

Porovnání léčebných postupů používaných v terapii infekce kloubních náhrad kyčle a kolena

Comparison of Therapeutic Strategies for Hip and Knee Prosthetic Joint Infection

J. GALLO¹, M. SMIŽANSKÝ¹, L. RADOVÁ², J. POTOMKOVÁ³

¹ Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc

² Laboratoř experimentální medicíny při Dětské klinice LF UP a FN Olomouc

³ Knihovna Lékařské fakulty UP v Olomouci

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

Prosthetic joint infection (PJI) is a feared complication of total joint arthroplasty. Several strategies have been developed to treat it. The purpose of our study was to compare therapeutic strategies for PJI treatment published in the literature.

MATERIAL AND METHODS

We retrieved around 5,000 documents concerning this topic, published between January 1960 and November 2006, from the databases MEDLINE and EMBASE. Using a two-phase selection, 382 relevant articles were chosen, and full texts were obtained for 302 of them (79%). However, only 77 of them fulfilled the criteria for inclusion in our study. A total of 645 hips and 1,145 knees could be analyzed. A comparison was made of the following procedures: two-stage surgery, one-stage surgery, implant removal and long-term antibiotic therapy in hip PJI; two-stage surgery, debridement, arthrodesis and long-term antibiotic therapy in knee PJI. The criteria used to evaluate successful PJI treatment included the rate of recurrent infection (primary outcome) and the rate of additional surgery (secondary outcome). The capability index (*c*), relative risk (RR), odds ratio and „number needed to treat“ (NNT) were calculated for both outcomes under study.

RESULTS

1. The lowest rate of recurrent PJI was reported for two-stage reimplantation (hips, 7.4%; knees, 11%), then came one-stage reimplantation for hip PJI (9.2%) and arthrodesis for knee PJI (15.6%).
2. The lowest relative risk for the primary outcome of this study was found in two-stage reimplantation (RR=0.62 and 0.32 for hip and knee PJI, respectively, knee arthrodesis (RR=0.78) and one-stage hip reimplantation (RR=1.07).
3. The NNT was negative for two-stage reimplantation (NNT = –21.6 and –4.3 for hip and knee PJI, respectively).
4. Compared to long-term antibiotic therapy, knee debridement had a higher risk of recurrent infection (RR, 4.72 *versus* 1.20) as well as the risk of additional surgery (RR, 4.41 *versus* 1.31). However, when the capability index and NNT were used, knee debridement achieved better primary outcomes than antibiotic therapy (*c*=0.0317 *versus* 0.0000) and NNT (2.2 *versus* 26.3).
5. Relative risk for additional surgery was the lowest in two-stage reimplantation (RR=0.47 and 0.36 for hip and knee PJI, respectively), and the highest in long-term antibiotic therapy for hip PJI (RR=6.47).

DISCUSSION

The resultant ranking of therapeutic approaches to PJI, as found in our study, is not surprising; except for seemingly better outcomes achieved by long-term antibiotic therapy compared to surgical debridement in knee PJI. This, among others, shows the need to use more comprehensible statistical instruments, such as the capability index, that could provide a more reliable evaluation of therapeutic interventions.

CONCLUSIONS

A two-stage protocol for PJI treatment had the lowest risk for both PJI recurrence and need for additional surgery in comparison with all other strategies developed for PJI therapy. Therefore, it should be accepted as the method of choice. One-stage hip reimplantation is a less reliable approach in which it is inevitable to strictly respect the indication criteria. Other methods are either less reliable or associated with a high risk of repeat surgeries, or provide functionally unacceptable outcomes.

Key words: prosthetic joint infection, therapy, treatment, evaluation, number needed to treat, capability index, relative risk, EBM.

ÚVOD

Infekce kloubní náhrady je nejobávanější komplikací endoprotetiky (20, 27, 30). Přestože její incidence klesla na minimum v souvislosti se zlepšením sálového prostředí, operační techniky a antibiotické profylaxe, její absolutní četnost se zvyšuje v důsledku narůstajících počtů primoimplantací a revizí (22). K léčení této komplikace bylo navrženo několik postupů, z nichž dnes suverénně dominují metody založené na vyjmutí infikované endoprotézy a následné reimplantaci nové protézy s odstupem několika týdnů až měsíců (18, 21, 24). Efektivita této léčebné intervence byla opakovaně doložena a na odborných fórech se již diskutují pouze nuance, případně prezentují další a další pozitivní výsledky. Zdálo by se tedy, že v této oblasti endoprotetiky je vše v nejlepším pořádku a tudíž, že „studie studií“ není potřebná, protože vše funguje. V roce 2003 publikovali Ochsner a spol. algoritmus pro chirurgickou a antibiotickou léčbu infekcí kloubních náhrad, který zohledňuje typ infekce, stav pacienta, implantátu a měkkých tkání v okolí kloubu a jehož součástí jsou také jednodobá reimplantace a débridement (obr. 1), (35). Jde o postupy, k jejichž provedení byla vždy nutná určitá dávka odvahy. Také prezentace výsledků zmíněných léčebných metod byla vždy obtížnější, a to nejen pro diskriminační tendence časopisů, ale především kvůli odporu vlivné části odborné veřejnosti.

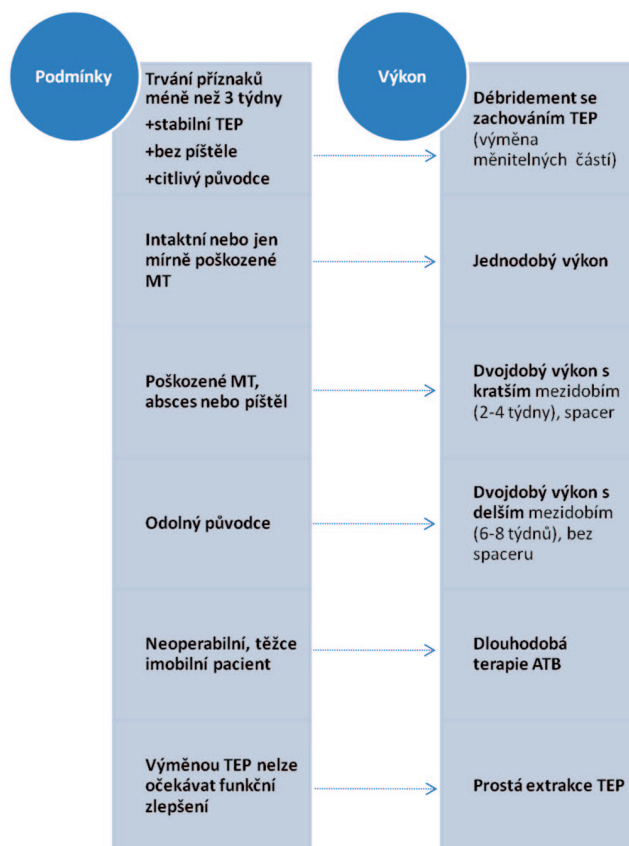
V éře medicíny založené na důkazu (evidence-based medicine – EBM) se požaduje, aby každý léčebný postup byl řádně prověřen, přičemž se kromě nezbytného ocenění efektivity intervence požaduje také ohodnocení dalších charakteristik, jako jsou například nežádoucí účinky, nutnost další terapie apod. Nejčennější důkazy přitom dodávají jakékoli léčebné metodě randomizované kontrolované studie (8). Ty však není možné v případě infekce kloubních náhrad, stejně jako u řady dalších chirurgických diagnóz, provést z etických důvodů (34). Vycházet je proto nutné z kohortových pseudorandomizovaných studií (důkaz typu 2), nejčastěji však ze studií případů (důkaz typu 3). Souhrnným zpracováním výsledků těchto prací lze získat bronzovou úroveň důkazu (33), což rozhodně nemůže být považováno za synonymum nízké hodnoty (26).

Cílem naší studie bylo porovnat publikované výsledky léčby infekce náhrad kyčelního a kolenního kloubu a určit metodu, která dosahuje nejlepších výsledků z hlediska eradikace infekce, resp. má současně nejmenší potřebu následných reoperací. Uvedené charakteristiky jsou pro pacienta společně s funkcí končetiny nejdůležitější.

METODA

Literární rešerše

Pro vyhledávání jsme zvolili dvě biomedicínské databáze – MEDLINE/PubMed a EMBASE/Ovid. Příprava rešeršní strategie vycházela z přesně formulované klinické otázky, která se týkala terapie infekcí kloubních



Obr. 1. Návrh léčebného postupu pro infekce kloubních náhrad podle Ochsnera (TEP=totální endoprotéza, MT=měkké tkáně, ATB=antibiotika)

náhrad kyčle a/nebo kolena. V obou databázích byla použita obdobná kombinace klíčových slov se zapojením Booleovských operátorů (blíže viz <http://cs.wikipedia.org/wiki/>, heslo „vyhledávací operátory“):

hip* OR knee* OR joint*

AND

replace* OR arthroplast* OR implant* OR prosthesis*

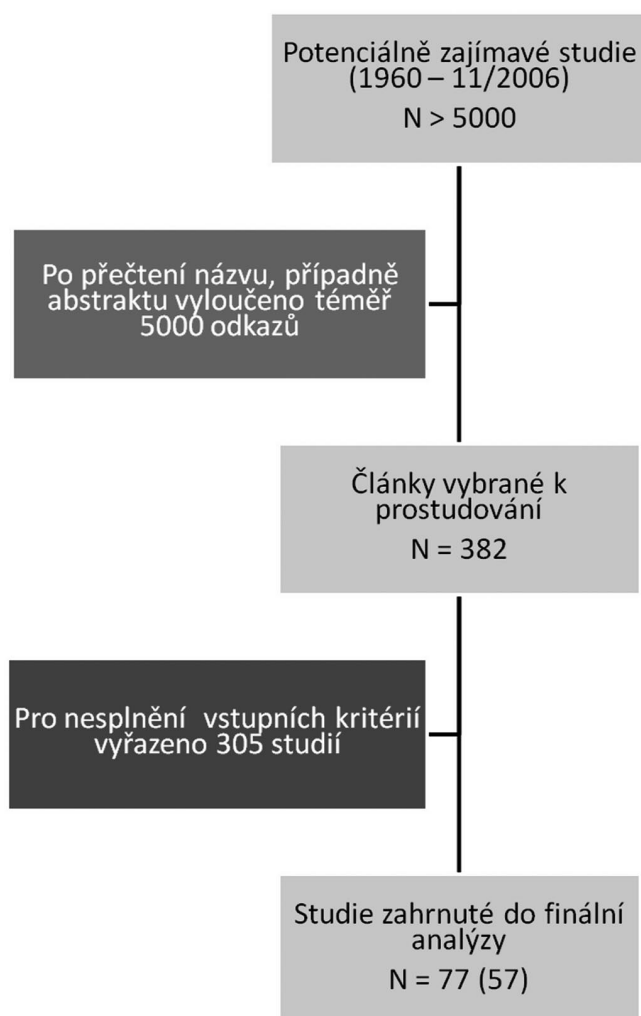
AND

infect* OR septic* OR sepsis OR inflammat*.

Na platformě OVID bylo využito možnosti paralelního vyhledávání s následným vyloučením duplicit. Takto byly vyfiltrovány unikátní záznamy z databáze EMBASE. Výtěžnost rešerše převýšila 5000 záznamů o člancích, publikovaných v období mezi 1/1960 a 11/2006. Tyto záznamy byly poté dvoufázově selektovány podle předem stanovených kritérií, nejprve na úrovni *název – abstrakt – deskriptory* tezaurů MeSH/MEDLINE a Emtree/EMBASE. V první fázi výběru bylo získáno 382 potenciálně zajímavých článků s vysokým stupněm relevance vůči zadané klinické otázce. Z tohoto množství se nám podařilo získat 302 prací *in extenso* (79 %), které byly dále posuzovány podle předem stanovených kritérií.

Selektivní kritéria

Aby mohl být článek zařazen do analýzy, musel splňovat následující kritéria:



Obr. 2. Diagram znázorňující jednotlivé etapy při vyhledávání a zpracování literatury (podrobněji vysvětleno v části „Materiál a metodika“)

- publikace v jazyce anglickém, německém, českém,
- minimální délka sledování od intervence k poslední kontrole alespoň 2 roky,
- dále musela studie obsahovat:
 - jednoznačnou definici infekce kloubní náhrady,
 - jednoznačný popis léčebného postupu,
 - jednoznačné členění souboru (ů),
 - srozumitelnou prezentaci výsledků léčebné intervence.

V průběhu druhé fáze selekce bylo vyřazeno 245 článků (81,2 %), zbylých 57 relevantních dokumentů (18,8 %) tvořilo soubor vybraný pro kritickou interpretaci. Vzhledem k tomu, že některé z těchto prací hodnotily více než jeden léčebný postup, byly dále vedeny jako samostatné studie. Tímto způsobem jsme nakonec dosáhli celkového počtu 77 studií. V převážné míře šlo o studie observační (sledování v čase – „follow up“), někdy multicentrické, méně často o komparativní prospektivní studie (tab. 1). Diagram zachycující přípravou část studie je uveden na obrázku 2.

Rozložení 57 původních klinických studií na časové ose znázorňuje následující přehled, z něhož vyplývá, že

Tab. 1. Typologie dokumentů zařazených do studie podle pravidel EBM

	Počet
Randomizované kontrolované studie	2
Studie případů a kontrol	2
Observační studie	73

Tab. 2. Data extrahovaná z 21 studií zabývajících se léčbou infikované endoprotézy kyčle

	Dvojdobý výkon	Jednodobý výkon	Extrakce protézy	Pouze ATB
Počet pacientů	471	119	24	30
Počet kloubů	472	119	24	30
Věk v době revize – roky průměr	59,9	63,8	59,5	68,2
Pohlaví (muži)	50 %	51 %	33 %	53 %
Primární diagnóza				
OA	53 %	69 %	33 %	–
Z	6 %	7 %	4 %	–
Jiné	6 %	9 %	9 %	–
Typ infekce				
Časná (akutní)	–	–	–	0 %
Chronická	–	–	–	100 %
Hematogenní	–	–	–	37 %
Doba k selhání (měsíce)	0,5–168	6,6–148	6–114	1–70
Původci infekce				
CNS	32 %	83 %	29 %	5 %
STAU	23 %	6 %	21 %	7 %
STR	6 %	5 %	4 %	18 %
Jiný	33 %	7 %	46 %	0 %
Délka sledování (roky)	0,5–14	0,42–17,1	3–5	prům. 2,4
Podávání antibiotik (týdny)	2–7,8	12–24	–	2–460 (29,6)
Úspěšnost terapie	92,6 %	90,75 %	100 %	63 %
Harris Hip Score	82 bodů	–	–	–

Legenda: OA – primární osteoartróza, Z – zánětlivá kyčel, – není uvedeno, CNS – koaguláza negativní stafylokoky, STAU – Staphylococcus aureus, STR – streptokoky, – není uvedeno, nelze zjistit.

38 % prací (n=22) bylo publikováno do roku 1999 a 62 % (n=35) po roce 2000: 1978(1) – 1982(1) – 1983(1) – 1984(1) – 1985(1) – 1988(1) – 1989(3) – 1991(2) – 1993(1) – 1994(1) – 1995(1) – 1997(1) – 1998(3) – 1999(4) – 2000(3) – 2001(3) – 2002(1) – 2003(7) – 2004(7) – 2005(7) – 2006(7).

Tuto část naší studie provedli dva spoluautoři (M. S., J. P.) ve spolupráci s prvním autorem, který vypracoval design studie a vybral selekční kritéria.

Zpracování vybraných studií

Z výše zmíněného souboru studií byla zadána do předem připravené tabulky v programu Excel 2003 (Microsoft, USA) data týkající se následujících charakteristik: Typ studie, období, které studie pokrývá, počet pacientů, počet kloubů, věk, poměr mužů/ženy, primární diagnóza, typ infekce kloubní náhrady (32), délka

Tab. 3. Data extrahovaná z 56 studií zabývajících se léčbou infikované endoprotézy kolena

	Dvojdobý výkon	Débride- ment	Artrodéza	Pouze ATB
Počet pacientů	690	181	216	13
Počet kloubů	710	196	217	13
Věk v době revize (roky)	63,7	67,5	66,9	67,9
Pohlaví (muži)	55 %	35 %	33 %	–
Primární diagnóza				–
OA	70 %	64 %	51 %	–
Z	18 %	29 %	40 %	–
Jiné	2 %	5 %	8 %	–
Typ infekce				
Časná (akutní)	0 %	58 %	72 %	0 %
Chronická	100 %	37 %	31 %	62 %
Hematogenní	0 %	8 %	0 %	0 %
PIK	1 %	0 %	0 %	38 %
Doba k selhání (měsíce)	prům. 25,6	3,2–35	25–42	3–38 (prům. 14)
Původci				
CNS	32 %	25 %	13 %	50 %
STAU	33 %	47 %	29 %	50 %
STR	9 %	20 %	2 %	0 %
Ps. aerug.	4 %	4 %	17 %	0 %
Jiný	18 %	16 %	15 %	0 %
Délka sledování – roky (průměr)	0,2–13,2 (4,6)	0,3–15	0,4–11	2,8–4,8 (3,9)
Podávání antibiotik (týdny)	0–18	2–32	–	40
Úspěšnost	89 %	55 %	83 %	78 %**
Knee Society Score	82	176*	–	–

Legenda: OA – primární osteoartróza, Z – zánětlivá artróza, PIK – pozitivní intraoperační kultivace, – není uvedeno, nelze zjistit. * kombinované Knee Society Score, údaj pouze z jedné studie; ** – velmi nízký počet pacientů, u resekční artroplastiky zjevná tendence považovat špatný funkční výsledek za neúspěch.

trvání příznaků, doba od implantace k intervenci, typ léčebné intervence, původce infekce, délka sledování pacienta od intervence. Dále byly vyhledávány informace týkající se antibiotik, použití cementového spaceru, počtu recidiv infekce kloubní náhrady, funkčních charakteristik terapie a nutnosti dalšího operačního výkonu (tab. 2 a 3).

Zpracování připravené literatury provedl druhý autor (M. S.) ve spolupráci s prvním autorem.

Statistika

Jako primární ukazatel úspěšnosti léčebné metody byl zvolen počet recidiv infekce kloubní náhrady. Sekundární charakteristikou pak byla nutnost dalšího operačního výkonu. Pro oba znaky byly vypočteny **relativní riziko (RR)** a **poměry šancí (odds ratio, OR)**, vč. 95% intervalů spolehlivosti (2, 6). *Relativní riziko* nám říká kolikrát je vyšší riziko recidivy infekce/reoperace u pacientů léčených testovanou metodou ve srovnání s těmi, kteří jsou léčeni ostatními metodami. *Odds ratio* je definováno jako poměr šancí na recidivu infekce/ reoperaci u pacientů s testovanou intervencí oproti pacientům s jiným typem léčby.

K určení nejvýhodnějšího a nejspolehlivějšího léčebného postupu jsme navíc použili **index spolehlivosti (capability index, c)**, který zohledňuje nejen frekvenci úspěchů, ale také rozdílný počet pacientů (případů) pro jednotlivé typy léčebných intervencí. Modifikovaný index spolehlivosti byl stanoven zvlášť pro kyčelní a kolenní kloub, pro primární a sekundární ukazatele úspěšnosti léčby a každý typ intervence (7). Vyšší hodnota indexu spolehlivosti signalizuje spolehlivější léčebný postup ve smyslu menší šance k recidivě infekce, resp. nutnosti další léčebné intervence.

V neposlední řadě jsme jednotlivé léčebné metody pro každý kloub charakterizovali pomocí parametru **NNT (Number Needed to Treat)**, který udává, kolik pacientů s infekcí kloubní náhrady musíme léčit testovanou metodou, aby byl dosažen jeden „vyléčený“ případ navíc, resp. aby bylo zabráněno jedné nežádoucí události navíc (2).

Statistické analýzy byly provedeny profesionálním statistikem (L. R.) s využitím softwaru Statistica 7 (Stat Soft CR). Hodnota 0,05 byla uvažována jako mezní statisticky významná hladina.

VÝSLEDKY

1. Kvalita studií

Závažným handicapem naší studie byl významně rozdílný počet pacientů v hodnocených skupinách, s převahou probandů u dvojdobé operace, zatímco protilehlým extrémem byla prostá extrakce TEP kyčle (n=10 případů). Zarážející byla také značná heterogenita reportů vybraných studií. Právě nejednotný způsob prezentování výsledků znemožňuje provedení meta-analýzy.

Prekvapivě nízký počet studií (10,4 %, tj. 8/77) uváděl tak zásadní vlastnost popisné statistiky, jakou je standardní odchylka. Dále jsme zjistili následující závažné nedostatky:

- chybění údajů pro dobu mezi předchozí implantací TEP a revizním výkonem pro infekci, pro trvání příznaků infekce a týkajících se primární diagnózy;
- v některých studiích nebyl uveden typ infekce kloubní náhrady nebo původce infekce;
- řada studií neuváděla funkční skóre pro postižený kloub ani nestanovovala spokojenost pacientů po léčebné intervenci;
- pozoruhodná byla rovněž častá absence informací týkajících se perioperačního podávání antibiotik (nejen konkrétního typu, ale především délky podávání, lékové formy apod.), přičemž jde o faktor, který mohl ovlivnit úspěšnost léčebné intervence;
- když byly ve studii hodnoceny dvě a více léčebné intervence, bylo často nemožné zjistit, která demografická či jiná charakteristika patří ke konkrétní léčebné metodě nebo skupině pacientů.

2. Riziko recidivy infekce

Primárním cílem léčby infikované endoprotézy je eradikace infekce, proto byla frekvence recidivy považována za základní údaj charakterizující úspěšnost léčebné

Tab. 4a. Porovnání frekvence recidiv infekce u jednotlivých léčebných metod

Kloub	Intervence	Počet pacientů	Frekvence recidiv	Odhad efektu (95% CI)	p (pro rozdíl)
Kyčel	Dvojdobý výkon	337	7,4 %	4,62–10,22	$p < 10^{-4}$
	Jednodobý výkon	119	9,2 %	4,04–14,44	$p < 10^{-4}$
	Resekční artroplastika	10	0 %		
	Pouze antibiotika	12	50 %	21,72–78,29	$p = 1$
Koleno	Dvojdobý výkon	710	11 %	8,69–13,29	$p < 10^{-4}$
	Artrodéza	217	15,6 %	10,83–20,51	$p < 10^{-4}$
	Débridement	173	57,8 %	50,44–65,16	$p < 0,004$
	Pouze antibiotika	13	23 %	0,18–45,98	$p < 0,015$

Legenda: Hodnotí se % pacientů s recidivou infekce, přičemž platí, čím nižší a užší je 95% interval spolehlivosti (CI), tím lépe; p-hodnota ukazuje statisticky významný rozdíl v recidivě infekce pro danou intervenci oproti všem ostatním metodám.

Tab. 4b. Porovnání frekvence následných reoperací jako funkce zvolené léčebné metody

Kloub	Intervence	Počet pacientů	Frekvence reoperací	Odhad efektu (95% CI)	p (pro rozdíl)
Kyčel	Dvojdobý výkon	278*	6,8 %	3,86–9,8	$p < 10^{-4}$
	Jednodobý výkon	47	10,6 %	1,82–19,46	$p < 10^{-4}$
	Resekční artroplastika	24	16,7 %	1,76–31,58	$p < 10^{-4}$
	Pouze antibiotika	12	25 %	0,5–49,5	$p < 0,025$
Koleno	Dvojdobý výkon	699	12,3 %	9,87–14,73	$p < 10^{-4}$
	Artrodéza	153	13 %	7,73–18,41	$p < 10^{-4}$
	Débridement	157	55,4 %	47,63–63,19	$p < 0,06$
	Pouze antibiotika	8	25%	0–55,01	$p < 0,065$

Legenda: Hodnotí se % reoperací po zvolené léčebné intervenci, přičemž platí, čím nižší a užší je 95% interval spolehlivosti (CI), tím lépe; p-hodnota ukazuje statisticky významný rozdíl v parametru nutnosti další operace pro danou intervenci oproti všem ostatním metodám.

* některé studie uvádějí jako „výsledek“ pouze frekvenci recidiv, nikoliv počet následných operací.

metody. Kyčelní kloub byl obecně méně náchylný k recidivě infekce nežli kloub kolenní bez ohledu na typ zvolené terapie, resp. v rámci dvojdobého postupu. Pravděpodobnost, že dojde k recidivě infekce, byla u kolenního kloubu více než dvakrát vyšší nežli u kloubu kyčelního (215/1113, tj. 19,3 % *versus* 42/478, tj. 8,9 %).

Kyčelní kloub

Hodnoceny byly dvojdobá reimplantace, jednodobá reimplantace, resekční artroplastika a chronické potlačení infekce antibiotiky. Nejspolehlivějším nástrojem k eradikaci infekce kloubní náhrady v této oblasti byla podle modifikovaného indexu spolehlivosti (c) prostá

Tab. 5a. Relativní rizika a odds ratio pro recidivu infekce u metod používaných k léčbě infekcí kloubních náhrad

Kloub	Intervence	RR	95% CI	OR	95% CI	p
Kyčel	Dvojdobý výkon	0,62	0,34–1,10	0,58	0,31–1,12	NS
	Jednodobý výkon	1,07	0,56–2,06	1,08	0,52–2,22	NS
	Resekční artroplastika	0		–		
	Pouze antibiotika	6,47	3,39–12,36	11,94	3,66–38,93	$p < 10^{-6}$
Koleno	Dvojdobý výkon	0,32	0,25–0,41	0,24	0,18–0,33	$p < 10^{-6}$
	Artrodéza	0,78	0,55–1,08	0,73	0,49–1,10	NS
	Débridement	4,72	3,82–5,85	9,83	6,86–14,08	$p < 10^{-6}$
	Pouze antibiotika	1,20	0,44–3,25	1,26	0,34–4,61	NS

Legenda: RR – relativní riziko (kolikrát je větší riziko recidivy infekce u pacientů s daným výkonem oproti pacientům s ostatními typy výkonů), OR – odds ratio (poměr šancí na recidivu infekce u pacientů s daným výkonem oproti pacientům léčeným jinými metodami), 95% CI (95% interval spolehlivosti). NS – nesignifikanční. Interpretace p-hodnoty: ukazuje statisticky významný rozdíl v parametru recidivy infekce pro danou intervenci oproti všem ostatním metodám.

Tab. 5b. Relativní rizika a odds ratio pro nutnost další operace u metod používaných k léčbě infekcí kloubních náhrad

Kloub	Intervence	RR	95% CI	OR	95% CI	p
Kyčel	Dvojdobý výkon	0,47	0,24–0,93	0,43	0,20–0,94	$p < 0,03$
	Jednodobý výkon	1,28	0,52–3,18	1,32	0,48–3,62	NS
	Resekční artroplastika	2,08	0,79–5,46	2,30	0,73–7,20	NS
	Pouze antibiotika	3,12	1,10–8,84	3,82	0,98–14,93	$p < 0,04$
Koleno	Dvojdobý výkon	0,36	0,28–0,46	0,27	0,19–0,37	$p < 10^{-6}$
	Artrodéza	0,65	0,42–0,99	0,59	0,36–0,97	$p < 0,04$
	Débridement	4,41	3,52–5,53	8,65	5,96–12,58	$p < 10^{-6}$
	Pouze antibiotika	1,31	0,39–4,37	1,41	0,28–7,04	NS

Legenda: RR – relativní riziko, OR – odds ratio, 95% CI (95% interval spolehlivosti). NS – nesignifikanční. P-hodnota neřeší, jestli je riziko větší nebo menší, ukazuje pouze, zda existuje statisticky významný rozdíl.

extrakce TEP (c=159), následovaná dvojdobou (c=0,1653) a jednodobou reimplantací (c=0,1335), zatímco prosté podávání antibiotik bylo nejméně spolehlivým prostředkem léčby (c=0,025).

Porovnání frekvence recidiv se stanovením 95% intervalů spolehlivosti je uvedeno v tabulce 4a. Žádná recidiva infekce nebyla zjištěna po prosté extrakci TEP. Zde je třeba si uvědomit, že tento závěr je vyvozován pouze z 10 případů. Druhou nejnížší četnost recidiv infekce dosáhly dvojdobé reimplantace (7,4 %), následované jednodobou reimplantací (9,2 %). Účinnost chronického podávání antibiotik byla na úrovni 50% četnosti recidiv.

Rozdíly mezi dvojdobou a jednodobou reimplantací byly výraznější, když se riziko recidivy infekce hodno-

Tab. 6. Hodnocení metod léčby infekce kloubních náhrad pomocí parametru NNT

Kloub	Intervence	NNT	95% CI
Kyčel	Dvojdobý výkon	-21,6	nad 9,3
	Jednodobý výkon	164,3	nad 15,2
	Resekční artroplastika	-11,1	8,6-15,7
	Pouze antibiotika	2,4	1,4-7,2
Koleno	Dvojdobý výkon	-4,3	3,5-5,6
	Artrodéza	-22,2	nad 10
	Débridement	2,2	1,9-2,6
	Pouze antibiotika	26,3	nad 3,7

Legenda: Pokud je NNT záporné, znamená to, že daný léčebný postup má větší pravděpodobnost úspěchu, tj. méně recidiv infekce, nežli všechny ostatní postupy. 95% CI (interval spolehlivosti).

tilo pomocí relativního rizika a odds ratio (tab. 5a). Také porovnání přínosu léčebné intervence za pomoci NNT ukazuje na obecně silnější léčebný potenciál dvojdobé reimplantace oproti jednodobému výkonu (tab. 6).

Kolenní kloub

Hodnoceny byly dvojdobá reimplantace, artrodéza, débridement se zachováním původního implantátu a chronické potlačení infekce antibiotiky. Nejspolehlivějším nástrojem k eradikaci infekce kloubní náhrady v této oblasti byla dvojdobá reimplantace ($c=0,1663$), následovaná artrodézou ($c=0,1168$), débridement ($c=0,0317$) a prostým podáváním antibiotik (c =velmi blízké 0, zde řádově 10^{-5}).

Z porovnání frekvence recidiv (tab. 4a) vyplývá, že nejlepším postupem při léčbě infekce kolenních náhrad byla opět dvojdobá reimplantace (11 %), a to dokonce i ve srovnání s artrodézou (15,6 %). Nejnížší relativní riziko/ odds ratio na recidivu infekce TEP kolenního kloubu jsme zjistili pro dvojdobou reimplantaci (tab. 5a). V této souvislosti je zajímavé, že u kolena bylo relativní riziko dokonce nižší nežli u kyčle (0,32 *versus* 0,64). Když byl k porovnání primárního efektu léčebné intervence použit parametr NNT, projevila se mírná převaha artrodézy nad dvojdobou reimplantací (tab. 6). Pro zajímavost, pokud by úspěšnost léčby byla demonstrována pouze za pomoci relativního rizika, resp. poměru šancí, dosáhlo by podávání antibiotik lepších výsledků oproti débridement. V úvahu je však nutné vzít rozdílné počty léčených pacientů, což se odráží především ve výsledku indexu spolehlivosti. Také parametr NNT signalizoval vyšší efektivitu débridement oproti dlouhodobému podáváním antibiotik.

3. Nutnost dalšího operačního výkonu

Nepostradatelnou součástí komplexního hodnocení užitečnosti léčebných metod v chirurgii je zjištění, jak snižují potřebu dalších operačních výkonů. Hodnoceny byly stejné intervence jako v oddíle „2. Recidiva infekce“.

Kyčelní kloub

V kontextu nutnosti dalších reoperací se jeví jako nejvýhodnější léčebný postup dvojdobá reimplantace

($c=0,1645$), následovaná jednodobou reimplantací ($c=0,107$), prostou extrakcí ($c=0,0684$) a pouhým podáváním antibiotik ($c=0,0456$). Frekvence reoperací byla nejvyšší u prostého podávání antibiotik a resekční artroplastiky a nejnižší u dvojdobé reimplantace (tab. 4b). Pacienti s prostou extrakcí měli více než dvakrát vyšší relativní riziko další reoperace ve srovnání s pacienty léčenými dvojdobou reimplantací (tab. 5b).

Kolenní kloub

Také u kolenního kloubu vyšla v kontextu dalších reoperací nejlépe dvojdobá reimplantace ($c=0,1664$), následovaná artrodézou ($c=0,1569$), débridement kloubu ($c=0,037$) a pouhým podáváním antibiotik ($c=0,00000$). Frekvence reoperací byla nejvyšší u débridement (55,4 %) a nejnižší u dvojdobé reimplantace (12,3 %), resp. artrodézy (tab. 4b). Pacienti léčení débridement se zachováním původních kotvících komponent měli více než 32krát vyšší šanci na další reoperaci ve srovnání s dvojdobou reimplantací (tab. 5b).

DISKUSE

Stanovení nejvýhodnějších postupů léčby onemocnění (včetně řešení komplikací) je jedním z nejdůležitějších témat celosvětové kampaně hnutí EBM. Od tzv. guidelines (doporučených léčebných postupů) se očekává, že na základě systematického přístupu nabídnou užitečnou a spolehlivou léčbu každému specifickému případu, a to vše za společensky přijatelnou cenu (29).

Cílem naší studie bylo stanovit základní charakteristiky jednotlivých léčebných metod nasazovaných k léčbě infekcí kloubních náhrad. Zjistili jsme, že nejspolehlivějším postupem vedoucím k eradikaci infekce je v oblasti kyčle prostá extrakce TEP. Avšak tento závěr se zakládá pouze na 10 případech. Kromě toho je výsledek značně oslaben vysokým rizikem dalších reoperací a především funkčním deficitem, což brání širšímu uplatnění této metody. Vynikající léčebné charakteristiky dosáhly dvojdobé výkony, bez ohledu na lokalizaci (kyčel nebo koleno), což je zcela v souladu s literaturou a stanoviskem naší odborné společnosti (14, 16–18, 21, 24). Odpovídá to rovněž biofilmové podstatě infekcí kloubních náhrad (9). Odstranění infikované endoprotézy a radikální débridement kostního lůžka a měkkých tkání je proto bezesporným pilířem chirurgické léčby. Otázkou zůstává, nakolik je nutné, případně u kterých pacientů, „mezidobí“, po které zůstává pacient bez implantátu (obr. 1).

Jednodobý výkon byl v naší studii hodnocen pouze u kyčelního kloubu a prokázal velmi dobrý eradikační potenciál a tolerovatelné riziko dalších reoperací. Přesto je zřejmé, že nejde o univerzální výkon vhodný pro každého pacienta a kterékoli pracoviště. W. Klausner z „Endo-Clinic“ v Hamburku uvádí, že na jeho pracovišti je 95 % infekcí TEP kyčle ošetřeno v jedné době a úspěšnost léčby je po minimálně 5 letech téměř 88%, což jsou nepochybně skvělé výsledky (prezentováno na EFORT 2008). Podle Ochsnerova schématu (obr. 1) je

k jednodobé reimplantaci vhodný pacient bez imunodeficitu s kvalitními měkkými tkáněmi kolem endoprotézy a známým a citlivým patogenem (35). Navíc se u jednodobých výkonů doporučuje většinou cementovaný implantát a cement s antibiotikem. Pro jednodobou reimplantaci infikované TEP kolena nebyla ve sledovaném období podobně silná data k dispozici. Silva a spol. sice publikovali výsledky jednodobé reimplantace TEP kolena (n=37) a referovali pouze čtyři selhání (tj. 10,8 %), z toho dvě u revmatiků, avšak měli velmi krátkou minimální délku sledování (0,02 roku), (28). Ze stejného důvodu nebylo možné do studie zařadit ani publikaci Goksana a Freemana (11), kteří referovali téměř 89% (16/18) úspěšnost, přičemž jedno ze dvou selhání bylo rovněž u revmatika.

Přes uvedená fakta je dvojdobý postup používán k léčbě infekcí kloubních náhrad u naprosté většiny pacientů nejen v naší zemi. Důvodem tohoto stavu je nepochybně způsob školení ortopedů a pracovišť v předcházejícím období (varianta „eminence-based“ přístupu) a silný publikační vliv. Naštěstí šlo, jak ukazuje mimo jiné i naše analýza, o rozhodnutí správné. Naproti tomu některá pracoviště v Evropě, zejména již zmíněná Endo-klinika, stále propagují jednodobý postup, bez ohledu na řadu dalších faktorů, jakými jsou individualita pacienta, přítomnost píštěle, rizika sanace kostních defektů kostními štěpy v jedné době s ošetřením infekce apod. Správným řešením naznačeného sporu je provedení komparativní studie s cílem zjistit faktory, které signifikantně zvyšují šanci na úspěch u pacientů s jednodobou reimplantací. Ochsnerovo schéma je pro takovou studii dobrým východiskem. Naopak určitou překážkou může být výkon operátéra, neboť je zřejmé, že chirurg provádějící jakýkoliv výkon rutinně dosahuje lepších výsledků nežli ten, který operaci provádí jen proto, že mu byl pacient přidělen náhodně při randomizaci. Řešením zmíněného problému by mohlo být nasazení specialistů na každý testovaný výkon (tzv. „Expertise-based design“ randomizované klinické studie), (3).

Druhým hodnotícím kritériem léčebné intervence byl v naší studii počet následných operací srušený se zvolenou léčebnou metodou. Nejnížší četnost reoperací dosahoval dvojdobý výkon, což podstatným dílem souvisí s tím, že měl současně nejlepší eradikační potenciál. Mezi důvody reoperace tak nemohla být zařazována recidiva infekce. Důležitou roli sehrává v této souvislosti délka sledování. V naší studii jsme jako dolní hranici zvolili dva roky, přestože k manifestaci recidivy infekce může dojít i později, což by nepochybně ovlivnilo frekvenci reoperací. Kdybychom však jako minimální délku sledování zvolili 5 a více roků, počet pacientů, které bychom mohli do naší studie zařadit, by poklesl ještě významněji. Navíc je zřejmé, že s narůstající délkou sledování by se mezi reoperace postupně dostávaly případy s mechanicky selhávajícím implantátem. Vysokou četnost reoperací (4/10) měly infikované kyčle ošetřené resekční artroplastikou. Důvodem byla zejména nespokojenost pacientů s funkčním výsledkem.

Vysokým rizikem recidiv infekce a reoperací je podle naší analýzy zatížen postup se zachováním původního implantátu, kdy se provede radikální débridement měkkých tkání a vymění se měnitelné části endoprotézy. Publikované výsledky jakoby dávaly zapravdu obecné teorii infekcí kloubních náhrad, podle níž je jednou založený biofilm na povrchu implantátu konzervativně neodstranitelný (10). Ani sebelépe provedený débridement tedy nemůže v tomto smyslu zaručit úspěch léčby. Proto jsou recentní studie spíše rezervovanější a soustředí se zejména na hledání faktorů zlepšujících prognózu výkonu: zpřesnění indikačních kritérií (časné zachycení infekce, mladší zdravý pacient, dobrý stav měkkých tkání, citlivý původce), minimálně půlhodinová aplikace efektivních lokálních prostředků působících proti biofilmu (např. LevaSept) nebo nová antibiotika podávaná několik týdnů až měsíců (1, 5, 12, 23, 31).

Zajímavá situace nastala u kolenního kloubu, protože frekvence recidiv a reoperací byla vyšší po débridement nežli po prostém dlouhodobém podávání antibiotik, což se odrazilo v parametrech relativní riziko a odds ratio. Naopak „c“ index a NNT naznačují silnější léčebný efekt kombinace débridement+antibiotika, což je jistě bližší klinické zkušenosti. Blýskání na lepší časy signalizují některé novější studie s rifampicinem (4, 13) nebo linezolidem (15, 25), a to buď samostatně, nebo v kombinaci s débridement. V budoucnosti bude zřejmě možné narušovat biofilm látkami, které ovlivňují signální dráhy uvnitř biofilmu (tzv. „quorum-sensing“), (19).

Limity studie

Nejslabším místem naší studie byla zdrojová data. Nestandardní referování výsledků léčby infekce kloubních náhrad v literatuře do konce roku 2006 vedlo k vyloučení značného počtu studií (případů) z finálního zpracování. Paradoxní je, že uváděny nebyly dokonce ani ty nejzákladnější informace týkající se léčby infekcí kloubních náhrad. Bohužel jde o údaje, které zneumožňují věrohodné porovnání reportovaných souborů.

ZÁVĚR

Dvojdobý výkon je zlatým standardem léčby infekce kloubních náhrad. Poměrně dobře z naší analýzy vyšla jednodobá reimplantace u kyčle. Ve shodě s Ochsnerem je možné ji použít na specializovaných pracovištích a u přesně definované skupiny pacientů. Úzký indikační prostor má naopak débridement infikovaného kloubu a spoléhání se na dlouhodobé podávání antibiotik má oprávnění pouze tam, kde není možné operovat ze závažných interních důvodů.

Literatura

1. ABOLTINS, C. A., PAGE, M. A., BUISING, K. L., JENNEY, A. W., DAFFY, J. R., CHOONG, P. F., STANLEY, P. A.: Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin. Microbiol. Infect.*, 13: 586–91, 2007.
2. BARRATT, A., WYER, P. C., HATALA, R., MCGINN, T., DANS, A. L., KEITZ, S., MOYER, V., FOR, G. G.: Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ*, 171: 353–8, 2004.
3. BEDNARSKA, E., BRYANT, D., DEVEREAUX, P. J.: Orthopaedic surgeons prefer to participate in expertise-based randomized trials. *Clin. Orthop.*, 466: 1734–44, 2008.
4. BERDAL, J. E., SKRAMM, I., MOWINCKEL, P., GULBRANDSEN, P., BJORNHOLT, J. V.: Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 11: 843–5, 2005.
5. BETSCH, B. Y., EGGELI, S., SIEBENROCK, K. A., TAUBER, M. G., MUHLEMANN, K.: Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin. Infect Dis.*, 46: 1221–6, 2008.
6. BLAND, J., ALTMAN, D. G.: Statistics notes. The odds ratio. *BMJ*, 320: 1468, 2000.
7. BOVAS, A.: *Quality Improvement Through Statistical Methods*. Boston, Birkhäuser 1998.
8. BRIGHTON, B., BHANDARI, M., TORNETTA, P., 3RD, FELSON, D. T.: Hierarchy of evidence: from case reports to randomized controlled trials. *Clin. Orthop.*, 413: 19–24, 2003.
9. BURET, A., WARD, K. H., OLSON, M. E., COSTERTON, J. W.: An in vivo model to study the pathobiology of infectious biofilms on biomaterial surfaces. *J. Biomed. Mater. Res.*, 25: 865–74, 1991.
10. COSTERTON, J. W.: Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clin. Orthop.*, 437: 7–11, 2005.
11. GOKSAN, S. B., FREEMAN, M. A.: One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J. Bone Jt Surg.*, 74-B: 78–82, 1992.
12. CHIU, F. Y., CHEN, C. M.: Surgical debridement and parenteral antibiotics in infected revision total knee arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 461: 130–5, 2007.
13. CHOONG, P. F., DOWSEY, M. M., CARR, D., DAFFY, J., STANLEY, P.: Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampin-based regimen. *Acta Orthop.*, 78: 755–65, 2007.
14. JAHODA, D., NYČ, O., POKORNÝ, D., LANDOR, I., KRŮTA, T., SOSNA, A.: Treatment of orthopedic infections caused by resistant staphylococci. *Folia Microbiol.*, 552: 281–5, 2007.
15. JAHODA, D., NYČ, O., POKORNÝ, D., LANDOR, I., SOSNA, A.: Linezolid v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí pohybového aparátu. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 73: 329–333, 2006.
16. JAHODA, D., NYČ, O., ŠIMŠA, J., KUČERA, E., HANEK, P., CHRZ, P., POKORNÝ, D., TAWA, N., LANDOR, I., SOSNA, A.: Pozdní hematogenní infekce kloubních náhrad. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 88–92, 2008.
17. JAHODA, D., NYČ, O., ŠIMŠA, J., KUČERA, E., HANEK, P., CHRZ, P., POKORNÝ, D., TAWA, N., LANDOR, I., SOSNA, A.: Výskyt pozdní hematogenní infekce kloubních náhrad v našem souboru a návrh systému prevence. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 74: 397–400, 2007.
18. JAHODA, D., SOSNA, A., LANDOR, I., VAVŘÍK, P., POKORNÝ, D., HUDEC, T.: Dvojdobá reimplantace za použití spaceru – metoda volby při řešení infekce náhrady kyčelního kloubu. Srovnání metod použitých v letech 1979–1998. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 70: 17–24, 2003.
19. KIRAN, M. D., ADIKESAVAN, N. V., CIRIONI, O., GIACOMETTI, A., SILVESTRI, C., SCALISE, G., GHISELLI, R. ETAL.: Discovery of a quorum-sensing inhibitor of drug-resistant staphylococcal infection by structure-based virtual screening. *Mol. Pharmacol.*, 73: 1578–86, 2008.
20. KOVANDA, M., HAVLÍČEK, V., HUDEC, J.: Předčasné aseptické uvolňování dřívku CF 30. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 74: 59–64, 2007.
21. KRBEC, M., ČECH, O., DŽUPA, V., PACOVSKÝ, V., KLÉZL, Z.: Infekční komplikace TEP kyčelního kloubu. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 71: 179–88, 2004.
22. KURTZ, S., ONG, K., LAU, E., MOWAT, F., HALPERN, M.: Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J. Bone Jt Surg.*, 89-A: 780–5, 2007.
23. LAFFER, R. R., GRABER, P., OCHSNER, P. E., ZIMMERLI, W.: Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin. Microbiol. Infect.*, 12: 433–9, 2006.
24. LANDOR, I., VAVŘÍK, P., JAHODA, D.: Obecné principy léčby infekcí kloubních náhrad. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 72: 183–90, 2005.
25. OUSSÉDIK, S. I., HADDAD, F. S.: The use of linezolid in the treatment of infected total joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 23: 273–8, 2008.
26. POOLMAN, R. W., PETRISOR, B. A., MARTI, R. K., KERKHOFFS, G. M., ZLOWODZKI, M., BHANDARI, M.: Misconceptions about practicing evidence-based orthopedic surgery. *Acta Orthop.*, 78: 2–11, 2007.
27. ROŽKYDAL, Z., JANÍK, P., JANÍČEK, P., KUNOVSKÝ, R.: Revizní náhrada kolena po aseptickém uvolnění. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 74: 5–13, 2007.
28. SILVA, M., THARANI, R., SCHMALZRIED, T. P.: Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 404: 125–31, 2002.
29. SPINDLER, K. P., KUHN, J. E., DUNN, W., MATTHEWS, C. E., HARRELL, F. E., JR., DITTUS, R. S.: Reading and reviewing the orthopaedic literature: a systematic, evidence-based medicine approach. *J. Amer. Acad. Orthop. Surg.*, 13: 220–9, 2005.
30. STEHLÍK, J., MUSIL, D., HELD, M., STÁREK, M.: Náhrada kyčelního kloubu MIS-AL technikou – roční výsledky. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 262–70, 2008.
31. THEIS, J. C., GAMBHIR, S., WHITE, J.: Factors affecting implant retention in infected joint replacements. *ANZ J. Surg.*, 77: 877–9, 2007.
32. TSUKAYAMA, D. T., GOLDBERG, V. M., KYLE, R.: Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J. Bone Jt Surg.*, 85-A Suppl 1: S75–80, 2003.
33. TUGWELL, P., SHEA, B., BOERS, M., BROOKS, P., SIMON, L. S., STRAND, V., WELLS, G. (eds): *Evidence-based rheumatology*. London, BMJ Books 2004.
34. WOLF, B. R., BUCKWALTER, J. A.: Randomized surgical trials and „sham“ surgery: relevance to modern orthopaedics and minimally invasive surgery. *Iowa Orthop. J.*, 26: 107–11, 2006.
35. ZIMMERLI, W., OCHSNER, P. E.: Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection*, 31: 99–108, 2003.

Doc. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.,
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc,
I. P. Pavlova 6,
Olomouc 775 20
E-mail: jiri.gallo@volny.cz