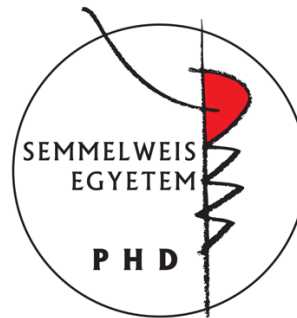


A periprotetikus ízületi infekciók diagnosztikája és kezelése

Doktori tézisek

Dr. Zahár Ákos

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Konzulensek: Dr. Szendrői Miklós egyetemi tanár, az MTA doktora
Dr. Skaliczki Gábor egyetemi adjunktus, PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Szerb Imre egyetemi docens, PhD
Dr. DeJonge Tamás osztályvezető főorvos, PhD

Szigorlati bizottság:

Dr. Hangody László egyetemi tanár, az MTA doktora (elnök)
Dr. Joób-Fancsaly Árpád egyetemi docens, PhD
Dr. Szabó István osztályvezető főorvos, PhD

Budapest
2016

1. Bevezetés

A modern ortopédia egyik legfontosabb eredménye az arthrotikus ízületek pótlása endoprotézissel. A kezdetektől fogva az egyik legnagyobb kihívást a beültetett idegen anyag körüli bakteriális elfertőződés jelentette. Az ízületi endoprotézisek elfertőződését, bakteriális vagy más kórokozók, pl. gombák által okozott infekcióját nevezzük periprotetikus infekciónak (PPI). A különböző ízületi protézisek (csípő, térd, váll, könyök) PPI-ja eltérő arányban fordul elő. Az incidencia vonatkozásában a primer műtétek alacsonyabb számban érintettek (0.3-3.9%), az ún. revíziós műtéteknél az előfordulás akár tízszeres is lehet. Ezért a PPI jelentősége a mai modern ortopédiában jelentősnek mondható.

Az utóbbi években az ortopédia figyelve fokozottabban a PPI témaköre felé fordult; számos munkacsoport foglalkozik a diagnosztika kérdésével, a kezelés lehetőségeivel, a megelőzés szempontjaival. Összefoglaló közlemények, áttekintő cikkek sora született a témakörben az utóbbi öt évben. 2013-ban Philadelphiában megrendezésre került az első világméretű konszenzus konferencia a PPI témájában (International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection, ICM-PJI), ahol 52 ország 400 küldötte 15 munkacsoportban vitatta meg a téma aktuális kérdéseit, és 15 közleményben, valamint egy könyvben összegezték a konszenzus konferencia eredményeit. Az egyik munkacsoport a gombák okozta PPI-k kérdéskörével foglalkozott, melyben e tézisek szerzője is részt vett.

A periprotetikus infekció diagnosztikája

Az utóbbi évek törekvéseinek köszönhetően ma már egyértelmű ajánlások születtek a különféle szakmai társaságok szakbizottságai részéről, és a PPI diagnózisa több ismerv egyidejű meglétéhez köthető. Az amerikai AAOS, az IDSA és az MSIS társaságok diagnosztikai algoritmusai terjedtek el leginkább az egész világon. Ez utóbbit módosította a már említett philadelphiai konszenzus

konferencia, melynek ajánlása ma mértékadónak (ún. gold standard) tekintendő. A diagnosztika fejlődése azonban újabb lehetőségeket teremt a biztos diagnózis kimondása terén, ezért az ajánlások időről-időre felülvizsgálandók.

Modern szinoviális diagnosztika

A klasszikus vizsgálómódszerek ma már mindenhol elérhetőek, a PPI diagnosztikája széles körben elterjedt. Az utóbbi években azonban megindult a kutatás újabb diagnosztikai lehetőségek felé, mert a konvencionális diagnosztikus módszerek több kihívással is küzdenek. Egyik módszer sem rendelkezik 100%-os szenzitivitással (Se) és specifitással (Sp), azaz nem lehet egyik módszerrel sem kétséget kizáróan kimondani a PPI diagnózisát.

Alfa Defenzin

A PPI diagnosztikájában az utóbbi években egyre nőtt az igény egy gyors és megbízható teszt kifejlesztése iránt, ezért a philadelphiai munkacsoport különböző biomarkerek felé terelte a kutatás irányát. Ezek közül az alfa defenzin (α D) volt a legígéretesebb, aminek a legnagyobb volt a Se-a és Sp-a, ezért ezt a fehérjét javasolták további vizsgálatoknak alávetni a PPI diagnosztikájában. Az α D a defenzinek családjába tartozó emlősöknél megtalálható baktericid és fungicid hatású peptid, amit részben a neutrofil leukociták termelnek patogén mikroorganizmusok jelenlétében.

A periprotetikus infekció kezelése

A PPI felismerése a jól definiált diagnosztikai algoritmus alapján nem egyszerű, de mégis néhány lépésben realizálható. Fontos, hogy a diagnózist minél előbb felállítsuk, lehetőség szerint a kórokozó kimutatásával. Ezt követően az infekció Tsukayama-féle klasszifikációja szerint kell az időbeli lefolyást értékelni, mert lényegében ez határozza meg a terápiás teendőket. Végül a megfelelő kezelési módot kell alkalmazni, ami az esetek döntő többségében sebészi.

Egy lépésben végzett szeptikus revízió

A késői mély infekciók kezelésének egyik kevésbé elterjedt módjáról van szó. Lényege, hogy az inficiált ízületi protézis egy műtéten belül kerül eltávolításra, a gyulladt szövetek, az ún. infekt membrán kimetszésével együtt, majd megfelelő speciális intézkedéseket követően egy új protézis kerül beültetésre, általában lokális antibiotikumok alkalmazása mellett. A világon többnyire inkább a két lépéses revízió tekinthető az ún. gold standardnak.

Az egy lépéses revízió bizonyos feltételekhez kötött:

- műtét előtt azonosított kórokozó,
- ismert antibiogram,
- intakt lágyrészek, primeren zárható bőr,
- radikális débridement,
- megfelelő csontállomány a protézis rögzítésére,
- lokális antibiotikus kezelés baktericid koncentrációban,
- posztoperatív iv. antibiotikus kezelés lehetősége.

2. Célkitűzések

Alfa defenzin megbízhatóságának vizsgálata

Hipotézisünk az alfa defenzin irodalmi adatokra épülő kitűnő diagnosztikus alkalmazhatóságán alapult, miszerint

- a teszt szenzitivitás (Se) és specifitás (Sp) értékei alapján alkalmas a PPI kimutatására.

Az ún. gold standardnak tartott MSIS kritériumokkal akartuk összevetni a teszt megbízhatóságát. Ezért prospektív klinikai vizsgálatot végeztünk bevont betegekből nyert szinoviális folyadékokkal a következő kérdések megválaszolására:

- Mi az alfa defenzin teszt klinikai alkalmazása esetében a szenzitivitás, specifitás, pozitív és negatív prediktív érték?
- Milyen klinikai kórképek vagy más tényezők vezethetnek álnegatív vagy álpozitív vizsgálati eredményhez alfa defenzin teszt esetében?

Térdízületi protézisek egy lépésben végzett szeptikus revíziójának eredményei

Hipotézisünk a korábbi klinikai tapasztalatokra és irodalmi adatokra épült, miszerint

- a PPI kezelésének megfelelő módja az egy lépéses szeptikus revízió,
- amivel hasonló jó eredményeket lehet elérni, mint a gold standardnak tekintett két lépéses szeptikus revízióval.

Ezért retrospektív klinikai és radiológiai vizsgálatot végeztünk minimum 9 éves utánkövetési idővel, olyan betegek bevonásával, akiknél korábban térdízület PPI-ja miatt egy lépéses szeptikus térd revíziót végeztünk egyazon protézis típussal, a következő kérdések megválaszolása céljából:

- Milyen arányban sikerült az infekciót meggyógyítani, milyen volt a recidíva arány?
- Milyen volt a protézis túlélés aszeptikus revíziót és szeptikus komplikáció miatt végzett ismételt reoperációt vagy revíziót tekintve végpontnak?
- Milyen volt a műtétek klinikai eredményessége az Hospital for Special Surgery (HSS) score rendszerrel mérve?
- Milyen arányban fordult elő radiológiai lazulás a beültetett revíziós protéziseknél?

3. Módszerek

3.1. Alfa defenzin megbízhatóságának vizsgálata

Etikai engedélyezés után betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiket prospektív módon követtünk. Valamennyi beteg a Helios ENDO-Klinikén (Hamburg, Németország) került 2015 áprilisa és októbere között műtetre, melynek az indikációja legalább 90 napja fennálló térd vagy csípő ízületi fájdalom volt. A vizsgálatba már meglévő, fájdalmat okozó térd vagy csípő protézissel rendelkező betegeket vontunk be, akiket revíziós arthroplasztika indikációjával vettünk fel klinikánkra.

Kigyűjtöttük a betegek anamnesztikus és klinikai adatait, labor leleteit (CRP, WBC), valamint revíziók esetében a műtét előtt elvégzett ízületi punkció eredményeit. Metallózis, szisztémás gyulladásos megbetegedés és antibiotikus kezelés nem jelentettek kizárási tényezőket. Kizárási tényező volt azonban, amennyiben intraoperatív punkcióval nem sikerült használható mennyiségű (>2 ml) ízületi folyadékot nyerni egy betegről. Valamennyi betegnél standardizált műteti körülmények között ízületi punkciót végeztünk. Ezen punkciókkal nyert ízületi folyadékból végeztük el az α D laboratóriumi meghatározását. Végül a beválasztási és kizárási kritériumok mérlegelése után 156 betegről (90 nő, 66 férfi) nyert adatok prospektív vizsgálatát, és 156 fájdalmas ízületi protézis (65 térd, 91 csípő) punkciójából nyert ízületi folyadék analízisét tudtuk elvégezni.

Minden beteg az ENDO Klinik standardizált diagnosztikus protokollja szerint került feldolgozásra vérvétellel és ízületi punkcióval. A szérumból minden esetben meghatározásra került a CRP, a szinoviális folyadékból pedig mikrobiológiai tenyésztés, sejtszám (CC és PMN%) meghatározás, valamint leukocita észteráz (LE) teszt történtek. A punkcióra két alkalommal került sor: műtét előtt az ambuláns vizsgálat alkalmával, valamint a műtét során a később

részletezett módon. Két héttel az ambuláns punkció előtt a betegek mindennemű esetlegesen meglévő antibiotikus kezelését megszakítottuk (ún. antibiotic holiday). A tenyésztésekre minden esetben 14 napos inkubációs idővel az Universitätsklinik Schleswig-Holstein (UKSH) Mikrobiológiai Intézetében (Kiel, Németország) került sor. A preoperatív punkció és vérvétel eredménye alapján két csoportra osztottuk a betegeket: aszeptikus betegek (n=123) és szeptikus betegek (n=33) csoportja. A szeptikus betegek közül hétnél (21%) sipoly volt megfigyelhető.

Az aszeptikus csoportban protézis lazulás miatt végeztünk teljes vagy részleges komponens cserét. A szeptikus csoportban ismert kórokozó esetén egy üléses szeptikus revíziót végeztünk (n=30) a klinika standard műtéti algoritmusára alapján, ismeretlen kórokozó esetén két lépéses revízió történt (n=3) antibiotikus távtartó (spacer) behelyezésével.

Az intraoperatív punkciót standardizáltan hajtottuk végre, több sebész bevonásával. Minden esetben ötszöri alkoholos bőr fertőtlenítést és steril izolálást követően végeztük el az érintett ízület felett a bőr incízióját, majd a kontamináció elkerülése céljából egy friss szikével a subcutist preparáltuk. Csípő esetén minden betegnél posterior feltárást alkalmaztunk, térdnél medialis midvastus feltárást. Az izomzat preparációja után az ízületi tokot ábrázoltuk, és mielőtt megtörtént volna a tok bemetszése, végeztük el az ízület punkcióját. Ehhez standard 20 ml steril egyszer használatos fecskendőt és 18-gauge steril punkciós kanült (tűt) használtunk. Az egyszerűbb kezelhetőség és standardizálás érdekében vér keveredését a punktátumhoz lehetőség szerint elkerültük. A punkcióval minden esetben legalább 2 ml folyadékot tudtunk nyerni. Az így nyert mintákat független laborba küldtük (Labor Dr. Fenner und Kollegen, Hamburg, Németország) 8 órán belül α D laboratóriumi kvantitatív meghatározása céljából. A teszt kiteket a CD Diagnostics (Claymont, DE, USA) cég bocsátotta rendelkezésre.

A laboratóriumi α D meghatározásához minimálisan 1 ml ízületi folyadékra volt szükség, aminek natív állapotban legkésőbb 8 órán belül kellett megérkezni a laborba. Az α D meghatározás módszere ELISA módszerével történt a fenti laboratóriumban. A vizsgálati eredmény egy numerikus adat, ami az α D kvantitatív értékével korrelál. 0.9 alatti értékek aszeptikus ízületet jelentenek, 0.9-0.99 között nem értékelhető a lelet egyértelműen, 1.0 értéktől nagy valószínűséggel (>90%) PPI zajlik az érintett ízületben.

Mindkét betegcsoportban az elvégzett revíziós műtét során legalább 3 szövetmintát nyertünk az ízületből illetve az implantátum és csont közötti térből, melyeket mikrobiológiai tenyésztésre küldtünk a már említett UKSH laborba. Szövettani vizsgálatra is történt mintavétel, itt standardizált módon 2 mintát vettünk, amiket egy másik független laborba (MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier, Németország) küldtünk további feldolgozás céljából. A metallózis diagnózisa makroszkópos intraoperatív lelet (szövetek szürkés-feketés elszíneződése) és szövettani vizsgálat alapján került megállapításra 13 esetben (11 aszeptikus, 2 szeptikus betegnél). A műtét után 14 nappal újra értékeltük ezen vizsgálatok eredményeit, és ellenőriztük, hogy a betegek preoperatív besorolása egyik vagy másik csoportba helyesen történt-e. A PPI diagnózisa a mikrobiológiai és szövettani vizsgálatok alapján 29 esetben került megerősítésre, 4 eset a 33-ból aszeptikusnak bizonyult. Az utólagos értékelésnél ezt a 4 beteget az aszeptikus betegek csoportjával összevontuk. A 29 betegnél igazolt PPI 27 esetben MSIS szerinti major, 2 esetben minor kritériumok alapján történt. Sem a mikrobiológiai labor, sem a szövettani labor nem ismerhette az α D teszt eredményeit. Valamennyi pre- és posztoperatív szakban nyert adat bekerült egy adatbázisba, amit később statisztikailag analizáltunk.

Az α D teszt eredménye szemikvantitatív módon került meghatározásra ún. signal-to-cutoff módszerrel, ahol 1.0 érték volt a PPI diagnózisának határértéke. A teszt megbízhatóságának kiértékelése céljából kiszámításra került a szenzitivitás (Se), a specificitás (Sp), a negatív (PV-) és pozitív prediktív (PV+) érték.

3.2. Térdízületi protézisek egy lépésben végzett szeptikus revíziójának eredményei

Etikai engedélyezés után retrospektív analízist végeztünk azon betegek dokumentációjából, akik az ENDO Klinikén (Hamburg, Németország) 2002. január 1. és december 31. között totál térdízületi endoprotézis PPI-ja miatt egy lépéses szeptikus revízió estek át.

A vizsgálatba 81 beteget vontunk be. Az egy lépéses szeptikus revízió indikációja minden esetben PPI volt ismert kórokozóval. A PPI diagnózisát emelkedett szérum CRP szint és műtét előtti ízületi punkcióból végzett bakteriológiai vizsgálat alapján mondtuk ki, ez utóbbi minden esetben 14 napos inkubációs idővel történt. Valamennyi vizsgálatba bevont betegnél a műtét kezelés előtt ismert volt a kórokozó, amit a műtét tenyésztések is megerősítettek. Szelektálatlan beteganyagunknál nem jelentettek kizárási tényezőt a következő tényezők: általános állapot, American Association of Anesthesiologists (ASA) szerinti rizikócsoporthoz tartozás, body mass index (BMI), légúti állapot, beleértve sipoly meglétét is, vagy más olyan állapot, ami kedvezőtlenül befolyásolhatja a kezelés eredményességét.

A vizsgálatban bennmaradt 70 betegből 11 beteget (16%) nem tudtunk semmilyen módon elérni, felmérésük nem volt lehetséges („lost to follow up”), ezen betegről sem klinikai, sem radiológiai adat nem állt rendelkezésre. Így 59 beteg alkotta a végső vizsgálati csoportot, valamennyien rendelkeztek felhasználható műtét utáni klinikai és radiológiai utánkövetésre alkalmas adattal.

Az utánkövetés ideje alatt 13 beteg elhalálozott. 46 betegnél tudtuk végül elvégezni az aktuális klinikai és radiológiai utánkövetést 2012/2013-ban. Az átlagos utánkövetési idő 10 év volt (utolsó vizsgálat 2013-ban; tartomány 9-11 év). A 31 nő és 39 férfi beteg átlagos életkora a műtét idején 70 év volt (tartomány 60-81 év).

A betegek két csoportba kerültek beosztásra a terápia eredményessége alapján: a. eredményes kezelés (infekció kontrollálva), b. eredménytelen kezelés (recidív infekció). Az eredményes kezelés kritériumai a következők voltak: az infekció klinikai tüneteinek hiánya, nem történt további műtéti beavatkozás PPI diagnózisával, nem volt további pozitív mikrobiológiai tenyésztés az érintett ízületből esetleges kontroll punkció kapcsán.

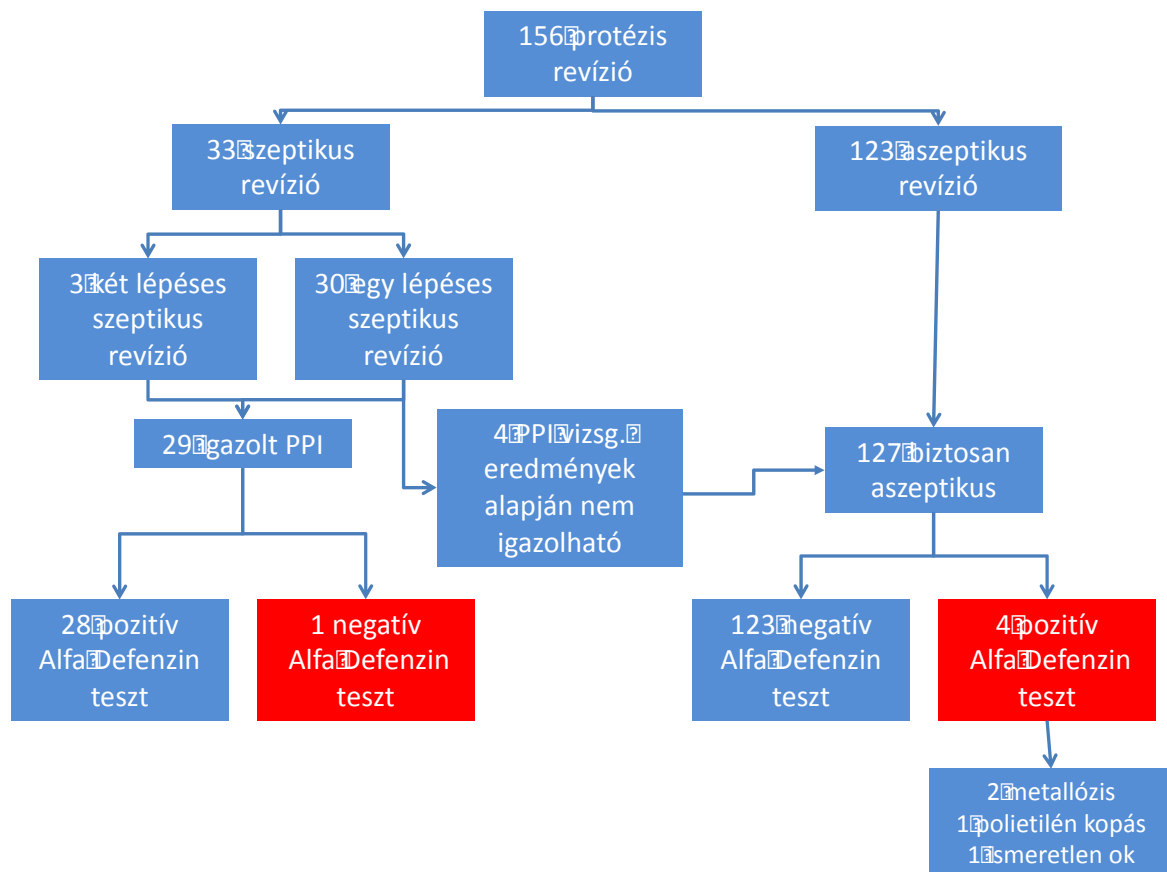
A klinikai eredmények vizsgálata céljából az Hospital for Special Surgery (HSS) score-t használtuk, ami rendelkezésre állt mind a műtét előtti értékekkel, mind az utánkövetéskor. Az aktuálisan készített a-p és oldalirányú röntgen felvételeket a közvetlen műtét után készített filmekkel hasonlítottuk össze, protézis lazulás, mechanikus probléma, oszteolízis jelei után kutatva. Minden klinikai adat rendelkezésünkre állt valamennyi vizsgálatba bevont betegnél, mind a preoperatív, mind a közvetlen posztoperatív szakban, illetve az utánkövetés időpontjában.

A pre- és posztoperatív eredmények összehasonlítása Student-féle páros t-próba alkalmazásával történt 95%-os konfidenciaintervallummal (CI). Statisztikailag szignifikánsnak tartottunk egy értéket, amennyiben $p < 0.05$. Mivel az utánkövetés ideje alatt több mint 15% volt a vizsgált betegek elhalálozása, kompetitív kockázatok túlélési analízisét végeztük el. A frakcionált túlélés statisztikai bizonytalanságát tekintettük standard hibának vagy 95% CI-nak. A standard hibát Greenwood módszerével számítottuk ki a GraphPad[®] for Windows[®] (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) szoftver segítségével.

4. Eredmények

4.1. Alfa defenzin megbízhatóságának vizsgálata

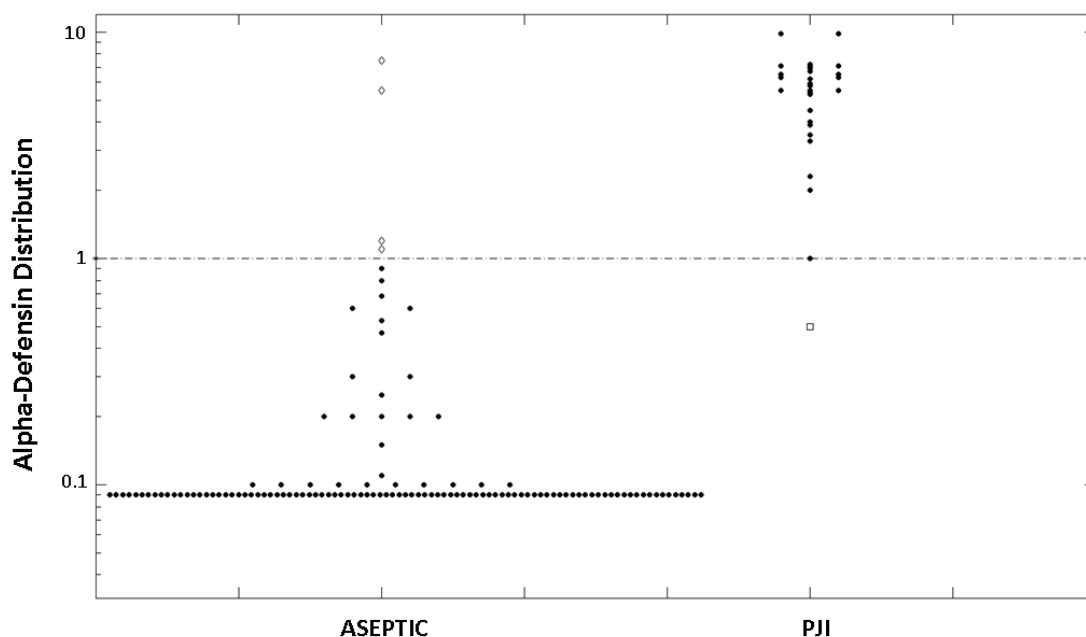
Az α D immunoassay 32 ízületben volt pozitív és 124 punktátumban negatív (**1. ábra**). Ezeket az eredményeket az MSIS ill. ICG-PJI által ajánlott diagnosztikus kritériumokkal összehasonlítva, négy esetben találtunk álpozitív eredményt és egy esetben álnegatívot (**2. ábra**). A statisztikai analízis után az α D immunoassay vizsgálat Se-a 97% volt (95% CI, 92%-99%), a Sp szintén 97% (95% CI, 92%-99%), a PI+ 88% (95% CI 81%-92%), a PI- pedig 99% (95% CI, 96%-99%) volt.



1. ábra: Az alfa defenzin megbízhatóságát vizsgáló prospektív utánkövetésbe bevont betegeit és a főbb eredményeit összefoglaló folyamatábra. Piros színnel jelöltük az álnegatív és álpozitív eseteket [Silvia Bassini (Bologna, Olaszország) statisztikus adatai alapján]

A négy álpozitív esetenél két betegnél volt megfigyelhető az érintett ízületben metallózis, egy betegnél lépett fel masszív osteolysis polietilén kopás miatt, egy

betegnél nem sikerült egyéb faktort találni, ami pozitív α D eredményt okozhatna. A két metallózisos esetenél a CRP érték negatív volt, a polietilén kopásos betegnél értéke 15 mg/l volt. A CC és LE eredmények nem voltak elérhetőek ennél a három betegnél, de a tenyésztési és a szövettani eredmények kizárták a PPI-t. Az álnegatív esetben a betegnek az érintett ízülettel kommunikáló sipolya volt (major kritérium PPI-ben); az intraoperatív mintából kórokozó nem tenyésztett ki, a CRP 15 mg/l, a PMN% 80% volt, a szövettan PPI-t igazolt.

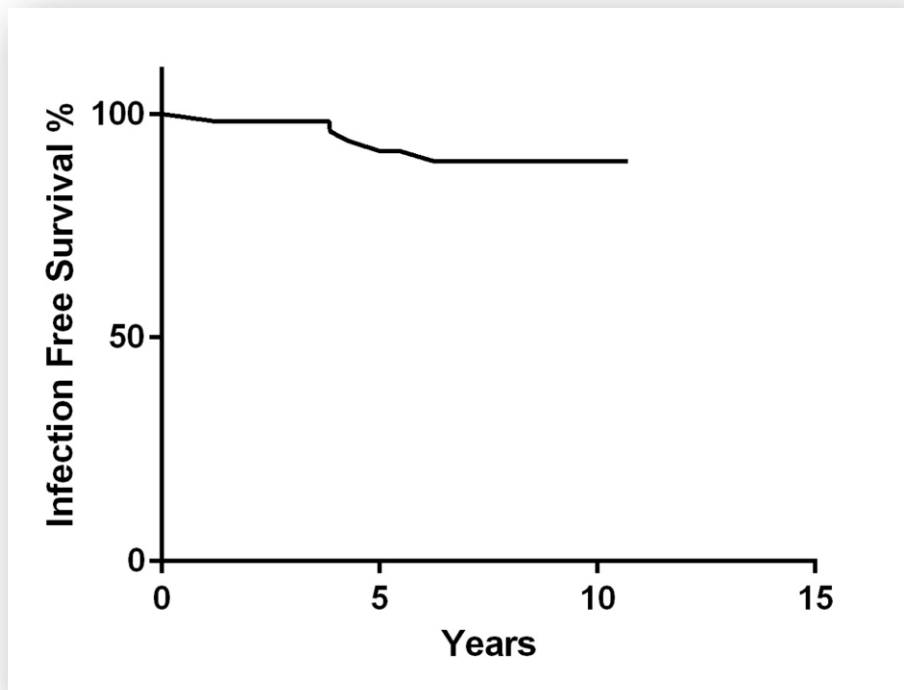


2. ábra: Szinoviális folyadékból kimutatott alfa defenzin értékek logaritmusos koordináta rendszerben ábrázolva aszeptikus revíziók (aseptic) és periprotetikus infekció miatt végzett szeptikus revíziók (PJI) eseteiben. A szaggatott vonal az 1.0 határértéket jelöli [signal-to-cutoff arány (S/CO)]. A fehér pontok az álnegatív (PJI) és álpozitív (aseptic) eseteket jelölik.

4.2. Térdízületi protézisek egy lépésben végzett szeptikus revíziójának eredményei

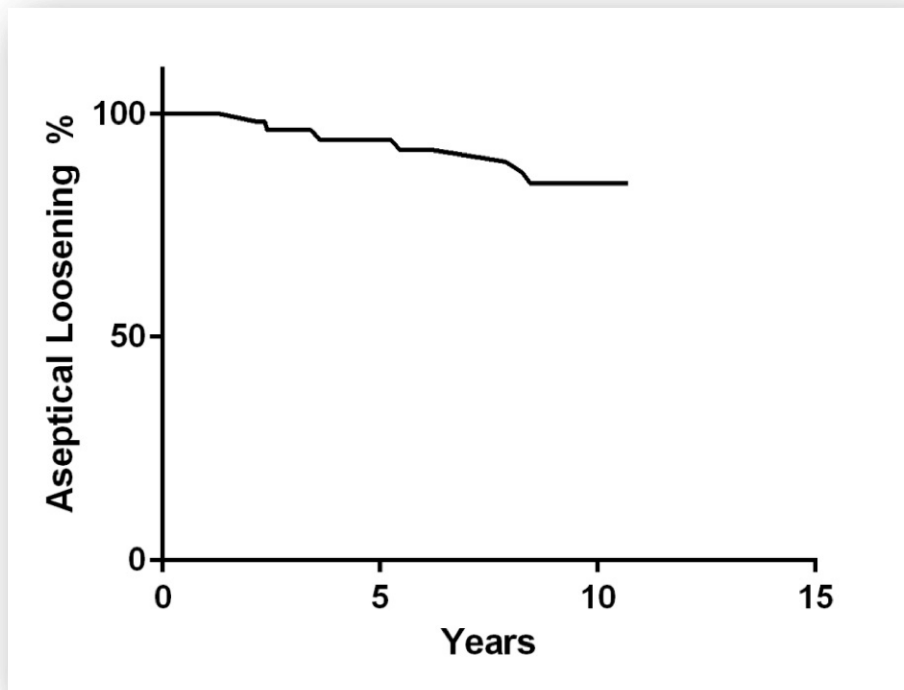
Az utánkövetés során megállapíthattuk, hogy öt betegnél lépett fel az egy lépéses szeptikus térd revízió után reinfekció. Közülük két beteg meghalt szisztémás sepszis miatt; esetükben a halált okozó kórokozó nem ismert. Egy betegnél az újabb revízió során ugyanazt a kórokozót (*S. epidermidis*) lehetett kimutatni, mint az első szeptikus revíziónál. A másik két betegnél gomba okozta PPI alakult ki, mindkét esetben *Candida parapsilosis* volt a recidív infekció kórokozója. A három túlélő beteg reinfekciója esetében az újabb szeptikus

revíziót is egy lépésben végeztük el, közülük az egyik betegnek újabb recidívája alakult ki, amit egy harmadik egy lépéses revízió követett. Az utánkövetés időpontjában mindhárom recidív eset klinikailag infekció mentesnek bizonyult. A kompetitív rizikó faktorok statisztikai analízise során a protézis túlélése 93% volt (medián 4.1, 95% CI, 89%-96%) 10 éves utánkövetés mellett, infekciómentes állapotot tekintve a vizsgálat végpontjának ($p < 0.007$) (**3. ábra**).



3. ábra: Térdízületi periprotetikus infekciók túlélési görbéje szeptikus revíziót tekintve végpontnak. 93% a recidiva nélküli esetek aránya 10 éves utánkövetés (years) mellett. Módszer: competing risk survival analysis (medián 4.1 és 95% CI intervallum 89-96%, $p < 0.007$)

Az utánkövetés alkalmával 7 ízületet találtunk klinikailag és radiológiailag lazultnak, azaz aszeptikus revízió indikációja állt fenn. 3 betegnél csak a tibialis komponens volt laza, 4 betegnél mindkét protézis komponens. A statisztikai elemzés során a protézisek túlélése 91% volt (medián 5.2, 95% CI, 86%-95%) 10 éves utánkövetés mellett, aszeptikus protézis lazulást tekintve a vizsgálat végpontjának ($p < 0.002$) (**4. ábra**). A 10 éves protézis túlélés akármilyen újabb műtétet tekintve (komplett szeptikus revízió vagy aszeptikus komponens cserét is beleértve) 75% (95% CI, 60%-87%) volt.



4. ábra: Térdízületi periprotetikus infekciók túlélési görbéje aszeptikus revíziót tekintve végpontnak protézis lazulás miatt. 91% a klinikailag és radiológiailag nem lazult protézisek aránya 10 éves utánkövetés (years) mellett. Módszer: competing risk survival analysis (medián 5.2 és 95% CI intervallum 86-95%, $p < 0.002$)

Az HSS score pontértéke szignifikánsan emelkedett a preoperatíván mért átlagos 35.0 pontról (± 24.2 SD; tartomány 13-99) az utánkövetéskor észlelt 69.6 pontra (± 22.5 SD; tartomány 22-100). Az elvégzett műtét után kitűnő eredményt (HSS score 85-100 pont) észleltünk a betegek 30%-ánál, jó eredmény (70-84 pont) 33%-ban volt, mérsékelt (60-69 pont) 11% és rossz (<60 pont) 26%-nál. A vizsgált térd flexiós tartománya szignifikánsan nőtt a preoperatív átlagos 50° -ról (± 25.6 SD; tartomány $8-144^\circ$) utánkövetéskori 76° -ra (± 33.0 SD; tartomány $16-150^\circ$). Az HSS score-ban csak a fájdalmat tekintve (maximális érték 30 pont) a műtét előtti átlagos érték 5.7 (± 9.9 SD; tartomány 0-30) volt, ami az utánkövetéskor szignifikánsan emelkedett 18.5 (± 11.3 SD; tartomány 0-30) értékre.

5. Következtetések

1. Vizsgálataink során az alfa defenzin teszt a klinikai gyakorlatban nagyon jónak mondható **97%-os megbízhatóságot** mutatott PPI kimutatásában.
2. Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a **PPI diagnosztikus kritériumai közé érdemes beemelni** az α D vizsgálatot, mivel a többi vizsgálómódszerhez képest mind a Se, mind a Sp tekintetében megbízhatóbb.
3. **Metallózis esetén kritikusan** kell értékelni az α D-t, mert álpozitív eredményeket okozhat.
4. Eredményeink a betegszámot tekintve (n=156) **egyedülállónak** mondhatók az α D-nel kapcsolatos irodalomban. Ez az első olyan publikáció, ami a tesztet **kifejlesztő munkacsoporttól független**.
5. Az egy lépéses szeptikus térdízületi revízió eredményei **93%-os infekció kontrollt** mutatnak a vizsgált beteganyagban, a klinikai eredmények 10 év elteltével is jók.
6. A radikális műtéti megoldás mellett az alkalmazott rotációs-zsanéros térdprotézis az oldalszalagok és a térdízület hátsó tokjának kimetszése ellenére is **jó klinikai és radiológiai eredményeket** mutat.
7. Az eredményeink összehasonlíthatók a két lépéses szeptikus revízió hosszú távú eredményeivel, ezzel sikerült bizonyítani, hogy **szelektálatlan beteg anyagunkban a recidíva ráta nem magasabb**.
8. Eredményeink az egy lépéses szeptikus térd revízió irodalmában **egyedül állónak** mondhatók mind a betegszámot (n=70), mind az utánkövetési időt (10 év), mind az infekció kontrollt (93%) tekintve.
9. **Elsőként tudtuk közölni** a rotációs-zsanéros térdprotézis 10 éves eredményeit egy lépéses szeptikus revízió után az aszeptikus protézis lazulást tekintve, ami alapján a protézis túlélés 91% volt.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Bonanzinga T, **Zahar A**, Dütsch M, Lausmann C, Kendoff D, Gehrke T. (2017) How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study. Clin Orthop Relat Res, 475(2):418-415. **IF=3.127**
2. **Zahar A**, Kendoff DO, Klatte TO, Gehrke T. (2016) Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. Clin Orthop Relat Res, 474(1):81-87. **IF=3.127**
3. **Zahar A**, Hannah P. (2016) Antibiotikazumischung zum Knochenzement beim septischen Prothesenwechsel [Addition of antibiotics to bone cement for septic prosthesis exchange], Oper Orthop Traumatol, 28(2):138-144. **IF=1.033**
4. **Zahar A**, Gehrke TA. (2016) One-stage revision for infected total hip arthroplasty. Orthop Clin North Am, 47(1):11-18.
5. **Zahar A**, Webb J, Gehrke T, Kendoff D. (2015) One-stage exchange for prosthetic joint infection of the hip. Hip Int, 25(4):301-307.
6. Gebauer M, Frommelt L, Achan P, Board TN, Conway J, Griffin W, Heidari N, Kerr G, McLaren A, Nelson SB, Nijhof M, **Zahar A**. (2014) Management of Fungal or Atypical Periprosthetic Joint Infections. J Orthop Res, 32 Suppl 1:147-151.
7. Gehrke T, **Zahar A**, Kendoff D. (2013) One-stage exchange: it all began here, Bone Joint J, 95-B(11 Suppl A):77-83. **IF=3.520**
8. Szasz M, Hajdu M, Pesti N, Domahidy M, Kristof K, **Zahar A**, Nagy K, Szabo D. (2013) In vitro efficiency of vancomycin containing experimental drug delivery systems. Acta Microbiol Immunol Hung, 60(4):461-468. **IF=0.650**
9. Skaliczki G, **Zahar A**, Gáti N, Prinz Gy, Szendrői M. (2011) Két lépésben történő szeptikus térdrevisziók eredményei a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinika beteganyagában. Magyar Traum Ortop, 54(4):253-263.

10. Lakatos J, **Zahár Á.** (2004) Két lépésben végzett revízió eredményei a szeptikus csípőízületi endoprotézisek megoldásában. Magyar Traum Ortop, 47(1): 18-24.
11. **Zahár Á,** Kiss J, Vajda A (2003) Totál felszínpótló térdprotézis szeptikus komplikációjának megoldása antibiotikus távtartó ismételt beültetésével és célzott antibakteriális kezeléssel. Esetismertetés. Magyar Traum Ortop, 46 (1): 60-65.

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények

12. **Zahar A,** Cross MB, Lakatos T, Lakatos J, Major B, Kendoff D, Szendrői M. (2015) Conversion arthroplasty of the hip: mid-term results are good. Hip Int, 25(6): 520-524. **IF=0.763**
13. C Isik, N Apaydin, HI Acar, **A Zahar,** M Bozkurt. (2014) The gluteal sling: an anatomical study. Surg Radiol Anat, 36(6):595-599.
14. **Zahar A,** Papik K, Lakatos J, Cross MB. (2014) Total hip arthroplasty with acetabular reconstruction using a bulk autograft for patients with developmental dysplasia of the hip results in high loosening rates at mid-term follow-up. Int Orthop, 38:947-951. **IF=2.019**
15. Guerra-Farfán E, Carrera L, Muneton D, Aguilar M, **Zahar A,** Giannouidis P. (2013) Vancouver type B2 fractures: best choice of treatment. Eur Orthop Traumatol, 4:81-88.
16. Haasper C, Kendoff DO, Gebauer M, **Zahar A,** Kreibich T, Suero EM, Gehrke T. (2013) Traumatic stem fractures in short stem THA. A rare case series, HSS Journal, 9(1):86-89.
17. Citak M, Klatte O, **Zahar A,** Day K, Kendoff D, Gehrke T, Gebauer M. (2013) Intrapelvic dislocation of a femoral trial head during primary total hip arthroplasty requiring laparotomy for retrieval. The Open Orthopaedics Journal, 7: 124-126.
18. **Zahar A,** Rastogi A, Kendoff D. (2013) Dislocation after total hip arthroplasty. Curr Rev Musculoskelet Med, 6(4):350-356.
19. Laki M, Ludányi K, Hajdú M, **Zahár Á,** Szendrői M, Klebovich I, Antal I. (2011) Determination of Gentamicin released from an orthopedic carrier system by a novel HPLC method. Journal of Chromatographic Science,

49(3):177-181. **IF=0.863**

20. **Zahár Á**, Kocsis Gy, Lengyel B, Puskás G, Laki M, Hajdú M, Antal I. (2009) Hosszú hatóanyag leadású antibiotikus csontgraftok alkalmazása állatkísérletes osteomyelitis modellben. Magyar Traum Ortop, 52(2): 171-178.
21. Skaliczki G, **Zahár Á**, Bejek Z, Lakatos J, Szendrői M. (2009) Tumor endoprotézis használata revíziós térdprotetikában, nagy csonthiány vagy szalagelgtelenség esetén. Magyar Traum Ortop, 52(3):239-244.
22. Holnapy G, **Zahár Á**, Tóth A, Lakatos J. (2007) Ötven éves kor alatt beültetett csípőprotézisek legalább 10 éves utánkötése. Magyar Traum Ortop, 50(1): 15-23.
23. Skaliczki G, **Zahár Á**, Hüttl K, Lakatos J. (2007) Csípőízületi revíziós implantátum kilazulásának ritka vascularis szövődménye. Esetismertetés. Magyar Traum Ortop, 50(3): 264-268.
24. Laki M, Hajdú M, **Zahár Á**, Sáska Zs, Klebovich I, Szendrői M, Antal I. (2007) Designing antibiotic-containing carrier systems used in bone surgery. Acta Pharm Hung, 77: 108-115.
25. **Zahár Á**, Lakatos T, Lakatos J, Böröcz I, Végh G, Major B, Szendrői M. (2005) Merev csípők arthroplasticájának eredményei. Magyar Traum Ortop, 48(4): 301-307.
26. Kiss J, **Zahár Á**, Nyíri P, Prinz Gy. (2005) Lactococcus okozta femur osteomyelitis (esetismertetés), Orv Hetil, 146 (13): 613-618.
27. **Zahár Á**, Kiss S, Sonnleitner Zs, Szőke Gy, Vízkelety T. (2004) Proximális femurvég reszekciója cerebral paresises fiatal felnőttek esetében. Magyar Traum Ortop, 47(3): 112-116.
28. **Zahár Á**, Skriba E, Papik K, Lakatos J. (2003) Vápatető-képzés totál csípőízületi endoprotézis beültetése során. Magyar Traum Ortop, 46 (1): 17-25.
29. Lakatos J, Bucsi L, Vajda A, Kovács Gy, **Zahár Á**. (1998) Cementnélküli csípőízületi endoprotézisek klinikai és radiológiai utánkötésének eredményei. Magyar Traum Ortop, 41(3): 223-229.

Σ IF=15.102

