

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Plzni  
Husova 3  
306 05 Plzeň

Věc: Oponentský posudek doktorandské dizertační práce MUDr. Karla Koudely ml.,  
asistenta Kliniky ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN a LF UK v Plzni  
s názvem: Mitigovaný infekt u tzv. aseptického uvolnění totálních endoprotéz velkých kloubů

Doktorandská dizertační práce MUDr. Karla Koudely je rozdělena do dvou částí a má celkem, včetně seznamu použité literatury, 104 strany.

První část obsahuje přehled o současném stavu problematiky. Popisuje etiologii a patogenезi infekce totální endoprotézy (dále jen TEP), tj. zabývá se exogenními a endogenními faktory infekce, vlivem typu implantátů a biofilmu na vznik infekce, bakteriemií a její prevencí. Dále se autor zabývá antibiotickou profylaxí a využitím místní antibakteriální irigační látky. Popisuje názory na aplikaci cementu s antibiotikem u revizních operací, zmiňuje se o imunomodulaci a zdůrazňuje úlohu cytokinů a interleukinů v patologii kloubu. Na základě poznatků z literatury uvádí předpoklad, že hodnoty cytokinů by měly být vyšší u septického uvolnění, kde je osteolýza rychlejší než u uvolnění aseptického. Klasifikaci infektů totálních náhrad rozdělil dle patogenезe, lokalizace a dle intervalu vzniku ve vztahu k operačnímu výkonu. Zabývá se diagnostikou infekce, zdůrazňuje nutnost pečlivé anamnézy a komplexního vyšetření tj. klinického, laboratorního a radiodiagnostického. Zvažuje výhody a nevýhody dalších vyšetřovacích metod (využití radionuklidů, punkce kloubu vč. techniky provedení aspirace a cytologického a mikrobiologického vyšetření). Popisuje způsob peroperačního odběru vzorku tkáně vč. sonifikace endoprotézy a peroperačního i definitivního histologickopatologického vyšetření (biopsie). Uvádí schémata pro výsledné stanovení diagnózy (Spanghelovo schéma v úpravě dle Landora a schéma dle Zimmerliho a Trampuze) a řešení hluboké infekce totální endoprotézy. Vychází z Coventryho klasifikace modifikované Tsukayamou. Popisuje vlastní názor na celkovou ATB terapii se zdůrazněním, že je nutné indentifikovat infekční agens před podáním ATB i za cenu pozdějšího nasazení. Popisuje a komentuje jednotlivé typy operačních výkonů prováděných při infikované TEP (debridement s ponecháním endoprotézy, resekční artroplastika, artrodéza, amputace, jednodobá, dvoudobá a trojdobá reimplantace). U dvoudobé reimplantace popisuje úlohu cementového spaceru a uvádí různé typy spacerů, včetně výhod, které poskytuje perforovaný spacer, který navrhl a do praxe zavedl Jahoda. Jako další popisuje metodu zevního fixátoru a Prostalac systému. Vyjadřuje své názory k aplikaci kostního cementu s antibiotiky u revizních výkonů a uvádí zkušenosti Frommelta a Gehrkeho v souvislosti s typem a množstvím doporučeného ATB v cementu dle etiologického agens (v ČR o této problematice publikoval doc. Krbec s prof. Čechem).



Druhá část práce představuje vlastní dizertační práci, s cílem zpřesnit a rozšířit diagnostiku infekce totálních náhrad kyčelního a kolenního kloubu s využitím nových metod dostupných na domácím pracovišti a pomocí této metodiky upřesnit výskyt tzv. mitigovaného infektu a jeho adekvátní léčbu. Úkol byl rozdělen na tři dílčí části:

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

K úkolu číslo 1:

Byl zpracován reprezentativní soubor 67 pacientů indikovaných k revizní operaci za období 9/2002 – 11/2004, u kterých byly peroperačně odebrány vzorky tkání na histopatologické vyšetření (formou zmrazených řezů). Je podrobně popsán způsob odběru, transportu materiálu a zpracování vzorků patologem včetně předání informace operatérovi. Je popsáno také následné vyšetření vzorku formou fixovaného materiálu. Patolog hodnotil v peroperačním zmraženém vzorku tkáně počet polynukleárů v zorném poli metodikou prof. Feldmana, prof. Steinerja a MUDr. Lonnera. Mikroskopické nálezy infekčního a neinfekčního vzorku jsou zdokumentovány na fotografiích. Zároveň byl prováděn odběr vzorků na mikrobiologické vyšetření. Autor podrobně popsal odběr a zpracování vzorků v mikrobiologické laboratoři. K transportu materiálu pro anaerobní kultivaci byl používán anaerobní válec. Jsou prezentovány výsledky z celkového počtu 69 revizních operací. Autor uvádí spektrum a četnost zachycených mikroorganismů ze všech odebraných vzorků a dále z jednotlivých typů odebraných vzorků (femorální komponenta, acetabulární komponenta, vzorky tkáně, sěr z dutiny kloubní). Výsledky jsou zpracovány do přehledných tabulek. Autor též hodnotil markery zánětů (CRP, FW, WBC) ve skupině s negativním kultivačním nálezem a ve skupině s pozitivním kultivačním nálezem v jednom, ve dvou a více vzorcích.. Výsledky jsou opět přehledně zapracovány do tabulek.

V diskuzi porovnal vlastní výsledky s výsledky Tunneyho, Pilnáčka a Běbrové. Na základě přehledu publikovaných prací vyzdvihl dominantní úlohu stafylokoků při infekci TEP. V diskuzi jsou citováni zahraniční i čeští autoři a jsou jasně formulovány vlastní názory ke zvolené tématice.

Závěr je jasný, srozumitelný, výstižný. Peroperační biopsie je jeden z významných specifických markerů pro diagnostiku mitigovaných infekcí TEP. Mikrobiologické vyšetření přineslo větší počet falešně pozitivních výsledků. Autor preferuje předoperační identifikaci patogena pomocí punkce kloubu. Výsledky je nutno hodnotit komplexně v souladu s klinickým, RTG nálezem a laboratorními výsledky.

K úkolu číslo 2:

Jedná se o prospektivní pilotní studii s experimentálním zaměřením. Autor vycházel z předpokladu aktivní účasti cytokinů při osteolýze. Předpokládal, že když jsou hodnoty některých z nich v periferní krvi při uvolňování endoprotéz vyšší, lze předpokládat též vyšší hodnoty cytokinů v kloubní tekutině u septického uvolnění. Soubor zahrnul celkem 76 revizních TEP (62 kyčelních kloubů a 14 kolenních kloubů) v intervalu 3/2004 – 11/2006. Autor popsal metodiku, odběr a zpracování vzorků na biochemické vyšetření cytokinů IL-6 a TNF-alfa. Zároveň byly odebrány peroperačně vzorky tkání na histopatologické a mikrobiologické vyšetření shodně jako v úkolu č. 1.

Výsledky byly statisticky zpracovány:

- a) dle výsledku mikrobiologického vyšetření
- b) dle celkového komplexního hodnocení
- c) byla provedena korelace hodnot jednotlivých markerů



ad a,b)

Soubor byl statisticky zpracován metodou ANOVA viz grafy a tabulky.

ad c)

Byla provedena korelace jednotlivých markerů a parametrů pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.

Po uvedení výsledků následuje kritická diskuze, ve které autor konstatuje, že se nepodařilo potvrdit úvodní hypotézu a nalézt nový marker infekce TEP.

K úkolu číslo 3:

V této části práce je popsán princip zobrazovací metody PET-CT a dvě kazuistiky pacientů s infektem TEP vč. PET-CT zobrazení a barevné dokumentace. U prvního pacienta, přestože na prostém RTG snímku nebyly přítomny radiolucenční změny, PET-CT bylo zjevně pozitivní a svědčilo pro zánět. U druhého pacienta s RTG nálezem radiolucenčních zón PET-CT prokázalo zánět v oblasti endoprotézy. Autor předpokládá, že zobrazovací metoda PET-CT umožní zpřesnit diagnostiku zánětu a má v úmyslu v této části práce pokračovat.

Obrazová dokumentace (obrázky, grafy, tabulky) je přehledná, srozumitelná a v dobré kvalitě. V literatuře je celkem citováno 275 prací, většinou recentních. Jsou uvedeny nejvýznamnější základní práce týkající se této problematiky z české i zahraniční literatury.

Soubory jsou dostatečně reprezentativní, metody statistického zpracování byly vhodně vybrány, je zřejmá perfektní příprava na práci a její pečlivé zpracování.

#### Hodnocení

Autorem zvolené téma je vysoce aktuální. Stoupá počet implantací TEP velkých kloubů a častěji budeme muset řešit i komplikace. Infekt TEP velkých kloubů je velmi závažnou komplikací, bývá příčinou selhání totální endoprotézy a následná revizní operace představuje velký problém zdravotní, sociální i ekonomický. Dizertační práce zahrnuje všechny dosud známé aspekty týkající se této problematiky. Autor je velmi pečlivě zpracoval a vyzdvihl ty, které převažují. Doktorandská práce má logickou strukturu a přináší řadu praktických výstupů, které mohou být využity v experimentální i klinické praxi. Kandidát prokázal, že má hluboké teoretické znalosti, že je schopen pracovat s jednotlivými fakty a dobře zvládl vědecké metody zpracování. Dizertační práce splnila vytyčené cíle a přinesla i nové poznatky pro praxi.

Dizertační práci „Mitigovaný infekt u tzv. aseptického uvolnění totálních endoprotéz velkých kloubů“ doporučuji na základě vyhlášky č. 64/1977 Sb. k obhajobě.

Otázky pro dizertanta:

Přínos předoperační aspirace (punkce) v diagnostice mitigované infekce kyčelního kloubu (indikace, provedení, spolehlivost průkazu infekce)

V Praze dne: 30.4.2008

Doc. MUDr. Aleš Podškubka, Ph.D.

oponent