

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- surgical site infection. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, issue 2. Art. No.: CD004122.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004122.pub2.
5. Breiting V, Hellberg S. Kemisk depilering som alternativ til barbering. Ugeskr Læger 1981;143:1646-7.
 6. Thorup J, Fischer A, Lindenberg S et al. Kemisk depilering versus rasering. Ugeskr Læger 1985;147:1108-10.
 7. Briggs M. Principles of closed surgical wound care. J Wound Care 1997;6: 288-92.
 8. Kolmos HJJ. Bærere af *Staphylococcus aureus* som kilde til hospitalsinfektioner. Ugeskr Læger 1999;161:1580-4.
 9. Kumar S, Wong PF, Melling AC et al. Effects of perioperative hypothermia and warming in surgical practice. Int Wound J 2005;2:193-204.
 10. Denault A, Fréchette D, Skrobik Y. Best evidence in anesthetic practice. Prevention: supplemental oxygen reduces the incidence of surgical-wound infection. Can J Anaesth 2001;48:844-6.

Forebyggelse af proteseinfektioner

Overlæge Peter Holmberg Jørgensen,
stud.med. Kirill Gromov & professor Kjeld Søballe

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Ortopædkirurgisk
Afdeling, Tumor-infektionssektoren og Hoftesektoren

Resume

Proteseinfektion er en frygtet og omkostningstung komplikation ved alloplastikkirurgi, og den er forbundet med stor komorbiditet. Forebyggelse retter sig foruden mod almindelige hygiejniske forskrifter mod erkendelse og optimering af patientens almentilstand, perioperativ antibiotikaproylakse i et døgn og anvendelse af antibiotikaholdig cement. Laminært airflow nedsætter risikoen for proteseinfektion, men der er for nærværende ikke sikker evidens for en additiv effekt af laminært flow ved samtidig anvendelse af antibiotikaproylakse.

I Danmark udføres der årligt mere end 12.000 alloplastikoperationer, som medfører en markant livskvalitetsforbedring hos patienterne. Ved indsættelse af en ledprotese indføres et fremmedlegeme, der øger risikoen for, at der ved tilstedeværelse af bakterier udvikles infektion. Infektionsraten hos proteseopererede var tidligere omkring 9% [1], men den er i takt med indførelse af diverse profylaktiske tiltag faldet til 1-2% med højere forekomst blandt patienter, der har fået knæ- og skulderproteser, end blandt patienter, der har fået hofteproteser [2-5]. Ca. 240 patienter årligt får en behandlingskrævende infektion omkring den indsatte protese.

Proteseinfektioner er forbundet med høj morbiditet, og behandlingen er omkostningstung og ofte langvarig. Det er derfor vigtigt at have stor opmærksomhed rettet mod infektionsprofylaktiske tiltag ved denne type kirurgi [6].

Metode

Litteraturen er gennemgået ved søgning i PubMed-, Embase- og Cochrane-databaserne med anvendelse af søgeordene *infection prophylaxis in orthopedic surgery, infection prophylaxis in prosthetic surgery, antibiotic prophylaxis in prosthetic surgery, antibiotic loaded cement, laminar air flow in surgery, ultra clean air in*

orthopedic surgery, ultra clean air in revision surgery, ultra clean air in prosthetic surgery, bacteriuria/pyuria/urinary tract infection and infection of alloplasties/prosthesis. Desuden er der foretaget gennemgang af enkeltartiklernes litteraturlister.

Der er primært anvendt Cochrane-reviews, metaanalyser, randomiserede undersøgelser og prospektivt opdaterede registerundersøgelser. Der er inddraget et enkelt case-kontrolstudie med et meget stort antal patienter.

Patogenese

Infektion i vævet omkring en protese kan opstå som en direkte kontamination under og i tiden kort efter operationen og kan hidrøre fra patienten selv, personalet på operationsstuen eller luften (60-80%), eller kan stamme fra hæmatogen spredning fra et andet focus hos patienten på et hvilket som helst senere tidspunkt (20-40%) [7]. Infektionen kan være relativt overfladisk i hud og subkutane væv eller dybtliggende i det periprostetiske væv.

Proteseinfektioner skyldes oftest bakterier tilhørende stafylokokarter, hyppigst *Staphylococcus aureus*, men også infektion med opportunistiske bakterier, først og fremmest koagulasenegative stafylokokker, forekommer med betydelig hyppighed, specielt ved sent opståede infektioner [8].

Tilstedeværelse af et fremmedlegeme disponerer til bakteriel dannelse af en polysakkarid biofilm på fremmedlegemet, hvilket beskytter bakterierne mod værtsorganismens immunologiske reaktioner og øger risikoen for udvikling af infektion. Hvorvidt biofilmen etableres, afhænger af balancen mellem kroppens immunologiske mekanismer og antal, virulens m.m. af tilstedeværende bakterier [9].

Sent opståede infektioner (mere end 1-2 år postoperativt) kan dels skyldes aktivering af lavvirulente bakterier, der har koloniseret vævet under og umiddelbart efter operation, dels etablering af infektion i interfasen mellem protese og omgivende væv som følge af hæmatogen spredning.

I denne interfase sker der en langsom frigørelse af småpartikler fra protesen med efterfølgende nedbrydning af det omgivende væv, som vil være prædilektionssted for etablering af en infektion [9, 10].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Forslag til forebyggelse af proteseinfektion.

| Årsag | Forebyggelse |
|----------------------------|--|
| Peroperativ kontaminering | 1. Antibiotikaproylaxse: 1 dosis præoperativt samt efter 8, 16 og 24 timer postoperativt 2. Ved cementering anvendelse af antibiotikaholdig cement |
| Postoperativ kontaminering | Ingen sikre anbefalinger |
| Dårlig almentilstand | Optimering af almentilstanden |
| Konkurrerende infektion | Patientens tilstand bør gennemgås præoperativt med analyse af C-reaktivt protein og urinveje mhp. konkurrerende infektion, som skal behandles præoperativt |

Med polymerasekædereaktionsteknik er der påvist bakterielt DNA i vævet hos patienter, der havde aseptisk proteseløsning [11, 12], og hos hvem konventionelle dyrkninger var negative, og man har i flere undersøgelser påvist, at profylaktisk antibiotika nedsætter risikoen for »aseptisk« proteseløsning [13]. Det er således spørgsmålet, om en lavvirulent infektion i visse tilfælde er medvirkende årsag til »aseptisk« proteseløsning. En mulig forklaring kan være, at cementen i forbindelse med størkning udvikler varme, der inducerer nekrose i den umiddelbart omkringliggende knogle, hvilket alt andet lige vil disponere for bakteriel kolonisering af området.

I denne artikel vil specielt forhold vedrørende disponerende tilstande hos patienterne, antibiotikaproylaxse (Tabel 1) og laminært airflow blive omtalt, mens forhold vedrørende aseptik, håndvask m.m. er omtalt andetsteds [14].

Dispositioner

Anden sygdom

Risikoen for udvikling af proteseinfektion er øget ved visse tilstande såsom reumatoid arthritis, steroidbehandling, diabetes mellitus, forekomst af malign sygdom mindre end fem år forud for operationen, underernæring, tidligere septisk arthritis, artroplastik eller anden ledkirurgi, hvorfor det er vigtigt, at patienter med disse tilstande identificeres, og at deres almentilstand optimeres forud for operationen [15-18], som om nødvendigt må udskydes.

Bakteriuri

Asymptomatisk bakteriuri er hyppigt forekommende hos ældre patienter, der indlægges til hoftealloplastik. Hvorvidt dette betyder noget for risikoen for udvikling af proteseinfektion har David & Vrahas [3] set på i et review fra 2000. Litteraturen er ganske sparsom, men ved asymptomatisk bakteriuri synes der ikke at være øget forekomst af proteseinfektioner, forudsat der anvendes rutinemæssig perioperativ profylaxse. En bakteriologisk diagnose foreligger sjældent før operationen, og ved positivt resultat af urinstiks præoperativt må man derfor anbefale et antibiotikum, der også retter sig mod hyp-

pygt forekommende bakterier i urinvejene, dvs. gramnegative bakterier, f.eks. cefuroxim. Det er imidlertid vigtigt at erindre sig, at der ved urinstiksmetoden findes mange falsk negative resultater [19].

Hæmmet osteoklastfunktion

Bisfosfonater, der er analoger til endogene pyrofosfater, binder sig til knogler og hæmmer osteoklastaktivering og osteoklasternes funktion, hvorved bl.a. knogleresorption og hyperkalkæmi ved bl.a. knoglemetastaser nedsættes [20-22]. I de senere år har der imidlertid været rapporteret om et øget antal tilfælde af kæbeosteonekrose (ONJ) i forbindelse med bisfosfonatbehandling [23-25]. ONJ er en relativt sjælden, men alvorlig sygdom, der i flere tilfælde har været associeret med svært traktabel osteomyelitis [23-25]. Kliniske fund, der understøttes af nyligt præsenterede dyreeksperimentelle data af Schwarz *et al* [26], viser en hæmmet bakteriel clearance ved bisfosfonatbehandling. Med den øgede anvendelse af bisfosfonater kan man derfor frygte, at der i fremtiden vil forekomme et øget antal osteonekrosetilfælde hos disse patienter og dermed et øget risiko for bl.a. proteseinfektioner. Det er dog vigtigt at pointere, at på trods af, at ONJ er en meget alvorlig tilstand, påvirker det ikke *risk benefit*-ratio ved brug af bisfosfonater til osteoporosebehandling og frakturforebyggelse, som er associeret med både en højere morbiditet end ONJ og en øget mortalitet, som ONJ på nuværende tidspunkt ikke er kendt for at resultere i.

Antibiotikaproylaxse

Systemisk

Glenny & Song beskrev i et Cochrane-review fra 1999 [27] med gennemgang af 1.500 titler publiceret i perioden 1966-1988 25 randomiserede kliniske forsøg, der omhandler anvendelse af antibiotika til forebyggelse af infektion dels superficielt for fascien, dels profund i det periprostetiske væv inden for de første 30 postoperative dage efter indsættelse af en hofteprotese. I 15 forsøg indgik der desuden patienter, der havde fået indsat en knæprotese. Definitionen af infektion var dels rent klinisk (24% af de inkluderede arbejder), dels beskrevet ud fra specifikke veldefinerede kriterier for infektion. Den samlede infektionsrate var 2,4%, og efter udeladelse af artikler, der kun omhandlede indsættelse af hofteproteser, var infektionsraten 1,1%. Det var ikke muligt specifikt at beregne infektionsraten for indsættelse af knæproteser. Antallet af inkluderede patienter varierede fra 18 til 1.600 med under 100 patienter inkluderet i knap halvdelen af undersøgelserne, hvilket vanskeliggør muligheden for valide statistiske udsagn om effekten af antibiotikaproylaxse, da der a priori er tale om relativt lave infektionsrater. Kun i fem forsøg sammenlignede man effekten af antibiotika med placebo, og ved *pooling* af data fra disse forsøg blev der fundet en signifikant reduktion i forekomsten af infektioner (1% vs. 4,3%, relativ risiko: 0,24; 95% konfidensinterval: 0,14-0,43). Der var stor uensartethed, hvad angår

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

typen af antibiotika, varighed og dosering af antibiotikaindgift, anvendt protesetype m.m. I de fleste studier anvendte man et første- eller andengenerationscefalosporin (inkl. cefuroxim, der hyppigt anvendes i Danmark), der har dokumenteret god effekt på grampositive mikroorganismer, men også penicilliner inkl. de penicillinastabile blev anvendt. Der var ikke nogen signifikant forskel i den profylaktiske effekt af de anvendte antibiotikapræparater. Behandling inden for det første døgn viste signifikant effekt, men det var ikke muligt at konkludere, om der var forskel på indgift af en enkelt dosis præoperativt eller behandling i et døgn postoperativt.

Engesæter *et al* [28] fandt imidlertid i en opgørelse fra det norske alloplastikregister af 22.170 primære, cementerede, prospektivt registrerede hofteproteser, at profylaktisk behandling i et døgn inkl. en præoperativ dosis havde effekt (i op til 10-14 år efter operationen). I dette arbejde var effekten mere udtalt ved behandling i hele det postoperative døgn end ved behandling med en enkelt dosis umiddelbart før operationen.

I ingen af de anførte arbejder var der yderligere effekt af antibiotikabehandling ud over det første postoperative døgn.

Engesæter *et al* anvendte antallet af udførte proteserevisioner som sammenlignende parameter og fandt, at uanset, om der var tale om en verificeret proteseinfektion, eller om revisionen skyldtes aseptisk løsning, havde antibiotika en forebyggende effekt [13].

Antibiotikaholdig cement

Anvendelse af antibiotikaholdig cement er gennemgået i en oversigt af Block *et al* [29]; oversigten inkluderede 22 artikler, heriblandt ni randomiserede kliniske studier. I de beskrevne studier blev der anvendt enten gentamicin eller cefuroxim i cementen og i enkelte desuden erythromycin. Konklusionen var, at anvendelse af antibiotikaholdig cement har en infektionsprofylaktisk effekt, men det var ikke muligt at afgøre, om der er en sikker additiv effekt ved kombineret anvendelse af antibiotika i cement og systemisk indgift.

Opgørelsen fra det norske alloplastikregister [28] over revisionshyppigheden blandt patienter med 56.275 primære hoftealloplastikker, som blev fulgt i op til 16 år, viste færre revisioner pga. infektion, hvis der foruden systemisk antibiotika perioperativt også blev anvendt antibiotika i cementen. Tilsvarende fund er beskrevet i en opgørelse af 92.675 primære hoftealloplastikker og revisionshoftealloplastikker fra det svenske hofteregister [30] samt i flere andre arbejder [29].

Nogen egentlig metaanalyse af litteraturen foreligger ikke, men kun i to arbejder har man ikke kunnet påvise en effekt ved anvendelse af antibiotikaholdig cement [31, 32].

Antibiotika, type, dosis

I den gennemgåede litteratur har der overvejende været anvendt et penicillinastabilt penicillin eller et cefalosporin, og

man har ikke kunnet påvise nogen forskel i de to typer antibiotikas anvendelighed til at forebygge infektioner i forbindelse med alloplastikkirurgi.

Den optimale dosering (mængde og hyppighed) er ikke endeligt afklaret. I *Glenny & Songs Cochrane-review* er der anvendt intravenøse dicloxacillindoser på både 1 g og 2 g og cefuroximdoser på både 750 mg og 1.500 mg, og det er ikke muligt at konkludere, om der er nogen forskel i effekt. Det er vigtigt, at bevare et niveau over *minimal inhibitory concentration* (MIC) så længe som muligt [33, 34], men reelt kendes relationen mellem stoffernes serum- og vævskoncentrationer ikke, idet mange forhold spiller ind på koncentrationen i vævene, herunder graden af perfusion, ligesom der er betydelige metodologiske problemer forbundet med eksempelvis måling af antibiotikakonzentration i knogler [35]. Et gram dicloxacillin givet intravenøst (i.v.) fire gange i døgnet alternativt 2 g tre gange i døgnet og cefuroxim 750 mg tre gange i døgnet giver en serumkoncentration, der vedvarende ligger over MIC for grampositive bakterier (dette er ikke tilfældet for gramnegative bakterier - her virker dicloxacillin ikke, og cefuroxim skal doseres med 1,5 g tre gange i døgnet for at dække f.eks. *E. coli*). Ofte gives der 2 g dicloxacillin som førstedosis efterfulgt af 1 g efter tre timer. Et argument for at begynde med 2 g kunne være et forventet stort peroperativt blodtab, der erstattes af væske/blodtransfusion, men der er ikke holdepunkt for, at dette er en mere optimal behandling end anvendelse af 1 g som førstegangs-dosis.

Laminært airflow

En almindelig operationsstue har luftskifte 10-20 gange i timen, og derfor er bakterieindholdet i luften stort. Bakteriekonzentrationen afhænger af flere faktorer, bl.a. antal personer, der befinder sig på operationsstuen, personalets påklædning og antal åbninger af døre under operationen. Bakterierne i luften vil ofte være koncentreret over operationsfeltet pga. de turbulente luftstrømme. Ved anvendelse af laminært *airflow* vil luftskiftet normalt ligge over 200 gange i timen, og samtidig vil de turbulente strømme blive elimineret, hvorved bakterieindholdet nedsættes væsentligt. Der er publiceret resultater af undersøgelser, som tyder på en betydelig redu-

Faktaboks

- Proteseinfektioner
- Disponerende faktorer
- Systemisk antibiotika
- Laminært *airflow*
- Antibiotikaholdig cement
- Revisionsalloplastik

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ceret risiko for infektion ved anvendelse af laminært *airflow* [36], men der synes fortsat ikke at være sikker evidens for, at anvendelse af laminært *airflow* øger den infektionsprofylaktiske effekt af systemisk indgivet antibiotika. Resultaterne af flere studier tyder på en sådan effekt [27, 37], men i en rapport fra en styringsgruppe ved det norske Senter for medicinsk metodevurdering fra 2001 [38] har man gennemgået litteraturen fra 1966-2001, og man fandt ikke, at de foreliggende arbejder var af en sådan kvalitet, at man med sikkerhed kunne sige, at der er en sikker effekt af ultraren luft i operationsstuen. Bl.a. anfægtes det, at der i *Lidwells* arbejder [36, 37] ikke er randomiseret specifikt mht. både laminært flow og antibiotikabehandling, ligesom operative teknikker, operationspåkledning, protesetyper m.m. har ændret sig væsentligt i den undersøgte periode. I rapporten vælger man dog at gå så vidt som til at følge anbefalingerne fra Center for Disease Control and Prevention, hvori det foreslås »at man må overveje at udføre ortopædisk implantationskirurgi i ultraren luft«. Anvendes laminært flow bør det være vertikalt, og operationsstuen skal være indrettet, så luftstrømmen ikke afbrydes af lamper o.l.

Hæmatogene infektioner

Pga. ovenfor nævnte problemer med infektionsrisiko ved tilstedeværelse af et fremmedlegeme kunne det være nærliggende at give profylaktisk antibiotika i forbindelse med andre invasive procedurer såsom tandekstraktion o.l. Profylakse i forbindelse med anden kirurgi hos patienter med en alloplastik, hvor der vil opstå en forbigående bakteræmi, har dog ikke vist sig at påvirke risikoen for forekomst af hæmatogent betinget proteseinfektion [39, 40].

Revisionskirurgi

Ved dyb infektion er eneste mulige behandling kirurgisk intervention. Dyb infektion kan klassificeres efter *Gustilo* [6]. Infektionerne kan opdeles i fire grupper: 1) tidlig postoperativ infektion, 2) sen kronisk infektion, 3) akut hæmatogen infektion og 4) tilfældigt opdaget infektion i forbindelse med forventet aseptisk proteseløsning (positiv vævskultur).

Ved 1) (den tidlige postoperative infektion) foretages der bløddelsrevision med udskiftning af modulære komponenter inden for de første 4-6 uger efter det primære indgreb.

Ved 2) (sen kronisk infektion) foretages der total udskiftning af samtlige protesekomponenter, og man vil ofte planlægge en tostadierrevision, hvor patienten har et interval på minimum seks uger med cementspacer, hvorefter den endelige protese kan indsættes, hvis infektionen er behandlet (infektionstal normaliserede).

Ved 3) (akut hæmatogen infektion) tilrådes der behandling som ved 1) (tidlig postoperativ infektion) trods det, at succesraten kun er på 50%. I samtlige tilfælde anvendes der længere tids behandling med antibiotika. Det er uvist, hvor længe der skal behandles med antibiotika, men vores anbefaling (og er-

faring) er, at der gives to ugers i.v. behandling efterfulgt af fire ugers peroral indgift. Hvis C-reaktivt protein ikke er normaliseret, må man overveje fornyet revision.

Ved den sidste mulighed 4), tilfældigt opdaget infektion (positiv vævskultur), anbefales tilsvarende antibiotikabehandlingsregimen. Ved sidstnævnte opnås der op mod 90% succes.

Man debatterer for tiden, om man skal foretage et- eller tostadierrevision ved kronisk infektion, men der foreligger ingen randomiserede undersøgelser om emnet.

Konklusion

Vores anbefaling mht. antibiotikaprofylakse (Tabel 1) vil være at give første dosis 30-60 minutter før operationens start, så man sikrer sig et serumniveau over MIC på operationstidspunktet. Behandlingen foreslås suppleret efter tre timer, såfremt operationen ikke er afsluttet inden eller ved større peroperativt blodtab. Ellers gentages behandlingen efter otte, 16 og 24 timer. Ved cementering tilrådes anvendelse af antibiotikaholdig cement. Laminært flow nedsætter risikoen for udvikling af periprostetisk infektion, men der er ikke sikker evidens for en additiv effekt af laminært *airflow* ved samtidig brug af perioperativ antibiotikaprofylakse.

Korrespondance: Peter Holmberg Jørgensen, Tumorinfektionssektoren, Ortopædkirurgisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: phjor@as.aaa.dk

Antaget: 26. oktober 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Charnley J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clin Orthop Rel Res* 1972;87:167-87.
- Fitzgerald RH Jr. Infected total hip arthroplasty: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 1995;3:249-62.
- David TS, Vrahas MS. Perioperative lower urinary tract infections and deep sepsis in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:66-74.
- Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994;19:231-43; quiz 44-5.
- Steckelberg JM OD. Prosthetic joint infections. Washington DC: ASM Press, 1994.
- Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 1996;78:512-23.
- Kotilainen P. Foreign body infections. I: Espersen F, Hedström SA, Solberg CO, red. *The ever present pathogens*. Göteborg: Rosell & Co., 1999:273-319.
- Rafiq I, Gambhir AK, Wroblewski BM et al. The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int Orthop* 2006;30:532-5.
- Gristina AG. Microbial adhesion and the pathogenesis of biomaterial centered infections. Philadelphia: WB Saunders, 1989.
- Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. *J Bone Joint Surg (Am)* 1985;67:264-73.
- Clarke MT RCGJ, Keene GS, Rushton N. Detection of bacteria in revision hip replacement surgery by PCR. *J Bone Joint Surg (Br)* 2001;(suppl IV):83:393-4.
- Tunney MM, Patrick S, Gorman SP et al. Improved detection of infection in hip replacements. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998;80:568-72.
- Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA et al. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2006;77:351-8.
- Gottrup F, Jørgensen PH, Bekhøj L. Sårinfektioner, præ- per- og postoperativ infektionsforebyggelse. *Ugeskr Læger* 2007;169:4150-5.
- Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998;27:1247-54.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

16. Patel VP, Walsh M, Sehgal B et al. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 2007;89:33-8.
17. Surin VV, Sundholm K, Backman L. Infection after total hip replacement. With special reference to a discharge from the wound. *J Bone Joint Surg (Br)* 1983;65:412-8.
18. Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A et al. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1992;63:665-71.
19. Al-Daghistani HI, Abdel-Dayem M. Diagnostic value of various urine tests in the Jordanian population with urinary tract infection. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1048-51.
20. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
21. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
22. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:469.
23. Estefanía Fresco R PFR, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E456-61.
24. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17:1197-204.
25. Mortensen M, Lawson W, Montazem A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: presentation of seven cases and literature review. *Laryngoscope* 2007;117:30-4.
26. Li D. Anti-catabolic therapy exacerbates osteomyelitis without altering humoral immunity. *J Bone Miner Res* 2006;21(suppl1): s37.
27. Glenn A, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999;3:1-57.
28. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B et al. 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.
29. Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics* 2005;28:1334-45.
30. Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden. *Acta Orthop Scand* 1993;64:497-506.
31. McQueen M, Littlejohn A, Hughes SP. A comparison of systemic cefuroxime and cefuroxime loaded bone cement in the prevention of early infection after total joint replacement. *Int Orthop* 1987;11:241-3.
32. McQueen MM, Hughes SP, May P et al. Cefuroxime in total joint arthroplasty. Intravenous or in bone cement. *J Arthroplasty* 1990;5:169-72.
33. Frimodt-Moller N. Correlation of in vitro activity and pharmacokinetic parameters with effect in vivo for antibiotics. *Dan Med Bull* 1988;35:422-37.
34. Jensen AG. Staphylococcus aureus bacteremia. *Dan Med Bull* 2003;50:423-38.
35. Stolle LB, Arpi M, Jorgensen PH et al. In situ gentamicin concentrations in cortical bone: an experimental study using microdialysis in bone. *Acta Orthop Scand* 2003;74:611-6.
36. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W et al. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:10-4.
37. Lidwell OM, Elson RA, Lowbury EJ et al. Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection. *Acta Orthop Scand* 1987;58:4-13.
38. Segadal L, Andersen BM, Haugsbø A et al. Ventilasjon av operasjonsstuer. SINTEF rapport 2001; TF78A014005 3-45.
39. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg (Br)* 1984;66:580-2.
40. Deacon JM, Pagliaro AJ, Zelicof SB et al. Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. *J Bone Joint Surg (Am)* 1996;17:1755-70.

Fremmedlegemeinfektioner – nyt om biofilm og quorum sensing

Professor Niels Høiby, overlæge Helle Krogh Johansen, lektor Oana Ciofu, forskningsleder Peter Ø. Jensen, adjunkt Thomas Bjarnsholt & professor Michael Givskov

Rigshospitalet, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Institut for International Sundhed, Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, og Danmarks Tekniske Universitet, Biocentrum, BioScience og Teknologi

Fremmedlegemeinfektioner er karakteriseret ved, at bakterier eller svampe vokser på fremmedlegemets indre og/eller ydre overflader som et lag, der holdes sammen af en biopolymermatrix, som mikroorganismene selv har produceret. Denne vækstform kaldes sessil (fastgjort) eller en biofilm. Definitionen af en biofilm er således »et struktureret konsortium af celler (bakterier og/eller svampe) omgivet af en selvproduceret polymermatrix«. Matrix kan indeholde både polysakkarid,

protein og DNA, og det mikrobielle konsortium kan indeholde en eller flere arter, som kan leve i symbiose med hinanden [1]. Matrix tilfører biofilmen strukturel stabilitet og yder beskyttelse mod en række ydre faktorer. Udviklingen af bakterielle biofilm over tid er studeret i konfokale skanninglasermikroskoper med anvendelse af *green fluorescent protein*-mærkede bakterieceller. Denne teknik kan kombineret med avanceret in silico-billedbehandling frembringe rumlige (tredimensionale) billeder af biofilm. For *Pseudomonas aeruginosa*-bakterierne vedkommende udvikler en moden biofilm sig i løbet af knap en uge (**Figur 1**). Biofilmopbygningen indledes med, at individuelle (planktoniske), fritsvømmende mikrober bindes reversibelt til en overflade, som kan være konditioneret af protein o.a. i en pellicel. På det tidspunkt er bakterierne stadig følsomme for antibiotika, hvilket kan være forklaringen på antibiotikaproylaksens effektivitet ved alloplastikoperationer. Dernæst følger irreversibel binding til overfladen, hvorefter bakterierne deler sig og danner mikrokolonier på overfladen og begynder at omgive sig med den