Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Paraartikulární osifikace po endoprotéze kyčelního kloubu
Možnosti předoperační a pooperační intervence k jejich odstranění

MUDr. Ján Debre

2021

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor:	Experimentální chirurgie
Předseda oborové rady:	prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
Školicí pracoviště:	Ortopedická klinika Nemocnice Na Bulovce
Školitel:	Prof. MUDr. Pavel Dungl, DrSc.
Konzultant:	emer. prim. MUDr. Zdeněk Štěpán

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah autoreferátu

1. SOUHRN 4
2. SUMMARY 6
3. ÚVOD 8
4. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE 8
5. MATERIÁL A METODA 8
6. VÝSLEDKY 9
7. DISKUZE 14
8. ZÁVĚR 17
9. POUŽITÁ LITERATURA 18

1. SOUHRN

Úvod

Heterotopické osifikace jsou častou komplikací po primární implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu. Prevence je prioritní, jelikož po vyzrání osifikací je jedinou terapeutickou modalitou revizní operace s jejich exstirpací. Modality profylaxe dělíme na předoperační, perioperační a pooperační. Tato práce má za cíl zefektivnit profylaxi.

Cílem předkládané **studie 1** je zhodnotit pozitivní vedlejší efekt podání kyseliny tranexamové na redukci výskytu heterotopických osifikací v rámci primární prevence.

Cílem předkládané **studie 2** je zhodnotit redukci výskytu HO při modifikaci operačního postupu zavedením elektromyotomie v rámci sekundární prevence.

Cílem předkládané **studie 3** je dotazníkové šetření profylaxe na ortopedických pracovištích v ČR.

Materiál a metoda

Studie 1

Prospektivní hodnocení **401** primárních elektivních TEP kyčelního kloubu s detekcí heterotopických osifikací. Stratifikace jednotlivých stupňů dle Brookerovi škály, pohlaví, laterality a typu fixace implantátu. Průměrná délka sledování činila 6,10 roku (40 měsíců - 113 měsíců). Rok 2012 je referenční a rok 2016 je s užitím **protokolu podání kyseliny tranexamové**. Pacienti s přidruženými typy sekundární (farmakoprofylaxe a radioterapie), terciární (revizní operace) prevence a úrazový pacienti byly ze sledování vyloučeni. Následně bylo provedeno statistické zhodnocení těchto skupin.

Studie 2

Prospektivním randomizovaným longitudinálním sledováním **382** TEP kyčlí rozdělených do dvou skupin pacientů se standardní a experimentální technikou (**chirurgický experiment – elektromyotomie**) dezinzerce rotátorů z velkého trochanteru stehenní kosti v průběhu antero-laterálního přístupu do kyčelního kloubu. Sledování bylo v minimálním období 1 roku se zhodnocením výskytu, stupně a rizikových faktorů heterotopických osifikací a výsledky byly statisticky zpracovány.

Studie 3

Dotazníkovou formou detekce povědomí o profylaxi heterotopických osifikací na **54** ortopedických pracovištích v České republice a srovnání dat s výsledky v zahraničí.

Výsledky

Studie 1

Aplikací kyseliny tranexamové ve statistickém zhodnocení došlo k signifikantnímu **poklesu výskytu HO** po primární elektivní TEP kyčle. Podíl HO v celém souboru je 40,6 %. Rozdíl mezi skupinou kontrolní, 49,7 % a skupinou s aplikací kyseliny tranexamové, 30,2 %, je statisticky signifikantní. Klinicky relevantní stupně (III. a IV. Brookerovi škály) jsou taktéž signifikantně redukovány (12,7 % vs. 4,2 %). **Necementovaný** implantát, **ženské** pohlaví a **pravostranný výkon** souvisejí s nižším výskytem této komplikace.

Studie 2

Fisherův exact test vykazuje **signifikantní pokles četnosti** heterotopických osifikací mezi skupinou experimentální a sledovanou, s hodnotou p=0,035683. Wilcoxonův (signed – rank) test má výsledek Z hodnoty 3,5162 při p=0,00044, statisticky signifikantní při p≤0,05. Výsledek pro srovnání **četnosti jednotlivých stupňů osifikací obou skupin** je statisticky

významný. Zhodnocení korelace obou skupin mezi typem protézy (cementová, necementovaná a hybridní) a výskytem osifikací Chi–square testem s hodnotou 0, 8389 v případě cementované protézy je nesignifikantní, p = 0,359723. V případě **necementované protézy** má test výsledek 5,6055 při p = 0,017904 a je **tedy signifikantní**. Klinicky významné zhodnocení výskytu III. a IV. st. v obou skupinách je těsně statisticky nesignifikantní, p = 0,481906.

Studie 3

Povědomí o profylaxi osifikací v ortopedické veřejnosti **je srovnatelné domácím i zahraničním lékařům.** Indikace pro **revizní operace** na terénu primární elektivní TEP kyčle v případě pozitivity maturovaných osifikací **jsou vážené obdobnou vahou** (důležité) napříč pracovišti a jsou ve shodě s literaturou (Winkler S. et al., 2015). **Orální profylaxe** je kombinována překvapivě více s primárními operacemi. **Radioterapii** volí pouze **11 %** pracovišť v sekundární a pouze **33 %** pracovišť v terciální prevenci.

Diskuse

Formování a vyzrávání osifikací je pořád intenzivně zkoumáno, přesný řetězec biochemických pochodů zatím není detailně objasněn, proto kauzální profylaxe a léčba není možná. Metody primární, sekundární a terciární prevence s individualizací postupů vedou k minimalizaci klinicky významných stupňů osifikací.

Tato stratifikace prevence je novou myšlenkou ve vztahu k časové ose jejích vývoje. Metoda elektromyotomie v primární prevenci, farmakoprofylaxe, jednorázová radioterapie a zavedení protokolu aplikace kyseliny tranexamové v sekundární prevenci se osvědčily se statisticky signifikantní významností, terciární prevence přinesla snížení recidivy po revizních operacích. Výsledky provedených studií potvrzují dosažení cílů práce.

Závěr

V teoretické části práce jsou shrnuty literární poznatky ohledně etiologie, patogeneze a možností ovlivnění procesu tvorby, maturace a řešení heterotopických osifikací u pacientů po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu.

Prokázali jsme, že jedna z účinných preventivních modalit je perioperační intravenózní **podání kyseliny tranexamové**, která signifikantně snižuje rozvoj této časté komplikace po implantaci endoprotézy kyčelního kloubu.

V experimentální **části** jsme prokázali výhody **elektromyotomie** nad standardní technikou při anterolaterálním přístupu ke kyčelnímu kloubu při implantaci elektivní TEP kyčle s rovnými dříky. Zůstává nutnost bdělého individuálního přístupu, zhodnocení rizikových faktorů, pečlivé operační techniky a komplexní pooperační péče s časnou odborně vedenou pooperační fyzioterapií.

Metody primární, sekundární a terciární prevence jsou ve statistickém srovnání účinné ke snížení výskytu formací všech klinicky významných stupňů heterotopických osifikací.

Z daných výsledků vyplývá, že zavedení popsaných modalit primární a sekundární prevence signifikantně snižuje výskyt heterotopických osifikací po implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu.

2. SUMMARY

Introduction

Heterotopic ossification is frequent and well known complication after primary total hip arthroplasty. Prophylaxis is crucial, ohterwise when ossification is matured, the only treatment option is surgical removal during revision hip surgery. Prophylaxis options are pre, peri- and postoperative modalities. Effectiveness of the profylaxis step sis the aim of this disertation.

The goal of **Study 1** is to prove the positive side effect of tranexamic acid application to reduce the heterotopic ossification ratio after elective total hip replacement.

The goal of **Study 2** is to prove the reduction in HO ratio with experimental modification of anterolateral approach with electrosurgery.

The goal of **Study 3** is to detect the knowledge among czech orthopaedic surgeons in ossification issues and compare the results of questionnaire with german results.

Material and Methods

Study 1

Cohort of 401 total hip replacements were assessed prospectivelly. Stratification of particular degrees in Brooker scale, sex, laterality and fixation type were evaluated. The average follow up was 6,10 year (40m to 113m). Hips from 2012 are referential and hips from 2016 are administered to tranexamic acid procotol. Other secondary prophylactic modalities (farmacoprophylaxy or radiotherapy), tertiary modalities (revision surgery) and traumatic etiology patients were excluded from the study. The acquired data were statistically assessed.

Study 2

Prospective randomised longitudinal study of 382 THRs were split into standard and experimental – electromyotomy - groups. The particular surgical modified step of the anterolateral approach is the dettachment of trochanter muscels. Minimal follow-up was one year and the statistic results were aimed on stratification, grade and risk factors of heterotopic ossification between these groups.

Study 3

Questionnaire similar to german study of Sebastian Winkler was sent to orthopaedic departements in Czech republic. The questions were assessed to detect the knowledge and treatment options in ossifications issues. The results were then compared with german ones.

Results

Study 1

Tranexamic acid protocol significantly reduce heterotopic ossification number after primary elective total hip replacement. The overall incidence of HO is 40,6%. The difference between control group (49,7%) and experimetnal group (30,2%) is statistically significant. More important, the clinically relevant types (III. and IV.) were reduced also significantly (12,7% vs. 4,2%). Other associated parameters: uncemented implant, female sex and right-sided surgery have furhter reduced the ossifications.

Study 2

Statistical analysis were significant in Fisher exact test p= 0,035683 favorising the experimental group, odds ratio is 0,3878 (95% CI 0,2124 - 0,7081) and Z statistics is 3,084, p = 0,0020. Analysis comparing the particular Brooker grades distribution (Wilcoxon test) is

also statistically significant, p = 0,00044, Z stastistics 3,5162. Analysis comparing prosthesis (cemented, uncemented) type with ossification development in Chi-square test is statistically non-significant in cemented type 0,8389, p =0,359723, significant in uncemented type 5,6055, p = 0,017904. Development of clinically relevant 3rd and 4th Brooker grades comparing in both groups is non-significant, p =0,481906.

Study 3

The knowledge of heterotopic ossification issues is generally good and is comparable to german results. Indications for revision surgery in cases of ossification maturation are thought important and are comparable to literature (Winkler S et al., 2015). Oral profylaxi sis combined more with primary surgeries, surprisingly. Radiation is choosen only in 11% of primary surgeries and in 33% of revision surgeries.

Discussion

Heterotopic ossification formation and maturation process is intensively scientificaly focused however main biochemical pathways are still unrecognized. Therefore there is no causative treatment option nowadays. Individualisation of prophylactic treatment modalities leads to reduction in ossification development.

The profylaxis stratification is the novel perspective regarding the time axis of the ossification development. Electromyotomy technique in primary profylaxis, pharmacoprophylaxis, single shot after surgery radiation and tranexamic acid protocols and tertiary profylaxis after revision surgeries are proven significantly in statistics. The results of our studies confirms the goals of this disertation.

Conclusions

In theoretical part of this disertation we summarised the literature knowledge about etiology, pathogenesis and potential modifications in proces of triggering, maturation and treatment of heterotopic ossifications after total hip replacement.

We proved that one of the effective profylactis methods is perioperative tranexamic acid intravenous administration with statistically significant reduction of this complication.

In experimental part we proved advantages of electrosurgical manipulation with hip abductors in straight stems hip replacements. The crucial is surveillance of individualised approach, assessment of risk factors, precision in surgery technique and complex perioperative care with brusque fast track rehab protocols.

Methods of primary, secondary and tertiary profylaxis are statisticaly effective in reduction of heterotopic ossification rates in all particular Brooker grades.

Our results show that administration of aforementioned profylaxis methods in primary, secondary and tertiary prevention is effective to reduce the ossification rates after total hip replacement on statistically significant levels.

3. ÚVOD

Heterotopické osifikace jsou jednou z nejčastějších komplikací s devalvací funkce jinak správně provedené implantace totální endoprotézy kyčelního kloubu. Prevence jejich vzniku je prioritní, jelikož při formaci a maturaci klinicky relevantního III. a IV. stupně je jedinou terapeutickou modalitou revizní operace a jejich resekce. Profylaxi můžeme rozdělit na předoperační, perioperační a pooperační neboli primární, sekundární a terciární dle časového průběhu jejich vývoje. Jednotlivými studiemi jsme zhodnotili potenciál redukce vývoje osifikací zavedením technik elektromyotomie a protokolu kyseliny tranexamové.

4. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Hlavním cílem studie bylo vytvořit protokol managementu heterotopických osifikací na Ortopedickém oddělení Nemocnice Šumperk.

Cíle práce lze rozdělit následovně:

1. zhodnotit výskyt a dosavadní management této komplikace po náhradě kyčelního kloubu na našem pracovišti
2. provést literární rešerši
3. implementovat nové poznatky do postupů a zhodnotit je v střednědobém horizontu
4. zjistit dotazníkovou formou stav na ortopedických pracovištích v České republice.

Ke splnění těchto cílů byly stanoveny tyto **hypotézy**:

1. Perioperační podání kyseliny tranexamové neovlivní výskyt heterotopických osifikací při sledování minimálně 1 rok
2. Modifikace operační techniky metodou elektromyotomie neovlivní výskyt heterotopických osifikací pří sledování minimálně 1 rok
3. Situace (povědomí, management prevence a léčby) v ČR je srovnatelná s Německem

5. MATERIÁL A METODIKA

Studie 1 byla zaměřena na perioperační aplikaci kyseliny tranexamové. V této studii 2 bylo zhodnoceno 401 primárních elektivních implantací totální endoprotézy kyčelního kloubu. Byly identifikovány jednotlivé stupně dle Brookerovi škály, pohlaví, laterality a typu fixace implantátu. Průměrná délka sledování činila 6,10 roku (minim. 40 měsíců, maximum 113 měsíců). Pacienti s přidruženými typy sekundární (farmakoprofylaxe a radioterapie), terciární (revizní operace) prevence a úrazový pacienti byly ze sledování vyloučeni. Následně bylo provedeno statistické zhodnocení těchto skupin.

Studie 2 byla zaměřena na chirurgický experiment. Jedná se o využití techniky elektrochirurgie při operačním přístupu do kloubu při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu. V této studii 1 bylo zhodnoceno 382 endoprotéz při prospektivním sledování minimálně 1 rok od operace. Experimentální skupinu dezinzerce rotátorů s pomocí elektromyotomie tvořilo 69 pacientů, a tito byly srovnání vůči kontrolnímu souboru 313 pacientů. Výsledky byly statisticky zpracovány.

Studie 3 detekuje povědomí o profylaxi heterotopických osifikací na ortopedických pracovištích v České republice sběrem dat dotazníkovým šetřením a srovnává data se zahraniční literaturou.

6. VÝSLEDKY

Studie 1

V souboru **401 kyčlí** byl výskyt HO 163x (**40,64 %),** z toho 69x u cementované TEP (42,33 % všech osifikací), 83x u necementované TEP (50,92 % všech osifikací) a 11x u hybridní (necementovaná jamka a cementovaný dřík) TEP (6,74 % všech osifikací). U cementovaných implantátů byl výskyt HO ve 40,11 % (69 ze 172), u necementovaných implantátů ve 39,52 % (83 z 210) a u hybridních implantátů v 57,89 % (u 11 z 19). Zhodnocení korelace mezi typem fixace a výskytem osifikace: cementovaná varianta, OR 0,9781, (CI95 % 0,6795-1,4080, p=0,9053), necementovaná varianta, OR 0,9543, (CI95 % 0,6786-1,3419, p=0,7878) i hybridní varianta, OR 2,0077 /CI95 % 0,7903-5,1001, p=0,1428) jsou pro riziko výskytu HO v našem souboru nesignifikantní. Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň HO byl nalezen u 35 pacientů, resp. 8,72 % všech pacientů. Jedná se o 21,47 % všech, kteří měli osifikace. Zde bylo 16 cementovaných (45,71 %), 15 necementovaných (42,85 %) a 4 hybridní endoprotézy (11,42 %).

V referenčním roce 2012 bylo provedeno 306 operací TEP kyčelního kloubu. Follow-up dosaženo **u 211 endoprotéz**, 123 žen a 88 mužů, cementované 82, necementované 114, hybridní 15, 115 vpravo a 96 vlevo. Osifikace se rozvinuly celkově u 105 pacientů (**49,76 %** HO) - jednotlivé stupně: bez osifikací „0“: 106 (50,23 % ze všech), stupeň I: 49 (46,67 % z osifikací), stupeň II: 29 (27,61 % z osifikací), stupeň III: 21 (20 % z osifikací), stupeň IV: 6 (5,71 % z osifikací). Cementované protézy, osifikace ve 39 případech (47,56 % z cementovaných), necementované v 56 případech (49,12 % z necementovaných) a hybridní v 10 případech (66,67 % z hybridních). Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 27 pacientů (12,79 **%** všech implantovaných). Výskyt HO byl u 45 mužů a 60 žen, 65krát vpravo a 40krát vlevo. V této skupině je OR pro cementovanou protézu 0,9070 (CI95 % 0,5649-1,4563, p=0,7350), statisticky nesignifikantní, pro necementovanou protézu OR 1,0172 (CI95 % 0,6754-1,5322, p=0,9348), statisticky nesignifikantní. Pro mužské pohlaví OR je 1,0465 (CI95 % 0,6610 - 1,6569, p=0,8462, pro ženské OR je 0,9524 (CI95 % 0,6373 - 1,4233, p=0,8119), obě nesignifikantní. Rozdíl mezi pohlavími OR je 1,0988 (CI95 % 0,6356 – 1,8997, p=0,7358), nesignifikantní. Dexterita pro pravou stranu má OR 1,3 (p=0,2534) a vlevo OR 0,6780 (p=0,1209), nesignifikantní. Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je nesignifikantní, OR 0,9394, CI95 % 0,5323 – 1,6578, p=0,8291.

Ve sledovaném roce 2016 bylo provedeno 287 operací, follow – up **v 190 endoprotéz**, 88 mužů a 102 žen, 97 vpravo a 90 vlevo. Implantováno 90 cementovaných, 96 necementovaných a 4 hybridní protézy. Celkově výskyt osifikací u 58 pacientů (**30,52 % HO**), 34 mužů a 24 žen, z toho I. st. 33 (56,89 % osifikací), II. st. 17 (29,31 %), III. st. 8 (13,79 %) a IV. st. 0. Osifikace se vyskytly u 30 pacientů s cementovanou protézou (33,3 %), u 27 pacientů s necementovanou protézou (28,12 %) a 1 pacientů s hybridní protézou (25 %), 30x vpravo a 28x vlevo. Rentgenologicky významný III. a IV. stupeň byl přítomen u 8 pacientů (4,21 % všech). U 34 mužů a 24 žen se rozvinuly osifikace. Zhodnocením tohoto roku je OR pro cementovanou protézu 0,5000 (CI95 % 0,3087-0,8098, p=0,0048), tedy signifikantní

rozdíl, pro necementovanou protézu je OR 0,3913 (CI95 % 0,2401 – 0,6376, p=0,0002), taktéž signifikantní redukce. Pro mužské pohlaví OR je 0,6296 (CI95% 0,3920 - 1,0113, p=0,0557), pro ženské OR je 0,3077 (CI95 % 0,1867 -0,5072, p<0,0001), zde signifikantní rozdíl. Dexterita pro pravou stranu má OR hodnotu 0,8771 (CI95 % 0,5345 – 1,4391, p=0,6036) a pro levou stranu má OR hodnotu 0,9534 (CI95 % 0,5714 - 1,5908, p=0,8550), nesignifikantní. Rozdíl mezi pohlavími OR je 2,0463 (CI95 % 1,0928-3,8316, p=0,0253) je signifikantní pro mužské pohlaví. Rozdíl mezi cementovaným a necementovaným implantátem je opět nesignifikantní, OR 1,1667, CI95 % 0,6221 – 2,1878, p=0,6309.

Aplikací kyseliny tranexamové došlo k **redukci výskytu HO na hladině statistické významnosti** (105 vs. 58), kde OR 0,4436 (CI95 % 0,2944 – 0,6684, p=0,0001). Pro skupinu **klinicky relevantních III. a IV. stupňů** Brookerovi škály (27 vs. 8) je OR 0,2607 (CI95 % 0,1107 -0,6136, p=0,0021), tedy **opět signifikantní redukce výskytu**. Pro cementovaný typ je redukce po aplikaci kyseliny tranexamové 39 (z 82) na 30 (z 90) s hodnotou OR 0,5513, (CI95 % 0,2976 – 1,0211, p=0,0583), těsně nesignifikantní. Pro **necementovaný typ** 56 (ze 114) na 27 (z96) je OR 0,4053 (CI95 % 0,2276-0,7216, p=0,0022) **statisticky signifikantní**. Pro hybridní typ 10 (z 15) na 1 (ze 4) je OR 0,1667, (CI95 % 0,0136-2,0404, p=0,1609), nesignifikantní. Sex ratio je aplikace kyseliny tranexamové u mužů 45 (z 88) na 34 (z 88) s hodnotou OR 0,6016 (CI95 % 0,3305-1,0952, p=0,0964) nesignifikantní**, pro ženy** 60 (ze 123) na 24 (ze 102) s hodnotou OR 0,3231 (CI95 % 0,1812-0,5760, p=0,0001), **statisticky signifikantní pokles**. Pro lateralitu **strany pravé** je OR 0,3444 (CI95 % 0,1954-0,6071, p=0,0002), tedy **výsledek signifikantní** a strany levé 0,5026 (CI95 % 0.2779-0,9089, p=0.0229] je nesignifikantní.

Studie 2

Celkově bylo **zhodnoceno 382 endoprotéz kyčelního** kloubu v implantačním období I/2015 – XI/2016, 162 cementovaných, 202 necementovaných a 18 hybridních typů. Celkový výskyt heterotopických osifikací byl 153, tedy 40,05 %, klinicky významných stupňů (III. a IV. stupeň) bylo 8,90 %.

V kontrolním souboru bylo nalezeno 137 osifikací z **313 endoprotéz,** tedy **43,76 %,** z toho I st. 69 (50,36 % osifikací), II. st. 38 (27,73 %), III st. 25 (18,24 %) a IV. st. 5 (3,64 %). Všech klinicky významných osifikací (III. + IV. stupeň) bylo 9,58 % (30/313). Celkem bylo provedeno 123 implantací cementované TEP - 39,29 % (0: 70, I: 23, II: 17, III: 11, IV: 2, osifikací bylo 53, tedy 43,09 %), 174 necementovaných TEP - 55,59 % (0: 100, I: 43, II: 16, III: 12, IV: 3, osifikací bylo 74, tedy 42,52 %) a 16 hybridních TEP - 5,11 % (0: 6, I: 3, II: 5, III: 2, IV: 0, osifikací bylo 10, tedy 62,5 %). Průměrný věk pacientů byl 67,35 roků, mužů bylo 153 (48,88 %) a žen 160 (51,11 %)

V experimentální skupině bylo 16 osifikací z **69 endoprotéz**, tedy **23,18 %,** z toho I st. 6 (37,5 % osifikací), II st. 6 (37,5 %), III st. 3 (18,75 %) a IV. st. 1 (6,25 %). Všech klinicky významných osifikací (stupeň III a IV) bylo 5,79 % (4/69). Celkem bylo provedeno 39 implantací cementované protézy - 56,52 % (z toho 12 osifikací, 0: 27, I: 4, II: 4, III: 3, IV:1, tedy 30,76 %), 28 implantací necementované - 40,57 % (z toho 3 osifikace, 0: 25, I: 2, II: 1, III: 0, IV: 0, tedy 10,71 %) a 2 hybridní protézy - 2,89 % (z toho 1 osifikace I. st, tedy 50 %). Průměrný věk pacientů byl 70,56 roků, mužů bylo 32 (46,37 %), žen 37 (53,62 %).

Statistickým zhodnocením Fisherovým exaktním testem na hladině významnosti p= 0,05 se **jedná o signifikantní rozdíl četnosti heterotopických osifikací** mezi jednotlivými skupinami, p=0,035683, odds ratio 0,3878 (95 % CI 0,2124 až 0,7081) a Z statistika 3,084 při p=0,0020.

Wilcoxonův (signed-rank) test má Z hodnotu 3,5162 při p=0,00044, taktéž statisticky signifikantní při p ≤0,05. Výsledek W hodnoty je 0 a kritická hodnota W pro N ≈ 16 při p ≤ 0,05 je 29, tedy výsledek je signifikantní při p ≤ 0,05. Výsledek je statisticky významný pro srovnání četnosti jednotlivých stupňů osifikací obou skupin. Zhodnocení korelace obou skupin mezi typem protézy (cementová, necementovaná a hybridní) a výskytem osifikací Chi – square testem s hodnotou 0, 8389 v případě cementované protézy je nesignifikantní, p= 0,359723. **V případě necementované protézy** má test výsledek 5,6055 při p = 0,017904 **a je signifikantní** u necementované varianty. Zhodnocení korelace typu protézy k výskytu jednotlivých stupňů osifikace je v případě cementované protézy výsledek Chi-square testu nesignifikantní, p = 0,799026, v případě necementované protézy taktéž nesignifikantní, p = 0,582686. **Klinicky významné zhodnocení výskytu III. a IV. st. v obou skupinách** je statisticky **nesignifikantní**, p = 0,481906.

Studie 3

Dotazníkovou formou klasickou poštou a taktéž emailovou korespondencí v anonymním režimu ve formátu MS Forms tabulkovou formou zisk informací ohledně stávající situace.
Dotazník byl vytvořen ve spolupráci se zahraničním pracovištěm (*doktor Sebastian Winkler, Regensburg, Německo*) ke komparaci situace v České republice a v Německu. Struktura dotazníku byla konzultována s klinickým psychologem.

Respondenti z 88 ortopedických pracovišť odpověděli ve **54 případech (61,36 %).** Jednotlivé otázky:

1. *Typ pracoviště.*

Z pracovišť fakultních nemocnic, krajských nemocnic, vysokoobrátkových pracovišť odpovědělo 83,3 %, z pracovišť oblastních 11,1 % a okresních 5,6 %. Jedná se tedy o výsledky zkreslené zejména dostupností dat z daných pracovišť a odezvu spíše na velkých pracovištích (nad 250 implantací kyčlí/rok)

2. *Počet primárních implantací TEP kyčle za rok:*
   a. *do 1005,6%*
   b. *do 25038,9%*
   c. *do 50033,3%*
   d. *nad 500 22,2%*
3. *Počet revizní implantací TEP kyčle za rok:*
   a. *do 5 NA*
   b. *do 20 50%*
   c. *do 50 44,4%*
   d. *do 100 5,6%*
4. *používáte standardně orální profylaxi heterotopických osifikací (obecně NSA)?*
   a. *NE 56%*
   b. *ANO, při primárních TEP 6%*
   c. *ANO, při revizních TEP 0%*
   d. *ANO, při indikovaných případech (rizikové faktory) 38,8%*
5. *Uveďte prosím, jestli u daných stavů přidáváte (byste přidali) k zavedené léčbě navíc prevenci heterotopických osifikací*
   a. *Zlomenina acetabula ANO 22,2 %/ NE 77,8%*
   b. *Zlomenina krčku kosti stehenní ANO 5,6 % / NE 94,4%*
   c. *Luxace lokte ANO 55,6 %/ NE 44,4 %*

d. *Zlomenina hlavičky kosti vřetenní* *ANO* *22,2 %/* *NE 77,8 %*
e. *Zlomenina diafýzy stehenní kosti* *ANO* *0* */* *NE 100 %*
f. *Zlomenina zevní porce klíční kosti* *ANO* *0* */* *NE 100 %*
g. *Akromioklavikulární luxace* *ANO* *0* */* *NE 100 %*

6. *Pokud jste na předchozí otázku odpověděli ANO, jaký volíte preparát:*
   a. *Diclofenac* *1. volba 66,7 %, 2. volba 27,8 %, 3. volba 0, 4. volba 5,6%*
   b. *Indometacin* *1. volba 27,8 %, 2. volba 61,1 %, 3. volba 11,1 %, 4. v. 0*
   c. *Naproxen* *1. volba 0, 2. volba 5,6 %, 3. volba 77,8 %, 4. volba 11,1%*
   d. *Acylpyrin* *1. volba 0, 2. volba 0, 3. volba 72,2 %, 4. volba 22,2 %*
   e. *Zástupce coxibů* *1. volba 0, 2. volba 0, 3. volba 11,1 %, 4. volba 72,2 %*
   f. *Jiný*
7. *Přidáváte, event. přidal byste k NSA gastroprevenci (PPI)?*
   a. *ANO* *39 %*
   b. *NE* *61 %*
8. *Máte možnost ozářit kloub kyčle na Vašem pracovišti?*
   a. *ANO* *39 %*
   b. *NE* *61 %*
9. *Kolik km musí být pacient přibližně transportován k ozáření*
   a. *Do 10 km* *85,7 %*
   b. *Do 20 km* *14,3 %*
10. *Provádíte jako součást implantace TEP kyčle profylaktické RTG ozáření proti vzniku HO?*
    a. *ANO* *11%*
    b. *NE* *89%*
11. *Jakou volíte metodiku?*
    a. *Předoperační do 6 hod před výkonem* *0*
    b. *Pooperační do 48 hod po výkonu* *98%*
    c. *Jiné* *2%*
12. *Kolik Grayů?*
    a. *Méně než 5 Gy* *0*
    b. *5-7 Gy* *98%*
    c. *8 a více Gy* *2%*
13. *Kolikrát?*
    a. *Jednorázově* *100%*
    b. *Opakovaně* *0*
14. *Jaký odhadujete výskyt HO na Vašem pracovišti?*
    a. *Primární TEP* *do 10% - >72,2%, do 25% ->22,2%, do 50% -> 5,6%*
    b. *Revizní TEP* *do 10% - > 44,4%, do 25% ->33,3%, do 50% ->16,7%, nad 50 ->5,6%*
    c. *Zlomeniny acetabula* *do 10% -> 44,4 %, do 25% ->50%, do 50% -> 5,6%*
15. *Provádíte na vašem pracovišti kontroly RTG?*
    a. *ANO* *100%*
    b. *NE* *0%*
16. *Jaký volíte přístup na Vašem pracovišti při elektivní primární implantaci TEP kyčle?*
    a. *Anterolaterální (Watson-Jones)* *67%*
    b. *Laterální (Hardinge, Bauerova modif)* *31%*
    c. *Anteriorní (Smith-Petersen)* *2%*

d. *Zadní (Moore, Gibson, atd.)* *0%*
e. *Jiné* *0%*

17. Jaký přístup volíte na Vašem pracovišti při revizní TEP kyčle?

a. *Anterolaterální (Watson-Jones)* *11%*
b. *Laterální (Hardinge, Bauerova modif)* *83%*
c. *Anteriorní (Smith-Petersen)* *6%*
d. *Zadní (Moore, Gibson, atd.)* *0%*
e. *Jiné* *0%*

18. Při preparaci měkkých tkání, používáte:

a. *Sharp blade techniku (skalpel)* *44%*
b. *Elektrokauter* *39%*
c. *Nelze rozlišit* *17%*

19. Jaký typ protézy preferujete na Vašem pracovišti?

a. *Cementovaný typ* *1. volba 77,8%* *2. volba 22,2%*
b. *Necementovaný typ* *1. volba 22,2%* *2. volba 77,8%*

20. Jaký kluzný povrch preferujete?

a. *Ker – ker* *1. volba 83,3%, 2. volba 5,6%, 3. volba 11,1 %, 4. volba 5,6%*
b. *Ker – PE* *1. volba 11,1%, 2. volba 83,3%, 3. volba 5,6% , 4 . volba 0*
c. *Kov – Pe* *1. volba 5,6%, 2. volba 11,1%, 3. volba 83,3%, 4 . volba 0*
d. *Jiný* *0*

21. Jaký odhadujete průměrný čas operace primární TEP kyčle na Vašem pracovišti?

a. *Do 30 minut* *0*
b. *Do 45 minut* *11%*
c. *Do 60 minut* *56%*
d. *Do 90 minut* *33%*
e. *Nad 90 minut* *0*

22. Označte prosím následující faktory jako indikaci pro revizi implantované TEP kyčle při výskytu HO?

(škála: 1 . nedůležité, 2. málo důležité, 3. důležité, 4. velmi důležité)

a. *Klidová bolest* *1; 0%* *2;11%* *3;50%* *4; 39%*
b. *Bolest při pohybu* *1; 0%* *2;11%* *3; 50%* *4; 39%*
c. *Asymptomatická progrese na RTG* *1; 44%* *2; 33 %* *3;22%* *4;0*
d. *Limitace pohybu při vyšetření* *1;0* *2;50%* *3; 39%* *4; 11%*
e. *Limitace pohybu při běžných aktivitách* *1;0%* *2; 11%* *3; 67%* *4;22%*
f. *Pozitivní scintigrafie skeletu* *1; 33%* *2; 22%* *3; 44%* *4; 0%*

23. Označte prosím následující faktory při vlastní operační excizi HO kyčle: (škála: 1 . nedůležité, 2. málo důležité, 3. důležité, 4. velmi důležité)

a. *Úplná excize* *1: 5 %* *2:28%* *3: 44%* *4: 22%*
b. *Excize a vložení interpozita* *1: 44%,* *2: 22%,* *3: 33%, 4: 0*
c. *Excize HO bránících pohybu* *1 :0,* *2: 11%,* *3: 28%, 4 :61 %*

24. Jak postupujete v rámci profylaxe recidivy HO po jejích operačním odstranění?

a. *Radioterapie* *6%*
b. *Farmakoterapie* *33%*
c. *Kombinace obou předchozích* *61%*
d. *Jiné*

25. *Jakou důležitost kladete problematice heterotopických osifikací v endoprotetice kyčelního kloubu?*
    a. *Malou* *11 %*
    b. *Střední* *28 %*
    c. *Velkou* *62 %*

7. DISKUZE

Ke studii 1

Výskyt HO v našem souboru činil 40,63 %. Tato hodnota je srovnatelná s údaji v literatuře. Konsenzem je arbitrárně stanovena hodnota **53 %** výskytu heterotopických osifikací po elektivní implantaci TEP kyčelního kloubu, ze které jedna třetina osifikací má klinický dopad pro pacienta (*Biz C. et al., 2015*). Je rozdíl v počtu všech osifikací, i klinicky němých a osifikací s klinickými dopady (III. a IV. stupeň Brookerovi škály) (*Debaun M.R. et al., 2020*). V našem souboru to bylo 8,72 %, co dělá 22 % všech osifikací. Z toho plyne, že každá pátá osifikace je klinicky relevantní.

Technika dosažení primární stability endoprotézy je volena operatérem s cílem pevné fixace. Odvisí od mnoha faktorů: kvality kosti, stáří pacienta, ceny atd. (*Kremers H.M., et al. 2015*). Cementované implantáty jsou v literatuře spojovány s vyšším výskytem heterotopických osifikací (*Zhu Y. et al., 2015*). Dle práce *Pavlou* je příčinou rašplování a předvrtávání femorální dutiny stehenní kosti k přípravě k implantaci dříku u cementovaných implantátů (*Pavlou G. et al., 2012*). Vzniká tak rozsev fragmentů kosti a buněčných elementů z dřeňové dutiny do okolních měkkých tkání. Takto vzniklá iritace iniciuje pochody vedoucí ke vzniku heterotopických osifikací. U necementovaných implantátů dochází spíše k impakci spongiózy do dutiny a rozsev těchto osteogenních entit je menší. Ve studii *Firoozabadiho* je cementovaný implantát spojen se zvýšeným procentem výskytu heterotopických ossifikací (*Firoozabadi R, et al. 2014*). V našem souboru je ve shodě necementovaný implantát spojen s menším výskytem osifikací.

V práci kolektivu *Zenga* je hodnocen **vliv partikulí polyetylenu** na potenciální vznik osifikací (*Zeng L.T., et al. 2017*). Zhodnocení efektu vysokomolekulárního polyetylenu s RTG kontrolami a hodnocením hladin osteogenezi doprovázejících cytokinů a signálních cest skupiny *TGF-β, Runx2, MMP-9* a *BMP-2* je ve výsledku signifikantní vůči kontrole, s průkazem lokálně inhibičního efektu na tvorbu heterotopické osifikace. V našem souboru pacienti nebyli rozděleni na podkladě spárovaných kluzných povrchů. Majoritní většina necementovaných implantátů byly s povrchem keramika/keramika (9 z 10). Údaje ohledně výskytu osifikací této kombinace jsou v literatuře nepřesvědčivé. (*Hu D. et al., 2015*), (*Ranganathan K. et al., 2015*), (*Zeng L.T. et al., 2017*).

Mužské pohlaví je mírně rizikovější pro výskyt heterotopických osifikací po implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu (*Pavlou G. et al., 2012*). Tato korelace může souviset s hormonální osou, svalovou výbavou a kondicí, výskytem nemocí prostaty s biochemickými dopady pro skelet, fyzickou aktivitou, zvýšeným krevním tlakem, funkcí a poškozením jater. Je obecně známo, že postklimakterické ženy trpí osteoporózou skeletu a mají prokazatelně menší kostní denzitu a kostní hustotu (*Ranganathan K. et al., 2015*). V našem souboru jsme ve shodě zaznamenali nižší výskyt osifikací u žen.

Pravorukost operatérů našeho týmu se projevuje zvýšenou medializací centra otáčení TEP na operované nedominantní straně a zvýšenou inklinací jamky při operaci na dominantní straně. Je to ve shodě s pozorováním v literatuře (*Pennington N. et al., 2014*). Těmito parametry vysvětlujeme snížený výskyt osifikací v našem souboru na dominantní straně.

V **československém písemnictví** se věnuje osifikacím *Štědrý* (*Štědrý V. et al., 2004*), *Kněžek* (*Kněžek J et al., 1992*), *Ditmar* (*Ditmar R. et al., 1989*), *Nečas* (*Nečas L. et al.,2019*), *Bakoš* (*Bakoš M. et al., 2015*). Žádná z těchto prací přímo nekoreluje s cílem a výsledky předkládané studie.

Kyselina tranexamová má antifibrinolytický účinek: inhibuje fibrinolytickou aktivitu plazminu. K inhibici dochází tak, že kyselina tranexamová vytvoří komplex s plazminogenem, který trvá i po jeho přeměně na plazmin. Takto vázaný plazmin má podstatně nižší aktivitu než plazmin volný. Ve studiích *in vivo* byl prokázán inhibiční vliv vysokých dávek kyseliny tranexamové i na komplementový systém (*Wu X.D. et al., 2020*). Toto může mít biochemický dopad na buněčné procesy tvorby heterotopických osifikací (*Guder C. et al., 2020*). Po intravenózním podání dosahuje kyselina tranexamová maximální koncentrace v plazmě okamžitě. Šest hodin po podání už není látka detekovatelná. Biologický poločas po intravenózním podání je přibližně 3 hodiny. Látka prostupuje do tkání a s určitým zpožděním i do mozkomíšního moku. Distribuční objem činí asi 33 % tělesné hmotnosti. Vylučuje se močí v nezměněné formě. Devadesát procent podané dávky se vyloučí ledvinami během prvních 12 hodin. Na základě těchto dat jsme zavedli protokol podání kyseliny pacientům před TEP kyčle: 2 amp á 500 mg i.v. v úvodu do anestesie, nebo před kožní incizí a druhá dávka 6 hod po začátku operace (*Sukeik M. et al., 2011*). Cílem tohoto kroku je minimalizace krevních ztrát.

Z našich výsledků na 401 endoprotézách sledovaných v dlouhodobém horizontu vyplývá, že **aplikace kyseliny tranexamové je účinným nástrojem k redukci výskytu heterotopických osifikací.** A to nejenom v celkovém počtu, ale hlavně v počtu klinicky relevantních III. a IV. stupňů, a to statisticky signifikantně.

Ke studii 2

Antero-laterální přístup při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu je rizikový pro následný výskyt heterotopických osifikací, dokládá to několik studií (*Hürlimann M. et al., 2017*), (*Ranganathan K. et al., 2015*). Má však nesporné výhody pro umístění a kontrolu pozice komponent a po jeho zvládnutí má tento přístup nízké riziko luxací (*Healy W.L. et al., 2016*). Při implantaci rovného femorálního dříku je navíc zapotřebí dezinzerovat svaly z oblasti trochanteru k dosažení tečny laterální kortiky. Je to jiná anatomická situace než při implantaci dříků banánového tvaru, nebo konzervativních typů. Tento krok může být rizikový z hlediska výraznějšího poranění cév trochanterické anastomózy a nutnosti větší preparace svalů m. gluteus medius a minimus. Incizi je nutno vést tak, aby bylo možné šlachy těchto svalů po vlastní implantaci zrekonstruovat, tedy reinzerovat. Užití trochanterické osteotomie v přístupu do dřeňové dutiny stehenní kosti zachovává cévní zásobení okolních měkkých tkání, ale zvyšuje výskyt heterotopických osifikací, navíc je zatíženo vznikem pakloubu (*Ranganathan K. et al., 2015*). V našich krajích není osteotomie trochanteru prováděna standardně.

V našem souboru 382 pacientů byl **výskyt osifikací 40,05 %.** Ve srovnání s literaturou se jedná o akceptabilní hodnotu a v souznění jiných publikovaných studií (udáván výskyt až

90%). Výskyt klinicky významných osifikací III. a IV. stupně byl v naší kohortě **8,90 %,** v literatuře tento údaj varíruje 0,5 - 12,3 % (*Healy W.L. et al., 2016*). Ovlivnit četnost heterotopických osifikací je možno již před operací výběrem **tzv. rizikového pacienta** k sekundární profylaxi a správnou operační technikou, přístupem, typem protézy pečlivou hemostázou profylaxí primární, kde patří i modifikace operačního přístupu (*Legosz P. et al., 2017*).

Existuje několik teorií **původu progenitorů** produkujících heterotopické osifikace, zkoumány jsou kmenové buňky z kostní dřeně (*Pittenger M.F. et al., 1999*), buňky intersticia mezi svalovými vlákny (*Woscyna M.N. et al., 2012*), plně diferencované endoteliální buňky (*Medici D. et al., 2010*), které poté procházejí transformací na mesenchymální progenitor osteoblastů (*Medici D. et al., 2012*), buňky cirkulující v oběhu (*Suda R.K. et al., 2009*).

Dle práce *Lazarda* má osteoblast produkující heterotopické osifikace původ v **pluripotentní kmenové buňce neurogenního původu** (*Lazard Z.W. et al., 2015*). První kroky procesu vzniku a vyzrávání heterotopické osifikace se tedy nejspíš dějí na úrovní senzorického nervu a jeho cév. Tento předpoklad je potvrzen pracemi *Salisburyho*, který identifikoval okamžitou expresi mediátorů bolesti, substance P a CGRP (*Calcitonin gene-related peptid*) při zavedení BMP-2 do svalu, která vedla ke spuštění zánětlivé reakce s výsledkem degranulace mastocytů a remodelaci epineuria senzorického nervu ve svalu blízko injekčního místa (*Salisbury E. A. et al., 2011*), (*Salisbury E.A. et al., 2012)*. Po odstranění epineuria bylo v korelaci s migrací progenitorů a jejích adipogenezí na prekurzor hnědé tukové buňky, která má osteogenní potenciál. Technika elektrotomie může tyto pochody zbrzdit vznikem lokální tepelní nekrózy tkání a nastolením dalších reparačních pochodů. Rovněž může ovlivnit i balanci mezi regenerací a patologickou osifikací v sekvenci inflamace, poškození tkáně, adipogeneze, hypoxie, neovaskulogeneze, chondrogeneze a osifikace ve svalové tkáni ve prospěch regenerace bez abundantní tvorby heterotopické kosti.

Klinická data z registrů kloubních náhrad ukazují, že **svalové poškození** je rizikovým faktorem pro rozvoj heterotopické osifikace (*Convente M.R. et al., 2015*). K opravě poškozeného svalu jsou aktivovány *m-progenitory*, které za určitých okolností nesou osteogenní vlastnosti.

Ovlivněním krvácení ze svalu technikou elektrotomie s tepelným oddělením svalové tkáně se současnou koagulací mikroskopických cév svalu, makroskopických cév trochanterické anastomózy a nekrotizací nervových větévek uvnitř svalu v oblasti linie řezu jsme potvrdili předpoklad ovlivnění četnosti heterotopických osifikací se snížením jejích výskytu **ze 43,76 % na 23,18 %, resp. z 9,58 % na 5,79 %** v případě klinicky významných III. a IV. stupně.

Zhodnocení korelace mezi cementovou, necementovanou variantou a rizikem vzniku heterotopických osifikací je ve výsledcích negativní. Někteří autoři udávají **cementovanou variantu** jako rizikovou pro vznik osifikací (*Zhu Y. et al., 2015*). Ve stejné práci *Zhu* v meta-analýze hodnotí 6468 pacientů s 1939 osifikacemi, a definuje **rizikové faktory se statistickou významností takto: *mužské pohlaví* (OR 2,11), *cementovaný implantát* (OR 1,48), *bilaterální výkon* (OR 1,74), *ankylosující spondylitida* (OR 1,90), *ankylosa kyčelního kloubu* (OR 9,85**), naproti tomu „protektivní" je revmatoidní artritida (OR 0,51). Neutrální, a tedy bez vlivu na výskyt osifikací jsou tyto faktory: věk, abusus NSA, zlomenina krčku, předchozí zlomenina kosi stehenní, hypetrofický typ koxartrózy, osteofyty (p nad 0,05). Řada faktorů je endogenních, tedy je nelze ovlivnit (pohlaví, ankylóza, m. Bechtěrew), je ale potřeba při plánovaní perioperačního průběhu na ně myslet a tyto pacienty zařadit **do profylaxe** s cílem redukce rizika výskytu HO (Liu W.Z. et al., 2017).

Ke studii 3

Studie prokazuje zájem ortopedických chirurgů o problematiku heterotopických osifikací a **dostatečné povědomí o této problematice**. Úrazy pohybového aparátu a klinické stavy vyžadující pozornost v rámci prevence osifikací jsou většinou řešeny na pracovištích obdobně. Indikace pro revizní operace na terénu primární elektivní TEP kyčle v případě pozitivity maturovaných osifikací jsou vážené obdobnou vahou (důležité**) napříč pracovišti a jsou ve shodě s literaturou** (*Winkler S. et al., 2015*). Orální profylaxe je kombinována překvapivě více s primárními operacemi (*Kan S.L. et al., 2015*). Velkou roli zde hraje potenciální rozvoj vředové choroby gastroduodena s potenciálními fatálními komplikacemi při konkomitaci antikoagulační pooperační léčby.

Techniky manipulace s měkkými tkáněmi při preparacích v operačním přístupu jsou ambivalentní dle výsledku z dotazníku. I vlastní náplň této práce může pomoci v rozhodování při volbě elektrotomie jako bezpečné volby s potenciálem snížit výskyt osifikací.

Tato studie prokazuje, **že i v roce 2021 neexistují oficiální národní a mezinárodní směrnice** pro detekci nejvíce efektivního přístupu a volbu postupů profylaxe heterotopických osifikací po endoprotézách kyčelního kloubu a po excizích těchto osifikací. Takto můžeme dále snížit výskyt této komplikace a zlepšit bezpečí pacientů v ortopedii kyčle.

8. ZÁVĚR

V teoretické části práce jsou shrnuty literární poznatky ohledně etiologie, patogeneze a možností ovlivnění procesu tvorby, maturace a řešení heterotopických osifikací u pacientů po implantaci totální náhrady kyčelního kloubu.

Prokázali jsme, že jedna z účinných preventivních modalit je perioperační intravenózní podání kyseliny tranexamové, která signifikantně snižuje rozvoj této časté komplikace po implantaci endoprotézy kyčelního kloubu.

V experimentální části jsme prokázali výhody elektromyotomie nad standardní technikou při anterolaterálním přístupu ke kyčelnímu kloubu při implantaci elektivní TEP kyčle. Zůstává nutnost bdělého individuálního přístupu, zhodnocení rizikových faktorů, pečlivé operační techniky a komplexní pooperační péče s časnou odborně vedenou pooperační fyzioterapií.

Metody primární, sekundární a terciární prevence jsou ve statistickém srovnání účinné ke snížení výskytu formací všech klinicky významných stupňů heterotopických osifikací. Jednotlivé modality prevence s individualizací postupu vedou k minimalizaci klinicky významných stupňů.

Z výsledků studií plyne, že zavedení primární prevence a jejích modifikací a sekundární prevence signifikantně snižuje výskyt heterotopických osifikací kyčelního kloubu po implantaci totální náhrady endoprotézou. Obě modality, jak aplikace kyseliny tranexamové, tak technika elektrotomie, se stali **součástí běžného operačního protokolu** při implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu na našem pracovišti.

9. POUŽITÁ LITERATURA

1. Bakoš M, Korček J, Rusev P, Kuťka M, Sládeček A, Tóthová Z. Heterotopic mesenteric ossification.Rozhl Chir. 2015;Jul:94(7):301-5.

2. Biz C, Pavan D, Frizziero A, Baban A, Iacobellis C. Heterotopic ossification following hip arthroplasty: a comparative radiographic study about its development with the use of three different kinds of implants. J Orthop Surg Res. 2015;Nov 14 a 10:176.

3. Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, Kaplan FS, Shore EM. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(2):116-124.

4. DeBaun MR, Ziino C, LaPrade C, Pun S, Avedian RS, Bellino MJ. An anatomic classification for heterotopic ossification about the hip. J Orthop. 2020;28 a 21:228-231.

5. Ditmar R, Steidl L. The importance of magnesium in the treatment of ectopic calcification and ossification.Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 1989;56(3):190-200.

6. Firoozabadi R, O´Mara TJ, Swenson A, Agel J, Beck JD, Routt M. Risk factors for the development of heterotopic ossification after acetabular fracture fixation. Clin Orthop Relat Res. 2014;472(11):3383-8.

7. Guder C, Gravius S, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. Osteoimmunology: A current update of the interplay between bone and the Immune System. Front. Immunol. 2020;11:58.

8. Healy WL, Iorio R, Clair AJ, Pellegrini VD, Della Valle CJ. Complications of total hip arthroplasty: Standardized list, definitions, and stratification developed by the hip society. Clin Orthop Relat Res 2016;474:357-364.

9. Hu D, Tie K, Yang X, Tan Y, Alaidaros M, Chen L. Comparison of ceramic-on-ceramic to metal-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials.J Orthop Surg Res. 2015;Feb:3 a 10:22.

10. Hürlimann M, Schiapareli FF, Rotigliano N, Testa E, Amsler F.Influence of surgical approach on heterotopic ossification after total hip arthroplasty - is minimal invasive better? A case control study. BMC Musculoskelet Disord. 2017;Jan:18(1):27, 21 a.

11. Kan SL, Yang B, Ning GZ, Chen LX, Li YL, Gao SJ, Chen XY, Sun JC, Feng SQ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as prophylaxis for heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2015;94(18):e828.

12. Knezek J, Cyprich J, Limberk B.Heterotopic ossification from the view of an orthopaedist and anesthesiologist.Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 1992;59(5):305-10.

13. Kremers HM, Lewallen EA, van Wijnen AJ, Lewallen DG. Clinical factors, Disease parameters, and Molecular Therapies Affecting Osseointegration of Orthopedic Implants. Curr Mol Biol Rep.2016;2(3):123-132.

14. Lazard ZW, Olmsted-Davis EA, Gugala Z, Salisbury EA, Sonnet C, Davis EL, Beal E, Ubogu EE, Davis AR. Osteoblasts have neural origin in heterotopic ossification. Clin Orthop Relat Res. 2015 Sept;473(9):2790-2806.

15. Legosz P, Otworowski M, Sibilska A, Starszak K, Kotrych D, Kwapisz A, Synder M. Heterotopic ossification: a challenging complication of total hip arthroplasty: risk factors, diagnosis, prophylaxis, and treatment.BioMed Res Int.2019 Apr;3860142.

16. Liu JZ, Frisch NB, Barden RM, Rosenberg AG, Silverton CD, Galante JO. Heterotopic ossification prophylaxis After total hip arthroplasty: randomized trial of 400 vs 700cGy.J Arthroplasty.2017;32(4):1328–1334.

17. Medici D., Olsen BR. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification. J Bone Miner Res. 2012 Aug; 27(8):1619-1622.

18. Medici D, Shore EM, Lounev VY, Kaplan FS, Kalluri R, Olsen BR. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. Nat Med. 2010 Dec;16(12):1400-1406.

19. Necas L, Hrubina M, Melisik M, Cibula Z, Chmurny M, Daniel M, Steno B.Cementless hip arthroplasty and transverse shortening femoral osteotomy with the S-ROM stem for Crowe type IV developmental dysplasia.Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019;29(5):1025-10.

20. Pavlou G, Salhab M, Murugesan L, Jallad S, Petsatodis G, West R, Tsiridis E. Risk factors for heterotopic ossification in primary total hip arthroplasty. Hip Int. 2012;22:50-55.

21. Pennington N, Redmond A, Stewart T, Stone M.The impact of surgeon handedness in total hip replacement.Ann R Coll Surg Engl. 2014;96(6):437-41.

22. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999 Apr;284(5411):143-147.

23. Ranganathan K, Loder S, Agarwal S, Wong V,Forsberg J, Davis TA, Wang S, James AW, Levi B. Heterotopic ossification: Basic-Science Principles and Clinical Correlates. Curent Concepts Review. J Bone Joint Surg Am. 2015;97:1101-11.

24. Salisbury EA, Lazard ZW, Ubogu EE, Davis AR, Olmsted-Davis EA. Transient brown adipocyte-like cells derive from peripheral nerve progenitors in response to bone morphogenetic protein 2. Stem Cells Transl Med. 2012 Dec;1(12):874–85.

23. Suda RK, Billings PC, Egan KP, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Glaser DL, Porter DL, Shore EM, Pignolo RJ. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. Stem Cells. 2009;27:2209-2219.

25. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM.Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement.J Bone Joint Surg Br, 2011;93(1):39-46.

26. Štědrý V, Zvěrina E, Chomiak J.Bilateral ankylosing paraarticular ossifications of the hip joint with involvement of the sciatic nerve.Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2004;71(5):303-7.

27.Winkler S, Wagner F, Weber M, Matussek J et al. Current therapeutic strategies of heterotopic ossification - a survey amongst orthopaedic and trauma departements in Germany BMC Musculoskelet Disord. 2015 Oct;16:313.

28. Wosczyna MN, Biswas AA, Cogswell CA, Goldhamer DJ. Multipotent progenitors resident in the skeletal muscle interstitium exhibit robust BMP-dependent osteogenic activity and mediate heterotopic ossification. J Bone Miner Res. 2012 May;27(5):1004-17.

29. Wu XD, Tian M, He Y, Chen Y, Tao YZ, Shao L, Luo C, Xiao PC, Zhu ZL, Liu JC, Huang W, Qiu GX.Efficacy of a three-day prolonged-course of multiple-dose versus a single-dose of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty.Ann Transl Med. 2020 Mar;8(6):307.

30. Yapa S, Lockwood C, Kuster M.Effectiveness of administering tranexamic acid to high-risk hip and knee arthroplasty patients: a systematic review protocol.JBI Database System Rev Implement Rep.2020 Aug;18(8):1801-1807.

31. Zeng LT, Zhu FB, Wang JY, Hou Q, Yue ZS, Yan SG, Yan SG, Quan RF, Zhang YL. Local influence of high molecular polyethylene particles on heterotopic ossification. Exp Ther Med. 2017 Jun;13(6):2934-2938.

32. Zhu Y, Zhang F, Chen W,Zhang Q, Liu S, Zhang Y. Incidence and risk factors for heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta- analysis. Arch Orthop Trauma Surg.2015 Sept;135(9):1307-1314.

Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:

1. publikace *in extenso,* které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

1. Debre J, Stepan Z, Dupal J. *Kyselina tranexamová snižuje výskyt heterotopických osifikací po primární elektivní TEP kyčelního kloubu.* Acta Chir Orthop et Traum Czechoslov 2021;88:13-17. (impact factor 2020: 0,403)

2. Debre J, Stepan Z, Dupal J, Vanicek J, Potesil J. *Primary Prevention of Heterotopic Ossifications after Total Hip Replacement: Electromyotomy Technique.* Journal of Surgery 2021;doi 10.11648, manuscript accepted 11.8.2021, *in press* (impact factor 2020: 3,352)

b) bez IF

3. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (uvést hodnotu IF)

1. Podebradska R, Calta J, Debre J, Vidclakova L. *Karpální nestabilita.* Rehabil fyz lek 24;2017(2):69-75. (impact factor 2020: 0,31)

b) bez IF