

Handläggning av infektioner vid ortopediska implantat en utmaning för vården

För att samordna kirurgisk intervention och antibiotikabehandling vid infektioner associerade med ortopediska implantat krävs nära samarbete mellan ortoped och infektionsläkare med erfarenhet inom området. Kunskap om komplexiteten vid dessa infektioner är viktig för samtliga läkare som handlägger akuta sjukpatienter så att rätt kontakter tas och handläggningen sker på enheter med adekvat kompetens. Därför presenteras i denna artikel en översikt av dessa sjukdomstillstånd. Mer utförlig dokumentation återfinns i Svenska infektionsläkarföreningens (SILF) nationella vårdprogram för behandling av led- och skelettinfektioner, som 2018 genomgick en omfattande revision (tillgänglig på www.infektion.net).

Bakgrund

Implantat är vanligt förekommande inom ortopedisk kirurgi; ledproteser används både vid artros och höftfraktur, medan plattor, skruvar och märgspikar används vid annan ortopedisk kirurgi.

I Sverige utfördes 2017 cirka 18 000 primära höftprotesoperationer (Svenska höftprotesregistret, www.shpr.se) och 15 000 primära knäprotesoperationer (Svenska knäprotesregistret, www.myknee.se). En fruktad komplikation till artroplastik är ledprotesinfektion, vilket uppskattas inträffa efter cirka 1 pro-

Staffan Tevell,

doktorand, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet; Centrum för klinisk forskning, Region Värmland; infektionskliniken, Karlstad
 ● staffan.tevell@regionvarmland.se

Bertil Christensson,

senior professor, avdelningen för infektionsmedicin, Lunds universitet

Åsa Nilsdotter-Augustinsson,

docent, överläkare, infektionskliniken, Region Östergötland; Urologiskt sjukhus, Norrköping

Cecilia Rydén, docent, överläkare, infektionskliniken, Helsingborgs lasarett

Ulf Ryding, med dr, överläkare, infektionskliniken, Östersunds sjukhus

Bo Söderquist, professor, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet; infektionskliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Börje Åkerlund, med dr, överläkare, institutionen för medicin, enheten för infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge/Stockholm

cent av elektiva ingrepp [1, 2], respektive 1,7 procent vid frakturprotes (www.shpr.se). Ledprotesinfektion uppträder vanligen inom de första tre månaderna efter operation, men infektion med lågvirulenta bakterier, till exempel *Staphylococcus epidermidis* eller *Cutibacterium* (tidigare *Propionibacterium*) *acnes*, kan ge symtom långt senare. Vid bakteriemi föreligger dessutom risk för hematogent nedslag i tidigare välfungerande proteser; vid *S aureus*-bakteriemi uppskattas risken till 30–40 procent [3, 4].

Hematogena nedslag vid bakteriemi är mindre vanliga vid förekomst av osteosyntesmaterial jämfört med vid ledprotes. Vid frakturkirurgi är infektionsrisken korrelerad till frakturtyp: infektionsrisken är lägre vid slutna jämfört med öppna frakturer, och vid öppna tibiafrakturer är det visat att infektionsrisken ökar med frakturs svårighetsgrad graderad enligt Gustilo-Andersons klassifikation [5, 6].

Antibiotikaproylax

Implantatassocierade infektioner medför stort lidande för patienterna och påtagliga negativa hälsoekonomiska konsekvenser för samhället, varför prevention utgör en väsentlig uppgift för sjukvården. Av de ersättningar som Löf (Landstingens ömsesidiga försäkringsbolag) betalade ut under 2017 gick 25 procent till komplikationer efter ortopedisk kirurgi. Sedan 2009 har Löf genom projektet PRISS (Protesrelaterade infektioner ska stoppas) bedrivit ett strukturerat arbete med fokus på åtgärder för att minska frekvensen av ledprotesinfektioner, inkluderande expertgruppsdokument som behandlar såväl preoperativ optimering som olika aspekter av antibiotikaproylax vid ledproteskirurgi och postoperativ uppföljning [7].

Kloxacillin (tre doser) utgör i Sverige förstahandsval som antibiotikaproylax vid ledproteskirurgi. Vid oklarheter avseende allergianamnes vid den preoperativa bedömningen är allergiutredning angelägen för att säkerställa att andra preparat än betalaktam-antibiotika endast ges vid verifierad penicillinallergi. Av andrahandsvalen förefaller klindamycin och vankomycin vara förknippade med högre risk för postoperativ infektion [8–10]. Profylax med kloxacillin ges även vid frakturer grad I-II enligt Gustilo-Anderson, medan man vid grad III eller svårt kontaminerade frakturer kan överväga bredare profylax (cefotaxim eller piperacillin/tazobaktam) [11].

Ett flertal studier har visat att profylaktiskt antibiotikum (ej att förväxla med behandling) inte signifikant påverkar utfallet av peroperativa vävnadsbiopsier för odling i samband med revision eller reoperation av ledprotes [12]. Då dessa ingrepp innebär högre infektionsrisk än primäroperation (www.shpr.se) är det därför inte försvarbart att senare lägga antibiotikaproylax i dessa fall. Denna ska således ges enligt sedvanliga rutiner, även när man planerar vävnadsbiopsier för odling med anledning av infektionsmiss-tanke.

Generell antibiotikaproylax inför tandingrepp rekommenderas inte till patienter med ledprotes. Där- emot är det viktigt att bedöma tandstatus inför planerad artroplastik så att tandbehandling kan undvikas under de tre närmast följande månaderna efter protesoperation. Om tandingrepp blir nödvändigt under denna period bör antibiotikaproylax övervägas [13].

HUVUDBUDSKAP

- Infektioner associerade med ortopediska implantat kompliceras av mikroorganismers biofilmsbildning på implantatets yta. Därför krävs behandlingsstrategier, både avseende kirurgi och antibiotikaval, som tar hänsyn till detta.
- Adekvat antibiotikaproylax vid ledproteskirurgi är viktigt för att minska risken för ledprotesinfektion. Noggrann allergianamnes är nödvändig då alternativa antibiotika vid penicillinallergi innebär ökad infektionsrisk.
- Läkemedelsinteraktioner, biverkningar och antibiotikaresistens gör ofta antibiotikavalet svårt.
- Nära samarbete mellan ortoped och infektionsläkare vid handläggningen av implantatassocierade infektioner är nödvändigt för optimalt behandlingsresultat.
- Svenska infektionsläkarföreningens vårdprogram för led- och skelettinfektioner har reviderats 2018.

TABELL 1. Antibiotikadosering vid implantatassocierade infektioner. Doseringen kan behöva individualiseras utifrån ålder, annan samtidig sjukdom, nedsatt lever-/njurfunktion etc. (Samtliga doseringar per os om inget annat anges.)

Preparat	Rekommenderad dosering
Amoxicillin	750-1000 mg × 3
Ciprofloxacin	750 mg × 2
Levofloxacin	500 mg × 2 eller 750 mg × 1
Klindamycin (utan rifampicin)	300-450 mg × 3
Klindamycin (med rifampicin)	450-600 mg × 3
Fusidinsyra	500 mg × 3
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg/800 mg × 3
Linezolid (kan justeras efter serumkoncentrationsbestämning)	600 mg × 2
Rifampicin	600-900 mg/dag (600 mg × 1 alternativt 450 mg × 2)
Daptomycin (iv)	8-10 mg/kg/dag × 1

Allmänt om antibiotika vid implantatassocierad infektion

Eftersom många antibiotika har dålig penetration till skelettvävnad [14] krävs vanligen högre doser av perorala preparat vid led- och skelettinfectioner än vid andra infektionstyper (Tabell 1).

Av de patogenitetsfaktorer som påverkar behandlingsstrategin vid implantatassocierade infektioner är mikroorganismers förmåga att bilda biofilm mycket betydelsefull. Biofilmsetablerade bakterier går in i ett vilande stadium (stationär fas) där de uppvisar såväl förmåga att undkomma kroppens infektionsförsvar som nedsatt antibiotikakänslighet [15]. Således måste man ta hänsyn till förekomst av biofilm och välja andra behandlingsstrategier vid implantatassocierade infektioner än vid andra infektioner.

Då betalaktamantibiotika utövar sin effekt på cellväggssyntesen har de endast effekt på delande bakterier i aktiv tillväxtfas, inte stationära bakterier i biofilm. Huvudsakligt användningsområde för betalaktamantibiotika vid implantatassocierad infektion är därför tidigt i behandlingen efter revision eller reoperation med målet att initialt minska bakteriemängden och få den akuta infektionen under kontroll, samt i förekommande fall behandla samtidig bakteriemi. De utgör även andrahandsval när biofilmsaktiva alternativ saknas eller är kontraindicerade, samt vid långtidsbehandling som endast syftar till suppression av bakterietillväxt.

Rifampicin, ett läkemedel som hämmar proteinsyntesen via RNA-polymeras, påverkar bakterier i både tillväxtfas och stationär fas. Sedan Zimmerli et al 1998 publicerade en liten, randomiserad placebo-kontrollerad studie [16] har rifampicin i kombination med kinoloner utgjort ryggraden i implantatbevarande strategier vid biofilmsassocierade infektioner orsakade av stafylokokker.

För uppkomst av rifampicinresistens krävs endast en punktmutation [17], varför det är önskvärt att få ner bakterietalen innan rifampicinbehandling inleds: infektionen ska vara under kontroll och opera-

tionssåret torrt, då färre delande bakterier i aktiv tillväxtfas innebär lägre risk för resistensutveckling. Monoterapi med rifampicin får inte förekomma, men betalaktamantibiotika och glykopeptider bör undvikas i kombination med rifampicin eftersom dessa, till skillnad från daptomycin eller kinoloner, inte förhindrar resistensutveckling [18, 19].

Det är inte alltid möjligt att välja den vetenskapligt bäst dokumenterade kombinationen (kinolon och rifampicin) på grund av uttalad resistensproblematik, framför allt hos *S epidermidis* [20]. Andra perorala preparat som använts i kombination med rifampicin är klindamycin, fusidinsyra och linezolid; dock har påtagligt reducerade serumkoncentrationer vid samtidig rifampicinbehandling påvisats för samtliga dessa [21-23]. Kliniska data talar dessutom för sämre utfall vid behandling med rifampicin i kombination med andra perorala antibiotika än kinolon [24], varför det i nuläget är oklart vilken behandlingsstrategi som är bäst vid kinolonresistens. Intravenöst daptomycin kan i vissa fall bli aktuellt [25]. Kliniska data saknas till stöd för rifampicinbehandling för andra bakterier än stafylokokker. Vid biofilmsassocierade infektioner orsakade av kinolonkänsliga gramnegativa bakterier har monoterapi med kinoloner visats ha god effekt [26].

Ett flertal viktiga läkemedelsinteraktioner bör beaktas vid antibiotikabehandling av ortopediska infektioner: till exempel interagerar rifampicin med både antikoagulantia (såväl warfarin som dabigatran, rivaroxaban och apixaban), prednisolon och morfin. Fusidinsyra tillsammans med statiner är kontraindicerat, kinoloner ska inte tas samtidigt med multivalenta

»Eftersom många antibiotika har dålig penetration till skelettvävnad krävs vanligen högre doser av perorala preparat vid led- och skelettinfectioner än vid andra infektionstyper.«

katjoner eller antacida, och såväl kinoloner som linezolid kan interagera med antidepressiva/antipsykotiska läkemedel. Det är därför nödvändigt att ta ställning till eventuella interaktioner innan behandlingens påbörjas.

Flera av ovanstående preparat är dessutom associerade med potentiellt allvarliga biverkningar, varför det är viktigt att följa upp patienten på ett strukturerat sätt (både kliniskt och med relevanta blodprov) under hela behandlingstiden. Europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) har under 2018 rekommenderat begränsningar i användandet av kinoloner. Dessa preparat bör användas med försiktighet, framför allt hos äldre, patienter med njurproblem, transplanterade patienter eller de som behandlas med systemiska kortikosteroider, eftersom de har en högre risk för kinolonorsakade senskador [27]. Även

FAKTA 1. Diagnostiska kriterier för ledprotesinfektion (PJI) [29]

- Bör uppfattas som ledprotesinfektion vid
 - förekomst av fistel med kommunikation till ledprotes eller
 - förekomst av pus kring en ledprotes eller
 - akut inflammation förenlig med infektion vid histopatologisk undersökning av periprotetisk vävnad eller
 - förhöjt antal leukocyter i synovialvätska och/eller dominans av neutrofiler eller
 - växt av samma mikroorganism (oskiljaktig med rutinlaboratoriemetoder) i minst två peroperativa vävnadsodlingar, eller kombination av preoperativt aspirat och peroperativ odling.
- Kan också representera en ledprotesinfektion vid:
 - växt av virulent mikroorganism (t ex *S aureus*, *E coli*) i endast ett prov från synovialvätska, vävnadsprov eller sonikat från extraherad ledproteskomponent.
- Bör uppfattas som kontamination men får bedömas utifrån övriga kriterier för infektion vid:
 - växt av lågvirulenta kommensaler (koagulasnegativa stafylokocker [KNS], *C acnes* m fl) i endast ett prov.

FAKTA 2. Klassifikation av ledprotesinfektion [30]

Akut hematogen

Sent uppkommen infektion, efter en tidigare komplikationsfri ledprotesoperation, med en duration av symtom ≤ 3 veckor.

Tidig postoperativ

Infektion som manifesterar sig inom 1 månad efter en kirurgisk intervention.

Kronisk

Infektion med förekomst av symtom > 3 veckor efter den tidiga postoperativa perioden.

»Tidig diagnos är avgörande för såväl prognos som hur omfattande intervention som krävs ...«

farhågor om ökad risk för aortaaneurysm efter kinolonbehandling har påpekats [28].

Ledprotesinfektion

Tidig diagnos är avgörande för såväl prognos som hur omfattande intervention som krävs, varför operationssår som uppvisar sårsläkningsstörning eller andra infektionstecken efter proteskirurgi alltid ska bedömas av läkare med erfarenhet av ledprotesinfektion. Internationell konsensus avseende diagnoskriterier saknas, och ett flertal likartade definitioner har utvecklats under de senaste åren, varav en presenteras i Fakta 1 [29]. En indelning av ledprotesinfektioner i akut hematogen, tidig postoperativ samt kronisk infektion (Fakta 2) har betydelse för val av behandlingsstrategi [30].

Pre- eller peroperativ ledpunktion kan, liksom histopatologisk undersökning, vara ett komplement till de 5 peroperativa vävnadsodlingar som utgör hörnstenen i diagnostiken. Kompletterande metoder som sonikering av extraherade implantatkomponenter eller 16S-rRNA-PCR på vävnad eller sonikeringsvätska kan i vissa fall tillföra ytterligare information.

Vid tidig postoperativ och akut hematogen infektion finns förutsättningar för protesbevarande behandlingsstrategi genom noggrann debridering av infekterade mjukdelar, renspolning av leden och byte av modala komponenter såsom caput, liner etc (DAIR, debridement, antibiotics and implant retention). För att uppnå framgång med detta koncept krävs tidig kirurgisk intervention, men utfallet beror även på infektionstyp, patogen och resistensmönster. Efter kirurgisk intervention ges intravenösa antibiotika mot misstänkt eller verifierat agens i 7-14 dagar (tills infektionen är under kontroll och såret inte längre vätskar), med uppföljande peroral biofilmsaktiv behandling till en total behandlingstid av 3 månader, oavsett led. Även om SR och CRP ej är normaliserade vid behandlingsavslut saknas indikation för att förlänga en kurativt syftande behandling [31]. På senare tid har

data publicerats som talar för att resultaten av kortare behandlingstider kan vara jämförbara med längre [31, 32]. Även om någon generell rekommendation inte kan ges i nuläget kan kortare behandlingstid övervägas i vissa fall vid problem med följsamhet eller antibiotikabiverkningar.

Vid kronisk infektion med etablerad biofilm, lossad protes eller infektion med svårbehandlade bakterier (rifampicinresistenta stafylokocker, kinolonresistenta gramnegativa bakterier, enterokocker, jästsvampar) rekommenderas utbytesoperation.

Detta kan utföras som tvåstegsutbyte, där prote-sen extraheras utan att en ny protes sätts in primärt. Denna strategi är påfrestande för patienten, men förutsättningarna för utläkning är större än efter DAIR. Tvåstegsutbyte kan göras med eller utan tillfällig protes, vilken vanligen består av antibiotikaimpregnerad cement formad som en protes. Efter protesextraktion ges lämpligt antibiotikum (ej rifampicin) mot påvisad bakterie under cirka 6 veckor. Därefter är det önskvärt med två veckors antibiotikafrihet, för att vid insättande av en ny protes kunna ta vävnadsodlingar för att säkerställa att infektionen är utläkt. I de fall peroperativa odlingar utfaller negativa ges ingen ytterligare antibiotikabehandling, men vid persisterande bakterieväxt ges uppföljande antibiotikabehandling i 3 månader.

Det andra alternativet är enstegsutbyte, där en ny protes sätts in vid samma operation som den infekterade protesens avlägsnande. Detta alternativ rekommenderas inte vid förekomst av svårbehandlade bakterier, varför det är viktigt att preoperativt känna till vilket agens som orsakar infektionen när man väljer denna strategi. Antibiotikabehandlingen ges i 3 månader enligt samma principer som efter DAIR, med peroral biofilmsaktiva antibiotika.

I de fall man inte uppnår utläkning kan protesextraktion, amputation eller, om ytterligare kirurgi inte är aktuell, tillsvidare suppressiv antibiotikabehandling bli aktuell. Denna antibiotikabehandling base-

FAKTA 3. Konsensusdefinition av frakturrelaterad infektion [36]

BEKRÄFTANDE KRITERIER:

1. Fistel med kommunikation till skelett eller implantat.
2. Purulent sekretion från sår eller pus vid revision.
3. Samma patogen i två djupa perioperativa vävnadsbiopsier. Sterilt punktat kan utgöra en av odlingarna.
4. Förekomst av mikroorganismer vid histopatologi av vävnadsbiopsi.

KRITERIER SOM INGER MISSTANKE (VIDARE UTREDNING INDICERAD)

1. Kliniska tecken (ett eller flera):
 - vilovärk (nyttillkommen eller progredierande)
 - rodnad
 - svullnad
 - värmeökning
 - feber ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$)
2. Radiologi (ett eller flera):
 - osteolys vid fraktur eller implantat
 - implantatlossning
 - sekvestrar som uppkommer över tid
 - utebliven frakturläkning (non-union)
 - förekomst av periostal benbildning (vid konsoliderad fraktur eller bortom frakturlokaliseringen)
3. Patogen som isoleras från en djup vävnadsodling eller sterilt punktat
4. Förhöjda inflammationsmarkörer
 - SR
 - LPK
 - CRP
5. Kvarstående, ökande eller nyttillkommen vätskning efter de första postoperativa dagarna utan annan förklaring.
6. Nyttillkommen ledutgjutning hos patient med närliggande fraktur.

FAKTA 4. Indelning av frakturrelaterad infektion [37]

TIDIG INFEKTION (< 2 VECKOR EFTER OPERATION)

- Tydliga inflammationstecken (exempelvis rodnad, svullnad, värmeökning, smärta, feber eller sekretion från operationsområdet).
- Oftast ingen frakturstabilitet, men heller ingen osteomyelit då det tar 10–14 dagar för osteomyelit att utvecklas.
- Högvirulenta agens som S aureus, beta-hemolytiska streptokocker och gramnegativa bakterier är vanliga.
- Smittväg: pre-, intra- eller postoperativt.

FÖRDRÖJD INFEKTION (2–10 VECKOR EFTER OPERATION)

- Kan ha en klinisk bild både som vid tidig och sen infektion.
- Under denna period läker en icke-infekterad fraktur, medan det i närvaro av bakterier vanligen utvecklas en osteomyelit. Kardinalsymtomet vid frakturrelaterad infektion på sikt är utebliven frakturläkning (non-union).
- Lågvirulenta bakterier är vanligare vid fördröjd än vid tidig infektion. Biofilm har etablerats.

SEN INFEKTION (> 10 VECKOR EFTER OPERATION)

- I denna grupp ingår både sent debuterande infektion med lågvirulenta patogener, återfall av inadekvat behandlad tidig infektion samt hematogen infektion med virulent agens.
- Symtomen är vanligen diskreta i form av belastningssmärta, rodnad, svullnad och/eller fistlar. Hematogena nedslag som orsak förekommer men är ovanliga.
- Frakturen har vanligen dålig stabilitet och periostal bennybildning i periferin av det infekterade området (involucrum) kan förekomma.

»Vad som bidrar till komplexiteten vid frakturrelaterad infektion är att två problem måste adresseras samtidigt: pågående infektion samt instabilitet i frakturen.«

ras på resistensmönster och behöver inte vara aktiv i biofilm. Minsta effektiva antibiotikados bör titreras ut. Exempel på antibiotika som kan bli aktuella är flukloxacillin, penicillin V, amoxicillin, klindamycin och doxycyklin [33–35].

Frakturrelaterad infektion

Till skillnad från vid ledprotesinfektioner, där fortsatt protesförsörjning eftersträvas, kan implantat vid frakturrelaterad infektion ofta avlägsnas permanent efter frakturläkning. Således utgör infektionseradikering inte alltid det initiala behandlingsmålet vid dessa infektioner.

En konsensusdefinition för frakturrelaterad infektion har föreslagits (Fakta 3), och i anslutning till detta publicerades även förslag till utredningsgång vid misstänkt frakturrelaterad infektion [36]. Den tidsmässiga uppdelningen av frakturrelaterad infektion skiljer sig från den vid ledprotesinfektion, då både tid till utveckling av osteomyelit samt tid till frakturläkning är av stor betydelse (Fakta 4) [37].

Vad som bidrar till komplexiteten vid frakturrelaterad infektion är att två problem måste adresseras samtidigt: pågående infektion samt instabilitet

i frakturen. Förutom adekvat antibiotikabehandling krävs avlägsnande av infekterad vävnad (inkluderande sekvestrar, osteitomvandlat ben, nekroser och om möjligt osteosyntesmaterial), rekonstruktion av bendefekter, stabilisering av frakturen samt mjukdelstäckning av hud- och vävnadsdefekt (inklusive hantering av »dead space«/kvarvarande hålrum efter vävnadsförlust). I samband med operationen tas minst 5 vävnadsodlingar med steril teknik. Dessa ingrepp behöver vara välplanerade, inte bara för att undvika oväntade moment under operationen, utan även ur ett mikrobiologiskt perspektiv, då man för att kunna hantera vävnadsodlingarna på ett optimalt sätt behöver ge personal på mikrobiologen möjlighet att omhänderta dessa snarast efter provtagning. Upprepade revisioner och refixationer kan krävas, ibland så omfattande att behov av plastikkirurgisk kompetens föreligger [38, 39]. Medicinsk-tekniska produkter som både kan fylla ut bendefekter och fungera som bärare av lokal antibiotika (t ex PMMA [polymetylmetakrylat], kalciumsulfat med eller utan hydroxiapatit och bioaktivt glas) har fått ökad uppmärksamhet på senare tid.

I de fall det bedöms möjligt eller nödvändigt att ha kvar osteosyntesmaterial vid infekterad fraktur krävs

för utläkning biofilmsaktiva antibiotika i kombination med tillräckligt omfattande kirurgi. Bäst förutsättningar för detta föreligger innan biofilmen etablerats (tidig infektion) eller efter revision och refixation där allt gammalt osteosyntesmaterial avlägsnas, varvid strategin motsvarar DAIR respektive enstegsutbyte vid ledprotesinfektion med uppföljande bi-

»Ett multidisciplinärt samarbete mellan olika specialiteter och professioner ... är i många fall nödvändigt för att uppnå framgång.«

ofilmsaktiv antibiotikabehandling i 3 månader. Vid fördröjda och sena infektioner liksom vid förekomst av märghärd, instabil osteosyntes/pseudartros, skada som omöjliggör mjukdelstäckning, ogynnsamma värdfaktorer eller svårbehandlade patogener [37] kan man, efter tillräckligt omfattande kirurgisk intervention och provtagning, använda sig av suppressiv antibiotikabehandling tills frakturen bedöms stabil, varefter osteosyntesmaterial avlägsnas. Målet med antibiotikabehandlingen är att skapa förutsättningar för frakturläkning, genom att hålla infektionen under kontroll. Behandlingstiden kan bli lång, och när frakturen väl har läkt avlägsnas allt främmande material, varefter fortsatt antibiotikabehandling ges i ytterligare 4-6 veckor för att säkerställa att även infektionen är utläkt.

Vid infektion som uppträder efter det att frakturläkning föreligger bör osteosyntesmaterial snarast avlägsnas. Sedvanliga vävnadsodlingar tas, och efterföljande riktad antibiotikabehandling ges under 6-8 veckor postoperativt. I samtliga fall då extraktion av osteosyntesmaterial planeras eller har utförts undviks rifampicinbehandling - i första hand väljs antibiotika som kan tolereras väl under en längre tids behandling.

Sammanfattning

Handläggning av implantatassocierade infektioner utgör en utmaning för vården, och ska hanteras på enheter med erfarenhet av dessa svåra komplikationer. Ett multidisciplinärt samarbete mellan olika specialiteter och professioner, inkluderande inte bara ortoped och infektionsläkare utan även kompetens inom exempelvis klinisk mikrobiologi, radiologi, klinisk fysiologi, plastikkirurgi, psykiatri, fysioterapi och omvårdnad, är i många fall nödvändigt för att uppnå framgång. Eftersom implantatassocierade infektioner ofta är värdrelaterade krävs uppmärksamhet och insatser genom hela vårdkedjan. Alla delar, från adekvat preoperativ profylax vid primära ledplastiker eller akut frakturkirurgi via tidig diagnostik av misstänkt infektion till val av optimal behandlingsstrategi (både avseende kirurgi och antibiotika) och uppföljning av patienten är viktiga och måste fungera optimalt.

Såväl lokal som nationell infektionsregistrering och kvalitetsuppföljning behövs för att bedöma resultaten i verksamheten för att framöver ytterligare förbättra handläggningen av dessa patienter. Bättre beslutsstöd för optimering av kombinerad kirurgisk behandling och antibiotikaval liksom handläggning av antibiotikaresistens, läkemedelsinteraktioner och biverkningar utgör fortsatta utmaningar inom detta komplicerade, och i högsta grad expanderande, område. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FR6C*

SUMMARY

Treatment of orthopedic implant-associated infections

The Swedish National Guidelines for Bone and Joint Infections were revised during 2018. The work was carried out on behalf of the Swedish Society for Infectious Diseases. The study group consists of senior consultants in infectious diseases, supported by specialists in orthopedic surgery, clinical microbiology and allergology when needed. The study group emphasizes that implant associated infections are challenging and requires multidisciplinary cooperation, including, but not limited to, specialists in orthopedic surgery, infectious diseases, clinical microbiology and radiology for optimal treatment results. All aspects of the clinical management are equally important; selecting the optimal antibiotic prophylaxis in arthroplasty as well as fracture surgery, early diagnosis of infection, adequate treatment, follow-up, and finally a structured evaluation of outcome. Profound and updated knowledge of treatment of biofilm related infection is necessary to achieve optimal results in patients with implant-associated infections. Future challenges include improved decision support for combining surgical treatment with selection of proper antibiotics, as well as management of antibiotic resistance, drug-drug interactions and adverse effects of antibiotic treatment.

REFERENSER

- Lindgren V, Gordon M, Wretenberg P, et al. Deep infection after total hip replacement: a method for national incidence surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(12):1491-6.
- Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, et al. Incidence of prosthetic joint infections after primary knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2010;25(1):87-92.
- Sendi P, Banderet F, Graber P, et al. Periprosthetic joint infection following Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect.* 2011;63(1):17-22.
- Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, et al. Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):647-9.
- Papakostidis C, Kanakaris NK, Pretel J, et al. Prevalence of complications of open tibial shaft fractures stratified as per the Gustilo-Anderson classification. *Injury.* 2011;42(12):1408-15.
- Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D. The management of open fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(2):299-304.
- PRISS Expertgrupp 2. Profylaktiskt antibiotikum vid elektiv knä- och höftproteseoperation. Version 3.0. 13 apr 2018 [citerat 21 mar 2019]. <https://lof.se/wp-content/uploads/Profylaktiskt-antibiotikum.pdf>
- Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, et al. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis.* 2018;66(3):329-36.
- Robertsson O, Thompson O, W-Dahl A, et al. Higher risk of revision for infection using systemic clindamycin prophylaxis than with cloxacillin. *Acta Orthop.* 2017;88(5):562-7.
- Kheir MM, Tan TL, Azboy I, et al. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty: incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(7):1767-74.
- Metsemakers WJ, Onsea J, Neutjens E, et al. Prevention of fracture-related infection: a multidisciplinary care package. *Int Orthop.* 2017;41(12):2457-69.
- Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The effect of preoperative antimicrobial prophylaxis on intraoperative culture results in patients with a suspected or confirmed prosthetic joint infection: a systematic review. *J Clin Microbiol.* 2017;55(9):2765-74.
- Sendi P, Uçkay I, Suvà D, et al. Antibiotic prophylaxis during dental procedures in patients with prosthetic joints. *J Bone Jt Infect.* 2016;1:42-9.
- Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, et al. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(2):89-124.
- Sabaté Bresó M, Harris LG, Thompson K, et al. Pathogenic mechanisms and host interactions in Staphylococcus epidermidis device-related infection. *Front Microbiol.* 2017;8:1401.
- Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998;279(19):1537-41.
- Hellmark B, Söderquist B, Unemo M. Simultaneous species identification and detection of rifampicin resistance in staphylococci by sequencing of the rpoB gene. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(2):183-90.
- John AK, Baldoni D, Haschke M, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2719-24.
- Coiffier G, Albert JD, Arvieux C, et al. Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. *Joint Bone Spine.* 2013;80(1):11-7.
- Tevell S, Claesson C, Hellmark B, et al. Heterogeneous glycopeptide intermediate Staphylococcus epidermidis isolated from prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(6):911-7.
- Pushkin R, Iglesias-Usel MD, Keedy K, et al. A randomized study evaluating oral fusidic acid (CEM-102) in combination with oral rifampin compared with standard-of-care antibiotics for treatment of prosthetic joint infections: a newly identified drug-drug interaction. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1599-604.
- Bernard A, Kermarrec G, Parize P, et al. Dramatic reduction of clindamycin serum concentration in staphylococcal osteoarticular infection patients treated with the oral clindamycin-rifampicin combination. *J Infect.* 2015;71(2):200-6.
- Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(2):229-36.
- Puhto AP, Puhto T, Niinimäki T, et al. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop.* 2015;39(9):1785-91.
- Senneville E, Caillon J, Calvet B, et al. Towards a definition of daptomycin optimal dose: lessons learned from experimental and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(1):12-9.
- Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al; REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):0911-9.
- Läkemedelsverket. Begränsning i användning av kinoloner och fluorokinoloner. 21 nov 2018 [citerat 21 mar 2019]. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2018/Begransning-i-anvandning-av-kinoloner-och-fluorokinoloner/>
- Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360:k678.
- Zimmerli W, Sendi P. Orthopedic implant-associated infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015. p. 1328-40.
- Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopedic implant-associated infection. *J Intern Med.* 2014;276(2):111-9.
- Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, et al; Prosthetic Joint Infection Group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases - REIPI. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):310-6.
- Puhto AP, Puhto T, Syrjälä H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(11):1143-8.
- Wouthuyzen-Bakker M, Nijman JM, Kamppinga GA, et al. Efficacy of antibiotic suppressive therapy in patients with a prosthetic joint infection. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(2):77-83.
- Pradri M, Nguyen S, Robineau O, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral doxycycline for Staphylococcus aureus prosthetic joint infection: a retrospective study of 39 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(3):447-52.
- Prendki V, Zeller V, Passeron D, et al. Outcome of patients over 80 years of age on prolonged suppressive antibiotic therapy for at least 6 months for prosthetic joint infection. *Int J Infect Dis.* 2014;29:184-9.
- Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury.* 2018;49(3):505-10.
- Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, et al. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury.* 2018;49(3):511-22.
- McNally M, Sendi P. Implant-associated osteomyelitis of long bones. In: Zimmerli W (editor). *Bone and joint infections. From microbiology to diagnostics and treatment.* 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2015. p. 303-23.
- Nanchanal J, Naygam S, Khan U, et al. Standards for the management of open fractures of the lower limb. London: British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons; 2009.