lek. Łukasz Pulik

Ocena wpływu wybranych czynników na wyniki pierwotnej aloplastyki stawu biodrowego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Paweł Łęgosz

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Małdyk

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

Streszczenie

„Ocena wpływu wybranych czynników na wyniki pierwotnej aloplastyki stawu biodrowego"

Aloplastyka całkowita stanowi złoty standard leczenia końcowego stadium choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego. Ze względu na wysoką efektywność w redukcji dolegliwości bólowych i poprawie funkcjonowania pacjentów, na łamach czasopisma „The Lancet" została określona jako „operacja stulecia". W związku ze zwiększającą się populacją osób starszych oraz rozpowszechnieniem występowania czynników ryzyka choroby zwyrodnieniowej, stale rośnie zapotrzebowanie na zabieg. Wiek pacjentów kwalifikowanych do operacji oraz ich obciążenie schorzeniami dodatkowymi wzrasta, na co wskazują dane pochodzące z rejestrów endoprotezoplastyk. Optymalizacja rezultatów klinicznych może być osiągnięta dzięki wnioskom wynikającym z analizy czynników, które wpływają na funkcjonowanie pooperacyjne i występowanie powikłań. W niniejszym cyklu publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej omówiono sposoby oceny stanu zdrowia pacjentów poddawanych zabiegowi oraz narzędzia stosowane do określenia funkcji stawu biodrowego. Przedstawiono wyniki badań dotyczących wpływu czynników zależnych od pacjenta oraz związanych z techniką operacyjną na wyniki zabiegu. Ponadto opisano wyniki analizy dotyczącej patogenezy, diagnostyki i terapii skostnień heterotopowych. Powikłanie występuje nawet u ok. 30% pacjentów poddawanych aloplastyce stawu biodrowego, a w wybranych przypadkach może znacząco ograniczać korzyści uzyskane z zabiegu. Jednakże, dotychczasowe dane naukowe na temat skostnień heterotopowych są ograniczone.

Praca poglądowa *„An update on joint-specific outcome measures in total hip replacement"* ma na celu podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat najczęściej stosowanych narzędzi klinicznych, służących do oceny funkcji stawu biodrowego u pacjentów poddawanych endoprotezoplastyce. W publikacji uwzględniono skale: WOMAC (*ang. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), HOOS (*ang. Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score*), HHS (*ang. Harris Hip Score*), OHS (*ang. Oxford Hip Score*), MHS (*ang. Mayo Hip Score*) oraz RAOS (*ang. Rheumatoid and Arthritis Outcome Score*). Powyższa publikacja może stanowić źródło wiedzy podczas wyboru i stosowania kwestionariuszy. W przeglądzie systematycznym *„The update on instruments used for evaluation of comorbidities in total hip arthroplasty"* uwzględniono narzędzia stosowane do

oceny stanu zdrowia pacjentów kwalifikowanych do zabiegu aloplastyki całkowitej stawu biodrowego. Spośród zidentyfikowanych 564 artykułów w końcowej analizie uwzględniono 26 publikacji. Wykazano, że stosowane narzędzia pomiaru cechują się znaczną heterogennością, a najpowszechniej używane są: indeks Charlson (n=18), skala Amerykańskiego Stowarzyszenia Anestezjologów (n = 10) indeks ECM (*ang. Elixhauser Comorbidity Method*) (n = 6) oraz Zmodyfikowany Indeks Kruchości – mFI (*ang. Modified Frailty Index*) (n = 5). Uzupełnieniem przeglądu systematycznego jest opis stosowanych narzędzi, który może stanowić praktyczne źródło informacji podczas oceny stanu zdrowia pacjentów kwalifikowanych do aloplastyki całkowitej stawu biodrowego.

Wpływ czynników zależnych od pacjenta na wyniki aloplastyki całkowitej stawu biodrowego przeanalizowano w pracy *„Modified Frailty Index as a predictor of the long-term functional result in patients undergoing primary total hip arthroplasty"*. Brano pod uwagę występowanie zespołu kruchości oraz wybrane parametry osobnicze. Mianem zespołu kruchości określany jest stan wyczerpania rezerw organizmu, związany z obciążeniem pacjenta chorobami współistniejącymi, obniżeniem zdolności poznawczych, pogorszeniem funkcji psychicznej oraz nasilonym katabolizmem. Jego występowanie oceniano u pacjentów poddawanych zabiegowi (n = 365) przy pomocy mFI w wersji złożonej z pięciu (mFI-5) i jedenastu składowych (mFI-11). Wykazano, że pacjenci obciążeni zespołem kruchości osiągają mniej satysfakcjonujące rezultaty funkcjonalne w skali WOMAC (mFI-11 $r = 0,29$; $p < 0,001$; mFi-5 $r = 0,19$; $p < 0,05$) oraz są narażeni na wydłużony czas hospitalizacji (mFI-5 $r=0.25$; $p < 0,001$; mFI-11 $r = 0,29$; $p < 0,001$). Starsi pacjenci uzyskiwali gorsze wyniki funkcjonalne w skali WOMAC ($r = 0,20$ $p <0,05$) i HHS ($r = -0,31$ $p < 0,001$) oraz przebywali dłużej w szpitalu ($r = 0,12$; $p < 0,05$). Nie potwierdzono wpływu czynników jak płeć i wskaźnik masy ciała na wyniki zabiegu. Powyższe badanie stanowi pierwszą opisaną w literaturze analizę wpływu zespołu kruchości na długofalowe wyniki funkcjonalne po aloplastyce stawu biodrowego.

Wpływ techniki operacyjnej na wyniki aloplastyki całkowitej stawu biodrowego oceniano w badaniu *„Heterotopic ossification and clinical results after total hip arthroplasty using the anterior minimally invasive and anterolateral approaches"*. Badanie obserwacyjne, przeprowadzono w grupie pacjentów (n=597) operowanych z zastosowaniem dostępu przednio-bocznego *Watson-Jones* (n=315) i przedniego miniinwazyjnego - ASI (*ang. Anterior Superior Intermuscular*) (n=282). Pacjenci poddani operacji z zastosowaniem dostępu ASI

w porównaniu z grupą, u której zastosowano dostęp *Watson-Jones* osiągnęli średnio o 24% lepsze rezultaty w skali WOMAC ($p < 0,01$) i w skali HHS 6,24% ($p < 0,01$) oraz wykazywali o 10,38% wyższy poziom zadowolenia z zabiegu ($p < 0,001$). Zastosowanie cementu kostnego do fiksacji implantu w loży kostnej wiązało się z uzyskaniem gorszych wyników funkcjonalnych w skali HHS i niższą punktacją o średnio 5,86 punktu względem grupy pacjentów, u których nie stosowano cementu ($p < 0,05$). Nie wykazano różnicy pomiędzy dostępem ASI, a dostępem *Watson-Jones* w odniesieniu do częstości występowania skostnień pozaszkieletowych ($p > 0,05$). Wykazano, że dostęp miniinwazyjny do stawu biodrowego ASI pozwala osiągnąć lepsze rezultaty funkcjonalne oraz poziom satysfakcji w porównaniu z dostępem przednio-bocznym.

W badaniu *„The Survey of Cells Responsible for Heterotopic Ossification Development in Skeletal Muscles – Human and Mouse Models"* analizowano najnowsze doniesienia na temat patogenezy skostnień pozaszkieletowych u ludzi i w modelach mysich ze szczególnym uwzględnieniem komórek progenitorowych i szlaków sygnałowych. Komórki satelitowe mięśni szkieletowych – SCs (*ang. satellite cells*), FAPs (*ang. fibro-adipogenic progenitors*), perycyty oraz komórki endotelium zostały zidentyfikowane jako potencjalne komórki progenitorowe skostnień. Za główne szlaki biorące udział w powstawaniu skostnień są uznawane TGF-β (*ang. transforming growth factor β*) i BMP (*ang. bone morphogenetic protein*). Identyfikacja komórek i szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za rozwój skostnień heterotopowych oraz ich wzajemnych oddziaływań może przyczynić się do opracowania leczenia celowanego. Aktualna terapia polega na stosowaniu pojedynczej frakcji radioterapii 7–8 Gy oraz selektywnych i nieselektywnych inhibitorów cykooksygenazy. Jednakże powyższa strategia opiera się na niespecyficznym działaniu antyproliferacyjnym i przeciwzapalnym, a jej skuteczność jest ograniczona. Ponadto stosowanie radioterapii zwiększa ryzyko kancerogenezy i zaburzeń gojenia rany pooperacyjnej, a niesteroidowe leki przeciwzapalne zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz występowanie powikłań kardiologicznych. Obecnie trwają badania kliniczne nad możliwością prowadzenia terapii celowanej. Oddziaływanie na szlak BMP poprzez bezpośrednich antagonistów, takich jak LDN193189 czy białko noggin oraz agonistów inhibiotora chondrogenezy, receptora RAR (*ang. retinoic acid receptor*) w znaczący sposób ogranicza powstawanie zmian. Podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat metod profilaktyki i terapii skostnień przedstawiono w pracy *„Challenges of heterotopic ossification – molecular background and current treatment strategies"*. Aktualnie intensywnie poszukuje się biomarkerów skostnień okołoprotezowych,

które umożliwią identyfikację szczególnie narażonych pacjentów i wprowadzenie w tej grupie adekwatnej profilaktyki. W badaniu *„The use of type I collagen cross-linked C-telopeptide (CTX-1) as a biomarker associated with the formation of periprosthetic ossifications following total hip joint arthroplasty"* analizowano użyteczność markerów obrotu kostnego w predykcji skostnień u pacjentów poddawanych aloplastyce stawu biodrowego (n = 54). Obserwowano zmiany stężenia CTX-1 (ang. Type I Collagen Cross-linked C-telopeptide) w moczu oraz aktywności fosfatazy alkalicznej – ALP (ang. Serum Alkaline Phosphatase) w osoczu. Pacjenci, u których rozwinęły się skostnienia, charakteryzowali się wyższym poziomem CTX-1 w dniu bezpośrednio poprzedzającym zabieg oraz w piątej dobie pooperacyjnej (odpowiednio 36,40%; $p < 0,05$ oraz 41,56%; $p < 0,05$), w porównaniu z pacjentami, u których to powikłanie nie wystąpiło. Pacjenci, u których wystąpiły skostnienia, charakteryzowali się wyższą o 27,70% aktywnością ALP w dwunastym tygodniu po zabiegu ($p < 0,05$), a w pozostałych punktach pomiaru różnice nie były istotne statystycznie. CTX-1 jako wczesny biomarker skostnień, może pozwolić na identyfikację pacjentów narażonych na to powikłanie i odpowiednio wczesne wdrożenie profilaktyki.

Podsumowując, w niniejszym cyklu publikacji omówiono narzędzia pomiaru rezultatów funkcjonalnych po aloplastyce całkowitej stawu biodrowego oraz sposoby oceny obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi. Wykazano, że stosowane metody cechują się znaczną heterogennością pomiędzy poszczególnymi autorami. Analizie poddano czynniki zależne od pacjenta oraz od techniki operacyjnej, które mogą wpływać na wyniki zabiegu. Wykazano, że czynniki zależne od pacjenta takie jak zaawansowany wiek oraz występowanie zespołu kruchości istotnie pogarszają wyniki funkcjonalne po aloplastyce całkowitej stawu biodrowego oraz wpływają na wydłużenie czasu hospitalizacji. Dostęp ASI pozwala na osiągnięcie lepszych rezultatów funkcjonalnych niż przednio-boczny dostęp *Watson-Jones*. Obecnie wiedza na temat komórek progenitorowych i szlaków sygnałowych zaangażowanych w powstawanie skostnień heterotopowych jest ograniczona, a stosowane metody terapeutyczne mają działanie niespecyficzne i są obarczone ryzykiem powikłań. Inhibitory osiowego szklaku osteogenezy będące antagonistami BMP oraz agonistami receptora RAR są przedmiotem aktualnie prowadzonych badań klinicznych. Udowodniono, że CTX-1 jako biomarker skostnień pozaszkieletowych, może mieć zastosowanie we wczesnej identyfikacji pacjentów narażonych na wystąpienie tego powikłania.