

VÅRDPROGRAM FÖR LED- OCH SKELETTINFEKTIONER REVISION 2008

Innehållsförteckning	Sida
A: Bakgrund och process _____	2
B: Allmänna synpunkter på antibiotikabehandling _____	6
C: Antibiotikaprofylax	
Systemisk antibiotikaprofylax vid kirurgi_____	10
Antibiotikaprofylax i cement_____	11
Antibiotikaprofylax vid tandingrepp_____	16
D: Diagnostiska metoder	
Kemiska laboratorieanalyser_____	19
Mikrobiologisk diagnostik_____	22
Serologisk diagnostik_____	25
Radiologisk diagnostik_____	27
D: Kliniska avsnitt med rekommendationer	
Septisk artrit_____	32
Ledprotesinfektioner_____	43
Spondylit_____	57
Posttraumatisk och postoperativ osteomyelit_____	63
Osteomyelit – akut och kronisk_____	70
Fotinfektion hos patienter med diabetes mellitus_____	76

VÅRDPROGRAM FÖR LED- OCH SKELETTINFEKTIONER 2008

Bakgrund och process

Ortopediska infektioner har alltsedan mitten av 1960-talet utgjort ett stort inslag på landets infektionskliniker. I tätt samarbete med ortopedier har därefter regelbundna ronder och mottagningar tillkommit på allt fler sjukhus. Under de senare 25-30 åren har också ett stort antal internatkurser för huvudsakligen parvis specialistutbildade infektionsläkare och ortopedier från samma huvudman genomförts. Dessa kontakter har med tiden lett fram till en policy för diagnostik och behandling av ortopediska infektioner.

2004 publicerades det första nationella vårdprogrammet för led- och skelettinfektioner. Nu föreligger en reviderad version 2008. Vi vill tacka de två avgående medlemmarna Sven Åke Hedström och Christina Jorup-Rönström från 2004 års programgrupp, och samtidigt välkomna de två nya medlemmarna i 2008 års programgrupp Åsa Nilsson och Marie Studahl.

Gruppen har nu bestått av följande medlemmar:

Namn och ort

Bertil Christensson, Lund (sammankallande)

Lars Johansson, Stockholm

Åsa Nilsson, Linköping

Cecilia Rydén, Uppsala

Ulf Ryding, Östersund

Marie Studahl, Göteborg

Bo Söderquist, Örebro

Börje Åkerlund, Stockholm

Målgruppen för dokumentet är tänkt att vara infektionsläkare vid svenska infektionskliniker men också läkare på vid ortopedkirurgiska kliniker i landet kan ha nytta av programmet. Vi har därför under arbetets gång haft ortopedier med intresse för ortopediska infektioner som diskussionspartners. Inom berörda avsnitt har också mikrobiologer och röntgenspecialister deltagit i diskussionen av diagnostiska rekommendationer.

Området är uppdelat på följande avsnitt:

Allmän diagnostik och terapi

- Inledning, antibiotikaöversikt
- Antibiotikaproylax
- Klinisk kemisk diagnostik

- Mikrobiologisk diagnostik
- Serologisk diagnostik
- Radiologisk diagnostik

Kliniska entiteter

- Septisk artrit
- Ledprotesinfektioner
- Spondylit
- Postoperativa och posttraumatiska infektioner
- Akut (hematogen) och kronisk (posthematogen) osteomyelit och osteit utom i diabetesfoten
- Infektioner i diabetesfoten
- Tuberkulos (ingår i de grupper där tbc kan förekomma)

Rekommendationerna baseras på sökningar i den svenska och internationella litteraturen. Den senare är inte alltid relevant för svenska förhållanden särskilt beträffande känslighet mot antibiotika hos orsakande mikrober och behandling med antibiotika. Publikationerna inom området ortopediska infektioner utgör en ofantlig mängd och kännetecknas huvudsakligen av att kontrollerade studier är få. Orsaken till detta är att patienter som drabbas av infektioner i leder och skelett i regel är väldigt varierande i det kliniska uttrycket och materialen blir därför heterogena och vanligen också små. De viktigaste referenserna har redovisats i slutet av varje avsnitt.

Basen för rekommendationerna består till stor del av beprövad erfarenhet. Av denna anledning är bevisgradering viktig och har angivits i anslutning till rekommendationerna. Däremot är rekommendationer av lämpliga diagnostiska åtgärder i regel allmängiltiga vid ortopediska infektioner.

Antimikrobiell kemoterapi vid ortopediska infektioner kan däremot inte generaliseras pga att enskilda sjukdomar varierar i patogenes, etiologi, klinisk karaktär och känslighet för antimikrobiell kemoterapi. Empirisk behandling av generell natur är oftast nödvändig i ett inledningsskede men odlingsprover skall tas så långt som är möjligt före insatt antimikrobiell behandling så att reviderad, fortsatt effektiv behandling kan genomföras. I de olika avsnitten föreslås således lämplig empirisk antimikrobiell behandling med utvidgning till förslag om lämplig fortsatt riktad behandling vid vanligt förekommande, specificerad etiologi. Vi är medvetna om att detta synsätt inte täcker in alla otaliga möjligheter vid ortopediska infektioner men vi ser det som helt ogörligt i ett vårdprogram med allmänna rekommendationer.

I länder utanför Norden, med undantag för Nederländerna, är ortopediska infektioner orsakade av MRSA ett påtagligt problem. Uppmärksamhet på MRSA är därför nödvändig när patienter fått infektiösa komplikationer efter frakturer utomlands och särskilt vid postoperativa infektioner. I Sverige har problem med MRSA inom ortopediska infektioner inte varit stora men risken bedöms öka. I de olika avsnitten av ortopediska infektioner berörs inte behandling mot MRSA utan endast standardbehandling anges.

Desto större är problemet med meticillinresistenta koagulasnegativa stafylokocker (MRSE) i Sverige. Särskilt i kapitlet om infektioner kring ledproteser och vid posttraumatisk osteomyelit med implantat föreslås olika behandlingsregimer mot MRSE.

På senare år har ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamases)-producerande enterobacteriaceae blivit ett ökande nosokomialt problem i svensk sjukvård, även om dessa bakterier inte i sig är vanliga etiologiska agens vid ortopediska infektioner. Detta har påverkat vår syn på empirisk behandling med cefalosporiner, vilket så långt möjligt bör undvikas i den mån inte behandlingseffekten äventyras.

Kroniska infektioner är mer etablerade och kräver längre behandling, ofta i högre dos, än de akuta. Många gånger är det äldre patienter som erhåller denna behandling. Här kan uppträda tilltagande risk för biverkningar av antibiotika som t ex allergi och diarré orsakad av bl a Clostridium difficile samt interaktioner. I de övre åldersgrupperna måste ökad hänsyn tas till patientens njurfunktion så att inte ackumulation av läkemedel uppträder. Vid förekomst av svåråtkomliga och multiresistenta bakterier, t ex MRSE, och särskilt bakterier som riskerar att utveckla biofilm, krävs kombinationsbehandling och val av preparat som är mindre känsliga för de lokala patofysiologiska faktorerna. Bakterier i biofilm har en annorlunda metabolism än planktoniserade bakterier med bl a längre replikationstid vilket begränsar antalet effektiva antibiotika.

Här följer en kort sammanfattning av de viktigaste nyheterna i 2008 års vårdprogram jämfört med vårdprogrammet från 2004:

- Som empirisk antibiotikabehandling av akuta led- och skelettinfektioner föreslås i regel kloxacillin i stället för cefuroxim/cefotaxim, om det inte finns skäl att misstänka gramnegativ etiologi från t ex buk- eller urinvägsfokus. Denna rekommendation är ett led i ansträngningarna att förhindra spridandet av ESBL-producerande enterobacteriaceae.
- Vid behandling av infektioner i ledproteser och implantat har rifampicin som del av en kombinationsbehandling en given plats. Rifampicin i kombination med betalaktam- och glykopeptidantibiotika har dock lett till resistensutveckling mot rifampicin. Vid akuta ledprotes- och implantatinfektioner rekommenderas nu initialt monoterapi med t ex kloxacillin eller vankomycin. Rifampicin i kombination med annat lämpligt antibiotikum (med syfte att förhindra resistensutveckling) insättes först då den akuta infektionen är under kontroll, i regel efter 1-2 veckor.
- Hos patienter med alfa-streptokockorsakad spondylit vill vi understryka den höga förekomsten av samtidig endokardit vilket bör föranleda UKG (TEE) undersökning.
- I det nya avsnittet antibiotikaproylax blir slutsatsen, att det vid ingrepp i munhålan hos tandläkare eller tandhygienist normalt inte finns anledning att ge generell antibiotikaproylax till patienter med ledprotes/implantat.
- I det nya avsnittet om antibiotika i bencement poängteras de stora profylaktiska vinster lokal antibiotikaproylax haft vid primära ledplastiker i Skandinavien.

Alla rekommendationer har inte och kan inte ha vetenskaplig underbyggnad. Beprövad individuell erfarenhet i gruppen och från utomstående har utgjort en betydelsefull grund till de kompromisser som är nödvändiga. Samtliga deltagare i gruppen står bakom detta dokument i sin helhet. Gruppens medlemmar mottar gärna synpunkter på innehållet och förslag på vad som bör utgå, kompletteras eller ändras vid kommande revision.

BEVISGRADERINGSSYSTEM

I enlighet med uppdraget från infektionsläkarföreningen har den amerikanska infektionsläkarföreningens bevisgraderingssystem valts, (bevisgradering = evidensgradering, enligt SBU skall den svenska termen vara bevisgradering). Varje rekommendation består av en bokstav som anger dels om vi tillråder eller avråder, dels styrkan i rådet. En romersk siffra anger vad rekommendationen grundas på. A I kan tolkas som: Gör verkligen så! Om det finns en randomiserad studie på ett material som är mycket selekterat eller ej relevant i Sverige, måste vi bortse från den studien och i stället ge en rekommendation grundad på gruppens kliniska erfarenhet, dvs. beviskvalitet III. Varje rekommendation ges inom parentes efter det aktuella påståendet.

Styrka i rekommendation Definition

- | | |
|---|--|
| A | Bra bevis för att stöda en rekommendation om användning / åtgärd |
| B | Måttliga bevis för att stöda en rekommendation om användning / åtgärd |
| C | Svaga bevis till stöd för en rekommendation om användning / åtgärd |
| D | Måttliga bevis till stöd för en rekommendation mot användning / åtgärd |
| E | Bra bevis till stöd för en rekommendation mot användning / åtgärd |

Beviskvalitet

Definition

- | | |
|-----|---|
| I | Bevis från ≥ 1 adekvat randomiserad, kontrollerad studie |
| II | Bevis från ≥ 1 väl designad klinisk studie (utan randomisering), från kohort eller analyserade fall/kontrollstudier (helst från > 1 centrum), från multipla serier av fallbeskrivningar eller dramatiska resultat från okontrollerade experiment |
| III | Bevis från åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier, eller rapporter från expertkommittéer |

Allmänna synpunkter på antibiotikabehandling

Historiskt sett har antibiotikabehandling vid ortopediska infektioner inneburit en markant reducerad dödlighet och minskad invaliditet. Bäst effekt har man sett i akuta situationer. Även om det, som nämnts i inledningen, ofta är behov av att individualisera behandlingen vid ortopediska infektioner är vår ambition att rekommendera en första empirisk behandling som i de flesta fall är ändamålsenlig. Naturligtvis är det ett krav att de antibiotika vi ger har effekt *in vitro* mot de vanligaste etiologiska agens vid ortopediska infektioner. En god penetration av antibiotika i infektionshärden är också en förutsättning för gott resultat. Synovialmembran och ledvätska är i regel lättillgängliga för antibiotika med tillräckliga koncentrationer i infektionshärden. Många undersökningar har påvisat mer eller mindre god penetration i benvävnad men oftast har det genomgående metodfelet varit att frisk vävnad har undersökts och att materialet är homogeniserat. Antibiotikakoncentrationen i kortikalt ben är låg, men något bättre i spongiöst ben (1). Antibiotikanivån i de Haverska kanalerna motsvarar ungefärligt serumnivån enligt experimentella undersökningar (1). Diffusion till omgivande benvävnad måste ske för att antibiotika skall nå infektionshärden. Höga serumkoncentrationer eftersträvas därför för att förbättra diffusionen. Den rekommenderade dygnsmängden antibiotikum vid skelettinfectioner blir därför högre än vid andra infektionstillstånd. Probenecid givet i vissa situationer höjer den fria serumkoncentrationen av betalaktamantibiotika (2).

NB! Rekommendationerna i de kliniska avsnitten är normaldosering som alltid måste justeras med hänsyn till kroppsvikt och njurfunktion, framförallt hos äldre patienter. Särskilt hos patienter med diabetes mellitus måste en sänkt njurfunktion beaktas vid dosering av vissa antibiotika.

Flera specifika faktorer som föreligger vid skelettinfectioner motverkar antibiotikas effekt:

- Försämrat blodflöde pga föregående trauma, arteriell insufficiens eller själva infektionsprocessen
- Förekomst av abscess
- Sekvester
- Biofilmbildning
- Främmande material

Dessa hinder kan åtgärdas med kirurgisk intervention som är ett mycket viktigt komplement till antimikrobiell kemoterapi.

En utvärdering av antibiotikas effekt vid skelettinfectioner har av olika skäl inte varit möjlig. Patientmaterialen är ofta heterogena med varierande och multifaktoriell bakterieflora, det föreligger brist på kontrollerade studier - placebostudier är oetiska - och i de studier som kunnat genomföras har observationstiden efter behandling ofta varit kort. Vår behandlingspolicy grundar sig därför huvudsakligen på beprövad erfarenhet.

Betalaktamantibiotika har länge ansetts vara "drugs of choice" vid ortopediska infektioner och är det fortfarande vid akut artrit och osteomyelit, kronisk osteomyelit och ofta vid infektioner i diabetesfoten. Höga doser betalaktamantibiotika kan ges med låg risk för toxicitet, och de orala preparaten absorberas i regel väl. Långtidsbehandling som ofta är nödvändig vid ortopediska infektioner är möjlig med god tolerans och liten risk för resistensutveckling. Dock måste man

vara uppmärksam på att lång behandling kan öka risken för biverkningar, såsom allergi och diarré till följd av störningar i tarmfloran, också när preparat används som annars tolereras vid korta behandlingar.

Biofilmsformering är en viktig patogenesfaktor vid implantatinfektioner (3). Flera faktorer bidrar till att biofilmsproducerande bakterier har nedsatt känslighet för antibiotika, inte minst pga att bakteriepopulationen befinner sig i stationär fas. Betalaktamantibiotika, som utövar sin effekt på cellväggen, får därför en mindre framträdande roll vid denna typ av infektion.

Vid protesinfektion med stafylokocketiologi rekommenderas att rifampicin ingår i antibiotikakombinationen under förutsättning att bakterien är känslig för detta preparat. Vid behandling med rifampicin bör leverprover kontrolleras 1 gång/vecka första månaden och därefter 1 gång/månad så länge behandling fortgår. Rifampicin interagerar med en mängd läkemedel, t.ex. warfarin, steroider, vissa antihypertensiva läkemedel och morfin, vilket kan kräva dosanpassning.

Daptomycin och tigecyklin är två nyligen registrerade antibiotika med effektprofil mot grampositiva bakterier inkluderande multiresistenta stafylokokker (4). Erfarenheterna av dessa medel vid ortopediska infektioner är ännu så länge begränsade.

PREPARATGRUPPER - EN ÖVERSIKT

Förteckningen över antibiotika vid led- och skelettinfektioner är begränsad till de preparat som omnämns i de olika kliniska avsnitten. Vi har endast namngivit antibiotika med generikanamn, och utelämnat alla handelsnamn, eftersom rådande priskonkurrens inom läkemedelsbranschen försvårar inriktningen på vanligast förekommande synonympreparat. Företagsnamn har uteslutits då även dessa förändras.

Av isoxazolympenicilliner har vi valt kloxacillin för intravenöst bruk eftersom dikloxacillin kan ge endotelskador. Med tanke på den växande ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamases)-problematiken bör användningen av cefalosporiner reduceras. Därför rekommenderas om möjligt kloxacillin som empiriskt behandlingval vid septisk artrit och osteomyelit. Cefalosporiner anges som ett alternativ vid empirisk behandling, främst med tanke på möjligt urinvägs- eller bukfokus, eller i vissa fall vid stark misstanke om streptokockgenes. Vid fastställd växt av enterobacteriaceae bör cefalosporiner undvikas. Cefalosporinbehandling bör då ersättas med kinolon, trimetoprim-sulfametoxazol eller karbapenembehandling.

Vi har tagit med både penicillin V och amoxicillin för behandling av streptokockinfektioner då bägge preparaten har en relativt variabel biotillgänglighet (5-6). Vid skelettinfektioner är den rekommenderade dosen för PcV 2g x 3 och för amoxicillin 0,75 g x 3. Koncentrationsbestämning kan rekommenderas vid långtidsbehandling. Alternativen får vägas mot varandra med hänsyn till biverkningar, kostnader och patienternas följsamhet av behandlingen. När ciprofloxacinbehandling är indicerat vid pseudomonas-artrit, osteomyelit eller protesinfektion bör även detta antibiotikum ges i den högre doseringen (750mg 1 x 2) (7-8).

BETA-LAKTAMANTIBIOTIKA

Penicilliner

Penicillinaskänsliga penicilliner

Bensylpenicillin – Penicillin G

Fenoxymetylpenicillin – Penicillin V

Penicillinaskänsliga penicilliner med utvidgat antibakteriellt spektrum

Amoxicillin

Amoxicillin + klavulansyra

Piperacillin + tazobactam

Penicillinastabila penicilliner

Kloxacillin

Flukloxacillin

Cefalosporiner

Cefuroxim

Cefotaxim

Ceftazidim

Karbapenemer

Imipenem + cilastatin

Meropenem

AMINOGLYKOSIDER

Gentamicin

Tobramycin

LINKOSAMIDER

Klindamycin

KINOLONER

Ciprofloxacin

Levofloxacin

Moxifloxacin

TETRACYKLINER

Doxycyklin

GLYKOPEPTIDER

Vankomycin

Teikoplanin

STEROIDANTIBIOTIKA

Fusidinsyra

OXAZOLIDINONER

Linezolid

SULFONAMIDER OCH TRIMETOPRIM

Sulfametoxazol + trimetoprim

IMIDAZOLDERIVAT

Metronidazol

MEDEL MOT MYKOKAKTERIER

Rifampicin *

Isoniazid

Etambutol

Pyrazinamide (licenspreparat)

*Är också verksamt mot stafylokocker

REFERENSER

1. Holm S, Larsson SE. The penetration of flucloxacillin into cortical and cancellous bone during arthroplasty of the knee. *Int Orthop* 1982; 6: 243-7.
2. Hedström SÅ, Lidgren L. Orthopedic infections. Studentlitteratur, Lund, 1988.
3. Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 349-56.
4. Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 3-15.
5. Sjöblom AC, Bruchfeld J, Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Malmberg AS, Lindqvist M. Skin concentrations of phenoxymethylpenicillin in patients with erysipelas. *Infection* 1992; 20: 30-3.
6. Hall G, Hedström SÅ, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 188-94.
7. Lew DP, Waldvogel FA. Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic prosthesis. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2: 85-9.
8. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645-54.

Systemisk antibiotikaprofylax vid kirurgi

Inom ortopedisk kirurgi ges ofta intravenös antibiotikaprofylax preoperativt i anslutning till ingreppet, ibland även peroperativt och oftast postoperativt under det första dygnet. Eftersom meticillinkänslig *S.aureus* är den vanligaste orsaken till postoperativa infektioner är kloxacillin det självklara valet. Emellertid finns många skilda uppfattningar om hur kloxacillin skall doseras inkluderande storleken på de enskilda doserna, tidsintervall, när profylaxen skall inledas i förhållande till ingreppet, och hur många totala doser som skall ges.

Eftersom det inom SBU pågår en översyn om nationella riktlinjer avseende antibiotikaprofylax vid all form av kirurgi, vilka beräknas bli klara under 2009, vill vi inte föregripa dessa rekommendationer, utan har i denna revision av vårdprogrammet valt att avstå från att ta ställning till hur systemisk antibiotikaprofylax vid ortopedisk kirurgi skall ges.

Antibiotika i cement som profylax mot djupa infektioner.

I mer än 30 års tid har antibiotikainnehållande bencement (AIBC) använts för att minska antalet postoperativa infektioner vid ledplastiker. Trots detta finns enbart ett fåtal prospektiva studier där man utvärderat effekten av AIBC. Gentamicin är det antibiotikum som oftast studerats, men även tobramycin och cefuroxim förekommer i ett flertal studier. Vi har inte hittat några kliniska studier där man jämfört effekten av olika antibiotika inblandade i cementen. De i Sverige mest använda antibiotikainnehållande cementsorterna är Palacos® R + G samt Refobacin® Bone Cement R, som båda innehåller 0,5 g gentamicin/ 40 g cement (1).

Flera faktorer påverkar hur mycket antibiotika som frigörs från cement. Såväl typ av cement som val av antibiotika och blandningsförhållanden spelar roll. För en översikt se Jiranek et al.(2). Flera studier har visat en högre frisättning av antibiotika från Palacos® bencement än från andra cementtyper (3, 4). Vancomycin, klindamycin och tobramycin frisätts lättare från cement än ticarcillin, cefazolin och ciprofloxacin (5). Kommersiellt framställd färdigblandad cement utsöndrar mer antibiotika än cement där antibiotikainblandningen gjorts manuellt av operatören (6). I en del studier har man *in vitro* påvisat att en kombination av två olika antibiotika i cementen ökar frisättningen av antibiotika (7). Andra studier har dock inte lyckats påvisa någon sådan effekt (8).

Enbart ett fåtal randomiserade studier har genomförts, där man studerat den förebyggande effekten av AIBC vid ledplastiker. Två arbeten finns i original enbart på tyska. De har refererats av Block et al. i en aktuell översikt (9). Pfarr och Burri (10) studerade frekvensen av djupa infektioner hos 200 patienter som erhöll höftledsplastiker. Man fann ingen skillnad i frekvensen djupa infektioner oavsett om patienterna erhöll cement med eller utan gentamicin. Wannske och Tscherne (11) fann däremot en mer än fem-faldig ökning av antalet djupa infektioner hos de 202 patienter som erhöll enbart cement jämfört med de 274 patienter som erhöll AIBC.

I en svensk studie inkluderande 1688 patienter jämfördes den profylaktiska effekten av olika i.v. antibiotika med effekten av gentamicin-inblandning i cementen. Vid 2-års uppföljningen fann man 13 (1,6%) djupa infektioner i i.v. - antibiotika-gruppen, vilket var signifikant fler än de 3 infektioner (0,4%) man fann i gentamicin-cement gruppen. Vid 10-års uppföljningen hade dock 2 infektioner tillkommit i den senare gruppen och skillnaden var ej längre signifikant (12).

McQueen et al. studerade 401 patienter som genomgick primär höftledsplastik och erhöll antingen cefuroxim i.v. eller cefuroxim-inblandning i cementen. Man lyckades inte påvisa någon skillnad i antalet postoperativa infektioner mellan grupperna (13).

I en studie på patienter som genomgick primär knäartroplastik erhöll grupp 1 (178 knän) cement med cefuroxim-inblandning medan grupp 2 (162 knän) erhöll cement utan antibiotika. Systemisk antibiotikapofylax gavs till alla patienterna. Samtliga 5 patienter som fick infektioner återfanns i grupp 2 (14).

I ytterligare en studie med liknande upplägg från samma författare studerades den postoperativa infektionsfrekvensen hos diabetiker som erhöll knäartroplastik. Ingen av de 41 patienter som

erhöll cefuroxim-innehållande cement fick någon postoperativ djup infektion till skillnad från 5 av de 337 patienter som fick cement utan antibiotika (15).

Flera kohort-studier har gjorts avseende den profylaktiska effekten av antibiotikainnehållande cement. Några av dessa är mycket stora och baserade på nationella register.

Hos 479 patienter som opererades med primär höftledsplastik och erhöll AIBC fann Lynch och medarbetare en frekvens av djupa infektioner på 1,7%, jämfört med en frekvens på 2,1% hos 765 patienter som fick cement utan antibiotika. Skillnaden var inte signifikant (16).

I en norsk studie undersöktes 10 905 patienter opererade med primär höftledsplastik mellan 1987 och 1995. Patienter som erhållit proteser där man sedermera funnit att de oftare lossnade exkluderades. Antalet patienter som behövde re-opereras med utbyte av hela eller delar av protesen studerades. Man noterade om operationen bedömdes ske till följd av en infektion eller till följd av aseptisk lossning. Infektionsfrekvensen hos patienter som erhållit antibiotika både systemiskt och i cementen var 0,2%. Risken att drabbas av en infektion var 4,3 ggr högre om patienten erhållit enbart systemisk antibiotikaprofylax, 6,3 ggr högre om patienten erhållit antibiotika enbart i cementen och 11,5 ggr högre om patienten inte erhållit någon antibiotikaprofylax alls (17).

I en uppföljande studie med samma inklusionskriterier studerades sammanlagt 22 170 primära höftplastiker opererade mellan 1987 och 2001 och man fann 0,7% infektioner hos de 5 960 patienter som erhöll enbart i.v. antibiotikaprofylax jämfört med 0,4% infektioner hos de 15 676 patienter som erhöll såväl i.v. antibiotikaprofylax som AIBC ($p = 0,01$). Infektionsfrekvensen hos de 254 patienter som erhöll enbart AIBC var 1,2% och 2,0% hos de 280 patienter som ej erhöll någon antibiotikaprofylax alls (18).

I en retrospektiv studie på 92 675 höftplastiker från Svenska Höftregistret kom man fram till liknande resultat. Studien innehöll såväl primära höftplastiker som revisionsplastiker. Effekten av antibiotikainblandning i cementen var mer uttalad vid revisionsplastiker (19).

I en nyligen publicerad meta-analys av artiklar som jämförde frekvensen av djupa infektioner om man använde AIBC eller cement utan antibiotika vid höftplastiker konkluderades att AIBC halverar frekvensen av djupa infektioner (20).

Resultatet från flertalet randomiserade studier talar således för att antibiotika-inblandning i cementen minskar frekvensen av postoperativa infektioner vid artroplastiker. Detta stöds också av resultaten från stora kohortstudier baserade på nationella register. De studier som inte visat någon profylaktisk effekt av AIBC har varit små och haft låg power för att upptäcka små skillnader i frekvensen av djupa postoperativa infektioner.

De invändningar som rests mot användningen av AIBC har f.f.a. gällt risken att antibiotikainblandning försämrar cementens mekaniska hållfasthet, risken för allergi och toxicitet samt risken att AIBC bidrar till resistensutvecklingen hos bakterier. *In vitro* studier har visat att inblandning av gentamicin i cement minskar hållfastheten (21). Det finns dock inga kliniska studier som talar för att detta har någon praktisk betydelse. I de norska kohort-studierna såg man färre aseptiska proteslossningar i den grupp som fick både systemisk antibiotika-profylax och

AIBC än i den grupp som fick bara systemisk antibiotika-profylax (18). Det finns inga rapporter om att AIBC givit upphov till toxicitet eller antibiotika-allergi.

I en retrospektiv studie på 91 patienter som genomgick utbytesplastik till följd av en djup infektion med koagulas-negativa stafylokocker fann Hope och medarbetare (22) att infektionen hos 30 av 34 patienter som tidigare fått en höftledsprotos med gentamicin i cementen orsakades av KNS resistent för gentamicin. Hos de patienter som inte fått AIBC var det enbart 9 av 57 patienter som fick en infektion orsakad av en gentamicin-resistent stam av KNS. I en ännu ej publicerad svensk studie var 79% av *S. epidermidis*-isolaten från patienter med ortopediska protes-infektioner gentamicin-resistent (23).

Rekommendation:

Antibiotika-inblandning i cement rekommenderas som profylax mot postoperativa infektioner vid såväl primär artroplastik som revisionsartroplastik i höft- och knäleder (**AII**). Gentamicin är det preparat som är mest använt och har bäst dokumentation. Den höga incidensen av gentamicin-restens hos KNS vid protesinfektioner skulle kunna tala för att andra antibiotika än gentamicin borde användas i cementen vid revisions-plastiker. Kommersiellt finns tillgängligt cement som innehåller 1g gentamicin och 1g klindamycin/ 40 g cement (Copal® respektive Refobacin® Revision). I den ovan citerade svenska studien (23) av protesinfektioner var dock 67% av *S. epidermidis*-stammarna resistent mot klindamycin. Inblandning av andra antibiotika såsom vancomycin skulle kunna övervägas vid revisions-plastiker. Det finns dock ännu inga studier som stöder att detta minskar frekvensen av post-operativa djupa infektioner, varför det är för tidigt att generellt rekommendera ett sådant förfarande vid revisionsplastiker (**D III**).

Referenser

1. Svenska Höftregistret 2007.
2. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg (Br)* 2006; 88, 2487-500.
3. Penner MJ, Duncan CP, Masri BA. The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. *J Arthroplasty* 1999; 14: 209-14.
4. Greene N, Holtom PD, Warren CA et al. In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos. *Am J Orthop* 1998; 27: 201-5.
5. Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 278: 244-52.
6. Neut D, van de Belt H, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. The effect of mixing on gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements. *Acta Orthop Scand* 2003; 74 (6): 670-6.
7. Ensing GT, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Copal bone cement is more effective in preventing biofilm than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466(6):1492-8.

8. Neut D, de Groot EP, Kowalski RS, Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Gentamicin-loaded bone cement with clindamycin or fusidic acid added: biofilm formation and antibiotic release. *J Biomed Mater Res A* 2005 ;73(2):165-70.
9. Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics* 2005; 11:1334-45.
10. Pfarr B, Burri C. Prospective study on the effect gentamycin-Palacos in 200 total hip prostheses. *Aktuelle probl. Chir Orthop* 1979; 12: 207-10.
11. Wannske M, Tscherne H. Results of prophylactic use of Refobacin-Palacos in implantation of endoprotheses of the hip joint in Hannover. *Aktuelle probl Chir Orthop* 1979: 12: 201-5.
12. Josefsson G, Kolmert L: Prophylaxis with systemic antibiotic versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten year survey of 1,688 hips. *Clin Orthop* 1993; 292:210-4.
13. McQueen MM, Hughes SP, May P, et al. Cefuroxime in total joint arthroplasty. Intravenous or in bone cement. *J Arthroplasty* 1990; 5:169–72.
14. Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty; a prospective randomized study of three-hundred-and-forty knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 759-62.
15. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 691-5.
16. Lynch M, Esser MP, Shelley P, Wroblewski BM. Deep infection in Charnley low-friction arthroplasty. Comparison of plain and gentamicin-loaded cement. *J Bone Joint Surg Br* 1987; 69: 355-60.
17. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Br)* 1997; 79: 590-5.
18. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2003; 74: 644-51.
19. Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92 675 operations performed in 1978 – 1990. *Acta Orthop Scand* 1993; 64(5):497-506.
20. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement *Acta Orthop Scand* 2008; 79: 335-41.

21. Moran JM, Greenwald AS, Matejczyk MB. Effect of gentamicin on shear and interface strengths of bone cement. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 141: 96-101.
22. Hope P, Kristinsson KG, Norman P, Elson RA. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71:851-5.
23. Nilsson Å. Pers. medd.

Antibiotikaprofylax vid tandingrepp

Bakteremi efter tandingrepp

Tandingrepp liksom dagliga aktiviteter såsom tandborstning, användande av tandtråd och tuggning leder till att mikroorganismer från munhålan kommer ut i blodbanan och orsakar en övergående bakteremi. Bakteremiska episoder efter tandingrepp förekommer inte i högre frekvens än efter tuggande, tandborstning, tandpetning etc. Däremot är tandingrepp som leder till blödning associerat med högre risk för bakteremi liksom förekomst av tandköttsinflammation (1). I riskbedömningen inför protesoperation bör därför munhålestatus inkluderas.

Låg risk för ledprotesinfektion orsakad av orala bakterier

Ledprotesinfektioner orsakade av hematogent spridda bakterier efter tandingrepp är mycket sällsynt. De flesta hematogent spridda ledprotesinfektioner orsakas av *Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokocker och endast < 7 % orsakas av bakterier med möjligt oralt ursprung d.v.s. alfastreptokocker eller peptostreptokocker (1).

Staphylococcus aureus påträffas sällan i munhålan hos friska personer och förekommer mycket sällan i blod efter ingrepp i munhålan. Studier med bevis saknas, d.v.s. DNA fingerprinting av bakterie från led och munhåla och tidsmässigt samband med dentalt ingrepp. Däremot finns det sammanställningar av fallrapporter där patienter med ledprotesinfektion orsakade av bakterier av möjligt oralt ursprung beskrivs och där tidssamband med tandingrepp beskrevs (2, 3). Orsakssamband är svårare att fastställa då bakteremi ofta uppstår efter daglig munhygien.

I en prospektiv studie av 1 000 patienter som genomgick 1 112 ledprotesoperationer uppmanades patienterna att inte ta antibiotikaprofylax och ingen infektion konstaterades med orala bakterier under en 6-årsuppföljning (4). Två retrospektiva studier på knä- respektive höftprotespatienter med sena hematogena infektioner inkluderande infektioner efter tandingrepp finns publicerade. Sen infektion definierades som debut av protesinfektion > 6 månader efter operationen och associationen till tandingrepp innebar debut av infektion < 2 veckor efter tandingrepp och förekomst av "oral" bakterier i ledvätskeodling.

I knäledsprotesstudien försvåras tolkningen av resultaten av att patienter vid en institution mellan 1982-1993 inkluderats (n=3490) och att 12 patienter med sen infektion adderats till redovisningen. Man angav totalt 9 patienter med association till tandingrepp, men i 2 fall fann man i ledvätskeodling MRSA respektive *Serratia*, bakterier som är mindre vanliga i munhålan, och i ett fall fann man grampositiv och gramnegativ blandflora. I de övriga 6 fallen påvisades peptostreptokocker eller alfastreptokocker, men vilken grupp patienterna kom ifrån redovisas inte. Beräkningar av incidensen kan därför inte göras. Tandingreppen varade längre än 45 minuter och inkluderade multipla tandextraktioner, rotkanaloperation och peridontal procedur (5).

I studien av höftprotespatienter (n= 2973) hade 52 patienter sena infektioner varav 3 infektioner (d.v.s. 0.1 % av totala antalet höftproteser) var associerade med tandingrepp. Alla tre patienterna hade genomgått dentalt ingrepp med stor blödning (6).

Effekt av antibiotikaprofylax vid tandingrepp

Randomiserade studier saknas om nyttan av antibiotikaprofylax vid tandingrepp för att förhindra ledprotesinfektion. Vissa randomiserade studier av antibiotikaprofylax vid tandingrepp har visat effekt i form av signifikant lägre frekvens och kortare duration av bakteriemi efter peroralt amoxicillin jämfört med placebo (7,8), medan andra inte påvisat skillnader mellan placebo och profylaktiskt betalaktamantibiotika peroralt vid exempelvis tandextraktion (9,10).

Studier av risk, effektivitet och kostnad av antibiotikaprofylax

Analyser av risk och nytta (11,12) och effektivitet och kostnad (11, 13) har inte lyckats visa att det lönar sig att ge rutinmässig antibiotikaprofylax till patienter med ledprotes vid tandingrepp för att förhindra infektion i ledprotesen. Nackdelar med allmän antibiotikaprofylax till alla patienter med ledprotes vid tandingrepp är risk för biverkningar i form av antibiotikaassocierad diarré, allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, höga kostnader och ökad risk för resistensutveckling.

Rekommendation - antibiotikaprofylax vid tandingrepp

Antibiotikaprofylax vid tandingrepp till friska patienter med ledprotes kan idag inte rekommenderas (**D III**) (14). Hos patienter med nedsatt immunförsvar (främst neutropeni), med eller utan ledprotes, kan det finnas ökad risk för sepsis till följd av bakteremi efter tandingrepp med blödning (t.ex. vid oral kirurgi, subgingivala manipulationer) och antibiotikaprofylax bör övervägas. Det saknas dock randomiserade studier som stödjer att antibiotika-profylax skall ges till infektionskänsliga patienter (15) och en individuell bedömning bör göras av tandläkaren och patientens behandlande läkare. Om antibiotikaprofylax ges är amoxicillin i engångsdos 2 g 1 timme före ingrepp förstahandsmedel (**B I**) och vid penicillinallergi ges klindamycin i engångsdos 600 mg 1 timme före ingrepp (**B III**).

Referenser

1. Pallasch TJ and Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontology* 10: 107-138, 2000.
2. Ching DW, Gould IM, Rennie JA, Gibson PH. Prevention of late haematogenous infection in major prosthetic joints. *J Antimicrob Chemother* 23: 676-680, 1989.
3. Thyne GM, Ferguson JW. Antibiotic prophylaxis during dental treatment in patients with prosthetic joints. *J Bone Joint Surg Br* 73: 191-4, 1991
4. Ainscow DAP, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg* 66B: 580-582, 1984.
5. Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. *Clin Orthop Rel Res* 343: 164-172, 1997.
6. LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 81:-B: 56-9, 1999.
7. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 15; 109:2878-84, 2004.
8. Diz Dios P, Tomás Carmona I, Limeres Posse J, Medina Henriquez J, Fernández Feijoo J, Alvarez Fernandez M. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 2996-3002, 2006.

9. Hall G, Hedström SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremias. *Clin Infect Dis* 17: 188-194, 1993.
10. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15(8): 646-9, 1996.
11. Jacobson JJ, Schwitzer S, DePorter DJ, Lee JJ. Antibiotic prophylaxis for dental patients with joint prostheses? A decision analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 6: 569-87, 1990.
12. Tsevat J, Durand-Zaleski I, Pauker SG. Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for dental procedures in patients with artificial joints. *Am J Pub Health* 79: 739-43, 1989.
13. Norden CW. Prevention of bone and joint infections. *Am J Med* 78: 229-232, 1985.
14. Uckay I, Pettet D, Bernard L, Lew D, Perrier A, Peter R. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures in patients with arthroplasties of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Br* 90 (7): 833-8, 2008.
15. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 138: 458-74, 2007.

Kemiska laboratorieanalyser

Detta avsnitt omfattar de i rutindiagnostiken använda analysmetoderna i Sverige. Ett antal studier föreligger där nyare analyser jämförs med de rutinmetoder som vanligen används, exempelvis Il-6 vid infektioner (1), och serum amyloid A, SAA, vid reumatoid artrit (2) men de anses inte ytterligare bidra specifikt till diagnostiken av infektiösa tillstånd, och diskuteras inte ytterligare här. Mycket få studier visar på specificitet och sensitivitet varför sådana siffror endast anges i undantagsfall. De allra flesta publicerade studier rörande artrit behandlar möjligheten att skilja inflammatoriska tillstånd från icke-inflammatoriska, men utan att särskilt definiera septiska tillstånd.

SR är oftast förhöjd både vid septisk artrit (3,4) och vid osteomyelit (5). SR som prognostisk markör vid spondylit är osäker under första månaden med antibiotikabehandling, men behandlingssvikt är ovanlig hos dem som har en sjunkande SR (>50% reduktion) under första månaden. SR samvarierar signifikant med CRP (C-reaktivt protein) (6), men då kinetiken skiljer kan det vara av intresse att analysera SR för att bedöma om infektion förelegat under en längre tid. Bestämning av SR i samband med smärta efter artroplastik kan inte skilja mellan mekanisk proteslossning och infektion (7) och utgör inte en tillförlitlig prognostisk markör. Absolutvärdet av SR påverkas av kön, ålder, graviditet, albuminkoncentration, erythrocytanisocytos, större M-komponenter mm, vilka däremot inte påverkar CRP nivån (**BII**).

LPK, leukocyter i blod med bestämning av neutrofila granulocyter antingen med differentialräkning eller bedömning polynukleära/mononukleära celler, är i de flesta studier inte någon signifikant markör för led- eller skelettinfektion. Gupta (4) fann att en dålig utläkning med komplikation i läkningsförloppet av septisk artrit ofta föregicks av en ökning av LPK. Söderquist (3) rapporterar förhöjd LPK $>14 \cdot 10^9/L$ endast hos 30% av patienter med septisk artrit vilket ej var signifikant skilt från resultaten vid kristallartrit. I Beronius studie (6) av spondyliter hade endast 32% förhöjd LPK $>10 \cdot 10^9/L$, och även Chelsom rapporterar avsaknad av leukocytos hos många av patienterna med spondylit (8) (**CII**).

CRP är en akutfas reaktant. I en svensk studie fann man signifikant högre CRP hos patienter med septisk artrit jämfört med kristallartrit, även om stor överlappning noterades (3). Vid okomplicerad höftartroplastik fann man normal CRP preoperativt följt av förhöjda värden postoperativt med normalisering inom tre veckor (7) (**AIII**). SR hos samma patientgrupp visade ofta förhöjda värden preoperativt, och mycket varierande värden som ej korrelerade till klinisk läkning i efterförloppet. I studien anges CRP ge bättre information och differentierar mekanisk proteslossning från septisk lossning signifikant bättre än SR (**AII**).

I två skandinaviska studier av spondylit förelåg förhöjd CRP hos 82% respektive 98% av patienterna (6, 8). CRP har även visats vara signifikant högre hos patienter med diabetes mellitus och fotsår jämfört med diabetespatienter utan fotsår, vilka uppvisade normal CRP (9).

Glukos, bestäms för jämförelse med ledvätskeglukos vid misstanke på septisk artrit (**BII**) (se avsnittet septisk artrit).

S-urat kan vara förhöjt utan att gikt föreligger och likaledes normalt trots artrit med uratkristaller i ledvätska (**DII**). Vid stark misstanke på gikt bör kristallanalys i ledvätska utföras (**BII**), vilken vid positivt utfall ger diagnos (**AII**).

Enzymaktivitet mätt som serumnivåer av laktatdehydrogenas, LD, alkalisk fosfatas, ALP, kreatinfosfokinas, CK, m.fl. är förhöjda vid osteomyelit (10) men skiljer sig inte från förhöjd aktivitet vid andra benengagerande processer som exempelvis tumörer. Dessa analyser kan därför endast utnyttjas som markörer för skelettengagemang men inte för specifik infektionsdiagnostik (**EII**). En nyligen publicerad experimentell studie (11) beskriver att förhöjda värden av osteocalcin, ALP och deoxypyridolin ger ett positivt prediktivt värde av 96% för infektion i frakturer (**BII**).

Inflammationsparametrar, andra än SR och CRP, som laktoferrin och procalcitonin kan inte diskriminera mellan septisk artrit och kristallartrit (3) (**EII**). Signifikant högre nivåer av TNF-alfa, IL-8 och G-CSF ses hos patienter med septisk artrit jämfört med kristallartrit (3) medan IL-6 nivåerna inte skiljer grupperna åt (3). Dock är överlappningen stor mellan grupperna vilket ger ett lågt prediktivt värde för varje enskilt test, och dessa synes för närvarande inte tillföra mycket till diagnostiken (**CII**).

Ledvätskeanalyser: Se avsnittet om septisk artrit.

REFERENSER

1. Söderquist B, Sundqvist KG, Jones I, Holmberg H, Vikerfors T. Interleukin-6, C-reactive protein, lactoferrin and white blood cell counts in patients with S.aureus septicemia. Scand J Infect Dis 1995; 27: 375-80.
2. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead AS, Bresnihan B, Fitzgerald O. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. J Rheumatol 2000; 27: 58-63.
3. Söderquist B, Jones I, Fredlund H, Vikerfors T. Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. Scand J Infect Dis 1998; 30: 591-6.
4. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult onset septic arthritis. Rheumatology 2001; 40: 24-30.
5. Carragee EJ, Kim D, van der Vlugt T, Vittum D. The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine 1997; 18: 2089-93.
6. Beronius M, Bergman B, Andersson R. Vertebral osteomyelitis in Göteborg, Sweden: a retrospective study of patients during 1990-1995. Scand J Infect Dis 2001; 33: 527-32.
7. Shih LY, Wu JJ, Yang DJ. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. Clin Orthop 1987; 225: 238-46.

8. Chelsom J, Solberg CO. Vertebral osteomyelitis at a Norwegian University hospital 1987-1997: clinical features, laboratory findings and outcome. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 147-51.
9. Upchurch GR, Keagy BA, Johnson G. An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 32-6.
10. Brozmanova E, Skrovina B. Serum enzyme activity in bone tumors and osteomyelitis (LD, GOT, GPT, CPK, CHE, ALP, AP, PP, ALD). *Neoplasma* 1977; 24: 109-17.
11. Southwood LL, Frisbie DD, Kawcak CE, McIlwraith CW. Evaluation of serum biochemical markers of bone metabolism for early diagnosis of nonunion and infected nonunion fractures in rabbits. *Am J Vet Res* 2003; 64: 727-35.

Mikrobiologisk diagnostik

Introduktion

Detta avsnitt avhandlar allmänna principer för provtagning och mikrobiologisk diagnostik. Mikrobiologisk etiologi vid olika typer av ortopediska infektioner behandlas under varje specifikt avsnitt.

Provtagning

Vid olika typer av ortopediska infektioner kan ofta material för mikrobiologisk diagnostik erhållas. Vid ledinfektioner utföres artrocentes för erhållande av provmaterial (1, 2) men synovialmembranbiopsi kan krävas vid vissa specifika frågeställningar (t ex mykobakterieinfektion). Skelettinfektioner såsom osteomyelit inkl. spondylit kan provtas genom punktion, borrbiopsi eller öppen operativ provtagning. Mjukdelsinfektioner med abscessbildning inkl bursiter provtages lämpligen via punktion. Fistlar (t ex vid kron osteomyelit inkl PJI) utgör ett problem pga kontaminationsrisk även om provtagningen sker på djupet i fisteln med pinne (t ex nasopharynx-pinne) eller aspiration med hjälp av tunn kateter efter rengöring och desinfektion av fistelmynningen.

Direktmikroskopi

Direktmikroskopi (DM) har allmänt relativt låg sensitivitet men hög specificitet. Fördelen är att metoden är snabb och kan vid positivt fynd ge klinikern värdefull information som stöd för val av initial empirisk antibiotikabehandling.

Erhållet material skickas i provtagningskärl (spruta eller sprutas ned i sterilt rör). För DM krävs egentligen endast några droppar material (1 droppe är 20 μ L). Alternativt kan provmaterial strykas ut tunt på ett objektglas och lufttorkas. Måste dock värmefixeras innan färgning sker. OBS! Vid liten mängd provtagningsmaterial skall dock alltid odling prioriteras framför DM.

Färgningstekniker;

Akridinorange (fluorescensmikroskopi). Snabb (2 min) och känslig metod för påvisande av bakterier inkl morfologi. Med denna färgningsteknik kan få bakterier per synfält påvisas och även förekomst av intracellulära bakterier.

Metylenblått är en enkel och snabb färgningsmetod (2 min) och påvisar bakterier och dess morfologi.

Gram-färgning är den ultimata färgningsmetoden för att klassificera bakterier samt att bedöma morfologin hos bakterier. Snabb (5 minuters infärgningstid) men färgartefakter kan försvåra bedömningen.

Odling

Provtagningsmaterial

Centrifugrör med konisk botten.

Aerob och anaerob blododlingsflaska/punktionsflaska.

Blododlingsflaska framtagen för små provvolymmer (t ex Bactec Peds Plus) rekommenderas i första hand (då denna innehåller extra näringssubstrat som ersättning för blod).

Provtagningspinne och rör med transportmedium.

Tillvägagångssätt

Vid punktion av slutna infektioner (t ex led) skall noggrann aseptik iakttagas. Desinfektera huden vid insticksstället med alkoholbaserat desinfektionsmedel. Spruta ned punktionsvätskan i sterilt centrifugrör. Om rikligt utbyte och i synnerhet i de fall där lång transporttid förutses eller antibiotika givits, bör en del av provmaterialet sprutas ned i blododlingsflaska. Desinfektera även gummimembranen på odlingsflaskorna med alkoholbaserat desinfektionsmedel. Låt spriten torka. Spara dock alltid en del av provmaterialet i centrifugrör för utodling och eventuell mikroskopi. Risk kan finnas för överväxt i odlingsflaskor av snabbväxande bakterier.

I de fall då mycket små mängder erhålls, t ex vid punktion av små leder, artroplastikleder eller misstänkta osteithårdar, kan man göra på följande sätt: Efter aspiration dras sprutan och kanylen ut. Gummimembranen på en anaerob och aerob odlingsflaska alternativt en Bactec Peds Plus flaska desinfekteras. Stick in provtagningskanylen i anaeroba flaskan och aspirera 1-2 mL buljong, vilken sedan åter sprutas ned i flaskan. På så sätt sköljer man ut den mängd provtagningsmaterial som enbart finns i kanylen. Proceduren upprepas - efter ev ny punktion - för den aeroba odlingsflaskan. Beakta att flaskorna har undertryck!

Leden kan även genomsköljas med steril NaCl-lösning för att öka utbytet av material för odling. För biopsi/vävnadsbitar (3) och implantat vid operation används provtagningsmaterial enligt ovan dvs sterilt centrifugrör. Alternativt kan provmaterial appliceras direkt i sterilt rör med anrikningsbuljong om rutiner för detta finns.

Analysbeställning/remiss

På remiss/analysbeställningsblankett bör relevanta kliniska data, anamnes och diagnos samt eventuell nyligen avslutad, pågående eller planerad antibiotikabehandling anges.

Glöm inte att ange provtagningsställets lokalisation och vad provet utgörs av (provart) eftersom detta avgör vilka bakterier som kan tillmätas klinisk betydelse. Information om ev. djurbett, önskemål om direktmikroskopi, actinomyces, svamp eller annan speciell frågeställning anges.

Remisserna bör fyllas i av ansvarig läkare.

Förvaring och transport

Efter provtagningen bör transport av provrör och flaskor ske omgående till laboratoriet.

När laboratoriet är stängt förvaras odlingsflaskor i rumstemperatur och provrör förvaras i kyl före transport. Transporttiden bör inte överstiga ett dygn.

Eventuellt kan sprutan, som används vid aspiration av material, skickas, men detta kräver direkt transport till laboratoriet.

Laboratoriemetodik

Aerob och anaerob odling (ev. semikvantitativ odling på t ex ledvätska) samt anrikning i buljong. Anrikning sker i vanligen i 7 dygn (eller längre vid speciella frågeställningar). Anaerobodling ≥ 4 dygn nödvändig för att identifiera långsamt växande bakterier, t ex *Propionibacterium acnes*.

Svar och bedömning

Analysen besvaras preliminärt efter 1-2 dagar, anrikningsodling i buljong tar dock vanligen längre tid. Alla bakteriefynd tas vanligen upp och besvaras (vid provtagning från steril lokal).

Negativt resultat slutbesvaras efter 7 (ev. 14) dygn. Vid bedömning av den kliniska relevansen av bakteriefynd måste man beakta kontaminationsrisken vid själva provtagningen.

Övriga metoder

PCR

PCR för provtagningsmaterial från ortopediska infektioner finns tillgänglig på flera kliniskt mikrobiologiska laboratorier i Sverige för närvarande.

PCR av 16S rRNA genen ökar utfallet av andelen positiva fynd men om dessa representerar icke odlingsverifierade patogener eller endast kontaminanter eller avdödade bakterier kan ej säkert avgöras (ev. behövs kombination med immunofluorescensmikroskopi) (4, 5). Om möjligt bör PCR utföras på samtliga vävnadsbiopsier. PCR kan även göras på prov med tuberkulos frågeställning.

Immunofluorescens

Immunofluorescensmikroskopi kan användas (4, 5) för att öka säkerheten vid PCR och därigenom ev. skilja infektion från kontamination.

Referenser

1. Barrack RL, Jennings RW, Wolfe MW, Bertot AJ. The Coventry Award. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop* 1997;345:8-16.
2. Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop* 1996;331:132-9.
3. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Acta Orthop Trauma Surg* 2000;120:570-4.
4. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, Gorman SP, Davis RI, Anderson N. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 1999;37:3281-90.
5. Jalava J, Skurnik M, Toivanen A, Toivanen P, Eerola E. Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 287-9.

Serologisk diagnostik

I ett stort antal äldre studier har man använt serologiska test med olika *Staphylococcus aureus* antigen för att differentiera mellan komplicerad och okomplicerad *S. aureus* bakteriemi, d.v.s. mellan bakteriemi med respektive utan nedslag i inre organ. I en svensk studie (1) utvärderades sju olika *S.aureus* antikroppstest. Där ingick även antikroppstest mot alfa-toxin och teikonsyra, som är de mest använda serologiska testen i rutindiagnostiken på svenska laboratorier. Författarnas slutsats var att inget enskilt serologiskt test eller kombination av olika test kunde skilja mellan komplicerad och okomplicerad *S.aureus* bakteriemi. Det finns inga publicerade studier där man kunnat använda *S.aureus* serologi för att skilja mellan ortopediska infektioner orsakade av *S.aureus* och ortopediska infektioner av annan etiologi.

Lambert och medarbetare har i flera serologiska studier använt en glykolipid från koagulasnegativa stafylokocker som antigen (2-6). Antigenet har fått namnet lipid S (2). Gruppen har publicerat en studie på patienter med protesinfektioner (3). Fjorton av 15 patienter med proteslossning till följd av infektioner med olika grampositiva bakterier hade IgG-nivåer över cut-off. Kontrollgruppen bestod av ortopediska patienter utan infektionstecken. Av dessa 32 patienter hade enbart en ett IgG-värde över cut-off. Denna lipid S - ELISA finns oss veterligt inte tillgänglig kommersiellt eller på något mikrobiologiskt laboratorium i Sverige.

Serologi mot grupp A streptokocker har företrädesvis använts för att skilja mellan post-streptokock artrit och artrit av annan genes. Påvisande av antikroppar mot antistreptolysin-O och anti-DNAse B är de mest använda metoderna. Studier där man använt antistreptolysin-O och anti-DNAse B för diagnostik av grupp A streptokock orsakade ortopediska infektioner saknas. Antistreptolysin-O och anti-DNAse B har inte heller kunnat skilja mellan post-streptokock artrit och andra former av artrit i tidigt skede (7).

Sammanfattningsvis skulle lipid S- ELISAn kunna vara av värde vid diagnostik av åtminstone protesinfektioner. Än så länge är den dock utvärderad enbart i mindre studier. Det finns inget vetenskapligt stöd för nyttan av serologisk diagnostik med de i Sverige tillgängliga rutinmetoderna vid ortopediska infektioner orsakade av stafylokocker eller streptokocker (**DII**). Däremot är ju serologi av värde vid diagnostik av reaktiva artriter och borrelios.

Referenser

1. Ryding U, Espersen F, Söderquist B, Christensson B. Evaluation of seven different enzyme-linked immunosorbent assays for serodiagnosis of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:9-15.
2. Lambert PA, Worthington T, Tebbs SE, Elliott TSJ. Lipid S, a novel *Staphylococcus epidermidis* exocellular antigen with potential for the serodiagnosis of infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;29:195-202.

3. Rafiq M, Worthington T, Tebbs SE, Treacy RBC, Dias R, Lambert PA, Elliott TSJ. Serological detection of Gram-positive bacterial infection around prostheses. *J Bone Joint Surg [Br]* 2000;82-B:1156-61.
4. Elliott TSJ, Tebbs SE, Moss HA, Worthington T, Spare MK, Faroqui MH, Lambert PA. A novel serological test for the diagnosis of central venous catheter-associated sepsis. *Infection* 2000;40:262-6.
5. Connaughton M, Lang S, Tebbs SE, Littler WA, Lambert PA, Elliott TSJ. Rapid serodiagnosis of Gram-positive bacterial endocarditis. *J Infect* 2001;42:140-4.
6. Casey AL, Worthington T, Bonser RS, Lambert PA, Elliott TSJ. Rapid serodiagnosis of *Staphylococcus aureus* surgical site infection following median sternotomy. *J Infect* 2006;52:276-81.
7. Visser H, Speyer I, Ozcan B, Breedveld FC, van Ogtrop ML, Hazes JM. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology* 2000;39:1351-6.

Radiologisk diagnostik

I en nyligen publicerad översiktsartikel görs en samlad bedömning av samtliga radiologiska och nuklearmedicinska metoders värde i diagnostiken av skelettinfectioner (1).

Konventionell röntgenundersökning

Vid akuta hematogena osteomyeliter är konventionell röntgenundersökning negativ avseende bendestruktion under de första 1-2 veckorna eftersom det krävs en 30-50 procentig förlust av benmineraller innan skelettdestruktion blir synlig (2, 3). Det första fyndet är oftast en mjukdelssvullnad som ses tidigare. Därefter syns en begynnande benresorption, förlust av corticallt ben som senare eventuellt följs av periostit med bildande av involucrum som orsakas av subperiostal abscessbildning med upplyftning av periostet och ny benbildning. När osteomyeliten blivit kronisk, kan även fistelbildning uppkomma där sekvestrar från dött corticallt ben kan migrera ut. Periostit, involucrumbildning och sekvestrar är dock ovanliga hos vuxna där periostet är fibrösare och hårdare förankrat än hos barn. Patologiska frakturer i området är dock inte ovanligt hos vuxna. Sensitiviteten vid vanlig översiktsröntgen anges endast till 43-75%, och specificiteten till 75-83% beroende på svårigheter att differentialdiagnostisera mot framför allt maligna tumörer, frakturer i läkning och neuropatisk osteoarthropathi (2, 3).

Vid subakut och kronisk hematogen osteomyelit, oftast beroende på lågvirulenta mikroorganismer eller *S.aureus*, kan s.k. Brodie's abscesser utvecklas (2, 3). Dessa förekommer i metafyserna, speciellt i distala eller proximala tibia, där abscessväggen begränsas av inflammatorisk granulationsvävnad, som är omgiven av sklerotiskt ben med oskarp perifer avgränsning, och syns som en 1-4 cm avlång förändring med nedsatt röntgentäthet. Kortikala sekvestrar kan också utvecklas. De har en ökad täthet och är i regel skarpt avgränsade och omgivna av granulationsvävnad. För att påvisa sekvestrar krävs ofta tomografi eller CT. I det subakuta och kroniska stadiet kan avsevärda mängder periostalt ben bildas som ter sig sklerotiskt på översiktsröntgen. Viktiga differentialdiagnoser är då osteidosteom, fibrös dysplasi och Ewing's sarkom. Emellertid förekommer även osteolytiska förändringar vid kronisk osteomyelit. Vid läkning ses typiskt corticala förtjockning och minskad osteolys.

Hos diabetiker med osteomyelit i fotens ben föreligger oftast en mjukdelsdefekt pga sår och den underliggande osteomyeliten ter sig som destruktion av det kortikala benet och osteoporos. Framförallt i framfotens ben är emellertid differentialdiagnostiken mot trofiska neuropatiska förändringar svår (2).

Postoperativa osteomyeliter pga intilliggande infekterade mjukdelar, direkt inokulation eller spridning via hudpenetrerande osteosyntesmaterial är svårdiagnostiserade. Oftast föreligger en progredierande osteolys men även skleroserande förändringar förekommer.

Vid spondylit startar i regel infektionen vid främre subkondrala omfattningen av en kotkropp intill disken, som sedan perforeras och infektionen sprids till intilliggande kotkroppens ändplatta. Efter några veckor ses en disksänkning och den normala begränsningen av ändplattorna försvinner, samtidigt som destruktionen av kotkropparna progredierar. Omgivande mjukdelssvullnad och abscessbildning är svår att se på konventionell röntgenundersökning, som emellertid har en given plats i uppföljningen av patienter med spondylit.

Ultraljud

Ultraljud har störst betydelse i diagnostiken av septiska arthritter, främst i höft- och axelled, där undersökningen också underlättar diagnostiska punktioner (2). Även vid höftprotes kan vätska och inflammatorisk reaktion i ledens pseudokapsel påvisas. Abscesser i mjukdelarna och fistelsystem lämpar sig också för ultraljudsundersökning. Hos barn kan en subperiostal abscess diagnostiseras tidigt med ultraljud.

CT

CT är i regel den bästa metoden för att påvisa små områden med osteolys i cortikalt ben, periosteala reaktioner, mjukdelsreaktioner, små gasförande områden samt små främmande kroppar som orsak till osteomyelit (2). Inför kirurgisk behandling av osteomyelit är också CT undersökning viktig för påvisande av sekvestrar, involucrum och fistelöppningar. Fistulografi under CT-kontroll är ofta av stort värde. Ökad röntgentäthet i benmärgen är ett ospecifikt tecken som även förekommer vid t ex tumörer, stressfrakturer, blödningar och strålskador. CT undersökningen bör utföras med kontrastmedel. Vid misstänkt spondylit används med fördel CT som vägledning för diagnostisk punktion.

Scintigrafi

Skelett scintigrafi med Technetium-99m metylen diphosfonat (MDP) kan ge positiva fynd vid akut osteomyelit särskilt spondylit, så tidigt som efter 1-2 dygn (4). Sensitiviteten anges till 69-100% men eftersom ackumulation av bifosfonater även ses vid andra orsaker till osteoblastaktivitet t ex tumörer, neuropatisk osteoarthropati, trauma eller vid postoperativa tillstånd anges specificiteten till endast 38-82%. Under den första veckan kan, speciellt hos barn, scintigrafi visa nedsatt upptag i ett infektionsfokus på grund av ödem som nedpressar osteoblastaktiviteten.

Galliumscintigrafi kan tillsammans med technetium scintigrafi öka specificiteten till 83-93%, men även gallium anrikas i exempelvis tumörer och kan vara positivt vid frakturer och postoperativt (5).

Leukocyter märkta med Indium-111 eller Technetium-99m hexametylenpropylenamin oxime (HMPAO) anses ge positiva fynd tidigare än Tc-99m MDP scintigrafi (6). Indiumscintigrafi kan vara överlägsen MR-undersökning vid postoperativ osteomyelit. Vid kronisk osteomyelit har emellertid indiumscintigrafi nedsatt sensitivitet eftersom man utnyttjar neutrofila granulocyter vid indiummärkningen. Vid kronisk spondylit rekommenderas en kombination av Tc-99m MDP och galliumscintigrafi för att kunna bedöma såväl skelett som intilliggande abscesser. Observera också att vid spondylit kan tekniker med märkta leukocyter i stället uppvisa nedsatt aktivitet på grund av benmärgsödem.

Leukocytscintigrafins värde vid differentialdiagnostiken mellan ledprotesinfektion och aseptisk proteslossning är kontroversiellt. I stället förordas vid misstanke om ledprotesinfektion kolloidscintigrafi (Nanocoll) där partiklarna är märkta med Tc-99m. Nanocoll består av en mycket liten partikel som tränger ut i interstitiell vävnad vid t ex inflammation, men nanocoll är

samtidigt en benmärgsmarkör. Detta gör att tolkningssvårigheter kan uppstå om den aktuella skelettdelen innehåller blodbildande benmärg, då nanocollscintigrafien kan vara falskt positiv. I exempelvis femurskaftet finns ingen röd benmärg, medan proximala femur ofta innehåller en del röd benmärg. Skelettscintigrafi med Tc-99m MDP kan vara positiv långt efter en protesinsättning trots avsaknad av infektion eller aseptisk lossning. Beroende på remodelering av benet är mer än 75% av alla tibiakomponenter och mer än 50% av alla femurkomponenter vid knäprotes positiva i Tc-99m MDP scintigrafi i mer än ett år efter protesinsättning, medan däremot de flesta cementerade höftledsproteser har normal scintigrafi efter 6 månader, även om visst ökat upptag över den distala spetsen på femurkomponenten, över trochanterregionen samt acetabularkomponenten kan kvarstå i över ett år hos helt asymtomatiska patienter.

Man bör vara medveten om att en kombination av minst 2 scintigrafiska metoder oftast tar minst 3 dagar i anspråk, och dessutom sannolikt är mer kostsam än en MR-undersökning.

Fistulografi

För att kartlägga om en mjukdelsfistel som tömmer sig har sitt ursprung i skelettet bör man använda sig av en kateter som förs in i fistelöppningen för att kartlägga utbredningen av fistelsystemet. Som tidigare nämnts är fistulografi med CT-kontroll (CT-fistulografi) av stort värde för bedömning av utbredningen av ett fistelsystem.

Magnetresonanstomografi (MRT, MR)

MR-tekniken avspeglar vätskeinhållet i vävnaden och det inflammatoriska ödemet vid infektion såväl i skelett som mjukdelar. T1 viktade bilder, som ger hög signal på fett medan muskel och vatten ger intermediär signal, ger den bästa anatomiska upplösningen (bäst förhållande signal intensitet till brus). T2 viktade bilder ger i stället högre signal för vatten jfr med fett och muskel.

Sensitiviteten vid osteomyelit har angetts till 82-100% (2, 3). Den normala fettrika benmärgen ger hög signal på T1 viktade och intermediär signal på T2 viktade bilder. Det inflammatoriska ödemet och de inflammatoriska cellerna i benmärgen vid osteomyelit ger därför i stället lägre signal på T1 viktade och högre signal på T2 viktade bilder. Specificiteten vid osteomyelit har dock rapporterats vara endast 53-94% beroende på att likartade MR-fynd kan ses vid tumörer, frakturer, beninfarkt, metabola rubbningar, sterila vätskeansamlingar och postoperativa tillstånd. Oftast används intravenös tillförsel av gadoliniuminnehållande kontrastmaterial, som anrikas i områden med (infektiös och icke-infektiös) inflammation t ex i granulationsvävnad i en abscessvägg.

Vid subakut och kronisk osteomyelit ses Brodie`s abscesser som rundade, välavgränsade områden med låg T1 signal och perifer kontrastuppladdning samt hög T2 signal. Vid kronisk osteomyelit kan dock den höga T2 signalen i benmärgen saknas, men cortex är förtjockad och benet synes ha expanderat och omformats. Huruvida MR undersökning kan ge information om aktivitetsgraden i en kronisk osteomyelit är kontroversiellt.

Störst nytta har man av MR-undersökning vid tidig diagnostik av spondylit, där MR oftast ger positiva fynd redan inom de första dygnet. Förutom disk- och kotkroppsförändringar är MR nödvändig för att kartlägga eventuella abscesser och flegmone och dess eventuella påverkan på ryggmärgen och spinalkanalerna. MR fynden vid tuberkulös spondylit är speciellt typiska med

engagemang av flera, ej nödvändigtvis intelligande, kotor, ofta bevarade diskar samt utbredda abscesssystem - särskilt psoasabscesser.

I läkningsförloppet av en osteomyelit återkommer fettvävnad till benmärgen vilket ger en ökande T1-viktad signal.

MR-undersökningar lämpar sig dock INTE för att rutinmässigt följa läkningsförloppet vare sig av akut spondylit eller annan osteomyelit, då de inflammatoriska eller postoperativa förändringarna kvarstår lång tid (månader till år) efter att läkning skett (7) (**DIII**).

Fluorodeoxyglukos positronemissionstomografi (FDG PET)

Efter injektion av 18-fluorodeoxyglukos (FDG) kan man med positronemissionstomografi (PET) påvisa en ökad metabolism i vävnaden. FDG PET har hittills fått sin största användning inom onkologin, men lovande resultat har rapporterats även avseende inflammation/infektion. Inom området led- och skelettinfektioner finns ännu relativt få studier publicerade, men hög sensitivitet och specificitet har rapporterats framför allt i diagnostiken av osteomyelit och spondylit. FDG PET har också visat en hög sensitivitet i diagnostiken av ledprotesinfektioner, men falskt positiva fall av mekanisk proteslossning har förekommit. En fördel med FDG PET är att analysen inte störs av främmande material. FDG PET har dock fortfarande en begränsad tillgänglighet och en relativt hög kostnad (8, 9)

Referenser

1. El-Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:167-92.
2. Boutin RD, Brossmann J, Sartoris DJ, Reilly D, Resnick D. Update on imaging of orthopedic infections. *Orthop Clin N Amer* 1998;29:41-66.
3. Tehranzadeh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin N Amer* 2001;39:223-250.
4. Turpin S, Lambert R. Role of scintigraphy an muskuloskeletal and spinal infections. *Radiol Clin N Amer* 2001;39:169-189.
5. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 1997;27:334-345.
6. Seabold JE, Nepola JV. Imaging techniques for evaluation of postoperative orthopedic infections. *Q J Nucl Med* 1999;43:21-28.
7. Zarrouk V, Feydy A, Sallès F, Dufour V, Guigui P, Redondo A, Fantin B. Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial vertebral osteomyelitis. *Rheumatology* 2007;46:292-5.
8. Duet M, Pouchot J, Lioté F, Faraggi M. Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Joint Bone Spine* 2007;74:14-23.

9. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, Oyen WJ. Imaging of infectious diseases using (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:17-29.

Septisk artrit

Huvudpunkter:

- Symtom vid septisk artrit är akut insättande ledsmärta, rörelseinskränkning, ledsvullnad, värmeökning, rodnad, feber och allmän sjukdomskänsla.
- Staphylococcus aureus är vanligaste etiologiska agens, därefter kommer streptokocker.
- Akut kristallartrit är en viktig differentialdiagnos.
- Diagnosen ställs genom ledvätskeodling samt påvisande av ökat antal leukocyter, sänkt glukos och förhöjt laktat i ledvätska. Ultraljudsundersökning av framförallt höft- och skulderled underlättar diagnostiken vid ledpunktion.
- Som initial intravenös antibiotikabehandling rekommenderas kloxacillin eller cefotaxim/cefuroxim, följt av oral uppföljande behandling i sammanlagt 4–6 veckor.
- Upprepade ledpunktioner med ledsköljning rekommenderas initialt tills förbättring inträder. Leden bör (om möjligt) avlastas under behandlingstiden.

Definition

Akut septisk artrit utgörs av en bakteriell infektion i en led, vanligen i samband med bakteriemi men även efter direkt inokulation av bakterier i samband med trauma eller ingrepp i leden såsom punktion, injektion eller artroskopi (1-4).

Epidemiologi

Skada på ledstrukturer utgör en risk för nedslag av bakterier i samband med bakteriemi. Ledskadan kan utgöras av tidigare trauma, ofta hos unga personer, eller degenerativ ledsjukdom hos äldre. Vid reumatoid artrit anges risken att drabbas av septisk artrit vara tiofaldigt ökad jämfört med risken hos icke-reumatiskt förändrade leder. Andra faktorer vilka signifikant ökar risken att drabbas av septisk artrit är ålder, diabetes mellitus, ledprotes, hudinfektion, HIV-infektion. Dessutom kan malignitet, njursvikt, framför allt vid dialysbehandling, samt intravenöst missbruk öka risken för bakteriemi med stafylokocker men även streptokocker. Ledpunktioner och injektioner utgör relativt låga inokulationsrisker (1:10000–1:16000). Artroplastik utgör en signifikant riskfaktor, vilken behandlas i särskilt avsnitt.

Patogenes

Akut septisk artrit uppkommer vanligen efter hematogen spridning av bakterier till leden via synovialmembranet i samband med en bakteriemi-episod. Synovialmembranet är mycket väl vaskulariserat, varför bakterier lätt kan ta sig in i leden då det inte föreligger något hinder för passage. Septisk artrit kan även uppkomma efter penetrerande skada in i leden via ett traumatiskt sår (yttre våld, bett av djur eller människa) eller genom direkt införande av bakterier i samband med ledpunktion, ledinjektion (vanligen kortison) eller kirurgiska ingrepp i leden inklusive artroskopi (3, 5, 6). En skelettinfektion kan bryta igenom yttre cortex (benhinnan) in till ledkapseln varvid en septisk artrit kan uppkomma (7). En näraliggande infektion i hud och mjukdelar kan också spridas direkt till leden.

I leden är flödes hastigheten av synovialvätskan låg, och bakterierna kan med hjälp av sina ytstrukturer relativt ostört binda till vävnaden. Bakteriernas bindning underlättas av om en färsk

skada i leden har lett till exponering av matrixkomponenter vilka visats mediera bakteriebindning till vävnaden (8). Graden av den inflammatoriska reaktionen som följer på bakterieinvasion påverkas enligt experimentella studier dels av värdens immunstatus men också av vilken typ av bakterie som koloniserat leden (9).

Både stafylokocker och streptokocker har ytkomponenter som interagerar med i leden förekommande matrixkomponenter. Flera av dessa har studerats ingående ffa hos stafylokocker och visats vara virulensfaktorer vid experimentell artrit. Förekomst av ytreceptorer för bindning till fibronectin, kollagen, fibrinogen, laminin och bensialoprotein (8), graden av uttryck av vissa kapselpolysackarider (10) samt förmåga att bilda toxin med superantigen aktivitet (11) har visat sig korrelera till bakteriernas virulens. Detta kan förklara varför dessa bakterier är vanligast vid hematogen artrit.

Bakterieinvasion leder till ett snabbt immunsvaret hos värden, bestående av ett cellmedierat initialt försvar med bakteriefagocytos via makrofager, monocyter och tillströmmande neutrofila granulocyter efter ett kemotaxisvar på bl.a. IL-8 frisättning från andra fagocyterande celler. Denna fagocytos leder i sin tur till ett cytokinsvar med uppreglering av akutfasproteinproduktion av bl. a. CRP från levern och stimulering av det cellmedierade specifika immunsvaret via T-celler (12). Om bakterierna inte snabbt avdödas via immunförsvaret kan produktion av metalloproteinaser samt fria syreradikaler medverka till destruktions av vävnaden genom nedbrytning av proteoglykaner och ledbroskkollagen (13). Även lysosomala enzymer och bakterietoxiner bidrar till vävnadsnedbrytningen, varefter underliggande benvävnad invaderas av bakterier (14). Står infektionen obehandlad sker en fortsatt spridning till kringliggande mjukdelar med eventuell fistelbildning som följd.

Klinik

Symtomen vid akut septisk artrit är plötsligt isättande ledsvullnad, ofta med svår smärta, och feber, vilka är de enda symtom som föreligger hos >50% av patienter med septisk artrit (15). Allmän sjukdomskänsla föreligger relativt ofta (3) medan övriga symtom vid septisk artrit såsom frysningar, svettningar, rodnad, värmeökning är mindre frekvent förekommande. Vanligen omfattas endast en led av infektionen (1-4). Beroende på vilken led som drabbats kan även hydrops påvisas vid den kliniska undersökningen. Den kliniska bilden är likartad oberoende av agens, men kan variera i intensitet.

Septisk artrit kan drabba alla leder, men är vid hematogen spridning vanligast i knäleden följt av höftled, skulderled och fotled (7). Trauma eller kortisoninjektion kan föranleda infektion i den led som utsatts för injektion (16).

Septisk artrit är ett allvarligt, akutmedicinskt tillstånd med en mortalitet i olika studier kring 10% (3, 17).

Differentialdiagnoser vid septisk artrit

En viktig differentialdiagnos vid akut monoartrit är kristallartrit antingen i form pseudogikt orsakad av pyrofosfatkristaller, gikt orsakad av uratkristaller, eller utfällning av apatit eller kalciumoxalatkristaller. Samtliga kliniska fynd och lokala symtom som ses vid septisk artrit kan också förekomma vid kristallartrit. Andra orsaker till monoartrit är traumatisk påverkan på leden med eventuell fraktur och/eller hemartros (blödning i leden), akutiserad artros, postinfektiös reaktiv artrit efter infektion orsakad av t.ex. Yersinia, Salmonella, Campylobacter eller Borrelia.

Samtliga dessa tillstånd kan kompliceras av en bakteriell infektion, varför differentialdiagnostiken är viktig för insättande av adekvat behandling.

Mikrobiell etiologi

Ett flertal mikroorganismer finns rapporterade som etiologiska agens vid septisk artrit (3, 6, 7, 16-20). Vilka bakterier som orsakar artrit beror bl.a. på underliggande värdfaktorer t.ex. kronisk sjukdom och/eller immunkomprometterande sjukdom, medicinering, intravenöst missbruk och vävnadsskada. Staphylococcus aureus är den vanligaste av samtliga isolerade bakterier oavsett geografisk lokalisering. I en prospektiv studie (3) isolerades S.aureus i 65%, varav 5% var MRSA, och i två svenska retrospektiva studier i 48–53%, varav inga fall var orsakade av MRSA (16, 17). S. aureus dominerar bland patienter med underliggande reumatisk sjukdom samt vid diabetes mellitus. Streptokocker, inkluderande beta-hemolytiska streptokocker grupp A, B, C, G, alfa-streptokocker samt Streptococcus pneumoniae utgör de närmast vanligaste orsakerna till septisk artrit, och har isolerats i 28–30% (3, 17). Artrit orsakad av Haemophilus influenzae förekommer hos vuxna, men har nästan försvunnit bland barn efter införande av Hib vaccination. En minskad förekomst av H. influenzae i samhället torde komma att göra denna bakterie än ovanligare vid septisk artrit hos vuxna (21). Enterobacteriaceae och Pseudomonas aeruginosa är mindre vanliga, 6–7% (3, 17), och förekommer huvudsakligen hos äldre patienter, ibland associerat till UVI. Koagulasnegativa stafylokocker förekommer också, men ses framförallt vid ledprotesinfektion (3). Vid odlingsnegativa misstänkta septiska artriter måste andra agens såsom Mycobacterium tuberculosis, atypiska mykobakterier, svamp, Borrelia, Brucella, Chlamydia samt Mykoplasma övervägas. Svamp och M. tuberculosis förekommer huvudsakligen hos immunsupprimerade patienter. Hos personer från länder med hög prevalens av tbc bör M.tuberculosis etiologi misstänkas vid atypisk klinik (22, 23). En ökande tbc-incidens i kombination med nya, kraftigt immunsupprimerande behandlingsregimer av autoimmuna sjukdomar som reumatoid artrit och SLE ökar risken för mykobakteriell ledinfektion (24-26). Även bland HIV-infekterade personer var, före introduktionen av effektiv antiretroviral behandling, S.aureus den vanligaste orsaken till septisk artrit, följt av streptokocker före svamp och mykobakterier (27). Gonokocker är numera en mycket ovanlig orsak till bakteriell monoartrit i Sverige, men förekommer fortfarande i flera andra länder och ingår i differentialdiagnosen vid utlandssmitta.

Diagnostik

Diagnostiken vid septisk artrit baseras på klinisk bild samt ffa på analys av ledvätska (15, 17, 28-31). I en rapport från 2002 (31) presenteras en gedigen genomgång av litteraturen rörande ledvätskeanalyser. I en sammanställning från 2007 diskuteras resultaten från studier avseende det diagnostiska värdet av kliniska fynd och laboratoriedata i diagnostiken av septisk artrit (15). Akut diagnostik är viktig för att med tidigt insatt behandling försöka undvika ledbroskdestruktion och benengagemang. Ledpunktion bör utföras utan dröjsmål, därefter odlingar från övriga lokaler innan antibiotikabehandling insättes. Odling på extirperad synovia kan utföras i differentialdiagnostiskt svåra situationer. Analyser kan då inkludera specialfärgningar/odlingar eller PCR för mykobakterier, Brucella, svamp, Borrelia, Chlamydia och Mykoplasma.

Kemiska laboratorieanalyser

Det föreligger inga specifika kemiska analyser som kan bekräfta diagnosen septisk artrit. De kemiska analyser som vanligen rekommenderas vid diagnostik av septisk artrit måste därför vägas samman och ställas mot den kliniska bilden för att stödja eller avfärda diagnosen. Det starkaste stödet för en positiv diagnos är förekomst av bakterier i ledvätskan. Trots detta måste ofta en sannolikhetsdiagnos ställas efter klinisk bedömning samt med hjälp av ett antal blod- och ledvätskeanalyser tills odlingssvar erhållits. Ingen av dessa analyser kan ensam bekräfta diagnosen bakteriell artrit. Specificitet och sensitivitet skiljer sig för analyserna något vid denna sjukdom, men i det enskilda fallet görs bedömningen efter sammanvägning av analysresultaten (17, 30-34).

Blodprover

CRP och SR är oftast förhöjda (35, 36), leukocyter ofta inom normalområdet, men polyövertikt kan tala för bakteriell genes, glukos tas för jämförelse med ledvätskeglukos, S-kreatinin för njurfunktionsbedömning inför antibiotikadosering.

Ledvätska

Oftast grumlig, lågviskös.

Till kliniskt kemiskt laboratorium skickas ledvätska för:

- leukocytantal inklusive andel neutrofila granulocyter
- glukos, samtidigt tas B-glukos
- laktat
- kristallanalys med ljusmikroskopi (polarisationsmikroskop) för att påvisa urinsyra- eller kalciumpyrofosfat-kristaller

Observera att både sänkt glukos och förhöjt laktatvärde speglar en förhöjd metabolism i leden som kan ses även vid icke-bakteriella inflammatoriska artrit med högt leukocytantal.

Analysmetoderna varierar mellan olika kliniskt kemiska laboratorier i landet, varför vi hänvisar till lokala provtagningsföreskrifter för val av rörtyp, ledvätskevolym, transport etc.

Utvärdering av kemisk ledvätskeanalys vid septisk artrit.

Leukocytantal

Leukocyter i ledvätska $>50 \times 10^9/L$ varav $>90\%$ neutrofila granulocyter talar för septisk artrit. I en metaanalys var sannolikhets ratio för septisk artrit 7,7 respektive 3,4 om dessa nivåer erhöles (15). Sannolikhets ratio för septisk artrit vid leukocyter i ledvätska $<25 \times 10^9/L$ och $<90\%$ neutrofila granulocyter var endast 0,32 respektive 0,34 (15) (AI). Stora variationer föreligger dock vid analys av samma provmaterial vid olika laboratorier, likaså vid upprepad analys i samma laboratorium. Det bör också påpekas att även om det har rapporterats signifikant högre leukocytantal hos patienter med septisk artrit jämfört med kristallartrit, så uppvisade 26% av patienter med kristallartrit leukocyter i ledvätska $>50 \times 10^9/L$ i en svensk studie (17) (CII).

Glukos

En sänkning av ledvätskeglukos $>2,5 \text{ mmol/L}$ jfr med blodglukos, eller $<50\%$ av blodglukosvärde, eller absolutvärde $<1,5 \text{ mmol/L}$ talar för septisk artrit, men det är viktigt att påpeka att bestämning av ledglukos har låg specificitet. En kraftig inflammatorisk aktivitet med högt celltal i ledvätska leder till konsumtion av glukos oavsett förekomst av mikroorganismer. Mycket låga värden av ledglukos noteras ibland vid tuberkulös artrit. I en svensk studie (17) fann

man sänkt glukoshalt i ledvätska hos 64% av patienter med septisk artrit och endast hos 15% av patienter med kristallartrit. **(CII)**.

Laktat

Alla laktatvärden över normalvärde betraktas som förhöjda och bedöms i relation till övriga analysresultat, klinisk bedömning, tidpunkt för punktion. Normalvärde 0.5–2.8 mmol/L **(CII)**. Förhöjt laktatvärde har hög sensitivitet men låg specificitet (15). Separat analys av iso-former av laktat har rapporterats värdefullt för differentiering mellan eukaryot och prokaryot produktion, varvid D-laktat skulle bildas vid prokaryot (bakteriell) metabolism, L-laktat av eukaryota cellers metabolism (37). Värdet av D-laktat bestämning är dock omtvistat och analysen utförs inte rutinmässigt.

Kristaller

Ledvätskekrystaller saknas vid septisk artrit, men observera att en kristallartritled också kan drabbas av bakteriell infektion. För goda och reproducerbara resultat vid kristallbedömning krävs vana att mikroskoperas för kristaller (29), och det har rapporterats stor inter-och intrapersonell variation där screening av ledvätska ger låg signifikans av denna undersökning. **(AI)**.

Viskositet

Viskositeten av ledvätskan, som är låg vid septisk artrit, skall bedömas vid varje punktion, liksom ledvätskans färg och grumlighet. **(BIII)**.

Mikrobiologiska laboratorieanalyser

Odling: Max. 10 ml ledvätska i aerob blododlingsflaska + max. 10 ml i anaerob blododlingsflaska. Optimal mängd ledvätska kan variera mellan olika laboratorier. Vid små mängder ledvätska används pediatrika blododlingsflaskor som är anpassade för små volymer och för icke blodinnehållande provmaterial.

Odling för bakterier (och svamp) med antibiotikaresistensbestämning är den viktigaste analysen för att säkerställa diagnosen septisk artrit och kan vara positiv i upp till 90% (29, 38). Ledvätska sprutas helst direkt på plats ner i blododlingsflaskorna, i annat fall skall ledvätskan i sterilt rör snabbt transporteras till bakteriologiskt laboratorium för inokulation. **(AI)**.

Det råder oenighet huruvida det finns anledning att rutinmässigt odla ledvätska vid alla typer av inflammatoriska ledsjukdomar. I det amerikanska reumatologiska vårdprogrammet föreslås att varje fynd av inflammatorisk ledutgjutning, särskilt i samband med feber, ska betraktas som infekterad tills motsatsen är bevisad (39).

Direktmikroskopi: 1 ml i sterilt rör med skruvkork för direktmikroskopi.

För att påvisa bakterier i direktmikroskopi krävs stora mängder bakterier, men direktmikroskopi kan vara positiv i 40–50% (17, 40). Vid misstanke om mykobakteriell infektion begärs mikroskopi för syrafasta stavar **(AI)**.

PCR: PCR analys av ledvätska kan vara ett alternativ vid små bakteriemängder eller då antibiotikabehandling hunnit ges eller i övrigt vid negativ odling men stark misstanke om bakteriell genes. Analys med PCR av 16S rRNA genen utförs på vissa laboratorier, men är ej standardanalys. Rapporter där PCR varit av värde i enstaka fall för diagnostiken föreligger (41, 42) men ifrågasätts som rutindiagnostik (43) och kan möjligen vara vilseledande vid fall av reaktiv artrit (42) **(CIII)**.

Blododling: Aerob och anaerob blododling tas före insättande av antibiotika, och kan vara positiv i upp till 50% (17). I utvalda fall tas övriga odlingar från urin, svalg, sår, faeces, uretra (inklusive Chlamydiadiagnostik från uretra) med tanke även på differentialdiagnoser (**AII**).

Prioriteringsordning för analyser vid sparsamt utbyte av ledvätska:

1. odling
2. leukocyter, inklusive neutrofilbestämning + glukos
3. kristaller/direktmikroskopi bakterier
4. laktat

Radiologisk undersökning

Radiologisk undersökning kan i vissa fall stödja den kliniska misstanken om septisk artrit men utgör inte någon primärdiagnostisk metod (34).

Konventionell översiktsröntgen är normal under den tidiga fasen av septisk artrit, men kan påvisa kapselsvullnad, utgjutning i fotled, höftled, samt armbågsled men ffa bakomliggande artros eller osteomyelit. I den senare fasen kan man påvisa nytillkomna ledförändringar, såsom generell destruktion av vävnaden, ledspringekompression pga ledbroskreduktion, förkalkningar periartikulärt, samt osteomyelit (**AII**).

Ultraljudsundersökning kan redan under tidig fas av septisk artrit påvisa ledsvullnad samt ökad mängd ledvätska och är ett viktigt diagnostiskt instrument för att bekräfta misstanke om artrit i svårundersökta leder som höftled och skulderled. Tekniken är non-invasiv, relativt billig, innebär ingen stråldos, men är starkt beroende av undersökarens erfarenhet. Ultraljudsledd punktion av höftleder underlättar diagnostiken (44) (**AII**).

CT har begränsad betydelse vid diagnostik av septisk artrit. Initialt saknas CT-förändringar, men de uppkommer tidigare än förändringar på konventionell översiktsröntgen och utgör ett alternativ till ultraljud för påvisande av ledsvullnad och hydrops i höftled, sacroiliacaled, sternoclavicularled liksom vid punktion av dessa djupare belägna leder (**BII**).

MRT påvisar mjukdelsförändringar med större känslighet än CT. Förändringar syns tidigare med MRT än med CT, och differentiering mellan mjukdels- och skelettengagemang är högre. T1 och T2 viktade bilder presenteras, där T2 viktade bilder ger en hög signal för ledvätskeutgjutning, abscesser och ödem i mjukdelar (**BII**).

Scintigrafi med gallium eller indium påvisar områden med hög halt av neutrofila granulocyter, makrofager men även maligna celler, och har både högre sensitivitet och specificitet än technetiumscintigrafi. Leukocytsintigrafi kan öka känsligheten ytterligare men ger falskt positiva utslag vid synovit pga artros (**BII**).

Sammanfattningsvis är radiologisk diagnostik vid septisk artrit sällan av primärdiagnostiskt värde. Däremot kan ultraljud, CT eller MRT vara av värde vid diagnostik och punktion av djupt liggande leder. En initialt tagen översiktsröntgen kan vara av värde för senare jämförelser vid ogynnsamt läkningsförlopp eller kvarstående, ibland svårtolkade, symptom där tidigare

artrosförändringar kan vara av differentialdiagnostisk betydelse. Det är viktigt att framhålla att normala radiologiska fynd inte utesluter septisk artrit.

Behandling

Antibiotikabehandling

Rekommendationerna grundar sig på svenska erfarenheter och praxis, då internationella studier innefattar betydande antal resistenta bakterier såsom MRSA, av vilka vi hittills haft mycket få fall i Sverige. Dock bör vid behandlingssvikt eller då patienter kommer från sjukvårdsinrättning utomlands eller med känd resistensproblematik hänsyn tas till detta vid val av antibiotikabehandling (45, 46) (**BII**).

Empirisk parenteral behandling

Kloxacillin 2g x 3 iv eller cefotaxim 1g x 3/cefuroxim 1,5g x 3 iv, de senare ffa vid misstanke på urinvägs- eller bukfokus.

Då odlings svar föreligger byte till:

S.aureus	Kloxacillin 2g x 3 iv
Streptokocker	Bensylpenicillin 3g x 3 iv
Enterobacteriaceae	Imipenem/meropenem 500mg x 3 iv
Pseudomonas	Imipenem/meropenem 1g x 3 iv eller piperacillin/tazobactam 4g x 3 iv eller ceftazidim 2g x 3 iv

Peroral uppföljning:

S.aureus	Flukloxacillin 1g x 3 (pc-allergi klindamycin 300mg x 3)
Streptokocker	Amoxicillin 750mg x 3 eller penicillin V 2g x 3 (pc-allergi klindamycin 300mg x 3)
Enterobacteriaceae	Ciprofloxacin 500mg x 2 eller trimetoprim-sulfametoxazol (80mg/400mg) 2x2
Pseudomonas	Ciprofloxacin 750mg x 2
Anaerober	Metronidazol 400mg x 3 eller klindamycin 300mg x 3

Behandlingstiden med parenterala antibiotika bör pågå till feberfrihet och minskande CRP (ofta 5–7 dagar), varefter peroral antibiotikabehandling till en sammanlagd behandlingstid av 4–6 veckor (normal CRP och SR) följer (**BIII**).

Kontroll med översiktsröntgen om utebliven klinisk eller laboratoriemässig läkning.

Kirurgisk behandling

Mekanisk renspolning av leden bör ske under de första 5–7 dagarna eller tills uppklarnad, minskande mängd ledvätska med minskat antal leukocyter erhålls. Detta kan ske antingen genom dagliga punktioner med spolning där möjligheten att utföra dessa via artroskop sannolikt ger en bättre upprepning och därmed möjligen snabbare läkningsförlopp. Kontinuerligt spoldropp under 2–5 dagar används på många håll, men någon fördel annat än ett minskat antal ingrepp är inte säkert påvisat med denna metod jämfört med upprepade punktioner. Det man här eftersträvar är att snabbt minska mängden inflammatoriska celler som bidrar till att destruera vävnaden, särskilt ledbrösket, som ju inte återbildas (**AIII**).

OBS! Vid coxitis måste artrotomi med fenestrering av höftleden utföras akut för att förhindra caputnekros. Denna komplikation kan uppstå sekundärt till lokal cirkulationspåverkan som orsakas av förhöjt intraartikulärt tryck utlöst av den inflammatoriska reaktionen (**AIII**). Synovektomi via artrotomi eller artroskopi bör utföras då behov av en akut dekompression av leden föreligger eller då behandling med daglig punktion/spolning samt antibiotika inte ger förbättring inom första veckan (**AIII**). Initial akut artrotomi ger inte bättre resultat vid septisk artrit än spolning via artroskop och är därför inte generellt indicerat (47).

Övrig behandling

Total avlastning i akutskedet (**BIII**).

Tidig passiv mobilisering exempelvis med sjukgymnastik med passivt avlastade rörelser eller med kinetek förbättrar läkningsförloppet vilket visats både experimentellt, i djurstudier (48) och även kliniskt (49). Partiell avlastning är indicerad under hela antibiotikabehandlingstiden. (**AII**).

Antikoagulantia

Ingen generell indikation men bör övervägas till äldre, helt immobiliserade patienter enligt gängse rekommendationer (**BIII**).

Steroider

Det finns djurexperimentella och in vitro data som talar för gynnsam effekt av steroidbehandling som tillägg till antibiotika avseende läkning och sequelae (50). Den enda kliniska studien med systemisk steroidbehandling är utförd på barn, men visade en signifikant minskning av sequelae från den drabbade leden och ett kortare akut sjukdomsförlopp (51) (**CIII**). Det finns emellertid inga motsvarande studier på vuxna, varför intra-artikulär eller systemisk steroidbehandling f n inte kan rekommenderas generellt.

Komplikationer

Utan optimal, tidigt insatt behandling vid septisk artrit finns risk för ledbröskdestruktion och kroniska ledbesvär. Vid höftledsartros (coxitis) är risken för caputnekros överhängande vilket kräver snabbt omhändertagande och oftast akut fenestrering av leden.

Vårdnivå

Patienter med septisk artrit bör initialt vårdas ineliggande för optimal antibiotikadosering, ledspolningar samt avlastning av leden (**BIII**). Basala hygienrutiner tillämpas alltid för att förhindra smittspridning, liksom vid fistlar och öppna sår och om patienten har spoldrän då

enskilt rum bör övervägas (CIII). Patienterna handläggs i samarbete mellan infektionsspecialist och ortoped.

Referenser

1. Baker DG, Schumacher HR. Acute monoarthritis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1013-20.
2. Cibere J. Rheumatology: Acute monoarthritis. *Can Med Ass J* 2000; 162: 1577-83.
3. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult onset septic arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 24-30.
4. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 527-44.
5. Klein RS. Joint infection, with consideration of underlying disease and sources of bacteremia in hematogenous infection. *Clin Geriatr Med* 1988; 4: 375-89.
6. Morgan DS, Fisher D, Merianos A, Currie BJ. An 18-year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 423-8.
7. Barton LL, Dunkle LM, Habib FH. Septic arthritis in childhood. A 13-year review. *Am J Dis Child* 1987; 141: 898-900.
8. Tarkowski A, Collins LV, Gjertsson I, Hultgren OH, Jonsson IM, Sakiniene E, Verdrengh M. Model system: modelling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse system. *Trends Microbiol* 2001; 9: 321-6.
9. Goldenberg DL, Chisholm PL, Rice PA. Experimental models of bacterial arthritis: a microbiologic and histopathologic characterization of the arthritis after the intraarticular injections of *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, group A streptococci, and *Escherichia coli*. *J Rheumatol* 1983; 10: 5-11.
10. Nilsson IM, Lee JC, Bremell T, Rydén C, Tarkowski A. The role of staphylococcal polysaccharide microcapsule expression in septicemia and septic arthritis. *Infect Immun* 1997; 65: 4216-21.
11. Bremell T, Tarkowski A. Preferential induction of septic arthritis and mortality by superantigen-producing staphylococci. *Infect Immun* 1995; 63: 4185-7.
12. Abdelnour A, Bremell T, Holmdahl R, Tarkowski A. Clonal expansion of T lymphocytes causes arthritis and mortality in mice infected with toxic shock syndrome toxin-1-producing staphylococci. *Eur J Immunol* 1994; 24: 1161-6.
13. Ribbens C, Andre B, Kaye O, Kaiser MJ, Bonnet V, Jaspard JM, de Groote D, Franchimont N, Malaise MG. Synovial fluid matrix metalloproteinase-3 levels are increased in inflammatory arthritides whether erosive or not. *Rheumatology* 2000; 39: 1357-65.
14. Rosenthal J, Bole GG, Robinson WD. Acute nongonococcal infectious arthritis. Evaluation of risk factors, therapy, and outcome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 889-97.
15. Margaretten M, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297: 1478-88.
16. Weitoft T, Mäkitalo S. Bacterial arthritis in a Swedish health district. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 559-61.
17. Söderquist B, Jones I, Fredlund H, Vikersfors T. Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 591-6.
18. Le Dantec L, Maury F, Flipo RM, Laskri S, Cortet B, Duquesnoy B, Delcambre B. Peripheral pyogenic arthritis. A study of one hundred seventy-nine cases. *Rev Rheum Engl* 1996; 63: 103-10.
19. Ryan MJ, Kavanagh R, Wall PG, Hazleman BL. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. *Br J Rheum* 1997; 36: 370-3.

20. Kaushik P, Malaviya AN, Rotimi VO. Infective arthritis in adults: experience at a teaching hospital in Kuwait. *Rheumatol Int* 1999; 19: 1-5.
21. Bowerman SG, Green NE, Mencio GA. Decline of bone and joint infections attributable to *Haemophilus influenzae* type b. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 341: 128-33.
22. Meier JL. Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 408-14.
23. Lazzarini L, Amina S, Wang J, Calhoun JH, Mader JT. Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium fortuitum osteomyelitis of the foot and septic arthritis of the ankle in an immunocompetent patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 468-70.
24. Rutten MJ, van den Berg JC, van den Hoogen FH, Lemmens JA. Nontuberculous mycobacterial bursitis and arthritis of the shoulder. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 33-5.
25. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R, and EMECAR study group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1436-9.
26. Tsai MS, Liu JW, Chen WS, de Villa VH. Tuberculous wrist in the era of effective chemotherapy: an eleven-year experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 690-4.
27. Saraux A, Taelman H, Blanche P, Batungwanayo J, Clerinx J, Kagame A, Kabagabo L, Ladner J, van de Perre P, le Goff P, Bogaerts J. HIV infection as a risk factor for septic arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 333-7.
28. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, Trentham DE. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA* 1990; 64: 1009-14.
29. Pal B, Nash EJ, Oppenheimer B, Maxwell S, McFarlane L. Routine synovial fluid culture: is it necessary? Lessons from an audit. *Br J Rheum* 1997; 36: 1116-7.
30. Amer H, Swan A, Dieppe P. The utilization of synovial fluid analysis in the UK. *Rheumatology* 2001; 40: 1060-3.
31. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 493-8.
32. Del Beccaro MA, Champoux AN, Bockers T, Mendelman PM. Septic arthritis versus transient synovitis of the hip: the value of screening laboratory tests. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 1418-22.
33. Boss B, Neeck G. Correlation of Il-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol, reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2000; 59 (Suppl 2:II): 62-4.
34. Jung ST, Rowe SM, Moon ES, Song EK, Yoon TR, Seo HY. Significance of laboratory and radiologic findings for differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip. *J Pediatr Orthop* 2003; 23: 368-372.
35. Shih LY, Wu JJ, Yang DJ. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1987; 225: 238-46.
36. Schulak DJ, Rayhack JM, Lippert FG3rd, Convery FR. The erythrocyte sedimentation rate in orthopedic patients. *Clin Orthop* 1982; 167: 197-202.
37. Gratacos J, Vila J, Moya F, Marcos MA, Collado A, Sanmarti R, Brancos MA, Jimenez de Anta MT, Munoz-Gomez J. D-lactic acid in synovial fluid. A rapid diagnostic test for bacterial synovitis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1504-8.
38. Gupta MN, Gemmell C, Kelly B, Sturrock RD. Can the routine culture of synovial fluid be justified? *Br J Rheum* 1998; 37: 798-9.

39. Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:1-8
40. Faraj AA, Omonbude OD, Godwin P. Gramstaining in the diagnosis of acute septic arthritis. *Acta Orthop Belg* 2002; 68: 388-91.
41. Canvin JM, Goutcher SC, Hagig M, Gemmell CG, Sturrock RD. Persistence of *Staphylococcus aureus* as detected by polymerase chain reaction in the synovial fluid of a patient with septic arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 203-6.
42. Van der Heiden IM, Wilbrink B, Vije AE, Schouls LM, Breedveld FC, Tak PP. Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. *Arthr Rheum* 1999; 42: 2198-203.
43. Jalava J, Skurnik M, Toivonen A, Toivonen P, Eerola E. Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 287-9.
44. Bureau NJ, Chem RK, Cardinal E. Musculoskeletal infections: US manifestations. *Radiographics* 1999; 19: 1585-92.
45. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkenkamp A, Porzolt F. Systemic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 175-88.
46. Bradley SF. *Staphylococcus aureus* infections and antibiotic resistance in older adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 211-16.
47. Wirtz DC, Marth M, Miltner O, Schneider U, Wilkens KW. Septic arthritis of the knee in adults: treatment by arthroscopy or arthrotomy. *Int Orthop* 2001; 25: 239-41.
48. Salter RB, Bell RS, Kelley FW. The protective effect of continuous passive motion on living articular cartilage in acute septic arthritis: an experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop Rel Res* 1981; 159: 223-47.
49. Mooney V, Stills M. Continuous passive motion with joint fractures and infections. *Orthop Clin North Am* 1987; 1: 1-9.
50. Sakiniene E, Bremell T, Tarkowski A. Addition of corticosteroids to antibiotic treatment ameliorates the course of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:1596-1605.
51. Odio CM, Ramirez T, Arias G, Abdelnour A, Hidalgo I, Herrera ML, Bolanos W, Alpizar J, Alvarez P. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:883-8.

Ledprotesinfektioner

Huvudpunkter:

- Kliniska tecken på ledprotesinfektion är belastningssmärta, vilovärk, rodnad, ödem, sekretion och fistelbildning.
- Stafylokocker är vanligaste etiologi, och mikrobiologisk diagnos erhålles säkrast genom multipla vävnadsodlingar. Odling, och om möjligt leukocytbestämning, från ledvätskeaspirat bör också utföras.
- Röntgenundersökning kan påvisa tecken på proteslossning.
- Tidiga postoperativa eller akuta hematogena stafylokockinfektioner kan behandlas med tidig protesbevarande kirurgisk revision och antibiotika. Sena infektioner kräver oftast protesbyte i en-seans eller två-seans förfarande.
- Oral antibiotikabehandling riktad mot stafylokocker ges om möjligt som kombination av rifampicin + endera kinolon, fusidinsyra, klindamycin baserat på resistensmönster. Vid multiresistens kan linezolid eller trimetoprim-sulfametoxazol övervägas.

Definition

För att olika studier av protesrelaterade infektioner skall kunna jämföras på ett optimalt sätt är strikta definitioner nödvändiga (1).

Tidig protesinfektion definieras som postoperativt uppträdande av infektionstecken inom de första 3 månaderna. Denna typ av infektion kan utgöras av en fulminant postoperativ infektion eller en infektion med ett långsammare förlopp med sår-läkningsproblem och sekretion pga yttlig sårinfektion, nekros eller hematom.

Fördröjd protesinfektion definieras som uppkomst av infektionstecken mellan 3 månader och 2 år efter genomgången kirurgi. Proteslossning är det viktigaste fyndet vid denna typ av infektion som oftast är låggradig. Inokulering av lågvirulenta agens i samband med operation anses vara den vanligaste patogenetiska mekanismen.

Sen protesinfektion definieras som uppträdande av symptom först 2 år eller mer efter kirurgi. Dessa kan orsakas av hematogen spridning av bakterier med nedslag kring implantatet alternativt sent uttryck av en lågvirulent infektion.

Observera att även en sen protesinfektion kan ha en kort symptomduration och att protesbesvarande behandlingsstrategi skall övervägas.

De mikroorganismer som orsakar ledprotesrelaterade infektioner kan nå implantatet på 3 principiellt olika sätt: direkt inokulation i samband med operation, hematogen spridning till implantatet respektive spridning per continuitatem från närläget fokus.

Epidemiologi

Infektionsfrekvensen efter artroplastik-operation har successivt sjunkit under de senaste decennierna och är numera ca 0,5% för höftplastiker och ca 1% för knäplastiker (2). Trots detta är totalantalet protesinfektioner icke obetydligt pga omfattande proteskirurgi inom modern sjukvård. I Sverige utförs ca 14000 höftprotes- och ca 10000 knäprotesoperationer per år. Incidensen beräknas i amerikanska material vara 6,5 per 1000 protesår 1:a postoperativa året, 2:a postoperativa året 3,2 per 1000 protesår och efter 2 år 1,4 per 1000 protesår (3).

Patogenes

Ett komplext samspel föreligger mellan mikroorganismer och den mänskliga värden. Stafylokocker, som är den vanligaste etiologin vid implantatinfektioner, övergår från att vara kommensal och saprofytt till att bli invaderande patogen och parasit.

De tre viktiga stegen i den patogenetiska processen är adherens, att undkomma kroppens ospecifika och specifika försvar samt att åstadkomma vävnadsskada för att möjliggöra ökad spridning.

Det initiala steget i patogenesen är adherens till och kolonisering av ett implantats yta. Snart efter att ett främmande material implanterats i kroppen blir ytan belagd med extracellulära matrixproteiner, såsom fibrinogen, fibronectin, kollagen, bensialoprotein, trombospondin m fl, som täcker ytan vilket underlättar överväxt av vävnadsceller (t ex fibroblaster) och därmed vävnadsintegration. Adhesion av bakterier till en biomaterialyta bestäms av såväl ospecifika fysikaliskt-kemiska som specifika biologiska faktorer. Till de förstnämnda räknas laddning, van der Waals krafter och hydrofobicitet. Biologiska faktorer utgörs i sin tur av specifika bindningsproteiner exponerade på stafylokockernas yta som uttrycks ffa under tillväxtfas och som är riktade mot vävnadsproteiner på implantatets yta. Exempel på dessa är fibrinogen-bindande protein, fibronectin-bindande protein, kollagen-bindande protein och bensialoprotein-bindande protein (4,5).

Efter primär adherens till ytan prolifererar bakterierna och producerar extracellulära polymera substanser (ffa polysackarider) vilket resulterar i en ackumulering pga intercellulär adherens och därmed formering av biofilm (6). Bakterier i biofilm upp- respektive nedreglerar gener varför dessa fenotyper (adhererade bakterier) skiljer sig från planktoniska fenotyper (bakterier i vätskefas, icke-adhererade). Den övergripande regleringen av genuttrycket i biofilmen sker via olika kommunikationssystem (s.k. quorum Sensing) där cell-cell signalerna utgörs av små molekyler som kan liknas vid feromoner. I biofilm sker bland annat uppreglering av antibiotikaresistensgener. Bakterier i biofilm kan dessutom ha nedsatt känslighet för antibiotika, dels genom svårigheter för antibiotika att penetrera biofilmen och dels pga att inaktivering av antibiotika sker i biofilmen. Dessutom ses en nedsatt känslighet för antibiotika då tillgången på näringsämnen och syre i biofilmen är begränsad vilket leder till förlångsammad tillväxt och ett inaktivt, vilande stadium. En sådan specifik fenotypisk variant av *S. aureus* med nedsatt antibiotikakänslighet utgörs av s.k. small colony variants (SCV) (7,8). Biofilmen har också en anti-fagocytär och anti-opsoniserande effekt. Således kan man av flera olika orsaker förvänta sig en betydligt sämre effekt av antibiotika på bakterier i biofilm jämfört med bakterier i planktonisk fas. Dessutom är effekten av cellväggshämmande antibiotika (β -laktam-antibiotika och glykopeptidantibiotika) begränsad då bakteriepopulationen i biofilmen huvudsakligen befinner sig i stationär fas. Observera att inte endast stafylokocker utan de flesta andra bakterierarter kan vara biofilmsproducerande (9).

För etablering av en infektion och ffa för fortsatt överlevnad krävs att bakterier kan undkomma värdens försvar. Detta uppnås bl a genom produktion av bakterietoxiner och enzymer som frisätts av stafylokocker ffa i stationär fas. Vissa enzymer och toxiner är dessutom vävnadstoxiska och underlättar därför infektionens spridning (t ex proteaser, lipaser och hemolysiner) (10).

En rad olika värdfaktorer kan också bidra till och öka risken för utveckling av protesinfektion. Bland dessa märks t ex reumatoid artrit, tidigare genomgången ledkirurgi och peroperativa sårkomplikationer. Komplikationer som kan fördröja sårhäkning är t ex hematoma, sårinfektioner, sårnekrosor och suturabscesser som också utgör riskfaktorer för etablering av djup infektion och därmed risk för att även ledprotesen engageras (3,11). Andra värdfaktorer

associerade med en ökad infektionsfrekvens är diabetes mellitus, steroidbehandling, malnutrition, genomgången septisk artrit, psoriasis, övervikt och hög ålder.

Klinik

Symptom och fynd vid protesinfektioner varierar men hos patienter med tidiga infektioner ses allt från akuta septiska tillstånd med fulminanta sårinfektioner till mer diskreta symptom såsom utebliven sårhäkning eventuellt med kvarstående belastningssmärta och vilovärk efter operationen. Patienter med fördröjd infektion uppvisar oftast tillkomst av smärta och värk som successivt tilltar som tecken på lossning. Vid sen manifestation av protesinfektion kan symptomen komma långsamt och smygande, men också helt akut (oftast vid hematogen infektion).

Mikrobiell etiologi

Odlingsfynd vid ledprotesinfektioner domineras av *S. aureus* och koagulasnegativa stafylokokker (KNS) men även streptokocker och anaeroba bakterier (i synnerhet *Propionibacterium acnes*) kan förekomma (12,13). Gramnegativa bakterier såsom Enterobacteriaceae och *Pseudomonas* samt svamp är ovanliga. *Bacillus cereus* har även rapporterats som orsak till tidig postoperativ infektion (14).

Diagnostik

Kemi

Vid tidiga protesinfektioner ses ofta kvarstående förhöjda eller stigande inflammationsparametrar. Vid fördröjda och sena protesinfektioner ses ofta stegrad SR och CRP, men vid lågvirulenta infektioner förekommer det att inflammationsparametrar är normala eller endast lätt förhöjda. Således är de positiva och negativa prediktiva värdena av SR- och CRP-mätning låga (15) (CII).

Röntgen

Röntgenologiska förändringar är ej specifika för infektion men tecken på lossning av proteskomponenter (inkl. ”scalloping” – symmetrisk ursparning kring skaftkomponent), osteolytisk zon mellan ben och cement, periostal pålagring och andra tecken på osteit/osteomyelit (t ex sekvestrar) kan ses. Vid förekomst av fistlar (och sinusoider) bör systemets utbredning och eventuell kommunikation med implantatet kartläggas med fistulografi. CT kan ge värdefull information trots förekomst av störningar orsakade av implantatet.

Scintigrafi

Nuklearmedicinska undersökningsmetoder är av tveksamt värde/ej utvärderade vid ledprotesinfektioner (se separat avsnitt) (CIII).

Ökat upptag kring protes kan ses vid infektioner men ett ökat upptag noteras normalt 1/2 år eller längre postoperativt. I första hand förordas kolloidscintigrafi (Nanocoll) med Tc-99 märkning. Emellertid finns risk för falskt positiva fynd då nanocoll även är en benmärgsmarkör. Eventuellt kan en kombination av flera scintigrafiska metoder inkl leukocytsintigrafi vara av värde. Den senare undersökningsmetoden är mycket känslig men risk för ospecifika resultat föreligger. Ett negativt utfall av leukocytsintigrafi utesluter med stor sannolikhet en protesinfektion (16). PET/MR kan vara av värde för att kartlägga utbredningen av en ledprotesinfektion (17).

Ultraljud

Ökad mängd vätska i leden samt förtjockad ledkapsel kan påvisas med ultraljud. Diagnostiska punktioner kan med fördel vägledas med hjälp av ultraljud.

Mikrobiologi

Artrocentes

Vid misstanke om protesinfektion bör försök till artrocentes och odling på ledvätska utföras före insättande av antibiotikabehandling. Sensitiviteten är dock låg och risk för falskt negativa odlingar föreligger då infektionen ofta inte engagerar själva leden. Dessutom finns risk för kontamination och därmed falskt positiva odlingar (t ex KNS). I synnerhet vid infektioner med fördröjd eller sen manifestation är bakterierna (ffa KNS) adhererade till implantatet och föreligger ej i planktonisk fas. Försöksvis kan vid sparsamt eller inget utbyte aspiration utföras efter genomspolning av ledhålan med NaCl. Punktion genom inflammerad vävnad bör undvikas utan bör om möjligt i stället ske genom frisk hud.

Det finns emellertid studier (18, 19) som visar att ca 50% av patienter med protesinfektion har positiva odlingar vid artrocentes som senare kan verifieras peroperativt. Dessa positiva odlingar kan således ge värdefull vägledning för val av pre- och peroperativa antibiotika och kirurgisk strategi

Om ledvätskemängden är tillräckligt stor analyseras med fördel även leukocyter i ledvätska och andel neutrofiler. I en studie av 429 reviderade knäproteser talade ett värde av leukocyter i ledvätska $> 1,1 \times 10^9/l$ och $> 64\%$ neutrofila starkt för infektion, med positivt prediktivt värde på 99% och negativt prediktivt värde på 98 % (20) **(AI)**.

Peroperativa odlingar. Vävnadsodlingar tagna under operation är av största betydelse för etiologisk diagnostik. Antibiotika bör, om möjligt, seponeras ≥ 2 veckor innan planerad operation för optimalt utbyte av odlingar. I samband med revisionsoperation av artroplastik rekommenderas ≥ 5 vävnadsodlingar (21). Vävnadsodlingar bör företrädesvis tas från olika lokaler i operationsområdet (både proximalt och distalt om ledhålan) där infektion förefaller föreligga och provtagning skall ske med nya, rena instrument för varje prov. Vävnadsbiopsier kan även direkt läggas i anrikningsbuljong, om rutiner för detta finns. Positiva odlingar med växt av samma agens i $\geq 3/5$ vävnadsodlingar indikerar med stor sannolikhet infektion (21) **(AI)**.

Ultraljudsbehandling av extraherat protesmaterial, i syfte att frisätta adherenta bakterier från biofilmen, ökar utbytet av odlingar (22), men detta gäller enbart om antibiotikabehandling ej avslutas ≥ 2 veckor innan planerad operation (23) **(BII)**.

PCR av 16S rRNA genen bidrar till att öka andelen positiva fynd (inkl. fynd av svårödlade eller icke odlingsbara bakterier) men om dessa representerar icke odlingsverifierade patogener eller endast kontaminanter eller avdödade bakterier kan ej säkert avgöras (ev. behövs kombination med immunofluorescensmikroskopi) (22,24,25). För att värdera förekomsten av kontamination bör på samma sätt som vid odling multipla prover (≥ 5) tas även för PCR analys. Denna applikation av PCR är ännu ej allmänt tillgänglig som rutinmetod men finns tillgänglig på flera mikrobiologiska laboratorier på universitetssjukhus i Sverige **(BII)**.

Histologi/PAD. Bedömning av graden av infiltration av neutrofila leukocyter som uttryck för inflammation vid septisk vs. icke-septisk lossning kan fånga ytterligare ca 10% odlingsnegativa

implantatinfektioner (26) (**BII**) och neutrofil infiltration i vävnad på nivån ≥ 5 cells/high-power fields är starkt talande för infektion (27).

Behandling

Behandling av protesinfektioner omfattar både kirurgisk behandling och antibiotikabehandling. Tyvärr innefattar de publicerade studierna oftast antingen synpunkter på kirurgisk strategi eller aspekter på antibiotikabehandling. Sällan eller aldrig har typ av protesinfektion redovisats (dvs tidig, fördröjd, sen). Jämförelse mellan olika protokoll för handläggning av dessa infektioner är därför mycket svår/omöjlig. Fram till helt nyligen hävdades principen att läkning av ett infekterat implantat förutsätter extraktion.

Antibiotika

Beta-laktam- och glykopeptid antibiotika (cellväggsantibiotika)

Många observationsstudier finns publicerade men mycket få randomiserade studier.

Retrospektivt har förlängd suppressiv antibiotikabehandling (4–103 månader) utvärderats hos 18 patienter med stabila implantat (28) och 83% uppvisade utläkning av protesinfektion. Långtidsbehandling av infekterade proteser med β -laktamantibiotika, initialt förlängd parenteralt 4–6 veckor och därefter uppföljande peroral behandling utan extraktion av protesmaterialet har medfört terapivikt i 30–80% (29). I andra retrospektiva studier av protesinfektion där initial debridering genomförts följt av förlängd men tidsbegränsad antibiotikabehandling har ungefär samma resultat erhållits. Emellertid noteras bättre resultat om kort duration av symptom förelegat och implantaten är stabila (30–32).

I en metaanalys av studier avseende antibiotikabehandling av skelett- och ledinfektioner 1967–1999 noteras att endast 12 studier uppfyller kriterierna för randomisering (eller kvasirandomisering) (33). Ingen av dessa studier inkluderade isoxazolylicilliner. Cellvägsantibiotika, isoxazolylicilliner och glykopeptider, är sannolikt inte optimala antibiotikaval vid behandling av främmandekroppsinfektioner då dessa antibiotika endast utövar effekt på bakterier i aktiv tillväxtfas och även företrädesvis på planktoniska bakterier (och ej bakterier i biofilm adhererade till implantat). De observationsstudier som finns tillgängliga uppvisar hög frekvens misslyckande vid behandling med dessa antibiotika. Några kontrollerade studier föreligger ej. I första hand torde indikation för isoxazolylicillin föreligga vid tidig (akut) postoperativ infektion eller sent uppkommen akut hematogen infektion och där meticillinkänslig stafylokock isoleras. Dvs när stort inokulat föreligger och med bakterier i aktiv tillväxtfas, särskilt vid septikemi, är ett cellväggshämmande antibiotikum som isoxazolylicillin indicerat.

Rifampicin i kombination med icke cellväggsaktiva antibiotika

Rifampicin hämmar proteinsyntesen via RNA polymeras och påverkar stafylokocker i både tillväxtfas och stationär fas (34). Hämmad proteinsyntes medför reducerad expression av matrixbindande adhesionsproteiner på bakterieytan samt minskad exkretion av exotoxiner, enzymer och biofilm. MIC-värden för känsliga stafylokocker är oftast extremt låga, 0,004–0,008 $\mu\text{g/mL}$ men en hög mutationsfrekvens föreligger ($1/10^7$) varför monoterapi med rifampicin skall undvikas. Ej heller förefaller cellvägsantibiotika såsom beta-laktamantibiotika och glykopeptider förhindra denna resistensutveckling. Snabb resistensutveckling mot rifampicin vid kombinationsbehandling med cellvägsantibiotika har noterats (35,36,37). Lämpliga kombinationer med rifampicin som kan övervägas är förutom med kinoloner (38,39,40,41,42) även fusidinsyra (40,43) och klindamycin (42). Dessutom finns publicerade studier där

kombinationen rifampicin + linezolid användes (44,45). Rifampicin uppvisar utmärkt penetration (i vävnader, abscesser och granulocyter) med intracellulär avdödning vilket kan ha betydelse även för stafylokocker (46) då dessa ofta internaliseras (47). Kombinationen rifampicin och kinolon skall endast övervägas när resistensbestämning påvisar full känslighet för kinolon hos den isolerade stafylokocken, dvs MIC \leq 1 mg/L. Nedsatt känslighet mot kinoloner tyder på att minst en mutation skett och kombinationsbehandling med kinolon är då olämplig. Beträffande frågan vilken kinolon som skall väljas kan anföras att studier av ledprotesinfektioner finns för ciprofloxacin (38,41) och levofloxacin (42) men ingen studie har hittills genomförts med moxifloxacin även om den senare kinolonen teoretiskt kan ha en något högre aktivitet mot stafylokocker och dessutom möjligen har en något lägre potential för resistensutveckling (48,49). Om isolatet är resistent mot kinolon bör i första hand kombinationen rifampicin + fusidinsyra övervägas (40,43). Kombinationen rifampicin + klindamycin kan även övervägas (42). Observera att rifampicin interagerar med ett stort antal läkemedel (t ex warfarin, glukokortikoider) och att leverbiverkningar inte är ovanliga varför laborarieparametrar för leverstatus och hematologi bör följas, inledningsvis veckovis. Rifampicin är en känd inducerare av de flesta cytochrom P450 (CYP450) enzymer inklusive CYP3A4. De exakta metabola vägarna för fusidinsyra och klindamycin är inte kända, men sannolikt metaboliseras dessa av hepatiska CYP-zymer. Teoretiskt finns risk för farmakokinetisk interaktion mellan fusidinsyra och rifampicin respektive mellan klindamycin och rifampicin vilket skulle kunna resultera i subterapeutiska serumkoncentrationer av fusidinsyra resp. klindamycin vid kombinationsbehandling med rifampicin och därmed risk för sämre behandlingsresultat.

Stöd för detta kan noteras i en studie av Soriano (42) där sämre utläkning av ledprotesinfektion noterades i gruppen behandlad rifampicin + klindamycin (70%) jämfört med kombinationen rifampicin + kinolon (92%). En retrospektiv studie (43) av ledprotesinfektioner med långtidsbehandling (median 12 månader) med rifampicin och fusidinsyra visade dock utläkning hos 90% av patienterna.

Långtidsbehandling med klindamycin respektive fusidinsyra i monoterapi skall undvikas då risk för resistensutveckling föreligger.

Huruvida rifampicin bör administreras en eller två gånger per dygn vid stafylokockinfektion är oklart. Vid behandling av en bakterie i stationär fas kan det vara så att den bästa farmakodynamiska parametern är C_{max}/MIC (42) vilket skulle ge stöd för endos-förfarande. I studier har både en-dos (42) och två-dos (38,41,43) använts med gott resultat.

Långtidsbehandling av stafylokockinfektioner (9 månader för knäproteser och 6 månader för höftproteser) med trimetoprim-sulfamethoxazol i monoterapi har även uppvisat goda resultat med utläkning av 62,5% av knäprotesinfektioner och 50% av höftprotesinfektioner (50).

Behandling av enterokockorsakad ledprotesinfektion har nyligen evaluerats (51).

Linezolid

Linezolid har ett tilltalande antimikrobiellt spektrum (inkl. effekt mot MRSE), avsaknad av kors-resistens, utmärkt biotillgänglighet och en farmakokinetik med god penetration till benvävnad. Dock begränsas möjligheten till långtidsbehandling av risken för biverkningar, främst benmärgssuppression med anemi och trombocytopeni, samt neurologiska biverkningar såsom sällsynt perifer neuropati och mycket sällsynt opticusneurit. Vid linezolidbehandling bör laborarieparametrar avseende hematologi följas veckovis. Linezolid är i Sverige registrerat endast för 28 dagars behandling och erfarenheten av långtidsbehandling vid ledprotesinfektioner är fortfarande begränsad (44,45,52,53,54,55). Dessa studier talar dock för att behandlingstidens

längd kan göras kortare än med äldre preparat. Inga kontrollerade studier föreligger dock utan endast fallstudier.

Övriga nya antibiotika

Nya antibiotika med gram-positiv profil inkluderande aktivitet mot multiresistenta stafylokokker är daptomycin och tigeicyklin. Daptomycin vid behandling av ledprotesinfektion finns redovisat för 20 patienter med 60%-ig utläkningsfrekvens (54). Erfarenheten av tigeicyklin är begränsad och några fallbeskrivningar finns ej dokumenterade i litteraturen. Djurexperimentella data avseende penetrationen av tigeicyklin till benvävnad är motsägelsefulla.

Livslång suppressiv antibiotikabehandling (även monoterapi) baserat på resistensmönster kan övervägas hos sköra, äldre patienter där operation ej är möjlig. Nackdelar med långtidsbehandling är risk för biverkningar samt ev. ekologiska bieffekter.

Val av antibiotika

S. aureus eller KNS	<u>Tidig protesinfektion:</u> Kloxacillin 2 g x 3 iv eller Vancomycin 1g x 2 iv (om MRSA, MRSE eller allergi) i 1 - 2 veckor följt av oral behandling med rifampicin 600 - 900 mg/dag i kombination med ciprofloxacin 750 mg x 2, eller fusidinsyra 500 mg x 3 eller klindamycin 300 mg x 3 utifrån resistensmönster. Vid multiresistens kan linezolid 600 mg x 2 eller trimetoprim-sulfametoxazol 160mg/800mg x 2 övervägas.
Streptococockarter	PcG 3g x 3 iv resp. oralt amoxicillin 750 mg x 3, eller PcV 2g x 3
Enterococcer	Ampicillin 2g x 3 iv resp. oralt amoxicillin 750mg x 3 ± gentamicin eller vancomycin
Anaeroba bakterier	Klindamycin 600 mg x 3 iv resp. oralt klindamycin 300 mg x 3 alternativt metronidazol 400 mg x 3. Observera dock att P. acnes alltid är resistent mot metronidazol och inte sällan även mot klindamycin.
Pseudomonas aeruginosa	Imipenem/cilastatin eller meropenem 1g x 3, piperacillin/tazobactam 4g x 3 eller ceftazidim 2 g x 3 iv + aminoglykosid iv resp. oralt ciprofloxacin 750 mg x 2
Gramnegativa bakterier övriga	Imipenem/cilastatin eller meropenem 1g x 3 resp. oralt ciprofloxacin 750 mg x 2 eller trimetoprim-sulfametoxazol 160mg/800mg x 2 utifrån resistensmönster

Blandinfektion

Imipenem/cilastatin eller meropenem 1g x 3 iv resp oral
behandling enligt fynd och resistensmönster.

Kirurgi

Beträffande kirurgisk intervention har fem olika strategier föreslagits;

1. Debridering med kvarlämnande av implantat
2. Extraktion av implantat och direkt reimplantation (one-stage exchange)
3. Extraktion av implantat och senare reimplantation (two-stage exchange)
4. Extraktion av implantat utan reimplantation (slinkled alt. artrodes)
5. Amputation

Den kirurgiska strategi som väljs måste vägas mot flera faktorer såsom i) typ av infektion, ii) skelettets och mjukdelarnas kondition, iii) mikroorganismens virulens och antibiotikakänslighet samt iv) kirurgens erfarenhet.

Lossade proteskomponenter måste i princip alltid bytas ut eller avlägsnas (undantag om patientens allmäntillstånd utgör kontraindikation för operation eller om symptomen är lindriga och uthärdliga).

All kirurgisk intervention måste dock alltid kombineras med antibiotikabehandling.

1. Debridering med kvarlämnande av implantat

Den enda prospektiva, kontrollerade och randomiserade studien (38) som finns publicerad beträffande in situ behandling av implantatinfektion (15 av 33 utgjordes av ledproteser) orsakad av stafylokokker jämförde uppföljande långtidsantibiotikabehandling med ciprofloxacin (750 mg x 2 p.o.) + rifampicin (450 mg x 2 p.o.) vs. ciprofloxacin + placebo under 3 mån (höft) resp. 6 mån (knä). Initialt utfördes revision/debridering/dränage (men implantat lämnades kvar) och 2 veckors parenteral antibiotikabehandling gavs med flukloxacillin alternativt vancomycin plus rifampicin eller placebo. Efter 24 månaders uppföljning visade 100% (12/12) utläkning i ciprofloxacin-rifampicin gruppen jämfört med 58% (7/12) i ciprofloxacin-placebo gruppen ($p < 0.02$). Dessutom läkte 5 av 6 drop-outs på någon form av modifierad rifampicin + ciprofloxacin kombination.

Höga utläkningsfrekvenser fann man även i en öppen, prospektiv studie med kombinationen rifampicin + ofloxacin vid stafylokokkinfektioner kring ortopediska implantat varav 34 av 51 utgjordes av ledproteser (39). Antibiotikabehandling pågick i 6 månader (höft) resp. 9 månader (knä) och om protesen var instabil (lossning) genomfördes revision med utbytesoperation efter 5 resp. 6 månader. Utläkning noterades hos 81% (höft) respektive 69% (knä) efter 60 månaders uppföljning ($n=47$). Ytterligare en studie (40) med likartat protokoll har jämfört rifampicin + fusidinsyra med rifampicin + ofloxacin. Uppföljning efter 12–36 månader visade 55 respektive 50% utläkning. Dessa resultat har sedermera bekräftats i ytterligare prospektiva, öppna, ej randomiserade studier med utläkningsfrekvenser på 83 – 92 % (41,42).

Motsvarande studier där isoxazolylpenicillin använts saknas.

Rekommendation: Patienter med stabila implantat, kort duration av symptom (oavsett tidig, fördröjd eller sen ledprotesinfektion, dvs oberoende av protesens ålder), stafylokokk-etiologi,

initial debridering, avsaknad av allergi mot antibiotika: Ge initial iv behandling med Kloxacillin alt. Vancomycin följt av oral långtidsbehandling med kombination inkluderande rifampicin + endera kinolon/fusidinsyra/klindamycin eller ev. linezolid eller trimetoprim-sulfametoxazol som monoterapi baserat på resistensmönster, men exkluderande isoxazolylpenicillin (**AI**).

Behandlingstidens längd var i Zimmerli-studien (38) 3 månader för höftprotesinfektioner och 6 månader för knäprotesinfektioner men en rational för detta saknas och senare studier (41,42) har visat att kortare behandlingstider ger tillfredställande resultat. Randomiserade studier avseende behandlingstidens längd med antibiotika saknas.

N.B. Kombinera aldrig rifampicin med enbart cellväggsantibiotika (beta-laktam-antibiotika eller glykopeptider).

2. Extraktion av implantat och direkt reimplantation

Extraktion av implantat och direkt reimplantation (one-stage exchange) kan rekommenderas hos patienter med fördröjd protesinfektion (>3 mån.) och där mjukdelsförhållandena är goda (38). En fördel är om etiologiskt agens identifierats via artrocentes och att optimal peroral antibiotikabehandling med god biotillgänglighet och med effekt på adhererade bakterier i stationär fas kan administreras.

- a. Vid preoperativt känd, helt säkerställd etiologi ges 2–6 veckors preoperativ oral eller intravenös kombinationsbehandling. Per- och postoperativt ges intravenös kombinationsbehandling. Tillblandning av antibiotika i bencement rekommenderas, om möjligt riktad mot ev. isolerad patogen. Efter 2–6 veckors postop intravenös behandling byte till oral kombinationsbehandling som pågår i 3 månader vid höftinfektion och 6 månader vid knäinfektion.
- b. Vid preoperativt okänd eller ej säkerställd etiologi ges ofta preoperativ kombinationsbehandling ex juvantibus. Denna behandling skall i så fall utsättas ≥ 2 veckor preoperativt för att öka sannolikheten att få positiva peroperativa odlingar. Dessa 5 peroperativa vävnadsbiopsier (för odling och PCR) tas i början av operationen, och direkt därefter insättes peroperativ intravenös antibiotikabehandling/profylax. Om ingreppet sker i blodtomt fält påbörjas intravenös antibiotikabehandling/profylax omedelbart efter att blodtomt fält släppts (56). Tillblandning av antibiotika i bencement rekommenderas, om möjligt riktad mot ev. isolerad patogen. Postoperativt ges kombinationsbehandling. Om de peroperativa vävnadsodlingarna är negativa utsättes behandlingen. Om däremot positiva odlingar erhålles fullföljes 3 månaders behandlingstid för höfter och 6 månaders för knän.

Fördelar med 1-seans jämfört med 2-seans operation är att patienten slipper protesfri period och att lägre risk för komplikationer, ffa tromboemboliska, föreligger. Läkningfrekvensen vid denna typ av strategi anges till 85% eller högre (**BII**).

3. Extraktion av implantat och senare reimplantation

Extraktion av implantat och reimplantation i en senare seans (two-stage exchange) rekommenderas hos patienter med mer påtagliga infektionstecken pre- och peroperativt, abscesser, sinusoider, bendestruktioner och mjukdelsengagemang (57). Likaså vid kända problembakterier såsom t ex enterokocker, MRSA och kinolonresistenta Pseudomonas. Långtids monoterapi med kinoloner av pseudomonasinfektioner medför risk för resistensutveckling.

Peroperativa vävnadsodlingar tas och intravenös antibiotikabehandling ges som under punkt 2 b. Efter extraktion av osteosyntesmaterial och cement anbringas ofta ”spacer” med antibiotikainnehållande cement och eventuellt extern fixation (knä). Hur långt intervallet skall vara mellan operationerna är kontroversiellt. Vår rekommendation är antibiotikabehandling 6 veckor postoperativt varefter CRP och SR kontrolleras. Om dessa värden återgått till patientens normalnivå utsättes antibiotika och förnyad operation (seans 2) kan ske efter ≥ 2 veckors antibiotikafrihet (under förutsättning att inte CRP/SR stiger under detta minst 2 veckor långa antibiotikafria intervall). Om ej normalisering av inflammationsparametrar bör förlängd antibiotikabehandling övervägas. Man kan också överväga att, efter ett antibiotikafritt intervall på 2–4 veckor utföra en ledpunktion och invänta ett negativt odlingsresultat från denna innan reimplantation utföres (58). Skulle denna ledpunktion i stället visa mikrobiologisk växt får man upprepa proceduren med revision och förnyad antibiotikabehandling före definitiv reimplantation. När operation med reimplantation av protes sker skall peroperativa odlingar (≥ 5 st vävnadsodlingar) tas och intravenös antibiotikabehandling inleds peroperativt direkt därefter. Om negativa odlingar erhålles utsättes antibiotika, annars ges förlängd behandling enligt ovan, dvs 3 månader och ev. längre vid knäprotesinfektion. Läkningens frekvensen vid 2-seansförfarande anges till 93% eller högre (57). Fördelen med 2-seansförfarande är att bättre möjligheter föreligger att värdera patientens svar på behandling. Det finns ingen randomiserad, kontrollerad studie som jämför extraktion av implantat och direkt reimplantation (one-stage exchange) med extraktion av implantat och senare reimplantation (two-stage exchange) och således kan man ej uttala sig om den ena strategins överlägsenhet framför den andra. Förutom rekommendationerna enl. ovan bör även faktorer som typen av infektion, mjukdelarnas och skelettets kondition, mikroorganismens virulens och antibiotikakänslighet samt kirurgens erfarenhet vägas in (**BII**).

4. Extraktion av implantat utan reimplantation

Extraktion av implantat utan reimplantation och anläggande av slinkled eller artrodes med extern fixation (knä) resulterar i läkning i $> 90\%$ (3).

Avsaknad av främmande material (inkl. sekvestrar) utgör förutsättning för utläkning av kronisk skelettinfektion. Dock innebär detta förfarande ofta ett betydande handikapp för patienten med begränsad gångförmåga och benlängdsförkortning. Beträffande (läkt) artrodes kan som fördel anföras att en stel led är en smärtfri led men givetvis medför även artrodes betydande funktionsnedsättning. Peroperativa odlingar och antibiotikabehandling utföres som under punkt 2 och 3. Antibiotikabehandling bör ske enligt samma principer som för behandling av kronisk osteomyelit (**AIII**).

5. Amputation

I vissa sällsynta fall såsom icke kontrollerbar infektion, omfattande bensubstansförlust eller uppkomst av pseudartros kan man tvingas överväga amputation.

Komplikationer

En protesinfektion medför ofta ett långvarigt lidande. Antibiotikabehandling under lång tid medför en ökad risk för läkemedelsreaktioner eller allergier och upprepad kirurgi medför bl a en risk för tromboemboliska komplikationer.

Om implantatinfektionen ej kan bringas under kontroll kan artrodes, slinkled eller amputation bli aktuell.

Vårdnivå

Patienter med implantatinfektioner bör utredas, behandlas och vidare handläggas i samråd mellan protesinfektionskunnig ortoped och infektionsspecialist. I det akuta skedet bör slutenvård i första hand beredas på infektionsklinik eller ortopedklinik och då med nära samarbete mellan specialiteterna. Smittspridning kan ske via direkt eller indirekt kontaktsmitta. Basala hygienrutiner skall alltid tillämpas.

Referenser

1. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 7 351: 1645-54.
2. Lidgren L, Knutson K, Stefansdottir A. Infection and arthritis. Infection of prosthetic joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 209-18.
3. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections. In Bisno AL, Waldvogel FA, editors. *Infections associated with indwelling medical devices*. Washington: ASM Press 1994: 259-90.
4. Patti JM, Hook M. Microbial adhesins recognizing extracellular matrix macromolecules. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6: 752-8.
5. Flock JI. Extracellular-matrix-binding proteins as targets for the prevention of *Staphylococcus aureus* infections. *Mol Med Today* 1999; 5: 532-7.
6. Donlan RM. Biofilms; microbial life on surfaces: *Emerg Infect Dis* 2002; 8:881-890.
7. Proctor RA, Peters G. Small colony variants in staphylococcal infections: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 419-22.
8. Neut D, van der Mei HC, Bulstra SK, Busscher HJ. The role of small-colony variants in failure to diagnose and treat biofilm infections in orthopedics. *Acta Orthop* 2007; 78: 299-308.
9. Lynch AS, Robertson GT. Bacterial and Fungal Biofilm Infections. *Annu Rev Med* 2008; 59:1-14.
10. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-32.
11. Brause BD. Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1196-1200.
12. Lutz MF, Berthelot P, Fresard A, Cazorla C, Carricajo A, Vautrin AC, Fessy MH, Lucht F. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to *Propionibacterium acnes*: a retrospective study of 52 cases, 1995-2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Nov;24(11):739-44.
13. Zappe B, Graf S, Ochsner PE, Zimmerli W, Sendi P. *Propionibacterium* spp. in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 128: 1039-46.
14. Åkesson A, Hedstrom SA, Ripa T. *Bacillus cereus*: a significant pathogen in postoperative and post-traumatic wounds on orthopaedic wards. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 71-7.
15. Cuckler JM, Star AM, Alavi A, Noto RB. Diagnosis and management of the infected total joint arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 523-30.
16. Pring DJ, Henderson RG, Rivett AG, Krausz T, Coombs RR, Lavender JP. Autologous granulocyte scanning of painful prosthetic joints. *J Bone Joint Surg Br* 1986; 68: 647-52.
17. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 2122-32.

18. Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop* 1996; 331: 132-9.
19. Barrack RL, Jennings RW, Wolfe MW, Bertot AJ. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop* 1997; 345: 8-16.
20. Ghanem E, Parvizi J, Burnett SJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, Barrack RL. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1637-43
21. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2932-9.
22. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, Gorman SP, Davis RI, Anderson N. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3281-90.
23. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357: 654-63.
24. Jalava J, Skurnik M, Toivanen A, Toivanen P, Eerola E. Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 287-9.
25. Dempsey KE, Riggio MP, Lennon A, Hannah VE, Ramage G, Allan D, Bagg J. Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9: R46.
26. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120: 570-4.
27. Nilsson-Augustinsson A, Briheim G, Herder A, Ljunghusen O, Wahlström O, Ohman L. Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: a prospective study comparing inflammatory markers in patients with aseptic and septic prosthetic loosening. *Acta Orthop* 2007; 78: 629-39
28. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 711-3.32
29. König DP, Schierholz JM, Munnich U, Rutt J. Treatment of staphylococcal implant infection with rifampicin-ciprofloxacin in stable implants. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121: 297-9.
30. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Osmon DR. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 914-9.
31. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1306-13.
32. Tattavin P, Cremieux AC, Pottier P, Hutten D, Carbon C. Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis* 1999; 29: 292-5.
33. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 175-88.
34. Zavasky DM, Sande MA. Reconsideration of rifampin: a unique drug for a unique infection. *JAMA.* 1998; 279: 1575-7.

35. Simon GL, Smith RH, Sande M. Emergence of rifampin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* during combination therapy with vancomycin and rifampin: a report of two cases. *Rev Infect Dis* 1983; 5 [Suppl 3]:S507–S508.
36. 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*. 2008 Epub Aug 21.
37. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2463-7.
38. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant–related staphylococcal infections. *JAMA* 1998; 279: 1537-41.
39. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1214-8.
40. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 235-40.
41. Berdal JE, Skråmm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 843-5.
42. Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 930-3.
43. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AW, Daffy JR, Choong PF, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 586-91.
44. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, Migaud H, Mouton Y. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther* 2006; 28: 1155-63.
45. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, Pons M, Bella F, Velasco M, Mensa J. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 353-6.
46. Lowy FD. Is *Staphylococcus aureus* an intracellular pathogen? *Trends Microbiol* 2000; 8: 341-3.
47. Yao L, Bengualid V, Lowy FD, Gibbons JJ, Hatcher VB, Berman JW. Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induces cytokine gene expression. *Infect Immun* 1995; 63: 1835-9.
48. Hellmark B, Unemo M, Nilsson-Augustinsson Å, Söderquist B. Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the *rpoB* gene. *Clin Microbiol Infect* in press.
49. Claesson C, Hällgren A, Nilsson M, Svensson E, Hanberger H, Nilsson LE; Scope Study Group. Susceptibility of staphylococci and enterococci to antimicrobial agents at different ward levels in four north European countries. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 1002-12.
50. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, Raoult D. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3086-91.

51. El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, El Atrouni WI, Razonable RR, Steckelberg JM, Hanssen AD, Osmon DR. Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clin Infect Dis* 2008; 47: 903-9.
52. Bassetti M, Di Biagio A, Cenderello G, Del Bono V, Palermo A, Cruciani M, Bassetti D. Linezolid treatment of prosthetic hip infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Infect* 2001; 43: 148-9.
53. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 173-9.
54. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 233-9.
55. Oussedik SI, Haddad FS. The use of linezolid in the treatment of infected total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008; 23: 273-8.
56. Soriano A, Bori G, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Miana T, Codina C, Maculé F, Basora M, Martínez JA, Riba J, Suso S, Mensa J. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1009-14.
57. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 2003; 31: 99-108.
58. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. *J Bone Joint Surg* 2000; 82: 1552-7.

Spondylit

Huvudpunkter

- Symtom vid spondylit är fokal konstant ryggvärk, rörelsesmärta och stelhet samt ibland feber och rotsmärta, medan neurologiska bortfallssymtom är ovanliga.
- Staphylococcus aureus är vanligaste patogen följt av streptokockarter.
- För säker mikrobiologisk diagnostik rekommenderas punktion av kota, disk eller abscess.
- Den kliniska diagnostiken med perkussionsutlöst smärta bör kompletteras med akut MR-undersökning (alltid vid neurologiska bortfallssymtom) eller skelettscinitigrafi.
- Behandlingen består av initialt sängläge, intravenös antibiotikabehandling med kloxacillin eller cefotaxim/cefuroxim samt noggrann övervakning av neurologiskt status. Uppföljande oral antibiotikabehandling ges i regel ca 3 månader. Kirurgisk behandling kan bli aktuell vid neurologisk påverkan, instabilitet, svår smärta eller komplicerande epiduralabscess.
- Tuberkulös spondylit har ett mer kroniskt förlopp, har oftast typiska MR-fynd och behandlas med specifik kemoterapi i minst 6 månader beroende på resistensbestämning.

Definition

En infektiös process som engagerar kotkropp och oftast angränsande disk. Infektionen kan spridas epiduralt och till paravertebrala mjukdelar.

Epidemiologi

Pyogen spondylit representerar mellan 2-4% av alla osteomyeliter (1). En klar majoritet av fallen är samhällsförvärvade och incidensen varierar mellan 1-2/100 000 invånare/år. Incidensen synes vara i stigande möjligen beroende på förbättrad diagnostik, äldre befolkning samt ökande antal individer med olika former av immunsuppression.

Patogenes och predisponerande faktorer

Spridningsvägen är oftast hematogen, men även postoperativ/posttraumatisk eller annan direkt spridning förekommer. Vid den hematogena spridningen hos vuxna börjar infektionen i den främre delen av kotkroppen, där en septisk emboli ger upphov till ischemi och infarkt med åtföljande bendestruktion. Infektionen sprider sig därefter till närliggande disk och därifrån till angränsande kotkropp och diskhöjden reduceras. Den tuberkulösa spondyliten har ett annat spridningssätt (se nedan).

Predisponerande faktorer innefattar diabetes mellitus, kronisk alkoholism, malignitet, njursvikt, immunsuppression inkl steroider, intravenöst missbruk, endokardit, andra infektioner samt trauma, men predisponerande faktorer kan också saknas.

Klinik

Fokal konstant ryggvärk och rörelsesmärta, perkussionssmärta och stelhet ses hos nästan alla patienter, och hos ca hälften dessutom feber och rotsmärta, medan myelopathi är mindre vanligt (2-4). De lumbala kotorna utgör den vanligaste lokaliseringen, därefter thorakalrygg och minst vanligt är cervical lokalisering. Neurologiska bortfallssymtom har rapporterats i 3-4% av fallen.

Risken för paralyt är störst hos patienter med diabetes mellitus, reumatoid artrit, hos äldre patienter, vid steroidbehandling, samt vid engagemang av cervikala eller thorakala kotor (2).

Mikrobiell etiologi

S.aureus är vanligaste patogen och står för över hälften av fallen av pyogen spondylit, och tillsammans med streptokockarter (betahemolytiska streptokocker, alfa-streptokocker m fl) orsakar grampositiva bakterier upp till 80% av fallen (5, 6). Observera att vid spondylit orsakad av alfastreptokocker eller enterokocker kan samtidig endokardit förekomma i 26-45%, medan förekomsten av samtidig endokardit vid S.aureus orsakad spondylit varierar mellan 3-32% (7, 8). Gramnegativa tarmbakterier förekommer hos immunsupprimerade, diabetiker, som postoperativ komplikation framför allt vid instrumentella urogenitala ingrepp eller i samband med tarmkirurgi. Brucellos och svampinfektioner förekommer men är sällsynta. Tuberkulös spondylit kan förekomma hos svenskar men ses framförallt hos patienter från länder med hög prevalens av tuberkulos (se nedan).

Diagnostik

Kemi

Rutin kem lab bör inkludera CRP, SR, kreatinin.

Mikrobiologi

Blododling x 2, punktionsodling från kota, analys av punktat med PCR av 16S rRNA genen (se nedan) och eventuella övriga relevanta odlingar såsom urinodling, sårodling etc.

Radiologi och scintigrafi

Vid akut insättande symtom hos septisk patient är konventionell översiktsröntgen oftast normal. Tc-99m MDP scintigrafi kan vara positiv redan efter ett par dygn. MR-undersökning är emellertid oftast positiv tidigare än skelettscintigrafi, och ger dessutom information om mjukdelssvullnad, flegmone, abscess epiduralt eller paravertebralt samt eventuell medullapåverkan. Akut MR-undersökning bör därför alltid göras vid neurologiska symtom men även vid övriga spondyliter. Det föreligger inte sällan diskrepans mellan patientens symtom såsom svår smärta och neurologiska, vanligen sensoriska, bortfallssymtom och MR-fynd som kan visa förhållandevis lindrig medullakompression. Detta förklaras troligen av toxiska och/eller vaskulära fenomen. MR har en sensitivitet och specificitet på 93-97%. Vid mycket kort sjukhistoria och negativ MR kan, om misstanken kvarstår, undersökningen dock behöva upprepas under första veckan.

Vid positivt MR-fynd bör punktion med hjälp av CT göras med prov för odling, cytologi, PCR av 16S rRNA genen och om material finnes även för tb-odling och svampodling. Finnålspunktion är oftast tillräcklig för odling, PCR och cytologi. Öppen grovnålsbiopsi görs i utvalda fall och då utföres även PAD. Sensitiviteten vid biopsi med odling har rapporterats vara 74%-91%, att jämföra med enbart blododling som är positiv i ca 50% (3, 9). Punktionsodling kan emellertid vara positiv så lång tid som 7-10 dagar efter insatt antibiotikabehandling (opubl.). Sensitivitet och specificitet av PCR diagnostik är dock ofullständigt känd.

Vid postoperativ spondylit/diskit exempelvis efter diskbråcksoperation är MR-fyndet mycket svårbedömda under lång tid pga de postoperativa förändringarna.

Behandling och uppföljning

Antimikrobiell kemoterapi

Om patienten är septisk insättes antibiotika direkt efter att blododlingar tagits. Eftersom *S.aureus* och streptokocker är de vanligaste patogenerna ges innan etiologin är känd i normalfallet cefotaxim 1g x 3 iv eller cefuroxim 1,5g x 3 iv (**AIII**). Vid mindre akuta tillstånd avvaktas med antibiotika tills punktioner gjorts.

Vid neurologiska bortfallssymtom som oftast styrks av MR-fynden sker akut handläggning i samråd med ryggortoped eller neurokirurg (se nedan). Överväg högdos steroidbehandling (10) ex. inj. Betapred 8-16 mg x 2 i nedtrappande doser under ca 5 dagar samt antibiotika enligt ovan (**BI**).

Vid definitivt odlings svar:

S.aureus:

Kloxacillin 2g x 3 iv följt av flukloxacillin 1,5g x 3 po. Kombinationsbehandling med tillägg av fusidinsyra 500mg x 3 po kan vara av värde (11). (**BIII**).

Streptokocker:

Bensyl-pc 3g x 3 iv, följt av amoxicillin 750mg x 3 po eller penicillin V 2g x 3 po eller clindamycin 300 mg x 3 po.

Enterobacteriaceae:

Imipenem/cilastatin eller meropenem 1g x 3 eller piperacillin/tazobactam 4gx3 eller cefotaxim 1g x 3 iv följt av ciprofloxacin 750 mg x 2 po eller trimetoprim-sulfametoxazol (80mg/400mg) 2x2 po.

Total behandlingstid med antibiotika i regel 3 månader, helst 4-6 veckor efter normaliserad CRP och SR. Initial intravenös behandling ges tills klinisk förbättring och förbättrade inflammationsparametrar uppnås, i regel 1-4 veckor (**BIII**).

Kirurgisk behandling

Indikationer för kirurgi är utebliven/otillräcklig effekt på konservativ behandling i form av:

- neurologisk påverkan
- svår invalidiserande smärta
- ingen reaktion på lab. parametrar
- skelettmässig destruktion med risk för instabilitet

Den kirurgiska behandlingen får individualiseras, framför allt beroende på patientens allmäntillstånd, immunförsvar, förekomst av neurologisk påverkan samt morfologisk utbredning vid MR-undersökning. Vid uttalad eller progredierande neurologisk påverkan bör akut dekompressiv kirurgi genomföras, i andra fall är indikationen mera halv akut. Det rör sig då om dekompressiv kirurgi och/eller bakre instrumentell stabilisering. I fall med uttalade skelettdestruktioner och/eller progredierande felställning/gibbus bör ofta främre rekonstruktion inkluderas, inte sällan i en andra seans. Detta innebär att främre kirurgi, med den ökade morbiditet och ökade anestesirisk som innefattas, kan undvikas i ett inte obetydligt antal fall.

Övrig behandling och uppföljning

Initialt oftast plant sängläge tills ryggvärk/smärta, ev. neurologiska bortfallssymtom och inflammationsparametrar förbättrats, vilket ofta överensstämmer med tiden för intravenös behandling 1-4 veckor (se ovan). Därefter successiv mobilisering med korsett för att reducera kotbelastande ryggrörelser och associerad ryggsmärta. När mobiliseringen kan ske utan ryggsmärta bedöms risken minimal för mobiliseringsbetingad morfologisk kotpåverkan eller neurologiska bortfallssymtom.

Poliklinisk uppföljning bör inkludera översiktsröntgen för att följa läkningsförloppet i upp till ett år. Däremot bör uppföljande MR-undersökningar i normalfallet undvikas, eftersom positiva MR-fynd kvarstår långt efter att läkning uppnåtts (12) (**DIII**) (se avsnittet om radiologi).

Komplikationer

Epiduralabscess

Spinal epiduralabscess är i de flesta fall en komplikation till spondylit. Dessa abscesser är oftast lokaliserade ventralt i spinalkanalerna, dvs utgår från bakre delen av kotkropp och disk. Om det föreligger en lumbal epiduralabscess utan, eller med endast lättare, neurologisk påverkan förordas konservativ behandling men med noggrann observation och täta kontroller av neurologstatus. Vid cervikal eller thorakal lokalisering är operationsindikationerna starkare. I en studie var risken att utveckla epiduralabscess signifikant förhöjd vid cervical spondylit jämfört med thorakolumbal lokalisering (5). Vid uttalad neurologisk påverkan eller progredierande bortfallssymtom skall patienten opereras akut med dekompression och dränering av abscess. Om det finns en uppenbar instabilitet vid preoperativ undersökning eller om facetectomi behöver utföras bör också instrumentell stabilisering göras. Främre rekonstruktion kan bli aktuell i en andra seans enligt samma principer som angetts ovan under rubriken spondylit. Samtidigt talar mycket för att de neurologiska symtomen inte enbart beror på mekanisk kompression av medulla/nervötter, utan sannolikt också har toxiska och vaskulära orsaker, vilket kan förklara den ibland uteblivna effekten av dekompressiv kirurgi (13). Vid neurologiska bortfallssymtom bör högdos steroider övervägas i det akuta omhändertagandet, och inleds redan preoperativt (se ovan).

Vårdnivå

Patienterna bör handläggas i nära samarbete mellan infektionsläkare och ryggortoped.

Tuberkulös spondylit

M.tuberculosis är den överlägset vanligaste mykobakterien medan M.bovis och atypiska mykobakterier förekommer mycket sällan. Sjukdomen är av naturliga skäl vanligare hos patienter som kommer från länder i framför allt Afrika och Asien med hög tb-prevalens men förekommer även hos svenska, oftast äldre, personer.

Tb-spondylit har ett långdraget kroniskt förlopp med initialt intermittent, senare konstant ryggsmärta som ofta har pågått i månader till år innan patienten söker läkare. Gibbus kan också vara ett symptom som föranleder läkarbesök, liksom kalla abscesser som kan uppträda i ljumskan eller på låret och misstas för ljumskbräck eller tumor.

Vanligaste lokaliseringen av tb-spondylit är brösttryggens nedre hälft och ländryggen. Bendestruktionen börjar i en kota och sprider sig till angränsande kotor via det främre longitudinala ligamentet och omfattar ofta ett flertal kotor ibland med normala mellanliggande kotor. Till skillnad från den pyogena spondyliten är i tidigt skede diskarna inte involverade. Bendestruktionerna blir omfattande med rikligt med djupa hålor och sequestrar, och stora paravertebrala abscesser är vanliga, inte minst psoasabscesser.

MR-fyndet är i regel typiska (14), men diagnosen bör bekräftas mikrobiologiskt med punktion av kota och/eller abscess med specifik odling, resistensbestämning, PCR för *M.tuberculosis* samt direktmikroskopi. Vid grov biopsi göres även PAD.

Behandlingen består i första hand av kemoterapi som är densamma som vid pulmonell tb, dvs initial kombination av ethambutol 15 mg/kg/d + pyrazinamid 20-30 mg/kg/d + rifampicin 10 mg/kg/d + isoniazid 5 mg/kg/d. Om helkänslig stam utsättes ethambutol, och efter 2 månader även pyrazinamid, varvid man fortsätter med INH+rifampicin i 4 månader, totalt 6 månaders behandlingstid. Vid resistent tb hänvisas till särskilda rekommendationer.

Värdet av kirurgisk behandling av tb-spondylit är delvis kontroversiellt, förutom vid de ovannämnda indikationerna för pyogen spondylit. Kirurgisk behandling är dock mindre ofta indicerad, men kan ibland motiveras exempelvis av behandlingssvikt, progredierande neurologisk påverkan, risk för utveckling av gibbus eller etablerad gibbus med besvär. Beroende på vilken av indikationerna som gäller kan debridering/dränage, bakre stabilisering och korrigerande upprätning med främre och bakre teknik bli aktuella.

Referenser

1. Khan IA, Vaccaro AR, Zlotolow DA. Management of vertebral diskitis and osteomyelitis. *Orthopedics* 1999; 22: 758-65.
2. FinkenberG JG. Pyogenic and non-pyogenic infections of the spine: indications and treatment. *Curr Opin Orthop* 1993; 4: 177-85.
3. Perronne C, Saba J, Behloul Z, Salmon-Ceron D, Leport C, Vilde JL, Kahn MF. Pyogenic and tuberculous spondylodiskitis (vertebral osteomyelitis) in 80 adult patients. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 746-50.
4. Kapeller P, Fazekas F, Krametter D, Koch M, Roob G, Schmidt R, Offenbacher H. Pyogenic infectious spondylitis: clinical, laboratory and MRI features. *Eur Neurol* 1997; 38: 94-8.
5. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine* 2000; 25: 1668-79.
6. Beronius M, Bergman B, Andersson R. Vertebral osteomyelitis in Göteborg, Sweden: A retrospective study of patients during 1990-95. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 527-32.

7. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: Incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005; 118: 1287.e17-1287.e24.
8. Mulleman D, Philippe P, Senneville E, Costes C, Fages L, Deprez X, Flipo R-M, Duquesnoy B. Streptococcal and enterococcal spondylodiscitis (vertebral osteomyelitis). High incidence of infective endocarditis in 50 cases. *J Rheumatol* 2006;33: 91-7.
9. Chew FS, Kline MJ. Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious diskitis. *Radiology* 2001; 218: 211-4.
10. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, Fehlings M, Herr DL, Hitchon PW, Marshall LF, Nockels RP, Pascale V, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. National acute spinal cord injury study. *JAMA* 1997; 277: 1597-604.
11. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med* 1998; 158: 509-17.
12. Zarrouk V, Feydy A, Sallès F, Dufour V, Guigui P, Redondo A, Fantin B. Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial vertebral osteomyelitis. *Rheumatology* 2007; 46: 292-5.
13. Varma R, Lander P, Assaf A. Imaging of pyogenic infectious spondylodiskitis. *Radiol Clin N Amer* 2001; 39: 203-13.
14. Desai SS. Early diagnosis of spinal tuberculosis by MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 863-9.

Posttraumatisk och postoperativ osteomyelit

Huvudpunkter:

- Infektioner efter trauma och/eller operation utgör en allmän risk pga nedsmutsning i samband med skadan eller kontamination av operationsområdet med endogena eller exogena bakterier. Den kliniska bilden karakteriseras oftast av en akut debut med inflammationstecken, purulent sekretion och feber.
- Staphylococcus aureus, koagulasnegativa stafylokocker och betahemolytiska streptokocker är vanligaste etiologiska agens. Främmande kroppar som inopereras eller förorenar traumatisk vävnad predisponerar för lågvirulenta mikrober.
- Eftersom floran kan vara väldigt skiftande är odlingar före insatt behandling viktiga. CRP och SR stiger vid infektion oftast till höga värden, och kvarstår längre än vad som vanligen ses postoperativt.
- Antibiotika riktade mot orsakande mikrober är ett komplement till kirurgisk revision. Grampositiva kocker är så allmänt förekommande att initial behandling måste riktas ffa mot dessa. Efter odlingssvar revideras den antimikrobiella behandlingen.
- Stabilitet i t ex frakturer är väsentligt för att häva en komplicerande infektion.

Definition

Akut osteomyelit kännetecknas av lokala inflammationstecken som rodnad, svullnad, värmeökning, smärta och sekretion i operationsområdet samt ofta feber. Tidigare definitioner har ffa varit baserade på röntgenförändringar (1) men även på enbart kliniska fynd (2).

Det finns en glidande övergång mellan akut och kronisk osteomyelit men gränsen för akut har definitionsmässigt satts till 1 månads infektionsduration.

Epidemiologi

Risken för en djup infektion efter opererad fraktur med osteosyntesmaterial är i Sverige idag liksom i Tyskland i storleksordningen 0,6–1,5 % (3). Något större risk ses vid stiftade radiusfrakturer, men dessa är dock sällan komplicerade och läker relativt snabbt. Infektion efter inopererad mörghålsfraktur innebär en något högre risk då bakterierna sprider sig längs spiken i mörghålan. Infektionsrisken efter yttre fixation (Hoffmanninstrument) är lägre – här är skruvarna inte i kontakt med frakturområdet. Frakturbehandling utan osteosyntes medför lägst infektionsrisker. Ovanstående statistik kontrasterar mot den i andra länder där man redovisat en infektionsfrekvens på 6–8% efter olika typer av peroperativ antibiotikapofylax (4, 5). I majoriteten av dessa fall var frakturen emellertid öppen och komplicerad.

Patogenes

Direkt postoperativ infektion uppstår efter kolonisation och multiplikation av bakterier i operationsområdet med purulent sekretion, ödembildning och rodnad som följd. Mikroabscesser bildas i skelettet och förorsakar smärta. Patientens immunologiska tillstånd, operationsteknik och bakteriens virulens avgör hur snart efter ingreppet som kliniska symtom uppträder.

Sannolikt finns i operationsområdet alltid en viss mängd bakterier som patienten själv förmår eliminera. Det är mängden bakterier och predisponerande faktorer som avgör det fortsatta förloppet. Peroperativ antibiotikapofylax, som alltid avser täcka åtminstone Staphylococcus aureus, är inte 100%-igt skyddande, då en infektion också kan uppstå under postoperativ vård, t.ex. i samband med såromläggning, duschning, eller till följd av patientens egen kontamination.

Infektion som uppkommer vid operationstillfället förorsakas oftast av patientens egna bakterier (endogen infektion), och mer sällan av personalens eller omgivningens bakterier (exogen infektion).

Det kan i postoperativt skede vara svårt att avgöra om det överhuvudtaget uppkommit en infektion eller om det enbart är frågan om förlängd sekretion från såret eller hematom med resorptionsfeber.

Man försöker skilja mellan djup infektion, som sträcker sig subfasciellt, eller en ytlig sårinfektion, som är begränsad till mjukdelarna och därför läker snabbare. Vissa infektioner som initialt bedöms som ytliga kan senare visa sig vara djupa. Postoperativt finns dock alltid förbindelse mellan sår och skelett.

Vid hämatogen infektion sker spridning av bakterier från avlägset fokus (sår, urin, tarmkanal, munhåla) till operationsområdet, där osteosyntesmaterialen ”attraherar” bakterier, som sedan multipliceras och leder till klinisk infektion. En hämatogen skelettinfektion manifesterar sig för övrigt kliniskt på samma sätt som den direkt postoperativa infektionen.

Predisponerande faktorer

Allmänna faktorer som hög ålder, immunosuppression, dålig nutrition samt diabetes, njur- och sannolikt leversvikt (6), liksom lokala faktorer som nedsatt cirkulation, blödningsbenägenhet och icke aseptisk operationsteknik ökar risken för infektion. Närvaro av osteosyntesmaterial är dock troligen den starkast predisponerande faktorn för osteit.

Klinik

Ett akut insjuknande med feber, ökad sårsekretion (ev. purulent), rodnad, svullnad över operationsområdet, ökande smärta kan ske 1–7 dagar efter det operativa ingreppet. En sen infektion uppträder från 4 veckor upp till 2–3 månader efter operationen, och då orsakad av lågvirulenta bakterier som tillväxer mycket långsamt efter en peroperativ inokulation.

Mikrobiell etiologi

Staphylococcus aureus är den avgjort vanligaste bakterien vid osteomyelit, både med och utan osteosyntesmaterial, detta oavsett om antibiotikaproylax givits inför operationen.

Koagulasnegativa stafylokocker (KNS) är näst vanligast (7) och dessa är patogena ffa i närvaro av osteosyntesmaterial.

Hemolytiska streptokocker grupp A, B, C och G förekommer relativt ofta och ger en akut infektion, ibland med en erysipelasliknande bild i mjukdelarna. Mer sällan förekommer gramnegativa bakterier, och då oftare Enterobacter cloacae än andra Enterobacteriaceae. Mindre virulenta bakterier som Propionibacterium acnes är ovanliga liksom peptostreptokocker och andra grampositiva kocker. I enstaka fall förekommer strikt anaeroba bakterier, t.ex. Clostridium, Bacteroides eller Prevotella.

Pseudomonas kan orsaka skelettinfektion men är ofta en av antibiotika selekterad kontaminant.

Diagnostik

För att bevisa att skelettet är angripet krävs okularbesiktning under operation med synliga ojämnheter i skelettytan alternativt senare röntgenförändringar. För definitiv osteomyelitdiagnos krävs dock PAD från biopsrat ben, något som i praktiken ytterst sällan utförs.

Kemi

CRP är det avgjort mest användbara testet vid misstanke på postoperativ skelettinfektion. Operationen i sig leder till stegring av CRP, med ett maximum på 3:e–4:e dygnet postoperativt på 100–200 mg/L, och ibland kan ännu högre värden ses. Om CRP kvarstår oförändrat eller fortsätter att stiga kan infektion misstänkas.

SR har ev. ett värde då det gäller att bedöma läkning, eftersom SR normaliseras cirka 4-6 veckor efter CRP.

LPK har inget diagnostiskt värde.

Albumin är ffa ett mått på inflammation, i mindre utsträckning på nutrition men kan följas (8). Serumkreatinin (eller clearance) bör också bestämmas så att antibiotika kan doseras korrekt.

Mikrobiologi

Odling från infektionsområdet görs i form av djup sårodling, vävnadsbiopsier eller på urskrapad benvävnad vid revision. Mer än en odling bör helst visa samma agens i analogi med studier av ledprotesinfektioner (9).

Två blododlingar bör tas vid febrila tillstånd. Vid klinisk misstanke kan urinodling eller odling från ev. övriga sår utföras.

Radiologi

Slätröntgen bör utföras initialt för en utgångsbild. Normalt ses förändringar i skelettet först efter 3–4 veckors symtom i form av ursparningar runt osteosyntesmaterial och förutsätter att c:a 40% av mineralämnena är angripna (10).

På ultraljud kan ffa periostala mjukdelsförändringar framträda, ev. abscesser.

Scintigrafi har inget diagnostiskt värde då traumat/operationen i sig leder till ökat upptag.

Datortomografi kan visa patologisk bild efter 7 dagars skelettinfektion men störningar av eventuellt osteosyntesmaterial förekommer.

Behandling

Antibiotikabehandlingen måste anpassas till den kirurgiska strategin; om det är nödvändigt att ha kvar osteosyntesmaterial i infekterat ben krävs för utläkning (åtminstone av stafylokockinfektioner) speciella antibiotikakombinationer innehållande rifampicin (se ledprotesinfektioner). Traditionellt har man också vid infekterade frakturer med inre fixation använt sig av suppressiv antibiotikabehandling tills benet bedömts stabilt och därefter avlägsnat osteosyntesmaterial och kunnat läka infektionen (11).

För samtliga antibiotika gäller att olika doseringar inte är jämförda i kontrollerade studier. I experimentella studier på försöksdjur samt hos icke infekterade patienter inför protesingrepp har visats att koncentrationen i skelett av ffa flukloxacillin men även andra antibiotika (klindamycin, amoxicillin/klavulansyra, cefuroxim), är betydligt lägre än i serum (12). Resultaten är dock osäkra pga tekniska svårigheter att göra korrekta analyser.

OBS! Starta inte antibiotikabehandling innan prov för odlingar säkrats.

Empirisk antibiotikabehandling

1. Kloxacillin 2gx3 eller cefotaxim 1g x 3/cefuroxim 1,5g x 3 iv i väntan på odlingssvar. Kloxacillin ges vid stark misstanke om *S aureus*. Det senare alternativet ges ffa vid misstanke på urinvägs- eller tarmfokus, och täcker *S aureus*, betahemolyserande streptokocker, flertalet enterobacteriaceae men endast 10–20 % av KNS och inte anaeroba bakterier (**CIII**).

Riktad antibiotikabehandling

1. *S. aureus* utan kvarvarande osteosyntesmaterial: kloxacillin 2g x 3 iv till klinisk förbättring, sjunkande feber, minskat CRP, därefter flukloxacillin 1,5 g x 3 (**BII**). Tillägg av fusidinsyra (500 mg x 3) kan eventuellt förbättra och förkorta tiden för läkning (13) (**CIII**).
2. *S. aureus* med kvarvarande osteosyntesmaterial: kloxacillin 2 g x 3 iv. Vid klinisk förbättring, sjunkande feber, minskat CRP övergång till oral behandling med rifampicin 600-900 mg/d + endera ciprofloxacin 750 mg x 2, fusidinsyra 500 mg x 3 eller klindamycin 300 mg x 3 enligt resistensmönster (för motivering se avsnittet om ledprotesinfektioner) (**CIII**) Trimetoprim-sulfa (80mg/400mg) 2 x 2 har god biotillgänglighet och kan också vara ett alternativ i kombination med rifampicin (14) (**BII**). Beträffande monoterapi med trimetoprim sulfa, se under punkt 3.
3. KNS med kvarvarande osteosyntesmaterial: vancomycin 1 g x 2 i.v. (kloxacillin 2 g x 3 kan ges om bakterien är känslig). Vid klinisk förbättring, sjunkande feber, minskat CRP övergång till oral behandling med rifampicin 600-900mg/d + endera ciprofloxacin 750 mg x 2, fusidinsyra 500 mg x 3, klindamycin 300 mg x 3 eller trimetoprim-sulfa (80mg/400mg) 2 x 2 enligt resistensmönster (för motivering se avsnittet om ledprotesinfektioner) (**CIII**). Oral monoterapi med trimetoprim sulfa i hög dos (20 mg trimetoprim resp 100 mg sulfametoxazol/kg och dag) kan prövas i fall med speciella resistensförhållanden, men användningen begränsas av frekventa biverkningar (15).
4. Hemolytiska streptokocker grupp A, B, C och G, alfastreptokocker, *Propionibacterium acnes*, peptostreptokocker (*Finegoldia magna*): bensylpenicillin 3g x 3 till klinisk förbättring. Därefter endera amoxicillin 750 mg x 3, fenoxymetylpencillin 2g x 3, eller klindamycin 300mg x 3 (**CIII**). Pasteurellainfektioner efter hund- och kattbett behandlas konsekvent med penicilliner (ej klindamycin) eller vid allergi med kinolon eller doxycyklin (**AII**).
5. Enterobacteriaceae: oral behandling med antingen trimetoprim-sulfa (80mg/400 mg) 2 x 2, eller ciprofloxacin 750 mg x 2 (**CIII**) enligt resistensmönster. Vid behov av fortsatt parenteral behandling rekommenderas imipenem/cilastatin 1g x 3 eller meropenem 1g x 3 eller piperacillin-tazobactam 4gx3.
6. Anaeroba bakterier (*Clostridium*, *Bacteroides*, *Prevotella*): Klindamycin initialt 600 mg x 3 iv, därefter oralt 300 mg x 3. Alternativt kan metronidazol ges initialt iv i dosen 500mg x 3 eller 1,5g x 1 x I, därefter 1g x 1 iv, sedan oralt 400 mg x 3 (**BIII**).

Uppföljning

Behandlingstiden vid kvarvarande osteosyntesmaterial är 3-6 månader (16) eller 6 veckor efter normaliserat CRP i de fall utläkning avses (**CIII**). Efter att antibiotika utsatts måste patienten noga kontrolleras. Bristande läkning kan upptäckas 1-6 månader, ev ännu senare efter utsatt behandling. CRP är den mest känsliga parametern. Vid recidiv rekommenderas nästan alltid borttagande av osteosyntesmaterial.

Vid suppressionsbehandling får frakturläkningen i form av callus på röntgen i första hand avgöra när osteosyntesmaterial kan avlägsnas. Därefter bör antibiotikabehandling ändå fortgå ytterligare minst 1 månad (vid KNS-infektioner ev. kortare).

Undantagsvis, då infektionen persisterar och osteosyntesmaterial ej kan avlägsnas, kan livslång antibiotikabehandling bli aktuell.

Om terapivikt vid flukloxacillinbehandling rekommenderas koncentrationsbestämning, då stora individuella variationer ses, och värden 10 x MIC (>2 mg/l) eftersträvas som dalvärde (**CIII**).

Behandlingstiden kan eventuellt kortas, ev. till 2 månader, om koncentrationsmätning görs och dosen anpassas (17).

Lokalbehandling

Kollagenburen aminoglykosid (gentamicin) i operationsområdet eller PMMAkolor innehållande aminoglykosid kan komplettera systemisk antibiotikabehandling (18, 19) (**CIII**).

Annan lokal behandling kan övervägas och tillverkas då i samarbete med apotek. Fördelen med lokalbehandling är en hög koncentration i infektionsområdet och en relativt långvarig effekt utan att känsliga organ påverkas. Nackdelen är risk för resistensutveckling och för överkänslighetsreaktioner. Dessa risker är sannolikt små men är idag svåra att värdera.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk revision bör eftersträvas snarast efter att infektionen diagnosticerats, varvid nekrotiskt material bortskaffas, skelettet skrapas rent i görligaste mån, och eventuella sekvestrar avlägsnas. Såret lämnas därefter öppet, så att pus kan dräneras. Detta är speciellt viktigt vid anaeroba infektioner. Revision bör upprepas vid nya tecken till abscessbildning.

Vid svåra fulminanta infektioner måste en del eller allt osteosyntesmaterial bortplockas. Dock är stabilitet i frakturen nödvändig för att en infektion ska kunna läka och yttre fixation får anbringas över frakturområdet. Fixeringskomponenterna skall då penetrera friskt ben. Man väntar därför gärna med borttagande av osteosyntesmaterial till senare i förloppet. Om man får infektionen att läka med antibiotika och noggranna revisioner, behålls osteosyntesen.

Vid infektion runt en märgspik är denna svårare att komma åt, då bakterier och pus ofta sprider sig längs spikens hela längd. Spiken får då dras ut, helst i lugnt skede, och ersättas med yttre fixation.

Komplikationer

Utebliven frakturläkning med utveckling av pseudartros kräver kirurgiska ingrepp med bone chips och annan fixering.

Spik- eller skruvglidning kräver extraktion av osteosyntesmaterial.

Bristande läkning kan i enstaka fall kräva totalt avlägsnande av osteosyntesmaterial. Stora mjukdelsdefekter kan behöva täckas i samarbete med plastikkirurg. I sällsynta fall, då ingen annan behandling står till buds, måste amputation utföras.

Vårdnivå

Den slutna vården bör alltid ske med basala hygienrutiner på endera ortoped- eller infektionsavdelning. Dessa patienter bör sedan om möjligt följas på en gemensam ortoped-infektionsmottagning.

Referenser

1. Ingram C, Eron LJ, Goldenberg RI, Morrison AJ Jr, Poretz DM, et al. Antibiotic therapy of osteomyelitis in outpatients. *Med Clin North Am* 1988;72:723-738.
2. LeFrock J, Ristuccia A: Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study. *J Infect Chemother* 1999;5:32-39.
3. Ketterl R, Wittwer W. Einsatzmöglichkeiten des Basiscephalosporins Cefuroxim in der Gewebespiegel. Wirksamkeit und Verträglichkeit. *Infection* 1993;21 (Suppl 1): 21-27.
4. Ostermann PA, Henry SL, Seligson D. The role of local antibiotic therapy in the management of compound fractures. *Clin Orthop* 1993; 295:102-111.
5. Carsenti-Etesse H, Doyon F, Desplaces N, Gagey O, Tancrede C, Pradier C, Dunais B, Dellamonica P. Epidemiology of bacterial infection during management of open leg fractures *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:315-323.
6. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M-C, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1997;14:29-3
7. Mader J, Ortiz M, Calhoun J. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 1996;13: 701-24.
8. Mader J, Shirliff M, Bergqvist S, Calhoun J. Bone and joint infections in the elderly *Drugs Aging* 2000;16: 67-80.
9. Kamme C, Lindberg L. Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: Differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening. *Clin Orthoped* 1981;154: 201-7.
10. Tehranzadeh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiolog Clin N Amer* 2001;39: 223-250.
11. Rightmire E, Zurakowski D, Vrahas M. Acute infections after fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* (2008) 466:466-472.
12. Gisby J, Beale A, Bryant J. Staphylococcal osteomyelitis – a comparison of co-amoxiclav with clindamycin and flucloxacillin in an experimental rat model. *J. Antimicrob Chemother* 1994;34: 755-764.
13. Atkins B, Gottlieb T. Fusidic acid in bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12: 79-93.

14. Sanchez C, Matamala A, Salavert M, Cuchi E, Pons M, Angles F, Garau J. Cotrimoxazol plus rifampicin in the treatment of staphylococcal osteoarticular infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15: 10-13.
15. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, Raoult D. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3086-91.
16. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *JAMA* 1998; 279: 1537-41.
17. Black J, Hunt T, Godley P, Matthew E. Oral antimicrobial therapy for adults with osteomyelitis or septic arthritis. *J Infect Dis* 1987;155: 968-972
18. Diefenbeck M, Muckley T Hofmann G: Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury* (2006) 37, 95-104
19. Ohtsuka H, Yokayama K, Higashi K, Tsutsumi A, Fukushima N, Noumi T, Itoman M. Use of antibiotic-impregnated bone cement nail to treat septic non-union after open tibial fracture. *J Trauma Injury Infect Critical Care* 2002;52: 364-366.

Osteomyelit

Huvudpunkter:

- Akut och kronisk osteomyelit i vuxen ålder är numera sällsynt, huvudsymtomet är lokaliserad skelettsmärta. Vid akut osteomyelit förekommer vanligen feber. Kronisk osteomyelit är oftast recidiverande utan påtaglig feberreaktion och fistel ut på huden kan förekomma.
- Staphylococcus aureus är vanligaste orsak, betahemolytiska streptokocker och i sällsynta fall gramnegativa bakterier kan förekomma. Tbc bör misstänkas vid långvarig fistulering särskilt hos patienter från länder med hög tuberkulosprevalens.
- Vid febrila tillstånd tas blododling och vid kronisk osteomyelit tas de diagnostiska odlingarna under kirurgiskt ingrepp. Punktion med aspiration av purulent material kan försökas. CRP och SR jämte en slätröntgen som utgångsbild inför fortsatt bedömning är dessutom indicerade i initialt skede.
- Vid akut osteomyelit är tidig behandling nödvändig för att abscessutveckling skall förhindras. Är S.aureus påvisad eller starkt misstänkt rekommenderas kloxacillin/flukloxacillin, vid penicillinallergi typ I ges klindamycin eller fusidinsyra. I oklara fall är cefuroxim/cefotaxim lämpligt. Vid akut infektion ges parenteral behandling till en början med övergång till orala antibiotika efter klinisk förbättring. Vid recidiv av kronisk infektion kan vanligen orala antibiotika ges redan från början. Akut osteomyelit kräver några veckors behandling, kroniska infektioner vanligen flera månader. Vid utebliven effekt av antibiotika rekommenderas kirurgisk intervention och då kan lokalt antibiotikum appliceras. CRP och ev SR är lämpliga för uppföljning av behandlingseffekten.

Akut hämatogen osteomyelit

Definition

Purulent infektion orsakad av bakteriemisk utsädd i benmärgen med kort, ofta <10 dagars symtomduration och avsaknad av radiologiskt påvisbara bennekroser.

Epidemiologi

Vanligen en infektion i det växande skelettet, lokaliserad till metafysen i de långa rörbenen. Hos vuxna är akut osteomyelit en ovanlig diagnos men incidensen ökar med hög ålder. Riskfaktorer är bl a intravenöst missbruk, hemodialys och traumatiserat skelett. Hos unga idrottsaktiva har beskrivits akut osteomyelit lokaliserad till bäckenben (1).

Patogenes

Infektionen börjar i metafysens vida sinusoider där kraftig genombildning med långsam flödes hastighet predisponerar för bakteriella nedslag. Inflammation, trombotisering och högt intraossöst tryck bidrar sedan till ischemi och vävnadsnekros. Abscesser kan utvecklas inom några dygn.

Klinik

I typiska fall är debuten akut med feber, frossa, lokaliserad skelettsmärta och palpationsömheter men en mer symptomfattig subakut bild förekommer i samband med lågvirulenta agens. Senare, då infektionen påverkar omgivande mjukdelar, uppträder klassiska inflammationstecken och näraliggande led kan uppvisa en svullnad med aseptiskt exsudat.

Mikrobiell etiologi

Staphylococcus aureus dominerar i alla åldersgrupper (2). Betahämolyserande streptokocker, pneumokocker och alfastreptokocker förekommer. Hos äldre patienter kan även gramnegativa bakterier med ursprung i magtarmkanal eller urinvägar ge upphov till osteomyelit.

Diagnostik

Kemi

Hög SR och CRP ses i > 90% men är ospecifika. LPK kan vara normalt.

Mikrobiologi

Två blododlingar tas före behandling och gärna punktion av benet vid punctum maximum för smärta, ev vägledd av CT, för direktmikroskopi, odling och cytologi.

Radiologi

En utgångsbild med slätröntgen rekommenderas, denna är vanligen normal men är värdefull för jämförelse med ev. framtida röntgenundersökning. I vissa fall kan mjukdelssvullnad utgöra tecken på akut osteomyelit. CT och MR kan påvisa abscesser vid terapivikt. Scintigrafi kan tidigt visa upptag men är ospecifik.

Behandling

Antimikrobiell kemoterapi

Efter odlingsdiagnostik bör behandling snabbt insättas för att förhindra abscessbildning och utveckling till kronisk osteomyelit.

Som inledande empirisk antibiotikabehandling hos vuxna föreslås kloxacillin 2 g x 3 alt. cefotaxim 1g x 3 / cefuroxim 1,5g x 3 (äldre patienter, misstänkt primärfokus i tarm eller urinvägar). Vid typ I-allergi mot penicillin är klindamycin 600 mg x 3 lämpligt, alternativt fusidinsyra, och där så är indicerat kombinerat med iv aminoglykosid. Parenteral behandling ges till feberfrihet och sjunkande CRP (**BIII**).

Uppföljande oral behandling vid S. aureus etiologi är flukloxacillin i hög dos, 1,5g x 3 (**BIII**). Vid gramnegativ genes ges ciprofloxacin 750 mg x 2 eller trimetoprim-sulfa (80mg/400 mg) 2 x 2. Rekommenderad total behandlingstid i okomplicerade fall är 6–8 veckor (**BIII**). Är kirurgi indicerat behandlas i minst 6 veckor efter senaste ingrepp. Om ny röntgenundersökning efter 4–6 veckor visar bennekroser förlängs behandlingen som vid post-hämatogen kronisk osteomyelit (**BIII**).

Kirurgisk behandling

Kirurgi består i akutskedet framförallt i dränering av abscesser och avlägsnande av förekommande bennekroser och sequestrar. Om klinisk förbättring uteblir efter 3–5 dagars behandling med antibiotika skall kirurgi övervägas med CT som vägledning.

Komplikationer

Vid sent insatt antibiotikabehandling ökar risken för abscessbildning och bendestruktion med bildning av sekvestrar, reducerad cortextjocklek och ökad frakturrisk. Infektionen är hos vuxna väsentligen intramedullär (periostit med bennybildning – involucrum - ses framförallt hos barn).

Vårdnivå

Patienter med akut hematogen osteomyelit behöver inte isoleras och kan vårdas på ortopedklinik.

Kronisk osteomyelit (posthämatogen) och osteit (exkl. diabetesfoten)

Definition

Infektion i ben och benmärg där PAD visar samtidig benresorption och bennybildning. Vanligen användes en tidsgräns på 1–3 månaders symtomduration, förekomst av bennekroser och/eller fistlar påvisade med radiologisk metod eller under operation eller recidiv efter initial terapi, som inklusionskriterier i studier av kronisk osteomyelit. Posthämatogen osteomyelit är en sjukdom framförallt i de långa rörbenen, medan den ytliga decubitusassocierade osteiten drabbar belastade benprominenser.

Epidemiologi

Posthämatogen osteomyelit är en numera mycket ovanlig sjukdomsbild som ses framförallt hos invandrare från länder med låg socioekonomisk standard. Debuten har oftast skett under uppväxttiden.

Den decubitusassocierade osteiten drabbar patienter som är immobiliserade på grund av hög ålder eller neurologisk sjukdom och risken ökar vid samtidig perifer kärlsjukdom.

Klinik och patogenes

Kliniken varierar med sjukdomsaktiviteten. Feber och allmänpåverkan saknas som regel. Lokal ömhet och andra inflammationstecken kan vara diskreta. Kontinuerlig eller intermitterande fistulering, ibland med sekundära hudförändringar, kännetecknar kronisk osteomyelit.

Patogenesen karakteriseras av samtidig nedbrytning och nybildning av ben. Avaskulärt dött ben avsöndras som sekvestrar, sådana fungerar som främmande kroppar på vilka adhererade bakterier kan bilda biofilm. Dessa bakterier har visats ha förlängd delningstid och de är svåråtkomliga för antibiotika och immunförsvar. Kvarvarande sekvestrar predisponerar således för recidiv. En annan möjlig orsak till recidiv är att stafylokocker inkorporeras i osteoblaster och blir oåtkomliga för antibiotika men att de efter avslutad behandling frisätts och reinfekterar området (3).

Den hämatogena infektionen börjar som en intramedullär infektion med intakt cortex men kan i undantagsfall på grund av patologiska frakturer eller transkortikala sekvestrar progrediera till ett stadium där benet är instabilt.

Vid decubitusassocierad osteomyelit är märgen som regel inte engagerad och benet stabilt.

Mikrobiell etiologi

S. aureus dominerar oavsett patogenes. Vid sakral osteomyelit kan även gramnegativa tarmbakterier och i vissa fall anaeroba bakterier vara agens (4). Tuberkulosorsakad osteomyelit är en viktig differentialdiagnos, framförallt hos patienter från länder med hög tuberkulosprevalens och vid långvarig fistelbildning.

Diagnostik

Kemi

SR och CRP är i varierande grad förhöjda. CRP samvarierar med klinisk sjukdomsaktivitet. Infektionsorsakad anemi förekommer.

Mikrobiologi

Odlingar tas efter minst två veckors antibiotikafrihet (**CIII**). Flera vävnadsbiopsier görs från infekterad skelettdel för allmän odling, tuberkulosodling och PAD. Odling från fistel är vanligen inte representativ om den inte visar *S. aureus* (5). Långvarig hudförändring i anslutning till fistel bör biopsieras för uteslutande av malignitet. Vid sakrala sår kan det vara svårt att få representativa vävnadsodlingar pga kontaminerande faecalflora. *S.aureus* i odlingar behandlas alltid, gramnegativa bakterier och *Bacteroides* efter bedömning i varje enskilt fall (**BIII**).

Radiologi

Slätröntgen ger i kroniskt skede ofta tillräcklig information för att ställa diagnos men CT är av värde för att fastställa infektionens utbredning samt förekomst av sekvestrar och abscesser inför kirurgisk behandling. Fistulografi kan ibland behövas för kartläggning av fistlar inför operation.

Behandling

Antimikrobiell kemoterapi

De relativt få jämförande antibiotikastudier som finns har små patientmaterial som ofta är heterogena med avseende på kliniska tillstånd, mikrobiell etiologi, patogenes och kirurgisk intervention (6).

Antimikrobiell behandling kan vid kronisk osteomyelit ses som adjuvans till kirurgi och behovet av antibiotika påverkas i hög grad av hur radikal den kirurgiska behandlingen är.

Nedanstående rekommendationer för antibiotikabehandling utgår från svensk behandlingstradition baserad på kännedom om etiologi och resistensförhållanden, enstaka icke-jämförande studier och klinisk erfarenhet.

Vid behov av empirisk behandling peroperativt ges, efter att odlingsprover tagits, ett medel med stafylokocktäckning, kloxacillin 2 g x 3 eller cefotaxim 1g x 3 / cefuroxim 1,5g x 3 vid misstanke på gramnegativ etiologi. Förlängd parenteral behandling (>5-7 dagar) förbättrar inte utläkningen (7) (**EII**).

Riktad behandling efter svar på djupa odlingar.

S. aureus: flucloxacillin 1,5g x 3 i upp till 6 månader eller 6 veckor efter normaliserat CRP (**BIII**). Koncentrationsbestämning av flukloxacillin rekommenderas vid misstanke om terapivikt (**CIII**). Alternativ vid typ-1 penicillinallergi är klindamycin 300 mg x 3 eller fusidinsyra 500 mg x 3 men risk finns för resistensutveckling vid monoterapi.

Enterobacteriaceae: Ciprofloxacin i dosen 750 mg x 2 po i 3–6 mån ger acceptabel utläkning och biverkningsfrekvens (8) (**BII**).

Lokalbehandling

PMMA-kulor eller kollagen laddad med gentamicin medger höga koncentrationer i infektionshärden vanligen utan systemiska biverkningar. Behandlingen används vid kirurgiska ingrepp och fungerar bäst då såret sluts så att antibiotika inte dräneras till huden.

Kirurgisk behandling

Oavsett genes är noggrann debridering med avlägsnande av all icke vaskulariserad vävnad och främmande material och excision av fistlar en förutsättning för framgångsrik behandling. Förlorad vävnad ersättes med bengraft eller muskellambå. Transkortikala sekvestrar och

instabilt ben kräver omfattande kirurgi. Vid blottat ben i samband med decubitusassocierad osteit bör plastikkirurg konsulteras för lambåttäckning.

Övrig behandling

Mobilisering stimulerar bennybildning.

Mycket god tryckavlastning och gott nutritionsstatus är en förutsättning för läkning av decubitusassocierad osteomyelit.

Hyperbar syrgasbehandling har använts vid svårbehandlad och refraktär kronisk osteomyelit. Behandlingen är teoretiskt tilltalande och uppvisar god effekt i djurmodell men kontrollerade studier saknas (9).

Uppföljning

Merparten av recidiv diagnosticeras de första månaderna efter utsatt behandling men enstaka uppträder efter mer än ett år. Kontroller av klinik, CRP och röntgen under en längre tid, minst ett år efter utsatt behandling är motiverade (10).

Komplikationer

Fraktur genom av osteit försvagat ben utgör en risk. Progress kan ibland ske trots behandling. Amputation kan då vara enda alternativ. Kroniska hudförändringar på grund av sekretion från fistel kan utvecklas till skivepitelcancer.

Biverkningar av långvarig antibiotikabehandling förekommer ibland i denna grupp med i första hand antibiotikaassocierad diarré, fr a clostridieenterit, men även njurpåverkan med ackumulering av antibiotika, benmärgshämning, cholestatisk hepatit.

Referenser

1. Hedström SÅ, Lidgren L, Andrén-Sandberg Å. Akut bäckenosteomyelit orsakad av *Staphylococcus aureus* hos handbolls- och fotbollsspelare. *Läkartidn* 1981; 78: 3601-02.
2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *New Engl J Med* 1997; Vol 336, No14: 999-1006.
3. Ellington JK et al. Intracellullar *Staphylococcus aureus* a mechanism for the indolence of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-B:918-21.
4. Cunha BA. Osteomyelitis in elderly patients. *Clin Inf Dis* 2002; 35: 287-93.
5. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbial concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Inf Dis* 2002; 2:8.
6. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Inf Dis* 2001; 1: 175-188.
7. Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, Schwappach JR. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-B: 1046-1050.

8. Norrby SR. Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review. *Scand J Infect Dis* 1989; Suppl. 60: 74-78.
9. Mader JT, Adams KR, Wallace WR, Calhoun JH. Hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 433-440.
10. Hedström SÅ. The prognosis of chronic staphylococcal osteomyelitis after long-term antibiotic treatment. *Scand J Inf Dis* 1974; 6: 33-38.

Fotinfektion hos patienter med diabetes mellitus.

Huvudpunkter:

- Fotinfektioner hos diabetespatienten är mycket varierande i sin kliniska presentation; en indelning i yttlig respektive djup infektion av lindrig, medelsvår, svår och mycket svår grad är användbar vid handläggningen.
- Diagnostiken är svår, särskilt vid djupa infektioner där plantarabscess alltid måste övervägas. CT och MR ger möjlighet att fastställa djupa infektioner. Kärlutredning är väsentlig vid förekomst av fotsår och gangrän.
- Mikrobiologiska resultat kan vara svåra att värdera pga mångfalden av mikroorganismer vid t ex gangrän och djupa infektioner. Staphylococcus aureus och betahemolytiska streptokocker är vanligaste fynd vid de ytliga infektionerna. Vid djupa infektioner kan dessutom anaeroba och/eller gramnegativa bakterier tillhörande tarmfloran tillkomma som betydelsefull etiologi.
- Vid ytliga infektioner av lätt till måttlig grad är smala preparat som isoxazolylpenicilliner, amoxicillin och klindamycin oftast tillräckligt behandlingsalternativ.
- Vid svåra, slutenvårdskrävande djupa infektioner bör komplettering med andra antibiotika övervägas, t ex bredspektrumpreparat eller kombinationer av medel mot grampositiva, gramnegativa och anaeroba bakterier som cefalosporiner, penemer, imidazoler. Kinoloner kan övervägas men en generell återhållsamhet, särskilt i långtidsbehandling, med dessa preparat rekommenderas av mikrobiella ekologiska skäl.
- Kirurgiska ingrepp från dränering av abscesser, revision av nekrotisk vävnad till amputationer på i första hand distala nivåer är ofta nödvändiga för definitiv kontroll av infektionen.
- Handläggning av fotinfektion hos diabetespatienter sker med fördel i ett multidisciplinärt samarbete.

Definition

En inflammatorisk process i fotens hud, mjukdelar, led och/eller skelett utlöst av en eller flera bakterier, odlingsverifierade eller kliniskt misstänkta, med eller utan allmänpåverkan hos patienten och med laboratoriemässiga inflammationsförändringar. Processen börjar i foten med en viss risk för spridning upp mot och i underbenet.

Epidemiologi

Flera hundra miljoner individer i världen lider av diabetes mellitus, och därför utgör den diabetiska fotens kliniska yttringar i form av fotsår, infektioner och risk för amputation ett betydande hälsoproblem. Prevalensen av fotsår hos diabetespatienter i västvärlden uppskattas till 4-10 % (1). Uppskattningsvis 40-60 % av alla icke-traumatiska amputationer på nedre extremiteten görs på patienter med diabetes och fotsår (2). Incidensen av dessa amputationer vid diabetes varierar mellan 5-24/100 000 invånare och år (3). Det lägre incidenstalet ses ofta på platser med en multidisciplinärt utbyggd verksamhet i omhändertagandet av patienter med diabetes och fotsår (4) (**B III**). I mer än 80 % av amputationsfallen börjar sjukhistorien med ett fotsår.

Patogenes

Diabetespatientens motoriska, sensoriska och autonoma neuropati predisponerar för uppkomst av fotsår. Prevalensen av diabetesneuropati är i populationsstudier så hög som 30 % och i samband med proximala amputationer 68 % (5,6) (**B III**). Framför allt den motoriska

neuropatin leder till fotdeformiteter, till exempel klotå, och abnorm belastning. Den sensoriska neuropatin är orsak till sår uppkomst på grund av avsaknad av känsel (till exempel vid en sten i skon) men även till en försenad diagnostik av uppkomna fotsår (7).

Anatomiskt lokaliseras fotinfektioner distalt till tår (ofta dig I och dig V) och metatarsofalangealleder samt när det gäller mer proximala infektioner till metatarsalben, calcaneus och ovan fotleden (8). En sämre prognos har observerats för mer proximala fotinfektioner. Den andra mycket betydelsefulla orsaken till fotsår och ffa till utebliven läkning är perifer arteriell sjukdom. Både makro- och mikrovaskulär angiopati bidrar till uppkomst av sår och påverkar även sår läkningen (9).

En försämrad blodtillförsel till en infekterad extremitet innebär nedsatt lokalt försvar mot en uppkommen infektion (10,11). Detta kan i kombination med icke optimala blodsockernivåer och funktionsdefekta neutrofila granulocyter (12-16) göra diabetespatienten med fotsår mindre kapabel att bekämpa en uppkommen infektion (CIII).

Klinik

Sedan många år finns olika klassificeringssystem av fotsår hos diabetespatienten. Den vanligaste indelningen enligt Wagner (17) har dock inte visat några uppenbara fördelar i den kliniska vardagen. Istället är en indelning i ytlig respektive djup infektion av lindrig, medelsvår, svår och mycket svår grad av infektionen mer användbar (Tabell I) (CIII). Ett exempel på den djupa mycket svåra infektionen är plantarabscess som ställer krav på snabb kirurgisk handläggning och intensiv antibiotikabehandling för att amputation skall kunna undvikas (18) (CIII).

Tabell I. Infektionstyper i diabetesfoten

<u>Lätta infektioner</u>	<u>Måttligt svåra infektioner</u>	<u>Svåra - mycket svåra infektioner</u>
Små akuta purulenta sår (trauma)	Lokaliserad cellulit	Utbredd cellulit
Infektion i kroniskt sår	Ytligt spridda abscesser	Djup abscess (t ex plantarabscess)
Paronychi	Begränsad osteit (1-2 ben)	Utbredd osteit (> 2 ben), artrit i stor led
Ytliga begränsade abscesser	Artrit i tåleder	Tendovaginit
Begränsat flegmone	Lokaliserat gangrän	Utbrett gangrän Nekrotiserande fasciit

Plantarabscessen är initialt svår diagnosticerad med vaga symtom som smärta, rodnad och svullnad i planta men kan progrediera relativt snabbt till vävnadsdestruktion och gangrän. Då diagnosen av en djup infektion, på grund av sensorisk neuropati, kan fördröjas i flera veckor leder den djupa infektionen inte sällan till osteit (19).

Vid övriga infektionstillstånd blir övergången från lindrig till svår ytlig respektive djup infektion kliniskt manifest med svullnad, rodnad, värmeökning kring såret och sekretion. En kombination av ischemi och djup infektion är ofta orsak till amputation varför en så tidig diagnostik som möjligt av infektion hos diabetespatienten med arteriell insufficiens innebär de bästa förutsättningarna att undvika en amputation (20).

En viktig differentialdiagnos är diabetesosteoarthropati (Charcotfot) med en klinisk bild ibland lik erysipelas. De diagnostiska möjligheterna är initialt få. Varierande traumata anses utlösa den process i metatarsofalangeal-, interfalangeal- och tarsometatarsalleder som kännetecknar diabetesosteoarthropatin (21) (CIII). Misstanke om detta relativt ovanliga

inflammatoriska tillstånd vid diabetes bör sålunda föranleda omedelbara terapeutiska åtgärder i form av total avlastning med gips eller eventuellt orthos och täta kliniska och röntgenologiska kontroller för fastställande av diagnos (**CIII**). Tyvärr saknas kliniska studier som utvärderar effekten av icke-operativ handläggning av diabetesosteoarthropati (22).

Mikrobiell etiologi

De bakterier som tidigt koloniserar ett fotsår i samband med diabetes är i första hand grampositiva bakterier, såsom *Staphylococcus aureus* och hemolytiska streptococcer (23,24) (**BIII**). Det är först i ett senare skede som gramnegativa och anaeroba bakterier kan återfinnas i såret men deras kliniska betydelse är diskutabel (25) (**CIII**). Vid en djup svår fotinfektion bör även gramnegativa och anaeroba bakterier dock tillmätas betydelse. Ett viss vetenskapligt stöd för relativt hög förekomst av anaerob flora vid djup fotinfektion förefaller att finnas (26) (**CIII**). Om misstänkt eller säkerställd osteomyelit skall behandlas bör stafylokocker i ännu högre grad uppfattas som sannolikt etiologiskt agens (27). Till skillnad från aktuell situation vid diabetesfotmottagningar i övriga Europa (28-30) förefaller MRSA ännu inte utgöra ett stort problem i Sverige. En smittskyddsforebyggande attityd i arbetet med diabetesfotsår måste dock alltid finnas.

I de situationer där tveksamhet ej råder beträffande värdet av tidig bakteriologisk odling – dvs vid tydliga kliniska tecken på infektion/inflammation (purulent sekretion från såret, rodnad, värmeökning, feber och/eller allmänpåverkad patient) – rekommenderas djupa vävnadsodlingar men det förefaller som att även sårodling kan ge ett representativt svar (31,32) (**BII**). Vid djupa infektioner genererar odlingar mellan 1,5 och 4,1 olika bakterier i medeltal vilket givetvis försvårar tolkning och behandlingsrekommendationer (25,33). Vissa bakteriefynd från den normala hud- och tarmfloran som koagulasnegativa stafylokocker, difteroida stavar, enterokocker och *Proteus mirabilis* bör kritiskt värderas avseende betydelsen för den aktuella infektionssituationen och därmed indikation för behandling. Vid adekvat tagna upprepade odlingar från skelettvävnad kan även dessa bakteriefynd om de återfinns i mer än en odling kräva behandling (**CIII**).

Diagnostik

Kemi

CRP och även SR är användbara komplement till den kliniska diagnostiken inte minst för att följa behandlingen av en svår djup infektion i diabetesfoten (**CIII**). Dock har diabetespatienten inte sällan njurfunktionsstörning och andra internmedicinska sjukdomar som kan försvåra tolkningen av SR. Blodsockernivåer, HbA1c, albumin och kreatinin är andra analyser som är värdefulla i den totala handläggningen av fotinfektion hos diabetespatienter.

Mikrobiologi

Djup sårodling, alternativt odling från sekvester eller annan extirperad skelettvävnad, före insatt antibiotikabehandling ger de bästa förutsättningarna att rikta behandlingen mot rätt agens (**CIII**). Begär utvidgad resistens för *S. aureus* avseende klindamycin och fusidinsyra. En ökad uppmärksamhet och provtagning avseende MRSA hos denna patientgrupp kan i dagsläget rekommenderas. Upprepade odlingar under pågående antibiotikabehandling kan däremot endast i undantagsfall rekommenderas, dvs enbart då en klar klinisk försämring noteras.

Röntgen

De radiologiska metoder som kan övervägas är slätröntgen, CT, MR och scintigrafi undersökning (se speciellt diagnostiskt avsnitt). Inte alltid förefaller de mer kostnadskrävande undersökningsmetoderna vara nödvändiga för handläggningen av diabetespatientens

fotinfektion (34) (**CIII**). Dock förefaller scintigrafiundersökning, speciellt med radioaktivt märkta vita blodkroppar, kunna användas för diagnostik av osteomyelit hos patienter med diabetes och fotsår (35) (**BII**). Eventuellt kan en akut undersökning med MR innebära att tidig diagnostik och handläggning av den relativt ovanliga diabetesosteoarthritis (36) och den likaledes ovanliga plantarabscessen (37) förbättras (**CIII**).

Kärlundersökning

En tidigare något eftersatt undersökning av stor betydelse för den djupa fotinfektionens förlopp är den kliniskt-fysiologiska kärlundersökningen. Hos patienter där fotpulsar ej kan palperas kan man med hjälp av tå- och ankeltrycksmätning (<40, respektive < 80-100 mm Hg) på ett tidigt stadium identifiera patienter med kritisk ischemi (**BII**). Med angiografi erhålls information om genomförbara kärlkirurgiska åtgärder. Resultatet av den fysiologiska undersökningen bör diskuteras med kärlkirurg som beslutar om angiografi.

En optimal blodförsörjning är förutsättning för läkning av en fotinfektion men även en förutsättning för framgångsrikt slutresultat av en nödvändig distal amputation (38,39) (**CIII**).

Behandling.

Behandling av diabetespatienter med fotinfektion omfattar vid vissa måttligt svåra och vid alla svåra eller mycket svåra infektioner både kirurgi (ortopedisk revision och kärlkirurgi) och antibiotikabehandling.

Antimikrobiell kemoterapi

Liksom inom övriga ortoped-infektionsområden är avsaknaden av randomiserade placebo-kontrollerade behandlingsstudier av fotinfektion hos patienter med diabetes uppenbar. I de trots allt få studier som går att finna har för svenska förhållanden ovanliga behandlingsalternativ eller relativt breda antibiotikaregimer använts (40-43). När det gäller studier av orala behandlingsalternativ inskränker sig dessa till klindamycin och amoxicillin/klavulansyra (44,45) innan intresse uppstod för de nya kinolonerna under 90-talet (46) (**BII**). Slutsatsen blir att evidens saknas för specifik antibiotikabehandling (47).

Den arteriella cirkulationens betydelse för både den ytliga och djupa infektionens utgång är odiskutabel (38). Vid ytlig infektion förefaller den svenska behandlingstraditionen domineras av isoxazolylpenicilliner med utgångspunkt från den vanliga förekomsten av grampositiva bakterier i diabetesfotsår. Behandlingstidens längd och även dosering varierar mellan olika kliniker (**CIII**).

Första behandlingsförslag vid de vanligaste bakteriologiska fynden:

- S. aureus och hemolytiska streptokocker flukloxacillin 1,5g x 3
- Enbart hemolytisk streptokockinfektion, grupp A, B, C eller G amoxicillin 750 mg x 3
fenoxymetyl-pc 2g x 3
- S.aureus och relevanta anaeroba bakterier klindamycin 300 mg x 3

I den sista situationen rekommenderas klindamycin under begränsad tid med övergång till flukloxacillin när den anaeroba infektionen anses färdigbehandlad. Vid terapivikt av klindamycinbehandling kan det vara värdefullt att odla på nytt för att utesluta resistensutveckling. I Sverige förekommer en viss men ej säker ökning av klindamycinresistens hos S. aureus.

Det ges i litteraturen inte heller möjlighet att få stöd för en enhetlig behandlingsmodell av fotsår med eller utan infektion vid diabetes. Vid plantart lokaliserade infekterade fotsår förefaller dock olika avlastningsmodeller (gips eller orthos) rekommenderas jämte antibiotikabehandling (48) (**CIII**). Lokalbehandling med antibiotika av infekterade sår rekommenderas endast undantagsvis (**EII**).

Om indikation föreligger för inläggning av diabetespatient med djup fotinfektion och vid misstanke eller bevis för arteriell insufficiens förefaller intravenös antibiotikabehandling teoretiskt kunna motiveras (49). Det går även att finna ett visst stöd för denna rekommendation av intravenös antibiotikabehandling i randomiserade vetenskapliga studier (50) (**BII**). Den intravenösa behandlingen ger optimal antibakteriell effekt under den tid som krävs för bedömning av cirkulationsförhållanden (via tåtrycksmätning och angiografi) och därefter ställningstagande till eventuella kärlkirurgiska åtgärder.

Vid djup fotinfektion bör initial behandling, innan odlingssvar har meddelats, innefatta täckning mot grampositiva, gramnegativa och anaeroba bakterier (51). (**BII**)

Initialt kan därför intravenös antibiotikabehandling ges i avvaktan på kirurgi eller som komplement till kirurgi:

- imipenem + cilastatin eller meropenem 500mg x 3
- cefotaxim 1g x 3/cefuroxim 1,5 g x 3 + metronidazol 500mg x 3 (eller 1,5 g x 1 dag 1 därefter 1 g x 1)
- piperacillin/tazobactam 4g x 3

Efter något dygn när odlingssvar föreligger ges ofta möjlighet till avsmalning av terapin. Vid fall av avancerad arteriell insufficiens rekommenderas den intravenösa behandlingen fram till genomförd kärlkirurgisk åtgärd.

Kirurgi

Om möjliga kärlkirurgiska åtgärder försummas eller fördröjs hos patienter med djup fotinfektion ökar risken markant för proximal amputation ovan ankeln (52). Även fördröjning av kirurgisk revision har betydelse för utgång och amputationsnivå (53) (**BII**).

Vid djup fotinfektion inkluderande osteit framhålls det absoluta och omedelbara behovet av revisionskirurgi vid misstänkt eller fastställd plantarabcess (54). Kirurgisk revision spelar även en betydelsefull roll i andra fall av djup fotinfektion för att dränera lokala abscesser, avlägsna devitaliserad vävnad eller lokala sekvestrar (55). (**C III**)

Fortsatt handläggning

Vid kliniskt behandlingssvar samt sjunkande inflammationsparametrar och efter genomförd kärlkirurgisk utredning/åtgärd torde en övergång till oral ambulans antibiotikabehandling kunna ske (**CIII**). Kontroll av läkning och behov av fortsatt avlastning sker lämpligast på en multidisciplinär diabetesfötmottagning. Vid djup fotinfektion omfattande kliniskt misstänkt eller verifierad osteit är behandlingstidens längd upp mot sex månader med en behandling riktad mot agens isolerat från skelett alternativt djup vävnadsodling (56). (**BII**)

Stöd saknas för den överanvändning av kinoloner, ett antibiotikum för i första hand gramnegativ infektion, som sedan några år används frikostigt även i Sverige inte minst på indikationen fotinfektion hos patienter med diabetes (**E III**). I detta sammanhang är det värt att påpeka att bakteriefynd som enterokocker, Pseudomonas och Proteus i sårodling kan förekomma utan att behandling mot dessa agens är indicerad såvida de inte isolerats upprepade gånger i renkultur. Den dominerande förekomsten av bakterier i diabetesfotsår utgörs av grampositiva bakterier. Kinolonbehandling har mycket tveksam effekt vid stafylokockinfektion och medför dessutom stor risk för resistensutveckling hos såväl

S.aureus, koagulasnegativa stafylokocker som pseudomonas (57) (**EIII**). Vidare finns en viss teoretisk risk för förvärrad diabetesneuropati vid längre tids kinolonanvändning och sammantaget finns därför sällan anledning att under längre tid behandla fotinfektion vid diabetes med kinoloner.

Övrig behandling

Vad behandling med tillväxtfaktorer beträffar så har användning av rekombinant PDGF (platelet-derived growth factor) vid neuropatiska sår diskuterats i en reviewartikel (58).

Värdet av G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) har studerats i fyra små kontrollerade studier samt en okontrollerad med positivt resultat i två men ingen påvisbar effekt i de övriga tre. I en meta analys kunde ingen effekt påvisas av G-CSF på infektions- eller sårhäkning men man såg en reduktion av antalet amputationer (59) (**BI**).

Med tanke på relativt höga kostnader även för en kort behandling med G-CSF är ytterligare studier önskvärda innan G-CSF behandling kan rekommenderas.

Hyperbar syrgasbehandling har inte i någon kontrollerad studie befunnits vara av värde i behandlingen av diabetesfotinfektion men i en metaanalys redovisas ett visst stöd för att denna behandling minskar risken för amputation för diabetespatienter som ej svarar på standardbehandling (60) (**BII**). Även här rekommenderas kontrollerade studier innefattande kostnadskalkyl i relation till effekt innan behandlingsmodellen introduceras i klinisk verksamhet (61) (**EII**).

När det slutligen gäller VAC-behandling finns i en färsk systematisk genomgång av kontrollerade studier, trots tidigare rapporter om effekt på patienter med diabetes och fotsår (62), ringa stöd för denna behandling (63) (**EII**).

Vi står idag när det gäller infektioner i diabetesfoten generellt inför utmaningen att initiera fler och bättre kontrollerade behandlingsstudier i syfte att därefter kunna utforma den mest kostnadseffektiva och evidensbaserade behandlingsmodellen.

Komplikationer

En icke ringa andel av diabetespatienter med fotinfektion har varierande grad av nedsatt njurfunktion inkluderande dialysbehov. Anpassning av antibiotikabehandling till njurfunktion i denna patientgrupp är nödvändig för att förhindra allvarliga biverkningar. Diabetespatienter med dialys förefaller löpa ökad risk för amputation och utgör därmed en grupp med behov av ett speciellt omhändertagande (64, 65) (**CIII**).

I ett mindre antal fall med otillräcklig blodförsörjning kan stumpinfektioner uppträda. För ett gott behandlingsresultat utan reamputation förefaller inläggning med intravenös antibiotikabehandling efter odlingar vara att rekommendera för dessa patienter (**CIII**).

Vårdnivå

De senaste årens erfarenhet talar för att diabetespatienter med fotinfektion bör handläggas av ett multidisciplinärt team med diabetolog, infektionsspecialist och ortoped i samarbete med kärlkirurg (66). (**BIII**) Med tanke på sår med sekretion och vaksamhet kring förekomst av MRSA bör patienterna i akutskedet antingen vårdas på infektionsklinik eller med barriärvård på medicin- eller ortopedavdelning med assistans av infektionsspecialist. Uppföljningen kan företrädesvis ske vid en multidisciplinär diabetesfotmottagning.

Referenser

1. Apelqvist J. Wound healing in diabetes. Outcome and costs. *Clin Podiatr Med Surg* 1998; 15: 21-39.
2. Boulton AJM. Foot problems in patients with diabetes mellitus. In: Pickup J Williams G, eds, *Textbook of Diabetes*, 2nd edn, Oxford Blackwell Science 1997; 1-20.
3. Larsson J, Apelqvist J. Towards less amputations in diabetic patients: Incidence, causes, cost, treatment and prevention – review. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 181-92.
4. Meltzer DD, Pels S, Payne WG, Mannari RJ, Gels D, Forbes-Kearns J, Robson MC. Decreasing amputation rates in patients with diabetes mellitus. An outcome study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002; 92: 425-28.
5. Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-54.
6. Deerochanawong C, Home RD, Alberti KG. A survey of lower limb amputation in diabetic patients. *Diabet Med* 1992; 9: 942-46.
7. Caballero E, Frykberg RG. Diabetic Foot Infections. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 248-55.
8. Ledermann HP, Morrison WB, Schweitzer ME. MR image analysis of pedal osteomyelitis: distribution, patterns of spread and frequency of associated ulceration and septic arthritis. *Radiology* 2002; 223: 747-55.
9. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, Pecoraro RF. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 1995; 216-19.
10. Peters EJG, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection. Influence of physical, psychological and social factors. *J Diabet Complic* 2005; 19: 107-12.
11. Fry DE, Mareh JM, Langsfeld M. Infection in the ischemic lower extremity. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 465-79.
12. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259-65.
13. Delamaire M, Mangendre D, Moreno M, Le Gott MC, Allanic H, Genetel B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29-34.
14. Sato N, Shimizu H, Suwa K, Shimomura Y, Kobayashi I, Mori M. MPO activity and generation of active O² species in leucocytes from poorly controlled diabetic patients. *Diabetes Care* 1992, 15: 1050-52.

15. De Toni S, Piva E, Lapolla A, Fontana G, Fedele D, Plebani M. Respiratory burst of neutrophils in diabetic patients with periodontal disease. *Ann NY Acad Sci* 1997; 832: 363-67.
16. Marhofer W, Stein M, Maese E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 256-60.
17. Wagner FW Jr. The diabetic foot. *Orthopedics* 1987; 10: 163-72.
18. Lee BY, Guerra J, Civilek B. Compartment syndrome in the diabetic foot. *Adv Wound Care* 1995; 26: 259-65.
19. Newman LG, Waller J Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991; 266: 1246-51.
20. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1299-93.
21. Jones EA, Manaster BJ, May DA, Disler DG. Neuropathic osteoarthropathy: diagnostic dilemmas and differential diagnosis. *Radiographics* 2000; 20: S279-93.
22. Smith C, Kumar S, Cansby R. The effectiveness of non-surgical interventions in the treatment of Charcot foot. *Int J Evidence Based Healthcare* 2007; 5: 437-49.
23. Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky B. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002; 19: 1032-34.
24. Reyzelman AM, Lipsky BA, Hadi SA, Harkless LB, Armstrong DG. The increased prevalence of necrotizing infections caused by non –group A streptococci. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999; 89: 454-57.
25. Sharp CS, Bessman AN, Wagner FW Jr, Garland D. Microbiology of deep tissue in diabetic gangrene. *Diabetes Care* 1978; 1: 289-92.
26. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995; 20 S 283-88.
27. Lavery LA, Walker SC, Harkless LB, Felder-Johnson K. Infected puncture wounds in diabetic and nondiabetic adults. *Diabetes care* 1995; 18: 1588-91.
28. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJ. Methicillin –resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999; 16: 767-71.
29. Wagner A, Reike H, Angelkort B. Highly resistant pathogens in patients with diabetic foot syndrome with special reference to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1353-56.

30. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Inde EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003; 20: 159-61.
31. Pellizzer G, Strazzabosco N, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, Bonato M, Erle G, de Lalla F. Deep tissue biopsy vs superficial swab culture in the in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet Med* 2001; 18: 822-27.
32. Slater RA, Lazarovich T, Boldur I, Ramot Y, Bucks A, Weiss M, Hindi A, Rapoport MJ. Swabcultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic wounds not involving bone. *Diabet Med* 2004; 21: 705-09.
33. Armstrong DG, Liswood PJ, Todd WF. Prevalence of mixed infections in the diabetic pedal wound. A retrospective review of 112 infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 1995; 85: 533-37.
34. Weinstein D, Wang A, Chambers R, Stewart CA, Motz HA. Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *Foot Ankle* 1993; 14: 18-22.
35. Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta analysis. *Nucl Med Comm* 2006; 27: 757-64.
36. Girato L, Uccioli L. The diabetic foot; Charcot joint and osteomyelitis. *Nucl Med Comm* 2006; 27: 745-49
37. Ledermann HP, Morrison WB, Schweitzer ME, Raikin SM. Tendon involvement in pedal infection: MR analysis of frequency, distribution and spread of infection. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 939- 47.
38. Van Gils CC, Wheeler LA, Mellstrom M, Brinton EA, Mason S, Wheeler CG. Amputation prevention by vascular surgery and podiatry collaboration in high-risk diabetic and nondiabetic patients: The Operation Desert Foot experience. *Diabetes Care* 1999; 22: 678-83.
39. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, Williamson K, Mc Connel DB, Taylor LM Jr, Porter JM. Predictors of outcome of forefoot surgery for ulceration and gangrene. *Am J Surg* 1998; 175: 388-90
40. Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, Duncanson FP, Norden CW. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: a double blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulunate. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1580-86
41. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, Levin E, Karchmer AV. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in the diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 683-93.

42. Lipsky BA, Itani K, Norden C et al. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter open label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam / amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 17-24.
43. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366: 1695-703.
44. Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhofer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996; 13: 156-59.
45. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 790-97.
46. Siami G, Christou N, Eiseman I, Tack KJ, Clinafloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 525-31.
47. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Iglesias C. Systemic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006; 23: 348-59.
48. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1019-22.
49. Temple ME, Nahata MC. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 822-28.
50. Raymakers JT, Houben AJ, van der Heyden JJ, Tordoir JH, Kitslaar RJ, Schaper NC. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 2001;18: 229-34.
51. Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metabol Res Rev* 2000; 16 suppl 1: s 42-46
52. Panneton JM, Gloviczki P, Bower R, Rhodes JM, Canton LG, Toomey BJ. Pedal by pass for limb salvage: impact of diabetes on long term outcome. *Ann Vasc Surg* 2000; 14; 640-47.
53. Faglia E, Clerici G, Caminiti, M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 2006; 45: 220-26.
54. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (suppl 2): s123-25.

55. Henke PK, Blackburn SA, Rainess RW, Cowan J, Terrano A, Proctor M, Wakefield TW, Upchurch GR, Stanley JC, Greenfield LJ. Osteomyelitis of the foot and toe in adults is a surgical disease. *Ann Surg* 2005; 241: 885-92.
56. Lipsky B. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1318-26.
57. Parry MF, Panzer, Yukna ME. Quinolone resistance. Susceptibility data from 300-bed community hospital. *Am J Med* 1989; 87: 12S-16S.
58. Papanas N, Maltezos E. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises? *Int J Low Extrem Wounds* 2007; 7: 37-53.
59. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections? *Diabetes Care* 2005; 28: 454-60.
60. Roechl-Wiedman I, Bennet M, Kranke D. Systemic review of hyperbar oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005; 92: 24-32.
61. Berendt AR. Counterpoint: Hyperbar oxygen for diabetic foot wounds is not effective. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 193-98.
62. Flack S, Apelqvist J, Keith M, Trueman P, Williams D. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2008; 17: 71-78.
63. Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br J Surg* 2008; 95:685-92.
64. Bonfi M, Ghaffari P, AllaireE, Fessi N, Ronco P, Vaysarairat M. Foot gangrene in patients with end stage renal disease: a case control study. *Angiology* 2006; 57: 355-61.
65. Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dialys Transpl* 2006; 21: 3207-10.
66. Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot. *Diabetes Care* 2004; 27: 901-07.