T.**, Neut, D., van Horn, J.R., van der Mei, H.C., Busscher, H.J.: The combination of ultrasound with antibiotics released from bone cement decreases the viability of planktonic and biofilm bacteria: an in vitro study with clinical strains. *J. Antimicrob. Chemother.*,58(6):1287-90, 2006. PMID: 17041238 [PubMed - indexed for MEDLINE]
254. **Smith, A.W.** : Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 29;57(10):1539-50, 2005. PMID: 15950314 [PubMed - indexed for MEDLINE]
255. **Walmsley, P.J.**, Kelly, M.B., Hill, R.M., Brenkel, I. : A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Br.*,87(10):1397-401, 2005. PMID: 16189315 [PubMed - indexed for MEDLINE]
256. **Minnema, B.**, Vearncombe, M., Augustin, A., Gollish, J., Simor, A.E. : Risk factors for surgical-site infection following primary total knee arthroplasty. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*,25(6):477-80, 2004. PMID: 15242195 [PubMed - indexed for MEDLINE]
257. **Drinkwater, C.J.**, Neil, M.J.: Optimal timing of wound drain removal following total joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*,10(2):185-9, 1995. PMID: 7798099 [PubMed - indexed for MEDLINE]

258. **Parker, M.J.**, Livingstone, V., Clifton, R., McKee, A.: Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD001825, 2007. PMID: 17636687 [PubMed - indexed for MEDLINE]
259. **Masri, B.A.**, Kendall, R.W., Duncan, C.P., Beauchamp, C.P., McGraw, R.W., Bora, B.: Two-stage exchange arthroplasty using a functional antibiotic-loaded spacer in the treatment of the infected knee replacement: the Vancouver experience. *Semin. Arthroplasty*,5(3):122-36, 1994. PMID: 10155154 [PubMed - indexed for MEDLINE]
260. **Zheng, Z.**, Stewart, P.S. : Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(3):900-3, 2002. PMID: 11850284 [PubMed - indexed for MEDLINE].
261. **Darouiche, R. O.**, Dhir, A, Miller, A.J., Landon, G.C., Raad, I.I., Musher, D.M. : Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria. *J. Infect. Dis.* 170:720–723, 1994.
262. **Dunne, W. M., Jr.**, Mason, E.O. Jr., Kaplan, S.L. : Diffusion of rifampin and vancomycin through a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37:2522–2526, 1993.
263. **Yasuda, H.**, Ajiki, Y., Koga, T., Yokota, T.: Interaction between clarithromycin and biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38:138–141, 1994.
264. **Anwar, H.A.**, Aldam, C.H., Visuvanathan, S., Hart, A.J.: The effect of metal ions in solution on bacterial growth compared with wear particles from hip replacements. *J. Bone Joint Surg. Br.* 89(12):1655-9, 2007. PMID: 18057369 [PubMed - indexed for MEDLINE]
265. **Castellano, J.J.**, Shafii, S.M., Ko, F., Donate, G., Wright, T.E., Mannari, R.J., Payne W.G., Smith, D.J., Robson, M.C.: Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. *Int. Wound J.*,4(2):114-22, 2007. PMID: 17651227 [PubMed - indexed for MEDLINE]
266. **Banit, D.M.**, Kaufer, H., Hartford, J.M. : Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 401:230–8, 2002.
267. **Backe, H.A.**, Wolff, D.A., Windsor, R.E. : Total knee replacement infection after 2-stage reimplantation. *Clin. Orthop.*, 331:125–31, 1996.
268. **Gambhir, A.**, Kay, P., Wroblewski, B. : The microbiology of the infected THR. *J. Bone Jt. Surg.* 83-B, Suppl. I: p. 72, 2000.
269. **Garvin, K.L.**, Fitzgerald, R.H., Salvati, E.A., Brause, B.D., Nercessian, O.A., Wallrichs, S.L., Ilstrup, D.M. : Reconstruction of infected total hip and knee arthroplasty with gentamicin-impregnated Palacos bone cement. *Instr. Course Lect. (AAOS)*, 42 :293–302, 1993.
270. **Goldman, R.T.**, Scuderi, G.R., Insall, J.N. : 2-stage reimplantation for infected total knee replacement. *Clin. Orthop.*, 331: 118–24, 1996.
271. **Hanssen, A.D.**, Osmon, D.R. : Assessment of patient selection criteria for treatment of the infected hip arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 381: 91–100, 2000.
272. **Holzer, G.**, Windhager, R., Kotz, R. : One-stage revision surgery for infected megaprotheses. *J. Bone Jt. Surg.* 79-B: 31–5, 1997.

## Literatura seřazená abecedně :

159. Advisory statement. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. American Dental Association; American Academy of Orthopaedic Surgeons. J Am Dent Assoc.128(7):1004-8, 1997. PMID: 9231605 [PubMed - indexed for MEDLINE]
208. **Alexeeff, M.**, Mahomed, N., Morsi, E., Garbuz, D., Gross, A. : Structural allograft in two-stage revisions for failed septic hip arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Br.,78(2):213-6, 1996. PMID: 8666627 [PubMed - indexed for MEDLINE]
160. American Urological Association and American Academy of Orthopaedic Surgeons: Advisory Statement: Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements, Doc. 1023, 2002.
240. **Andersson, M.K.**, Anissian, L., Stark, A., Bucht, E., Fellander-Tsai, L., Tsai, J.A.: Synovial fluid from loose hip arthroplasties inhibits human osteoblasts. Clin. Orthop. Relat. Res.378:148-54, 2000.
33. **Anto, B.**, McCabe, J., Kelly, S., Morris, S., Rynn, L., Corbett-Feeney, G.: Splash basin bacterial contamination during elective arthroplasty. J. Infect. 52(3):231-2, 2006. PMID: 16386799 [PubMed - indexed for MEDLINE]
213. **Antoci, V. Jr.**, Adams, C.S., Hickok, N.J., Shapiro, I.M., Parvizi, J.: Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity in vitro. Clin. Orthop. Relat. Res.462:200-6, 2007. PMID: 17572634 [PubMed - indexed for MEDLINE]
264. **Anwar, H.A.**, Aldam, C.H., Visuvanathan, S., Hart, A.J.: The effect of metal ions in solution on bacterial growth compared with wear particles from hip replacements. J. Bone Joint Surg. Br. 89(12):1655-9, 2007. PMID: 18057369 [PubMed - indexed for MEDLINE]
28. Aseptic methods in the operating theatre. A report to the Medical Research Council. Lancet,20:705-837, 1968.
133. **Athanasou, N.A.**, Pandey, R., de Steiger, R., Crook, D., Smith, P.M. : Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. J. Bone Joint. Surg. Br. 77(1):28-33, 1995. PMID: 7822391 [PubMed - indexed for MEDLINE]
267. **Backe, H.A.**, Wolff ,D.A., Windsor, R.E. :Total knee replacement infection after 2-stage reimplantation. Clin. Orthop., 331:125–31, 1996.
245. **Bader, R.**, Bergschmidt, P., Fritsche, A., Ansorge, S., Thomas, P., Mittelmeier, W. : Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. Orthopade,Jan 18, 2008; [Epub ahead of print] PMID: 18210089 [PubMed - as supplied by publisher]
53. **Bader, R.**, Bergschmidt, P., Fritsche, A., Ansorge, S., Thomas, P., Mittelmeier, W.: Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. Orthopade. 37(2):136-142, 2008. PMID: 18210089 [PubMed - as supplied by publisher]
34. **Baird, R.A.**, Nickel, F.R., Thrupp, L.D., Rucker, S., Hawkins, B. :Splash basin contamination in orthopaedic surgery. Clin. Orthop. Relat. Res.187:129-33, 1984. PMID: 6744706 [PubMed - indexed for MEDLINE]
266. **Banit, D.M.**, Kaufer, H., Hartford, J.M. : Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. Clin. Orthop., 401:230–8, 2002.
11. **Barrack ,R.**, Booth, R.E. Jr.,Lonner, J.H., McCarthy, J.C., Mont, M.A., Rubash, H.E., Hip and Knee Reconstruction Chapter 21, Osteolysis 175-179, AAOS, 2002.
103. **Barrack, R.L.**, Harris, W.H. : The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am. 75(1):66-76, 1993. PMID: 8419393 [PubMed - indexed for MEDLINE]
55. **Barth, E.**, Myrvik, Q.M., Wagner, W., Gristina, A.G. :In vitro and in vivo comparative colonization of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis on orthopaedic implant materials. Biomaterials, 10(5):325-8, 1989. PMID: 2765629 [PubMed - indexed for MEDLINE]
21. **Bauer, T.**, Maman, L., Matha, C., Mamoudy, P. :Dental care and joint prostheses. Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot. 93(6):607-18, 2007. PMID: 18065872 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

24. **Beck, W.C.**, Collette, T.S. : False faith in the surgeon's gown and surgical drape. *Am. J. Surg.* 83(2):125-126, 1952. PMID: 14903343 [PubMed - indexed for MEDLINE]
204. **Beeching, N.J.**, Thomas, M.G., Roberts, S., Lang, S.D. :Comparative in-vitro activity of antibiotics incorporated in acrylic bone cement. *J. Antimicrob. Chemother.*,17(2):173-84, 1986. PMID: 3700285 [PubMed - indexed for MEDLINE]
145. **Bender, I.B.**, Naidorf, I.J., Garvey, G.J. :Bacterial endocarditis: a consideration for physicians and dentists. *JADA*, 109:415–20, 1984.
190. **Benjamin, J.B.**, Volz, R.G. :Efficacy of a topical antibiotic irrigant in decreasing or eliminating bacterial contamination in surgical wounds. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 184:114-7, 1984. PMID: 6368079 [PubMed - indexed for MEDLINE]
157. **Berberi, E.F.**, Hanssen, A.D., Duffy, M.C., Ilstrup, D.M., Harmsen, W.S., Osmon, D.R.: Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 27:1247–54, 1998.
87. **Berlutti, F.**, Ajello, M., Bosso, P., Morea, C., Petrucca, A., Antonini, G., Valenti, P. :Both lactoferrin and iron influence aggregation and biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Biometals.* 17(3):271-8,2004. PMID: 15222477 [PubMed - indexed for MEDLINE]
224. **Bidwell, J.**, Keen, L., Gallagher, G., Kimberly, R. , Huizinga, T., McDermott, M.F., Oksenberg, J., McNichol, J. ,Pociot, F.,Hardt, C.,D'Alfonso, S. :REVIEW Cytokine gene polymorphism in human disease:on-line databases. *Genes and Immunity* (1999) 1: 3–19, 1999.
45. **Bilgic, S.**, Aktas, E., Salman, F., Ersahin, G., Erten, G., Yilmaz, M.T., Deniz, G. : Intracytoplasmic cytokine levels and neutrophil functions in early clinical stage of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 79(1):31-6, 2008. PMID: 17707941 [PubMed - in process]
35. **Blomgren, G.**, Hoborn, J., Nyström, B. :Reduction of contamination at total hip replacement by special working clothes. *J. Bone Joint Surg. Br.* 72(6):985-7, 1990. PMID: 2246302 [PubMed - indexed for MEDLINE]
101. **Bottner, F.**, Wegner, A., Winkelmann, W., Becker, K., Erren, M., Götze, C. : Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 89(1):94-9, 2007. PMID: 17259424 [PubMed - indexed for MEDLINE]
151. **Brause, B.D.** :Infections associated with prosthetic joints. *Clin. Rheum. Dis.*12:523–35, 1986.
169. **Buchholz, H.W.**, Elson, R.A., Engelbrecht, E., Lodenkämper, H., Röttger, J., Siegel, A. : Management of deep infection of total hip replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 63-B(3):342-53, 1981. PMID: 7021561 [PubMed - indexed for MEDLINE]
10. **Bullough, P.G.** :Metallosis. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 76-B: 687 - 688, 1994.
183. **Burke, J.F.** : The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*,50:161-8, 1961. PMID: 16722001 [PubMed - OLDMEDLINE]
176. **Buttaro, M.A.**, Pusso, R., Piccaluga, F. :Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty: TWO-STAGE REVISION RESULTS. *J. Bone Joint Surg. Br.*,87-B: 314 – 319, 2005.
5. **Calton, T.F.**, Fehring, T.K., Griffin, W.L. : Bone loss associated with the use of spacer blocks in infected total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 345:148-54, 1997. PMID: 9418632 [PubMed - indexed for MEDLINE]
96. **Canner, G.C.**, Steinberg, M.E., Heppenstall, R.B., Balderston, R. :The infected hip after total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 66(9):1393-9, 1984. PMID: 6389554 [PubMed - indexed for MEDLINE]
170. **Carlsson, A.S.**, Josefsson, G., Lindberg, L. : Revision with gentamicin-impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties. *J. Bone Joint Surg. Am.* 60(8):1059-64, 1978. PMID: 721853 [PubMed - indexed for MEDLINE]
265. **Castellano, J.J.**, Shafii, S.M., Ko, F., Donate, G., Wright, T.E., Mannari, R.J., Payne W.G., Smith, D.J., Robson, M.C.: Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. *Int. Wound J.*,4(2):114-22, 2007. PMID: 17651227 [PubMed - indexed for MEDLINE]

64. **Cernohorská, L.**, Votava, M. :Biofilms and their significance in medical microbiology. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*51(4):161-4, 2002. PMID: 12532903 [PubMed - indexed for MEDLINE]
138. **Clarke, M.T.**, Roberts, C.P., Lee, P.T., Gray, J., Keene, G.S., Rushton, N.: Polymerase chain reaction can detect bacterial DNA in aseptically loose total hip arthroplasties. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 427:132-7, 2004. PMID: 15552149 [PubMed - indexed for MEDLINE]
126. **Classen, D.C.**, Evans, R.S., Pestotnik, S.L., Horn, S.D., Menlove, R.L., Burke, J.P. : The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N. Engl. J. Med.* 326(5):281-6, 1992. PMID: 1728731 [PubMed - indexed for MEDLINE]
6. **Collins, D.N.**, McKenzie, J.M. :Infections at the site of a hip implant. Successful and unsuccessful management. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 269:9-15,1991. PMID: 1864062 [PubMed - indexed for MEDLINE]
193. **Conroy, B.P.**, Anglen, J.O., Simpson, W.A., Christensen, G., Phaup, G., Yeager, R., Gainor, B.J.: Comparison of castile soap, benzalkonium chloride, and bacitracin as irrigation solutions for complex contaminated orthopaedic wounds. *J. Orthop. Trauma*,13(5):332-7, 1999. PMID: 10406699 [PubMed - indexed for MEDLINE]
59. **Cordero, J.** : Infection of orthopaedic implants. *European Instructional Course of Lectures*, 4, 165-173, 1999.
56. **Cordero, J.**, Munuera, L., Folgueira, M.D. :Influence of bacterial strains on bone infection. *J. Orthop. Res.* 14(4):663-7,1996. PMID: 8764878 [PubMed - indexed for MEDLINE]
57. **Cordero, J.**, Munuera, L., Folgueira, M.D. :Influence of metal implants on infection. An experimental study in rabbits.*J. Bone Joint Surg. Br.* 76(5):717-20,1994. PMID: 8083257 [PubMed - indexed for MEDLINE]
66. **Costerton, J.W.**, Cheng, K.J., Geesey, G.G., Ladd, T.I., Nickel, J.C., Dasgupta, M., Marrie, T.J. :Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev. Microbiol.*41:435-64, 1987. PMID: 3318676 [PubMed - indexed for MEDLINE]
108. **Cremerius, U.**, Mumme, T., Reinartz, P., Wirtz, D., Niethard, F.U., Büll, U. : Analysis of (18)F-FDG uptake patterns in PET for diagnosis of septic and aseptic loosening after total hip arthroplasty. *Nuklearmedizin.* 42(6):234-9, 2003. PMID: 14668955 [PubMed - indexed for MEDLINE]
235. **Csaba, V.**, Tibor, T.G., Nadim, J.H.: The Potential Role of the Osteoblast in the development of Periprosthetic Osteolysis. *The Journal of Arthroplasty*, 16(8) Suppl. 1, 2001.
206. **Čech, O.**, Džupa, V. : *Revizní operace náhrad kyčelního kloubu.* Praha, Galén 2004.
158. **Dajani, A.S.**, Taubert, K.A., Wilson, W. : Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *JAMA*, 277:1794–801, 1997.
9. **Daley, B.**, Doherty, A.T., Fairman, B., Case, C.P. : Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture., *J. Bone Joint Surg. Br.*, 86-B:598-606, 2004. PMID: 15174562 [PubMed - indexed for MEDLINE]
261. **Darouiche, R. O.**, Dhir, A, Miller, A.J., Landon, G.C., Raad, I.I., Musher, D.M. : Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria. *J. Infect. Dis.* 170:720–723, 1994.
23. **Davis, N.**, Curry, A., Gambhir, A.K., Panigrahi H., Walker, C.R., Wilkins, E.G., Worsley, M.A., Kay P.R. : Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 81(5):886-9,1999. PMID: 10530856 [PubMed - indexed for MEDLINE]
175. **Day, R.E.** , Megson, S., Wood, D. :Iontophoresis as a means of delivering antibiotics into allograft bone. *J. Bone Joint Surg. Br.* 87-B: 1568 – 1574, 2005.
106. **Delank, K.S.**, Schmidt, M., Michael, J.W., Dietlein, M., Schicha, H., Eysel, P. : The implications of 18F-FDG PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study. *BMC Musculoskelet Disord.* 3;7:20, 2006. PMID: 16512924 [PubMed - indexed for MEDLINE]



63. **Donlan, R.M.** : Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg. Infect. Dis.* 8(9):881-90, 2002. PMID: 12194761 [PubMed - indexed for MEDLINE]
117. **Donlan, R.M.** : Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg. Infect. Dis.* 8(9):881-90, 2002. PMID: 12194761 [PubMed - indexed for MEDLINE]
71. **Donlan, R.M.** : New approaches for the characterization of prosthetic joint biofilms. *Clin Orthop. Relat. Res.*, 437:12-9, 2005. PMID: 16056020 [PubMed - indexed for MEDLINE]
47. **Dowsey, M.M.**, Choong, P.F. Obesity is a Major Risk Factor for Prosthetic Infection after Primary Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 466(1):153-158, 2008. PMID: 18196388 [PubMed - as supplied by publisher]
180. **Doyon, F.**, Evrard, J., Mazas, F.: Evaluation of therapeutic trials published apropos of antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.* 75(2):72-6, 1989. PMID: 2662268 [PubMed - indexed for MEDLINE]
177. **Drancourt, M.**, Stein, A., Argenson, J.N., Roiron, R., Groulier, P., Raoult, D. : Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 39(2):235-40, 1997. PMID: 9069545 [PubMed - indexed for MEDLINE]
178. **Drancourt, M.**, Stein, A., Argenson, J.N., Zannier, A., Curvale, G., Raoult, D. : Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37(6):1214-8, 1993. PMID: 8328772 [PubMed - indexed for MEDLINE]
243. **Drevets, D.A.**, Canono, B.P., Leenen, P.J., Campbell, P.A.: Gentamicin kills intracellular *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun.* 62(6):2222-8, 1994. PMID: 8188344 [PubMed - indexed for MEDLINE]
246. **Driffield, K.**, Miller, K., Bostock, J.M., O'Neill, A.J., Chopra, I.: Increased mutability of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* Feb 6, 2008; [Epub ahead of print] PMID: 18256114 [PubMed - as supplied by publisher]
257. **Drinkwater, C.J.**, Neil, M.J.: Optimal timing of wound drain removal following total joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 10(2):185-9, 1995. PMID: 7798099 [PubMed - indexed for MEDLINE]
262. **Dunne, W. M., Jr.**, Mason, E.O. Jr., Kaplan, S.L. : Diffusion of rifampin and vancomycin through a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37:2522–2526, 1993.
214. **Edin, M.L.**, Miclau, T., Lester, G.E., Lindsey, R.W., Dahners, L.E. : Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 333:245-51, 2006. PMID: 8981903 [PubMed - indexed for MEDLINE]
41. **Edwards, C.J.**, Cooper, C., Fisher, D., Field, M., van Staa, T.P., Arden, N.K.: The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 57(7):1151-1157, 2007. PMID: 17907232 [PubMed - indexed for MEDLINE]
78. **Ehrlich, G.D.**, Hu, F.Z., Shen, K., Stoodley, P., Post, J.C. : Bacterial plurality as a general mechanism driving persistence in chronic infections. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 437:20-4, 2005. PMID: 16056021 [PubMed - indexed for MEDLINE]
88. **Ehrlich, G.D.**, Stoodley, P., Kathju, S., Zhao, Y., McLeod, B.R., Balaban, N., Hu, F.Z., Sotereanos, N.G., Costerton, J.W., Stewart, P.S., Post, J.C., Lin, Q. : Engineering approaches for the detection and control of orthopaedic biofilm infections. *Clin Orthop Relat Res.*, 437:59-66, 2005. PMID: 16056027 [PubMed - indexed for MEDLINE]
203. **Elson, R.A.**, Jephcott, A.E., McGeachie, D.B., Verettas, D. : Antibiotic-loaded acrylic cement. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 59(2):200-5, 1977. PMID: 873980 [PubMed - indexed for MEDLINE]
46. **England, S.P.**, Stern, S.H., Insall, J.N., Windsor, R.E. : Total knee arthroplasty in diabetes mellitus. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 260:130-4, 1990. PMID: 2225615 [PubMed - indexed for MEDLINE]
253. **Ensing, G.T.**, Neut, D., van Horn, J.R., van der Mei, H.C., Busscher, H.J.: The combination of ultrasound with antibiotics released from bone cement decreases the viability

- of planktonic and biofilm bacteria: an in vitro study with clinical strains. *J. Antimicrob. Chemother.*,58(6):1287-90, 2006. PMID: 17041238 [PubMed - indexed for MEDLINE]
90. **Estrada, R.**, Tsukayama, D.T., Gustilo, R.G. : Management of THA infections. A prospective study of 108 cases. *Orthop Trans* 17:1114-1115, 1993-1994.
146. **Everett, E.D.**, Hirschmann, J.V. :Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine (Baltimore)* , 56:61–77, 1977.
110. **Fehring, T.K.**, Cohen, B. : Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 11(5):543-7, 1996. PMID: 8872573 [PubMed - indexed for MEDLINE]
130. **Fehring, T.K.**, McAlister, J.A. Jr. : Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 304:229-37, 1994. PMID: 8020222 [PubMed - indexed for MEDLINE]
122. **Feldman, D.S.**, Lonner, J.H., Desai, P., Zuckerman, J.D. :The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*,77(12):1807-13, 1995. PMID: 8550647 [PubMed - indexed for MEDLINE]
229. **Feloutzis, A.**, Lang, N.P., Tonetti, M.S., Burgin, W., Bragger, U., Buser, D., Duff, G.W., Kornman, K.S.: IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population. *Clin. Oral. Impl. Res.* 14:10-17, 2003.
70. **Fitzgerald, D.J.**, Radek, K.A., Chaar, M., Faunce, D.E., DiPietro, L.A., Kovacs, E.J.: Effects of acute ethanol exposure on the early inflammatory response after excisional injury. *Alcohol Clin Exp Res.*, 31(2):317-23, 2007. PMID: 17250625 [PubMed - indexed for MEDLINE]
128. **Fitzgerald, R.H. Jr.** : Total hip arthroplasty sepsis. Prevention and diagnosis. *Orthop. Clin. North. Am.* 23(2):259-64, 1992. PMID: 1570138 [PubMed - indexed for MEDLINE]
222. **Fitzgerald, R.H. Jr.**, Jones, D.R.: Hip implant infection. Treatment with resection arthroplasty and late total hip arthroplasty. *Am. J. Med.*,78(6B):225-8, 1985. PMID: 4014283 [PubMed - indexed for MEDLINE]
125. **Fitzgerald, R.H. Jr.**, Peterson, L.F., Washington, J.A. 2nd, Van Scoy, R.E., Coventry, M.B.: Bacterial colonization of wounds and sepsis in total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 55(6):1242-50, 1973. PMID: 4796592 [PubMed - indexed for MEDLINE]
31. **Florman, S.**, Burgdorf, M., Finigan, K., Slakey, D., Hewitt, R., Nichols, R.L. :Efficacy of double gloving with an intrinsic indicator system. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 6(4):385-95. 2005. PMID: 16433603 [PubMed - indexed for MEDLINE]
62. **Gallo, J.**, Kolár, M., Florschütz, A.V., Novotný, R., Pantůček, R., Kesselová, M.: In vitro testing of gentamicin-vancomycin loaded bone cement to prevent prosthetic joint infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 149(1):153-8, 2005. PMID:16170403 [PubMed - indexed for MEDLINE]
92. **Gallo, J.**, Kolár, M., Novotný, R., Riháková, P., Tichá, V.V.: Pathogenesis of prosthesis-related infection. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*,147(1):27-35, 2003. PMID: 15034602 [PubMed - as supplied by publisher]
134. **Gallo, J.**, Sauer, P., Dendis, M., Lovecková, Y., Kolár, M., Zapletalová, J., Janout, V. : Molecular diagnostics for the detection of prosthetic joint infection. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 73(2):85-91, 2006. PMID: 16735004 [PubMed - indexed for MEDLINE]
268. **Gambhir, A.**, Kay, P., Wroblewski, B. :The microbiology of the infected THR. *J. Bone Jt. Surg.* 83-B, Suppl. I: p. 72, 2000.
269. **Garvin, K.L.**, Fitzgerald, R.H., Salvati, E.A., Brause, B.D., Nercessian, O.A., Wallrichs, S.L., Ilstrup, D.M. : Reconstruction of infected total hip and knee arthroplasty with gentamicin-impregnated Palacos bone cement. *Instr. Course Lect. (AAOS)*, 42 :293–302, 1993.
173. **Garvin, K.L.**, Hanssen, A.D. : Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J. Bone Joint Surg. Am.* 77(10):1576-88, 1995. PMID: 7593069 [PubMed - indexed for MEDLINE]
52. **Gheorghiu, M.**, Bâră, C., Păsărică, D., Braşoveanu, L., Bleotu, C., Topârceanu, F., Trandafir, T., Diaconu, C.C. :Ethanol-induced dysfunction of hepatocytes and leukocytes in

- patients without liver failure. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.*, 63(1-2):5-33, 2004. PMID: 16295318 [PubMed - indexed for MEDLINE]
48. **Gherini, S.**, Vaughn, B.K., Lombardi, A.V. Jr., Mallory, T.H. :Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 293:188-95, 1993. PMID: 8339480 [PubMed - indexed for MEDLINE]
83. **Giamarellos-Bourboulis, E.J.**: Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 31(1):12-20, 2008. PMID: 17935949 [PubMed - in process]
189. **Glenny, A.**, Song, F. :Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. *Health Technol Assess*, 3(21):1-57, 1999. PMID: 10683592 [PubMed - indexed for MEDLINE]
270. **Goldman, R.T.**, Scuderi, G.R., Insall, J.N. :2-stage reimplantation for infected total knee replacement. *Clin. Orthop.*, 331: 118–24, 1996.
32. **Greenough, C.G.** :An investigation into contamination of operative suction. *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 68(1):151-3, 1986. PMID: 3510215 [PubMed - indexed for MEDLINE]
72. **Gristina, A.G.** : Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*,237(4822):1588-95, 1987. PMID: 3629258 [PubMed - indexed for MEDLINE]
73. **Gristina, A.G.**, Giridhar, G., Gabriel, B.L., Naylor, P.T., Myrvik, Q.N. :Cell biology and molecular mechanisms in artificial device infections. *Int. J. Artif. Organs.* 16(11):755-63, 1993. PMID: 8150521 [PubMed - indexed for MEDLINE]
74. **Gristina, A.G.**, Naylor, P.T., Myrvik, Q.N. Musculoskeletal infection, microbial adhesion, and antibiotic resistance. *Infect. Dis. Clin. North Am.*,4(3):391-408,1990. PMID: 2212596 [PubMed - indexed for MEDLINE]
29. **Gruendemann, B.J.**, Bjerke, N.B. :Is it time for brushless scrubbing with an alcohol-based agent? *AORN J.* 74(6):859-73, 2001. PMID: 11795059 [PubMed - indexed for MEDLINE]
147. **Guntheroth, W.G.** : How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J. Cardiol.* 54:797–801, 1984.
84. **Guz, K.**, Bugla-Płoskońska, G. :The immunomodulatory and anti-inflammatory properties of different antimicrobial agents. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 61:828-37, 2007. PMID: 18097341 [PubMed - in process]
144. **Hansen, A.D.**, Osmon, D.R., Nelson, C.L.:Prevention of deep prosthetic joint infection. *Am. J. Bone Joint Surg.*,78-A(3):458–71, 1996.
271. **Hanssen, A.D.**, Osmon, D.R. : Assessment of patient selection criteria for treatment of the infected hip arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 381: 91–100, 2000.
54. **Hardes, J.**, Streitburger, A., Ahrens, H., Nusselt, T., Gebert, C., Winkelmann, W., Battmann, A., Gosheger, G. :The influence of elementary silver versus titanium on osteoblasts behaviour in vitro using human osteosarcoma cell lines. *Sarcoma* 2007;2007:26539. PMID: 17680031 [PubMed - in process]
179. **Hill, C.**, Flamant, R., Mazas, F., Evrard, J. :Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet.* 11;1(8224):795-6, 1981. PMID: 6111670 [PubMed - indexed for MEDLINE]
228. **Hirashima, Y.**, Ishoguro, N., Kondo, S., Iwata, H.: Osteoclast induction from bone marrow cells is due to pro-inflammatory mediators from macrophages exposed to polyethylene particles: a possible mechanism of osteolysis in failed THA. *J. Biomed. Mater. Res.* 56:177-183, 2001.
272. **Holzer, G.**, Windhager, R., Kotz, R. :One-stage revision surgery for infected megaprotheses. *J. Bone Jt. Surg.* 79-B: 31–5, 1997.
44. **Hovy, L.** :Joint preserving operations and endoprosthetic joint substitutions in hemophiliacs. Indications and long term results. *Orthopade*, 28(4):356-65, 1999. PMID: 10335530 [PubMed - indexed for MEDLINE]
231. **Hsieh, P.H.**, Shih, C.H., Chang, Y.H., Lee, M.S., Yang, W.E., Shih, H.N. : Treatment of deep infection of the hip associated with massive bone loss: two-stage revision with an

- antibiotic-loaded interim cement prosthesis followed by reconstruction with allograft. *J. Bone Joint Surg. Br.* ,87(6):770-5, 2005. PMID: 15911656 [PubMed - indexed for MEDLINE]
104. **Huddleston, H.D.:** Femoral lysis after cemented hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*,3(4):285-97, 1988. PMID: 3071572 [PubMed - indexed for MEDLINE]
249. **Hudec, T.,** Jahoda, D., Sosna, A.: Resection hip arthroplasty--mid- and long-term results. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 72(5):287-92,2005. PMID: 16316603 [PubMed - indexed for MEDLINE]
36. **Hughes, S.P.,** Anderson, F.M. :Infection in the operating room. *J. Bone Joint Surg. Br.* 81(5):754-5, 1999. PMID: 10530831 [PubMed - indexed for MEDLINE]
27. **Hughes, S.P.F.,** Fitzgerald R.H. : *Muskuloskeletal Infections . Year Book Medical Publishers, Chicago 1986.*
237. **Hulejová, H.,** Spacek, P., Klézl, Z., Trc ,T. ,Adam, M .: Changes in the articular compartment in advanced osteoarthritis , *Acta Chir Orthop. Traumatol. Cech.*,70(4):248-52, 2003 (ISSN: 0001-5415).
181. **Hunfeld, K.P.,** Wichelhaus, T.A., Schäfer, V., Rittmeister, M. : Evidence-based antibiotic prophylaxis in aseptic orthopedic surgery. *Orthopade*, 32(12):1070-7, 2003. PMID: 14655003 [PubMed - indexed for MEDLINE]
192. **Huyette, D.R.,** Simpson, W.A., Walsh, R., Hendricks, K.J., Phaup, J.G., Anglen, J.O., Gainor, B.J, Christensen, G.D. : Eradication by surfactant irrigation of *Staphylococcus aureus* from infected complex wounds. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 427:28-36, 2004. PMID: 15552133 [PubMed - indexed for MEDLINE]
4. **Charnley, J. :**Postoperative infection after total hip replacement with special reference to the air contamination in the operating room. *Clin. Orthop.*, 87:167-187,1972
2. **Charnley, J. :**The Bonding of Prosthesis to Bone by Cement. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 46-B:518-29, 1964. PMID: 14216459 [PubMed - indexed for MEDLINE]
3. **Charnley, J.,** Eftekhar, N. :Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br. J. Surg.*, 56(9):641-9,1969. PMID: 5808372 [PubMed - indexed for MEDLINE]
1. **Charnley, J.:**Anchorage of the Femoral Prosthesis to the Shaft of the Femur. *J. Bone Joint Surg. Br.* 42-B, 28 - 30, 1960.
150. **Ching, D.W.,** Gould, I.M., Rennie, J.A., Gibson, P.I. :Prevention of late haematogenous infection in major prosthetic joints. *J. Antimicrob. Chemother.* 23:676–80, 1989.
221. **Ikeno, T.,** Fukuda, K., Ogawa, M., Honda, M., Tanabe, T., Taniguchi, H.: Small and rough colony *pseudomonas aeruginosa* with elevated biofilm formation ability isolated in hospitalized patients. *Microbiol. Immunol.* 51(10):929-38, 2007. PMID: 17951982 [PubMed - indexed for MEDLINE]
167. **Ilahi, O.A.,** Al-Habbal, G.A., Bocell, J.R., Tullos, H.S., Huo, M.H. : Arthroscopic debridement of acute periprosthetic septic arthritis of the knee. *Arthroscopy*, 21(3):303-6, 2005. PMID: 15756183 [PubMed - indexed for MEDLINE]
154. **Jacobson, J.J.,** Millard, H.D., Plezia, R., Blankenship, J.R.: Dental treatment and late prosthetic joint infections. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*61:413–7, 1986.
156. **Jacobson, J.J.,** Patel, B., Asher, G., Wooliscroft, J.O., Schaberg, D. :Oral *Staphylococcus* in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J. Am. Geriatr. Soc.*45:1–5, 1997.
148. **Jacobson, J.J.,** Schweitzer, S.O., DePorter, D.J., Lee, J.J. :Antibiotic prophylaxis for dental patients with joint prostheses? a decision analysis. *Int. J. Technol. Assess Health Care* 6:569–87, 1990.
233. **Jahoda, D.,** Landor , I., Nyč, O., Pokorný , D., Sosna, A. : Moderní trendy v léčbě infekcí kloubních náhrad. *Sanquis*, 51:43, 2007.
200. **Jahoda, D.,** Landor , I., Nyč, O., Pokorný , D., Sosna, A. :Moderní trendy v léčbě infekcí kloubních náhrad. *Sanquis*, 50: 32, 2007.
182. **Jahoda, D.,** Nyc, O., Pokorný, D., Landor, I., Sosna, A. : Antibiotic treatment for prevention of infectious complications in joint replacement. *Acta Chir. Orthop.Traumatol. Cech.* 73(2):108-14, 2006. PMID: 16735008 [PubMed - indexed for MEDLINE]

20. **Jahoda, D.**, Nyc, O., Simsa, J., Kucera, E., Hanek, P., Chrz, P., Pokorný, D., Tawa, N., Landor, I., Sosna, A. :Late hematogenous infection of prosthetic joints in our patients and proposal for a system of prevention. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 74(6):397-400, 2007. PMID: 18198090 [PubMed - in process]
22. **Jahoda, D.**, Simsa, J., Nyc, O., Pokorný, D., Landor, I., Tawa, N., Sosna, A.: Late hematogenic infection of joint replacements and its prevention in surgery. *Rozhl. Chir.* 85(11):581-5, 2006. PMID: 17323552 [PubMed - indexed for MEDLINE]
201. **Jahoda, D.**, Sosna, A., Landor, I., Vavřík, P., Pokorný, D.: A cannulated articulating spacer--a functional implant for treatment of infected hip joint prostheses. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.*, 71(2):73-9, 2004. PMID: 15151093 [PubMed - indexed for MEDLINE]
230. **James, M.**, Hanssen, L, Hanssen, A.D. :Management of Infection at the Site of a Total Knee Arthroplasty. *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 87: 2335 – 2348, 2005.
227. **Jiranek, W.A.**, Machado, M., Jasty, M., Jevsevar, D., Wolfe, H.J., Goldring, S.R., Goldberg, M.J., Harris, W.H.: Production of cytokines around loosened cemented acetabular components. Analysis with histochemical techniques and in situ hybridization. *J. Bone Joint Surg. Am.* 75:863-879, 1993.
155. **Johnson, D.P.**, Bannister, G.G. :The outcome of infected arthroplasty of the knee. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 68(2):289–91, 1986.
238. **Kaneyama, K.**, Segami, N., Sun, W., Sato, J., Fujimura, K.: Analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-1beta, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 99(3):276-84, 2005. PMID: 15716832 [PubMed - indexed for MEDLINE]
18. **Kawanabe, K.**, Hayashi, H., Miyamoto, M., Tamura, J., Shimizu, M., Nakamura, T.: Candida septic arthritis of the hip in a young patient without predisposing factors. *J. Bone Joint Surg. Br.*85(5):734-5, 2003. PMID: 12892201 [PubMed - indexed for MEDLINE]
68. **Kazbariene, B.**, Krikstaponiene, A., Moncevičiute-Eringiene, E.:Disturbance of human immunohomeostasis by environmental pollution and alcohol consumption. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 53(2):209-18, 2006. PMID: 16956130 [PubMed - indexed for MEDLINE]
30. **Kikuchi-Numagami, K.**, Saishu, T., Fukaya, M., Kanazawa, E., Tagami, H.: Irritancy of scrubbing up for surgery with or without a brush. *Acta Derm. Venereol.* 79(3):230-2, 1999. PMID: 10384925 [PubMed - indexed for MEDLINE]
220. **Kirisits, M.J.**, Prost, L., Starkey, M., Parsek, M.R. : Characterization of colony morphology variants isolated from *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl. Environ. Microbiol.*,71(8):4809-21, 2005. PMID: 16085879 [PubMed - indexed for MEDLINE]
232. **Klenerman, L.** : The management of the infected endoprosthesis. *J. Bone Joint Surg. Br.*,66-B: 645 – 651, 1984.
140. **Kobayashi, N.**, Bauer, T.W., Tuohy, M.J., Fujishiro, T., Procop, G.W. : Brief ultrasonication improves detection of biofilm-formative bacteria around a metal implant. *Clin. Orthop. Relat. Res.*,457:210-3, 2007. PMID: 17195819 [PubMed - indexed for MEDLINE]
111. **Kraemer, W.J.**, Saplys, R., Waddell, J.P., Morton, J. : Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*,8(6):611-6, 1993. PMID: 8301279 [PubMed - indexed for MEDLINE]
207. **Krbec, M.**, Cech, O., Dzupa, V., Pacovský, V., Klézl, Z. : Infection complications of total hip arthroplasty. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 71(3):179-88, 2004. PMID: 15307305 [PubMed - indexed for MEDLINE]
168. **Kubiče, J.**, Pilňáček, J.: Odstranění infikované endoprotézy kyčelního kloubu. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech*, 59:294-296, 1992.
112. **Lachiewicz, P.F.**, Rogers, G.D., Thomason, H.C. : Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J. Bone Joint Surg. Am.* 78(5):749-54, 1996. PMID: 8642032 [PubMed - indexed for MEDLINE]

161. **Landor, I.**, Vavřík, P., Jahoda, D. : General principles of infection treatment in joint replacements. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.*, 72(3):183-90, 2005. PMID: 16105503 [PubMed - indexed for MEDLINE]
8. **Langkamer, V.G.**, Case, C.P., Heap, P., Taylor, A., Collins, C., Pearse, M., Solomon, L.: Systemic distribution of wear debris after hip replacement. A cause for concern? *J. Bone Joint Surg. Br.*, 74-B: 831 - 839,1992.
17. **Lazzarini, L.**, Manfrin, V., De Lalla, F. : Candidal prosthetic hip infection in a patient with previous candidal septic arthritis. *J. Arthroplasty.*,19(2):248-52,2004. PMID: 14973873 [PubMed - indexed for MEDLINE]
69. **Leksowski, W.**, Kawalaski, H., Czuba, Z., Krol, W., Gorczyca, P., Dworniczak, S., Rajca, M., Shani, J.:Immunological parameters in patients suffering from alcohol-dependence syndrome. *Immunopharmacology*, 46(1):65-70, 2007. PMID: 10665780 [PubMed - indexed for MEDLINE]
137. **Levine, M.J.**, Mariani, B.D., Tuan, R.S., Booth, R.E. :Molecular genetic diagnosis of infected total joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 10:93–94, 1995.
195. **Lidgren, L.** : Joint prosthetic infections: a success story. *Acta Orthop Scand.*, 72(6):553-6, 2001.PMID: 11817869 [PubMed - indexed for MEDLINE]
216. **Lochmann, O.** : Základy antimikrobní terapie, Praha, Triton, 1999.
131. **Lonner, J.H.**, Desai, P., Dicesare, P.E., Steiner, G., Zuckerman, J.D.: The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 78(10):1553-8, 1996. PMID: 8876584 [PubMed - indexed for MEDLINE]
219. **Looney, W.J.**: Small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Br. J. Biomed. Sci.* 57(4):317-22, 2000. PMID: 11204864 [PubMed - indexed for MEDLINE]
141. **Maathuis, P.G.**, Neut D., Busscher, H.J., van der Mei, H.C., van Horn, J.R. : Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 433:136-9, 2005. PMID: 15809639 [PubMed - indexed for MEDLINE]
251. **Mabry, T.M.**, Jacofsky, D.J., Haidukewych, G.J., Hanssen, A.D. : Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 464:11-5, 2007. PMID: 17471102 [PubMed - indexed for MEDLINE]
50. **Marín, L.A.**, Salido, J.A., López, A., Silva, A. :Preoperative nutritional evaluation as a prognostic tool for wound healing. *Acta Orthop. Scand.* 73(1):2-5, 2002. PMID: 11928905 [PubMed - indexed for MEDLINE]
259. **Masri, B.A.**, Kendall, R.W., Duncan, C.P., Beauchamp, C.P., McGraw, R.W., Bora, B.: Two-stage exchange arthroplasty using a functional antibiotic-loaded spacer in the treatment of the infected knee replacement: the Vancouver experience. *Semin. Arthroplasty*,5(3):122-36, 1994. PMID: 10155154 [PubMed - indexed for MEDLINE]
165. **Mastrokalos, D.S.**, Zahos, K.A., Korres, D., Soucacos, P.N. : Arthroscopic debridement and irrigation of periprosthetic total elbow infection. *Arthroscopy*, 22(10):1140.e1-3:2006. PMID: 17027419 [PubMed - indexed for MEDLINE]
172. **Maurer, T.B.**, Ochsner, P.E. : Infected knee arthroplasty. A treatment algorithm at the Kantonsspital Liestal, Switzerland. *Orthopade*, 35(9):917-8, 920-8, 2006. PMID: 16835763 [PubMed - indexed for MEDLINE]
119. **McCarty, D.J.** : Synovial fluid. In. KoopmanWj Ed. 14, Philadelphia, PA:Lippincott Williams&Williams: 83-104, 2001
123. **Mehra, A.**, Hemmady, M.V., Nelson, R., Hodgkinson, J.P. : Bacteriology swab in primary total hip arthroplasty-- does it have a role? *Int. J. Clin. Pract.* 60(6):665-6, 2006. PMID: 16805749 [PubMed - indexed for MEDLINE]
215. **Miclau, T.**, Edin, M.L., Lester, G.E., Lindsey, R.W., Dahners, L.E. : Bone toxicity of locally applied aminoglycosides. *J. Orthop. Trauma.*,9(5):401-6, 1995. PMID: 8537843 [PubMed - indexed for MEDLINE]
256. **Minnema, B.**, Vearncombe, M., Augustin, A., Gollish, J., Simor, A.E. : Risk factors for surgical-site infection following primary total knee arthroplasty. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*,25(6):477-80, 2004. PMID: 15242195 [PubMed - indexed for MEDLINE]

86. **Mitsuya, Y.**, Kawai, S., Kobayashi, H.: Influence of macrolides on guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase activity in *Pseudomonas* biofilm. *J. Infect. Chemother.* 6(1):45-50, 2000. PMID: 11810531 [PubMed - indexed for MEDLINE]
113. **Mulcahy, D.M.**, Fenelon, G.C., McInerney, D.P. : Aspiration arthrography of the hip joint. Its uses and limitations in revision hip surgery. *J. Arthroplasty*, 11(1):64-8, 1996. PMID: 8676120 [PubMed - indexed for MEDLINE]
107. **Mumme, T.**, Reinartz, P., Alfer, J., Müller-Rath, R., Buell, U., Wirtz, D.C. : Diagnostic values of positron emission tomography versus triple-phase bone scan in hip arthroplasty loosening. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 125(5):322-9, 2005. PMID: 15821896 [PubMed - indexed for MEDLINE]
105. **Mumme, T.**, Reinartz, P., Cremerius, U., Hermanns, B., Müller-Rath, R., Neuss, M., Büll U., Wirtz, D.C. [F-18]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) as a diagnostic for hip endoprosthesis loosening. *Z.Orthop Ihre Grenzgeb.*,141(5):540-6, 2003. PMID: 14551840 [PubMed - indexed for MEDLINE]
239. **Munakata, T.**, Uzuki, M., Shimamura, T., Sawai, T.: Dynamics of interleukin (IL)-18 in serum, synovial fluid and synovial membrane in the patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*41(3):625-34, 2001.
152. **Murray, R.P.**, Bourne, M.H., Fitzgerald, R.H. Jr.: Metachronous infection in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 73(10):1469–74, 1991.
102. **Musil, D.**, Stehlík, J., Stárek, M. :Our experience with revision total knee arthroplasty. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.*, 72(1):6-15, 2005. PMID: 15860146 [PubMed - indexed for MEDLINE]
234. **Nakashiuma, Y.**, Sun, D.H., Trindade, M.C. : Signaling pathways for TNF-alfa and IL-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J. Bone Joint. Surg.*81A:603-615, 1999.
12. **Nakashiuma, Y.**, Sun, D.H., Trindade, M.C.: Signaling pathways for TNF-alfa and IL-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J. Bone Joint Surg.* 81A:603-615, 1999.
244. **Nettey, H.**, Haswani, D., D'Souza, M., Oettinger, C. :In vitro antimicrobial effect of encapsulated vancomycin on internalized *Staphylococcus aureus* within endothelial cells. *Drug Dev Ind Pharm.* 33(2):133-9, 2007. PMID: 17454044 [PubMed - indexed for MEDLINE]
93. **Nguyen, L.L.**, Nelson, C.L., Saccente, M., Smeltzer, M.S., Wassell, D.L., McLaren, S.G.: Detecting bacterial colonization of implanted orthopaedic devices by ultrasonication. *Clin. Orthop. Relat. Res.*,403:29-37, 2002. PMID: 12360004 [PubMed - indexed for MEDLINE]
236. **Nishimura, M.**, Segami, N., Kaneyama, K., Suzuki, T., Miyamaru, M. :Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J. Oral Maxillofac. Surg.*,40(1):68-71, 2002. (ISSN: 0266-4356)
98. **Niskanen, R.O.**, Korkala, O., Pammo, H. : Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Br.* 78(3):431-3, 1996. PMID: 8636181 [PubMed - indexed for MEDLINE]
212. **No author** :*Staphylococcus aureus* vaccine conjugate--Nabi: Nabi-StaphVAX, StaphVAX.*Drugs R. D.*4(6):383-5, 2003. PMID: 14584973 [PubMed - indexed for MEDLINE]
209. **Nusem, I.**, Morgan, D.A. : Structural allografts for bone stock reconstruction in two-stage revision for infected total hip arthroplasty: good outcome in 16 of 18 patients followed for 5-14 years. *Acta Orthop.*,77(1):92-7, 2006. PMID: 16534707 [PubMed - indexed for MEDLINE]
124. **Owers, K.L.**, James, E., Bannister, G.C. : Source of bacterial shedding in laminar flow theatres. *J. Hosp. Infect.* 58(3):230-2, 2004. PMID: 15501339 [PubMed - indexed for MEDLINE]
129. **Palestro, C.J.**, Swyer, A.J., Kim, C.K., Goldsmith, S.J. : Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology*,179(3):645-8, 1991. PMID: 2027967 [PubMed - indexed for MEDLINE]

142. **Pallasch, T.J.**, Slots, J. :Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol.* 2000, 10:107–38, 1996.
132. **Pandey, R.**, Drakoulakis, E., Athanasou, N.A. : An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J. Clin. Pathol.* 52(2):118-23, 1999. PMID: 10396239 [PubMed - indexed for MEDLINE]
61. **Panush, R.S.**, Petty, R.W. :Inhibition of human lymphocyte responses by methylmethacrylate. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 134:356-63, 1978. PMID: 729261 [PubMed - indexed for MEDLINE]
258. **Parker, M.J.**, Livingstone, V., Clifton, R., McKee, A.: Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD001825, 2007. PMID: 17636687 [PubMed - indexed for MEDLINE]
75. **Patel, R.** :Biofilms and antimicrobial resistance. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 437:41-7, 2005. PMID: 16056024 [PubMed - indexed for MEDLINE]
185. **Pavel, A.**, Smith, R.L., Ballard, A., Larsen, I.J. : Prophylactic antibiotics in clean orthopaedic surgery. *J. Bone Joint Surg. Am.* 56(4):777-82, 1974. PMID: 4600111 [PubMed - indexed for MEDLINE]
184. **Pavel, A.**, Smith, R.L., Ballard, A., Larson, I.J. : Prophylactic antibiotics in elective orthopedic surgery: a prospective study of 1,591 cases. *South. Med. J. Suppl* 1:50-5, 1977. PMID: 333606 [PubMed - indexed for MEDLINE]
223. **Pelletier, J.M.**, Alaaeddine N., Pelletier, J. P. : CYTOKINES AND THEIR ROLE IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS. *Frontiers in Bioscience* 4:d694-703, 1999.
60. **Petty, W.** : Operative management of the infected knee :*Orthopedics.* 18(9):927-9, 1995. PMID: 8570509 [PubMed - indexed for MEDLINE]
58. **Petty, W.**, Spanier, S., Shuster, J.J., Silverthorne, C. :The influence of skeletal implants on incidence of infection. *Experiments in a canine model.* *J. Bone Joint Surg. Am.* 67(8):1236-44, 1985. PMID: 3902846 [PubMed - indexed for MEDLINE]
114. **Phillips, W.C.**, Kattapuram, S.V. :Efficacy of preoperative hip aspiration performed in the radiology department. *Clin. Orthop Relat. Res.*179:141-6, 1983. PMID: 6617006 [PubMed - indexed for MEDLINE]
202. **Pietsch, M.**, Hofmann, S., Wenisch, C. :Treatment of deep infection of total knee arthroplasty using a two-stage procedure. *Oper. Orthop. Traumatol.* 18(1):66-87, 2006. PMID: 16534562 [PubMed - indexed for MEDLINE]
205. **Pilňáček, J.**, a Bébrová, E. : Komplexní bakteriologické vyšetření při revizních operacích. 6. národní kongres ČSOT, Praha 2002
166. **Polzhofer, G.K.**, Hassenpflug, J., Petersen, W.: Arthroscopic treatment of septic arthritis in a patient with posterior stabilized total knee arthroplasty. *Arthroscopy*, 20(3):311-3, 2004. PMID: 15007321 [PubMed - indexed for MEDLINE]
42. **Poss, R.**, Thornhill, T.S., Ewald, F.C., Thomas, W.H., Batte, N.J., Sledge, C.B. : Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 182:117-26, 1984. PMID: 6692605 [PubMed - indexed for MEDLINE]
153. **Poss, R.**, Thornhill, T.S., Ewald, F.C., Thomas, W.H., Batte, N.J., Sledge, C.B. :Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 182:117–26, 1984.
19. **Prenzel, K.L.**, Isenberg, J., Helling, H.J., Rehm, K.E. :Candida infection in hip alloarthroplasty. *Unfallchirurg.* 106(1):70-2, 2003. PMID: 12552395 [PubMed - indexed for MEDLINE]
49. **Rai, J.**, Gill, S.S., Kumar, B.R. :The influence of preoperative nutritional status in wound healing after replacement arthroplasty. *Orthopedics.* 4:417-21, 2002. PMID: 12002213 [PubMed - indexed for MEDLINE]
127. **Rapley, R.**, Theophilus, B.D., Bevan, I.S., Walker, M.R. : Fundamentals of the polymerase chain reaction: a future in clinical diagnostics? *Med. Lab. Sci.* 49(2):119-28, 1992. PMID: 1487975 [PubMed - indexed for MEDLINE]
43. **Reichel, H.**, Birke, A., Wolf, H.H.: Knee endoprosthesis implantation in hemophilic arthropathy: results, problems and complications. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*139(2):120-126, 2001 PMID: 11386100 [PubMed - indexed for MEDLINE]



225. **Ren, W.**, Wu, B., Mayton, L., Wooley, P.H.: Polyethylene and Methyl Methacrylate Particle-Stimulated Inflammatory Tissue and Macrophages Up-Regulate Bone Resorption in a Murine Neonatal Calvaria in vitro Organ System. *J. Ortho. Res.*, 20:1031-1037, 2002.
115. **Roberts, P.**, Walters, A.J., McMinn, D.J. :Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 74(2):265-9, 1992. PMID: 1544966 [PubMed - indexed for MEDLINE]
252. **Rozbruch, S.R.**, Ilizarov, S., Blyakher, A. : Knee arthrodesis with simultaneous lengthening using the Ilizarov method. *J. Orthop. Trauma*, 19(3):171-9, 2005. PMID: 15758670 [PubMed - indexed for MEDLINE]
136. **Rozkydal, Z.**, Benedík, J., Tomáš, T., Dendis, M., Horváth, R.: Polymerase chain reaction in diagnosis of infection of total knee replacement. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 65, 272–276, 1999.
143. **Rubin, R.**, Salvati, E.A., Lewis, R. : Infected total hip replacement after dental procedures. *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.* 41(1):13–23, 1976.
164. **Ruppert, J.**, Cech, O. : Technic and indication of suction and irrigation drainage in bone surgery. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 36(5):264-9, 1969. PMID: 5364362 [PubMed - indexed for MEDLINE]
247. **Saginur, R.**, Stdenis, M., Ferris, W., Aaron, S.D., Chan ,F., Lee, C., Ramotar, K.: Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50(1):55-61, 2006. PMID: 16377667 [PubMed - indexed for MEDLINE]
226. **Santerre, J.P.**, Labow, R.S., Boynton, E.L.: The Role of the Macrophage in Periprosthetic Bone Loss. *Can. J. Surg.* 43:173-179, 2000.
100. **Sanzén, L.**, Sundberg, M. : Periprosthetic low-grade hip infections. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in 23 cases. *Acta Orthop. Scand.*, 68(5):461-5, 1997. PMID: 9385247 [PubMed - indexed for MEDLINE]
135. **Sauer, P.**, Gallo, J., Kesselová, M., Kolár, M., Koukalová, D.: Universal primers for detection of common bacterial pathogens causing prosthetic joint infection. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub*, 149(2):285-8, 2005. PMID: 16601773 [PubMed - indexed for MEDLINE]
273. **Segawa, H.**, Tsukayama, D.T., Kyle, R.F., Becker, D.A., Gustilo, R.B. :Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J. Bone Jt. Surg.*, 81-A:1334–45, 1999.
250. **Senior, C.J.**, da Assunção, R.E., Barlow, I.W. : Knee arthrodesis for limb salvage with an intramedullary coupled nail. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* Jul 6 2007 ; [Epub ahead of print] PMID: 17618443 [PubMed - as supplied by publisher]
15. **Shanbhag, V.**, Kotwal, R., Gaitonde, A., Singhal, K. :Total hip replacement infected with Mycobacterium tuberculosis. A case report with review of literature.*Acta Orthop. Belg.* 73(2):268-74, 2007. PMID: 17515245 [PubMed - indexed for MEDLINE]
99. **Shih, L.Y.**, Wu, J.J., Yang, D.J. : Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat Res.* 225:238-46, 1987. PMID: 3677512 [PubMed - indexed for MEDLINE]
210. **Shinefield, H.R.**, Black, S.: Prevention of Staphylococcus aureus infections: advances in vaccine development. *Expert Rev. Vaccines*, 4(5):669-76, 2005. PMID: 16221068 [PubMed - indexed for MEDLINE]
89. **Schmalzried, T.P.**, Amstutz, H.C., Au, M.K., Dorey, F.J. : Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 280:200-7, 1992. PMID: 1611745 [PubMed - indexed for MEDLINE]
121. **Simonsen, L.**, Buhl, A., Oersnes, T., Duus, B. : White blood cell scintigraphy for differentiation of infection and aseptic loosening: a retrospective study of 76 painful hip prostheses. *Acta Orthop.*,78(5):640-7, 2007. PMID: 17966023 [PubMed - indexed for MEDLINE]
254. **Smith, A.W.** : Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 29;57(10):1539-50, 2005. PMID: 15950314 [PubMed - indexed for MEDLINE]

97. **Spangehl, M.J.**, Masri, B.A., O'Connell, J.X., Duncan, C.P. : Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 81(5):672-83, 1999. PMID: 10360695 [PubMed - indexed for MEDLINE]
162. **Spangehl, M.J.**, Younger, A.S., Masri, B.A., Duncan, C.P.: Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect.* 47:285-95, 1998. PMID: 9571430 [PubMed - indexed for MEDLINE]
7. **Stědrý, V.**, Hajný, P. : Dlouhodobé výsledky TEP kyčelního kloubu Poldi, *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech*,64:282-292,1997
186. **Stastník, M.** : Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*,10(2):73-9, 2004. PMID: 15146385 [PubMed - indexed for MEDLINE]
248. **Stoklas, J.**, Rozkydal, Z. : Resection of head and neck of the femoral bone according to Girdlestone. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 71(3):147-51, 2004. PMID: 15307299 [PubMed - indexed for MEDLINE]
77. **Stoodley, P.**, Sauer, K., Davies, D.G., Costerton, J.W. :Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev. Microbiol.* 56:187-209, 2002. PMID: 12142477 [PubMed - indexed for MEDLINE]
40. **Storch, M.L.**, Rothenburger, S.J., Jacinto, G. : Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with *Staphylococcus aureus*. *Surg. Infect. (Larchmt)*.5(3):281-288, 2004. PMID: 15684799 [PubMed - indexed for - MEDLINE]
171. **Sudo, A.**, Hasegawa, M., Fukuda, A., Uchida, A. : Treatment of infected hip arthroplasty with antibiotic-impregnated calcium hydroxyapatite. *J. Arthroplasty*, 23(1):145-50, 2008. PMID: 18165045
191. **Svoboda, S.J.**, Bice, T.G., Gooden, H.A., Brooks, D.E., Thomas, D.B., Wenke, J.C. : Comparison of bulb syringe and pulsed lavage irrigation with use of a bioluminescent musculoskeletal wound model. *J. Bone Joint Surg. Am.* 88(10):2167-74, 2006. PMID: 17015593 [PubMed - indexed for MEDLINE]
38. **Tanner, J.**, Moncaster, K., Woodings, D. :Preoperative hair removal: a systematic review. *J. Perioper. Pract.*, 17(3):118-21, 124-32, 2007. PMID: 17416121 [PubMed - indexed for MEDLINE]
116. **Tigges, S.**, Stiles, R.G., Měli, R.J., Roberson, J.R. : Hip aspiration: a cost-effective and accurate method of evaluating the potentially infected hip prosthesis. *Radiology*, 189(2):485-8, 1993. PMID: 8210377 [PubMed - indexed for MEDLINE]
76. **Tomáš T.** :Infekce totální endoprotézy kloubu., Disertační práce Brno 2005.
79. **Tomáš, T.**, Pazourek, L. Periprotetický infekt-biofilmový aspekt *Ortopedie* 1,13-18, 2008.
120. **Trampuz, A.**, Hanssen, A.D., Osmon, D.R., Mandrekar, J., Steckelberg, J.M., Patel, R. : Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am. J. Med.*,117(8):556-62, 2004. PMID: 15465503 [PubMed - indexed for MEDLINE]
94. **Trampuz, A.**, Piper, K.E., Jacobson, M.J., Hanssen, A.D., Unni, K.K., Osmon, D.R., Mandrekar, J.N., Cockerill, F.R., Steckelberg, J.M., Greenleaf, J.F., Patel R. :Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N. Engl. J. Med.*, 357(7):654-63, 2007. PMID: 17699815 [PubMed - indexed for MEDLINE]
139. **Trampuz, A.**, Piper, K.E., Jacobson, M.J., Hanssen, A.D., Unni, K.K., Osmon, D.R., Mandrekar, J.N., Cockerill, F.R., Steckelberg, J.M., Greenleaf, J.F., Patel, R. : Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N. Engl. J. Med.* 357(7):654-63, 2007. PMID: 17699815 [PubMed - indexed for MEDLINE]
188. **Trampuz, A.**, Widmer, A.F. : Infections associated with orthopedic implants. *Curr. Opin Infect. Dis.* 19(4):349-56, 2006.PMID: 16804382 [PubMed - indexed for MEDLINE]
187. **Trampuz, A.**, Zimmerli, W. : Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs*,66(8):1089-105, 2006. PMID: 16789794 [PubMed - indexed for MEDLINE]
14. **Trampuz, A.**, Zimmerli, W. : Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med. Wkly.*, 135(17-18):243-51, 2005. PMID: 15965826 [PubMed - indexed for MEDLINE]

149. **Tsevat, J.**, Durand-Zaleski, I., Pauker, S.G. :Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for dental procedures in patients with artificial joints. *Am. J. Public Health* 79:739–43, 1989.
91. **Tsukayama, D.T.**, Estrada, R., Gustilo, R.B. : Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J. Bone Joint Surg. Am.* 78(4):512-23,1996. PMID: 8609130 [PubMed - indexed for MEDLINE]
95. **Tunney, M.M.**, Patrick, S., Gorman, S.P., Nixon, J.R., Anderson, N., Davis, R.I., Hanna, D., Ramage, G. : Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):568-72, 1998. PMID: 9699813 [PubMed - indexed for MEDLINE]
80. **Tunney, M.M.**, Ramage, G., Patrick, S., Nixon, J.R., Murphy, P.G., Gorman, S.P.: Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(11):3002-5,1998. PMID: 9797241 [PubMed - indexed for MEDLINE]
81. **Ure, K.J.**, Amstutz, H.C., Nasser, S., Schmalzried, T.P. : Directexchange arthroplasty for the treatment of infection after total hip replacement. An average ten-year followup. *J. Bone Jt. Surg.*, 80-A:961–8, 1998.
197. **van de Belt, H.**, Neut, D., Schenk, W., van Horn, J.R., van der Mei, H.C., Busscher, H.J. : Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop. Scand.* 72(6):557-71, 2001. PMID: 11817870 [PubMed - indexed for MEDLINE]
198. **van de Belt, H.**, Neut, D., Schenk, W., van Horn, J.R., van Der Mei, H.C., Busscher, H.J. : Staphylococcus aureus biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. *Biomaterials*, 22(12):1607-11, 2001. PMID: 11374461 [PubMed - indexed for MEDLINE]
199. **van de Belt, H.**, Neut, D., van Horn, J.R., van der Mei, H.C., Schenk, W., Busscher, H.J.: Antibiotic resistance- to treat or not to treat? *Nat. Med.* 5(4):358-9, 1999. PMID: 10202905 [PubMed - indexed for MEDLINE]
67. **van der Grinten, M.**, Verhaar, J.A. :Dislocation of total hip prostheses; risk factors and treatment. *Ned Tijdschr Geneesk.* 15;147(7):286-90, 2003. PMID: 12622005 [PubMed - indexed for MEDLINE]
163. **Vavřík, P.**, Landor, I., Jahoda, D. : Zkušenosti s léčbou infektu aloplastiky kolenního kloubu. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 67:121-127, 2000.
211. **Verdier, I.**, Durand, G., Bes, M., Taylor, K.L., Lina, G., Vandenesch, F., Fattom, A.I., Etienne, J. :Identification of the capsular polysaccharides in Staphylococcus aureus clinical isolates by PCR and agglutination tests. *J. Clin. Microbiol.*45(3):725-9, 2007. PMID: 17202275 [PubMed - indexed for MEDLINE]
217. **von Eiff, C.** : Staphylococcus aureus small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Int. J. Antimicrob. Agents*, Jan 2, 2008; [Epub ahead of print] PMID: 18180148 [PubMed - as supplied by publisher]
218. **von Eiff, C.**, Proctor, R.A., Peters, G. : Staphylococcus aureus small colony variants: formation and clinical impact. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 115:44-9, 2000. PMID: 11219301 [PubMed - indexed for MEDLINE]
241. **Waddell, J.**, Pritzker, K.P., Boynton, E.L.: Increased cytokine secretion in patients with failed implants compared with patients with primary implants. *Clin. Orthop. Relat. Res.*,434:170-6, 2005.
194. **Walenkamp, G.** : Surveillance of surgical-site infections in orthopedics. *Acta Orthop. Scand.* 74(2):172-4, 2003.PMID: 12807324 [PubMed - indexed for MEDLINE]
255. **Walmsley, P.J.**, Kelly, M.B., Hill, R.M., Brenkel, I. : A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Br.*,87(10):1397-401, 2005. PMID: 16189315 [PubMed - indexed for MEDLINE]
16. **Wang, P.H.**, Shih, K.S., Tsai, C.C., Wang, H.C. :Pulmonary tuberculosis with delayed tuberculosis infection of total knee arthroplasty. *J. Formos Med. Assoc.*, 106(1):82-5, 2007. PMID: 17282976 [PubMed - indexed for MEDLINE]
65. **Watnick, P.**, Kolter, R. :Biofilm, city of microbes. *J. Bacteriol.* 182(10):2675-9, 2000. PMID: 10781532 [PubMed - indexed for MEDLINE]

37. **Webster, J.**, Alghamdi, A.A. :Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.*17(4):CD006353, 2007. PMID: 17943905 [PubMed - indexed for MEDLINE]
51. **Went, P.**, Krismer, M., Frischhut, B.: Recurrence of infection after revision of infected hip arthroplasties. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 77(2):307-9, 1995. PMID: 7706354 [PubMed - indexed for MEDLINE]
25. **Werner, H.P.**, Hoborn, J., Schön, K., Petri, E. : Influence of drape permeability on wound contamination during mastectomy. *Eur. J Surg.* 157(6-7):379-83, 1991.
196. **Whiteside, L.A.** : Treatment of infected total knee arthroplasty. *Clin. Orthop.* 299: 169–72, 1994.
26. **Whyte, W.**, Hodgson, R., Bailey, P., Graham, J.: The reduction of bacteria in the operating theater through the use of non-woven clothing. *British Journal of Surgery*, 65:469-474, 1978.
174. **Winkler, H.**, Kaudela, K., Stoiber, A., Menschik, F.: Bone grafts impregnated with antibiotics as a tool for treating infected implants in orthopedic surgery - one stage revision results. *Cell Tissue Bank*,7(4):319-23, 2006. PMID: 16710632 [PubMed - indexed for MEDLINE]
242. **Wozniak, W.**, Wierusz-Kozłowska, M., Markuszewski, J., Lesniewska, K., Wiktorowicz, K.: Monitoring of IL-6 levels in patients after total hip joint replacement. *Chir. Narządów Ruchu. Ortop. Pol.* 69(2):121-4, 2004.
85. **Yamasaki, O.**, Akiyama, H., Toi, Y., Arata, J. :A combination of roxithromycin and imipenem as an antimicrobial strategy against biofilms formed by *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob. Chemother.*,48(4):573-7, 2001. PMID: 11581241 [PubMed - indexed for MEDLINE]
263. **Yasuda, H.**, Ajiki, Y., Koga, T., Yokota, T.: Interaction between clarithromycin and biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38:138–141, 1994.
39. **Yoshimura, Y.**, Kubo, S., Hirohashi, K., Ogawa, M., Morimoto, K., Shirata, K., Kinoshita H. :Plastic iodophor drape during liver surgery operative use of the iodophor-impregnated adhesive drape to prevent wound infection during high risk surgery. *World J. Surg.* 27(6):685-688, 2003. PMID: 12732986 [PubMed - indexed for MEDLINE]
13. **Younger, A.S.**, Duncan, C.P., Masri, B.A., McGraw, R.W. :The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip. *J. Arthroplasty*,12(6):615-23, 1997. PMID: 9306211 [PubMed - indexed for MEDLINE]
260. **Zheng, Z.**, Stewart, P.S. : Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(3):900-3, 2002. PMID: 11850284 [PubMed - indexed for MEDLINE].
109. **Zimmerli, W.**, Trampuz, A., Ochsner, P.E. :Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* 351(16):1645-54, 2004. PMID: 15483283 [PubMed - indexed for MEDLINE]
118. **Zimmerli, W.**, Waldvogel, F.A., Vaudaux, P., Nydegger, U.E.: Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J. Infect. Dis.*,146(4):487-97, 1982. PMID: 7119479 [PubMed - indexed for MEDLINE]