

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220061

# Frakturrelateret infektion

Per Hviid Gundtoft<sup>1</sup>, Mats Høy Bue<sup>1, 2</sup>, Rehne Lessmann Hansen<sup>1</sup>, Hans Gottlieb<sup>3</sup>, Christen Ravn<sup>1</sup> & Klaus Kjær Petersen<sup>1</sup>

1) Ortopædkirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Health, Aarhus Universitet, 3) Afdeling for Led- og Knoglekirurgi, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V01220061

### HOVEDBUDSKABER

- Frakturrelateret infektion (FRI) er en kompleks og alvorlig tilstand, som kræver en multidisciplinær tilgang.
- Uhensigtsmæssig håndtering medfører unødigt lange og ressourcetunge behandlingsforløb.
- Nye guidelines fra den internationale FRI Consensus Group kan optimere forløbene.

Frakturrelateret infektion (FRI) ses i knogler, bløddel og/eller led i relation til en fraktur. FRI ses ved 1-2% af de lukkede frakturer og ved op til 30% af de åbne [1-3]. FRI medfører ofte langvarige indlæggelser, gentagne operationer og et betydeligt funktionstab for patienterne [4].

Osteosyntesemateriale er et avitalt fremmedlegeme, hvilket betyder, at selv en mindre mængde bakterier kan give infektion. Forsinket diagnostik og behandling medfører konsolidering af infektionen og udvikling af osteomyelitis samt løsning af implantatet [5]. Konsekvensen er derfor mere omfattende kirurgi og dårligere prognose [5, 6].



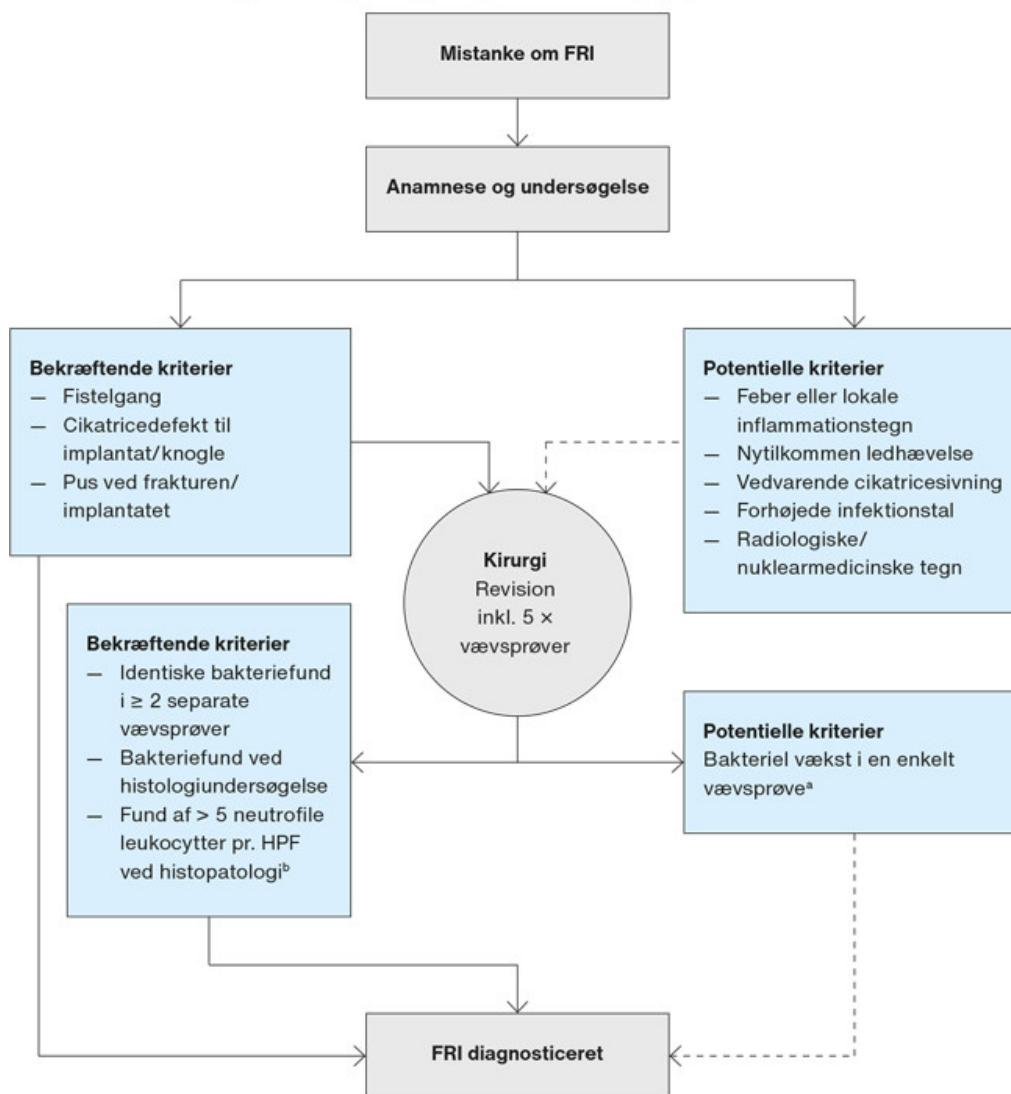
Tremånederskontrol efter operation med skinne og skruer for en proksimal tibiafraktur. Klinisk rødme og hævelse af cikatricen og radiologisk osteolytiske forandringer ved den laterale skinne. Ingen af fundene er bekræftende for en frakturrelateret infektion.

Tidligere har behandlingen både nationalt og internationalt været præget af betydelige forskelle i både diagnostik og behandling. Gennem de seneste 20 år er antallet af videnskabelige artikler om FRI steget fra 47 i 2000 til 487 i 2020. Det har muliggjort, at den internationale FRI Consensus Group har kunnet udarbejde en FRI-definition i 2018 og standardiserede forslag til udredning og behandling [7-9]. Dansk Selskab for Ortopædisk Infektionskirurgi (DSOI) støtter de internationale guidelines og har derfor udarbejdet denne statusartikel med det formål at belyse den nyeste viden om diagnostik og behandling af FRI.

## DIAGNOSTIK

Formålet med tidlig og præcis diagnostik af FRI er at igangsætte målrettet kirurgisk intervention. Baseret på definitionen fra den internationale FRI Consensus Group anerkendes, at nogle fund er bekræftende for FRI-diagnosen, mens andre mindre specifikke fund blot sandsynliggør en potentielt FRI-diagnose [10]. Den internationale FRI Consensus Groups definition af FRI kan ses i **Figur 1** som bekræftende fund. Definitionen gælder både tidlige og sent opståede infektioner med eller uden osteosyntesemateriale [10].

**FIGUR 1** Diagnostisk algoritme. Den diagnostiske algoritme ved mistanke om frakturrelateret infektion er baseret på definitionen fra den internationale FRI Consensus Group [7]. Diagnosen stilles ved fund af de bekræftende infektionskriterier, mens de potentielle kriterier bør lede ortopædkirurgen til yderligere udredning [10].



CFU = colony-forming unit; FRI = frakturrelateret infektion; HPF = high-power field.

a) En enkelt dyrkningspositiv vævsprøve eller > 50 CFU/ml ved dyrkning af sonikeringsvæske, særligt af en virulent bakterie (f.eks. *Staphylococcus aureus*), er højsuspekt for FRI og kan guide antibiotikastrategien.

b) Ved histologisk undersøgelse af vævsbiopsier anses > 5 neutrofile leukocytter pr. high-power field ( $\times 400$ ) som et bekræftende kriterium for FRI > 8 uger efter fraktur.

## PRÆOPERATIV UDREDNING

### Klinisk evaluering

FRI-diagnosen kan med sikkerhed stilles, hvis der klinisk findes bekræftende tegn: nedbrud af cicatricen med pus, fistel eller anden direkte adgang til enten knogle eller implantat (Figur 1). Herudover findes en række potentielle kliniske tegn på FRI, heriblandt feber, lokal inflammation, nytilkommet hævelse af tilstødende led eller vedvarende sivning fra cicatricen. Symptomerne kan være diffuse pga. lavvirulent bakteriologi eller igangværende antibiotikabehandling, hvilket vanskeliggør diagnostikken [11]. Det er derfor vigtigt, at der først

gives antibiotika, efter at der er taget relevante biopsier.

## Biokemi

Infektionsblodprøver (med måling af leukocytter med differentieltælling, sænkingsreaktion og CRP) har lav sensitivitet og specificitet i forhold til diagnosticeringen af FRI [12], hvorfor nærnormale infektionstal ikke udelukker FRI. En stigning eller vedvarende forhøjelse af f.eks. CRP-niveauet efter den postoperative forhøjelse bør dog henlede mistanken på FRI, og der bør altid tages infektionsblodprøver ved mistanke om FRI [12, 13].

## Radiologi

Tidlige radiologiske tegn på FRI omfatter periosteale belægninger og osteolyse. Senere radiologiske tegn er implantatløsning, nonunion og sequester (nekrotisk knoglefragment) [14].

Ved FRI kan der suppleres med CT-kontrastundersøgelse til belysning af infektiøse knogleforandringer [11, 12]. Tilsvarende kan man vha. MR-kontrastundersøgelse belyse udbredelsen af bløddelsforandringer, abscesser og knoglemarvsødem som en tidlig diagnostisk markør.

Blandt de nuklearmedicinske undersøgelser er PET-CT at foretrække og kan sandsynliggøre infektion og knogleheling, men anvendeligheden er begrænset pga. den nedsatte specificitet for FRI i de første postoperative måneder [12, 15].

Sensitiviteten ved de radiologiske modaliteter er lav og indgår ikke som bekræftende kriterium i FRI-diagnostikken, men de er vigtige i planlægningen af den kirurgiske behandling [12, 14].

## PEROPERATIV UDREDNING

### Klinisk evaluering

I operationsfeltet inspiceres efter kliniske infektionstegn, herunder pus omkring implantater eller knogle, og ved vurdering af bløddele: ødematøst, avitalt, underperfundert membranøst væv, ikkeblødende knogle, sequestra og cloacae (fistellignende kanaler i knoglen).

### Vævsprøvetagning

Mikrobiologisk diagnostik er afgørende i forhold til den efterfølgende antibiotikastrategi. Således udgør mikrobiologisk dyrkning af peroperative vævsprøver en diagnostisk hjørnestein i udredningen. Hvis muligt anbefales to ugers antibiotikapause inden prøvetagning for at undgå risiko for negative eller ikkeetvisende dyrkningssvar, som ses ved FRI hos op mod 30% [3, 16]. Det er endnu ikke tilstrækkeligt belyst, om en enkelt præoperativ antibiotikadosering øger risikoen for falsk negative dyrkningsfund ved FRI. I et inficeret, lukket felt anbefales tidlig vævsprøvetagning ved operationen (inden bløddelsrevision og skylning) i form af fem vævsprøver med rene, separate utensilier fra knogle-implantat-overgangen og/eller frakturspalten (**Tabel 1**). I et åbenstående sår skal den kontaminerede overflade bortrevideres før vævsprøvetagning, mens overfladiske vævsprøver, podninger og prøver fra fistelgange frarådes pga. kontaminering [17].

**TABEL 1** Procedure i forbindelse med vævsprøvetagning ved mistanke om frakturrelateret infektion.

Klargør 5 hidtil ubrugte péaner/pincetter, skalpeller og spidsglas
Undgå håndtering af prøvetagningsområdet med fingre, sug og servietter
Tag 5 dybe vævsprøver på ca. 5 × 5 mm så tæt på knogleimplantat-overgangen og/eller frakturspalten som muligt
Overføres direkte til separate spidsglas uden kontaminering
Dokumenter omhyggeligt prøvetagningsområdet, implantatforhold, revisionsprocedure og evt. forudgående antibiotika i prøverekvisitionen

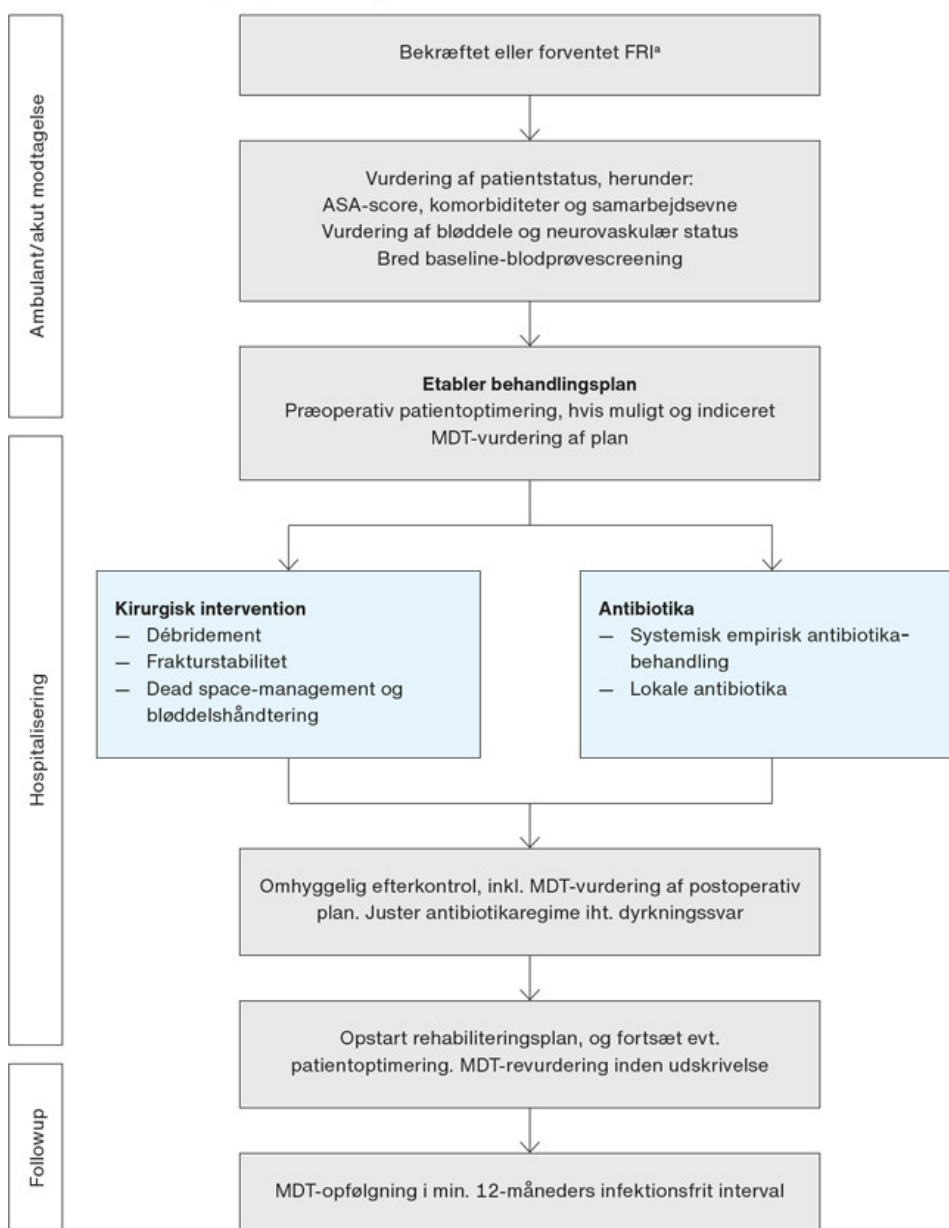
Fund af identiske bakterietyper i to separate dybe vævsprøver er definatorisk for FRI, mens en enkelt positiv dyrkning enten kan være udtryk for relevant agens eller kontaminering (Figur 1) [12].

Histopatologiske undersøgelser og positiv sonikering kan ligeledes bruges til at bekræfte tilstedeværelsen af FRI [3, 12], men foretages ikke rutinemæssigt i Danmark.

## BEHANDLING

Formålet med FRI-behandlingen er at opnå frakturheling, infektionssanering, smertelindring og bevarelse af patientens funktionsevne. FRI ledsages af biofilm, hvor bakterierne sætter sig på overfladen af implantat og knogle, deler sig langsomt og nedsætter metabolismen. Biofilmbakterier kan derfor ikke behandles med antibiotika alene [18]. Ved formodet eller bekræftet FRI er primærbehandlingen derfor kirurgisk revision inklusive multiple dybe vævsprøver og efterfølgende behandling med systemiske antibiotika. Det gælder også i de tilfælde, hvor man har mistanke om FRI, og hvor man ønsker at undgå forsinket behandling med de deraf følgende konsekvenser. I praksis er forløbene ofte komplekse og afhænger af omfanget af osteomyelitis, bakterielt resistensmønster, frakturs stabilitet og bløddelenes tilstand samt patientens komorbiditeter og samarbejdsevne. En centralisering af osteomyelitisbehandling til et multidisciplinært team bestående af ortopædkirurger, plastikkirurger, radiologer, mikrobiologer og infektionsmedicinere på et højt specialiseret center har vist sig at kunne reducere antallet af reoperationer (herunder amputationer), forkorte indlæggelsestiderne og nedbringe dødeligheden [19]. Behandlingen bør derfor planlægges og varetages af erfarne ortopædkirurger i et multidisciplinært team (Figur 2) [17].

**FIGUR 2** Behandlingsalgoritme for patienter med fraktur.



ASA = American Society of Anesthesiologists; FRI = frakturrelateret infektion;

MDT = mekanisk diagnostik og terapi.

a) Følg diagnostiske guidelines fra FRI Consensus Group, og overvej at overflytte til etablerede MDT-centre ved komplicerede cases.

## Kirurgisk behandling

Kirurgien skal indeholde følgende elementer: débridement, frakturstabilitet, dead space-management og bløddelshåndtering.

### Débridement

Débridement er den kirurgiske fjernelse af alt nekrotisk og inficeret væv, og kvaliteten heraf er den største prognostiske faktor for infektionskontrol [20]. Bakterierne er indkapslet i biofilm på overfladerne af implantatet, knogledefekter og nekrotisk væv, hvorfor alle overflader skal udskiftes ved metodisk eftersyn og rensning af alle

vævslag. Hæmatomer og inficeret væv fjernes ind til vital knogle med små punktblødninger. Hvis implantatet fjernes, skal eventuelle skruehuller overbores, og marvkanalen oprenses. Efter débridement skal såret skylles med rigelige mængder saltvand for at fjerne eventuelt débris og sænke bakteriebyrden yderligere [20].

Débridement skal foretages radikalt uden hensyn til efterfølgende knogle- og bløddelsdefekter. Hvis débridementet medfører omfattende knogle- og bløddelsdefekter, er det nødvendigt at involvere de relevante specialister, der kan sikre frakturstabilitet og bløddelsdække.

### *Frakturstabilitet*

Frakturstabilitet, som vurderes radiologisk og perioperativt, er væsentlig for frakturheling og spiller en afgørende rolle ved FRI. Ved en stabil fraktur er der i forhold til en ustabil fraktur større chance for infektionskontrol og dermed bevarelse af det indsatte osteosyntesemateriale [5]. Hvis frakturen er stabil, tilfredsstillende reponeret, og der er mulighed for at lave tilstrækkelig débridement, kan man overveje konceptet »débridement, antibiotics, irrigation and retention« (DAIR) og bevare implantatet. Det tyder på, at succesraten ved DAIR er større ved tidlige infektioner (< 3 uger: succesrate på 86-100%) end sene (> 10 uger: succesrate på < 67%) [21].

Hvis frakturen er ustabil, kan det være nødvendigt enten at erstatte med en ny osteosyntese (f.eks. længere skinner eller antibiotikacoatede marvsøm) eller behandle med ekstern fiksering.

Nogle infektioner kan være vanskelige at behandle grundet patientfaktorer, der vanskeliggør tilstrækkelig débridement. Hos denne patientgruppe kan man vælge en suppressionsstrategi indtil frakturheling eller livslangt. Suppression af bakterier kan ske ved kirurgisk revision af såret og/eller antibiotikabehandling indtil frakturheling. Herefter kan osteosyntesematerialet fjernes, og infektionen saneres [22].

### *Dead space-management og bløddelshåndtering*

Ikkevaskulariserede hulrum (dead space) skal undgås, da det giver optimale betingelser for bakterievækst og biofilmdannelse [23]. I bløddelene kan dette forebygges ved at suturere såret med gennemgribende suturer, anlægge dræn, pålægge bløddelslapper eller anvende undertryksbandage. Undertryksbandage anbefales dog kun til kortvarigt brug, da det ikke reducerer bakteriemængden og kan medføre kontaminering [24]. Mindre knogledefekter kan udfyldes med antibiotikaholdige præparater eller dækkes af plastikkirurgiske bløddelslapper. Større knogledefekter kræver ofte omfattende resektion og rekonstruktion på højt specialiserede enheder med multidisciplinært team-samarbejde.

## **Antibiotika**

### *Systemisk antibiotikabehandling*

Ved FRI anvendes altid systemisk antibiotikabehandling, som først påbegyndes umiddelbart præoperativt før planlagt revision eller efter sikring af relevante mikrobiologiske prøver ved revision, medmindre patienten er septisk. Ved ukendt agens anbefales det at begynde med en bredspektret behandling [22]. Når dyrkningssvaret foreligger, skal antibiotikabehandling justeres i samråd med mikrobiologiske samarbejdspartnere. Ca. en tredjedel af patienterne har en polybakteriel infektion, som kræver langvarig, bredspektret antibiotikabehandling [22]. Antibiotikummet skal penetrere ind i det inficerede væv for at virke, og fordelingen afhænger derfor af antibiotikatype, administrationsform, vævstype og dosis [25-27].

Et nyligt, stort randomiseret multicenterstudie (OVIVA-trial) af komplekse ortopædkirurgiske infektioner (herunder FRI), som blev behandlet med seks ugers postoperativ behandling med antibiotika, viste, at der ikke var øget risiko for behandlingssvigt ved konvertering til peroral behandling inden for en uge [28]. Fraset dette studie er varigheden af den antibiotiske behandling kun sparsomt belyst. Den internationale FRI Consensus



Group har derfor udarbejdet en række anbefalinger for varighed af den systemiske antibiotikabehandling [22] (Tabel 2).

**TABEL 2** Anbefalinger i forhold til varighed af den systemiske antibiotikabehandling efter kirurgisk revision<sup>a</sup>.

Behandling	Varighed
Osteomyelitisbehandling efter débridement med fjernelse af osteosyntesemateriale i en ophælet fraktur	6 uger
Débridement og bevarelse af osteosyntesemateriale	12 uger
Udskiftning af osteosyntesemateriale i forbindelse med 1.- eller 2.-stadierevision <sup>a</sup>	12 uger
Suppressionsstrategi <sup>b</sup>	Indtil frakturheling

FRI = frakturrelateret infektion.

a) Vælges 2.-stadierevision er behandlingsvarigheden som oftest 12 uger, men afhænger af operationsstrategien.

b) Ved komplicerede FRI-cases (f.eks. ved patientintolerans, stofinteraktioner eller resistensudfordringer) og retention af osteosyntesemateriale kan der vælges en antibiotikasuppressionsstrategi indtil frakturheling, hvorefter osteosyntesematerialet kan fjernes, og infektionen saneres.

### *Behandling med lokale antibiotikapræparater*

Lokale antibiotikapræparater har de senere år vundet større indpas som adjuverende behandling til kirurgisk revision, idet den antibakterielle effekt øges ved brug af høje koncentrationer af lokalantibiotika med lav risiko for systemiske bivirkninger. Selvom evidensen ikke er stærk, er anbefalinger for brug ved FRI entydige [29]. Der vælges ofte koncentrationsafhængige præparater med bredt dække (f.eks. gentamicin) – alternativt målrettet, såfremt agens kendes.

### EFTERKONTROL

Det anbefales, at der inden udskrivelse laves en rehabiliteringsplan og revurdering ved et multidisciplinært team [17]. Omhyggelig efterkontrol er vigtig for at sikre, at infektionen er under kontrol og ikke progredierer, samt at frakturen heler, og at osteosyntesematerialet ikke løsnes. På grund af den store risiko for recidiv af infektionen kræves hyppige kliniske kontroller med røntgen og kontrol af infektionsblodprøver indtil sikker frakturheling.



## KONKLUSION

Ikkeoptimal håndtering af FRI medfører ressourcetunge behandlingsforløb og øget morbiditet til gene for patienterne og samfundet. Hovedbudskabet i guidelines fra den internationale FRI Consensus Group er derfor, at multidisciplinær tilgang er en forudsætning for optimeret diagnostik, behandling og efterkontrol af FRI [17]. Det anbefales derfor, at patienter med FRI visiteres til centre, hvor der er mulighed for multidisciplinær tilgang, og hvor der er ortopædkirurger med erfaring i FRI.

**Korrespondance** Per Hviid Gundtoft. E-mail: [pergun@rm.dk](mailto:pergun@rm.dk)

**Antaget** 8. august 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 10. oktober 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V01220061

## SUMMARY

### Fracture-related infections

Per Hviid Gundtoft, Mats Høy Bue, Rehne Lessmann Hansen, Hans Gottlieb, Christen Ravn & Klaus Kjær Petersen

Ugeskr Læger 2022;184:V01220061

Fracture-related infections (FRI) is a challenging complication with a high risk of devastation outcomes for the patients. Diagnosing FRI is often difficult, and treatment frequently requires the effort of a multidisciplinary team. Recently, an international consensus group of experts from various scientific and medical organisations has published standardised guidelines of diagnosis and treatment. This review provides a summary of the latest studies and the general principles with respect to diagnosis, treatment and aftercare of patients with FRI.

## REFERENCER

1. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(5):572-578.
2. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury.* 2006;37 Suppl 2:s59-66.
3. Onsea J, Depypere M, Govaert G et al. Accuracy of tissue and sonication fluid sampling for the diagnosis of fracture-related infection: a systematic review and critical appraisal. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(4):173-181.
4. Koutalos AA, Baltas C, Akrivos V et al. Mortality, functional outcomes and quality of life after hip fractures complicated by infection: a case control study. *J Bone Jt Infect.* 2021;6(8):347-354.
5. Foster AL, Moriarty TF, Zalavras C et al. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury.* 2021;52(1):43-52.
6. Fang C, Wong TM, Lau TW et al. Infection after fracture osteosynthesis - Part I. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2017;25(1):2309499017692712.
7. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA et al. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury.* 2018;49(3):505-510.
8. Morgenstern M, Moriarty TF, Kuehl R et al. International survey among orthopaedic trauma surgeons: lack of a definition of fracture-related infection. *Injury.* 2018;49(3):491-496.
9. Metsemakers WJ, Kortram K, Morgenstern M et al. Definition of infection after fracture fixation: a systematic review of

- randomized controlled trials to evaluate current practice. *Injury*. 2018;49(3):497-504.
10. McNally M, Govaert G, Dudareva M et al. Definition and diagnosis of fracture-related infection. *EFORT Open Rev*. 2020;5(10):614-619.
  11. Morgenstern M, Kuehl R, Eckardt H et al. Diagnostic challenges and future perspectives in fracture-related infection. *Injury*. 2018;49 Suppl 1:S83-90.
  12. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL et al. Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1):8-17.
  13. Van den Kieboom J, Bosch P, Plate JDJ et al. Diagnostic accuracy of serum inflammatory markers in late fracture-related infection: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J*. 2018;100-B(12):1542-1550.
  14. Li C, Renz N, Trampusz A, Ojeda-Thies C. The value of conventional radiographs for diagnosing internal fixation-associated infection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):411.
  15. Lemans JVC, Hobbelen MGG, Ijpma FFA et al. The diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in diagnosing fracture-related infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(4):999-1008.
  16. Hellebrekers P, Rentenaar RJ, McNally MA et al. Getting it right first time: the importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections. *Injury*. 2019;50(10):1649-1655.
  17. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(8):1013-1027.
  18. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21 Suppl 1:S1-25.
  19. Ferguson J, Alexander M, Bruce S et al. A retrospective cohort study comparing clinical outcomes and healthcare resource utilisation in patients undergoing surgery for osteomyelitis in England: a case for reorganising orthopaedic infection services. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(5):151-163.
  20. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF et al. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury*. 2018;49(3):511-522.
  21. Morgenstern M, Kuehl R, Zalavras CG et al. The influence of duration of infection on outcome of debridement and implant retention in fracture-related infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B(2):213-221.
  22. Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ et al. Recommendations for systemic antimicrobial therapy in fracture-related infection: a consensus from an international expert group. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1):30-41.
  23. Metsemakers WJ, Fragomen AT, Moriarty TF et al. Evidence-based recommendations for local antimicrobial strategies and dead space management in fracture-related infection. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1):18-29.
  24. Yusuf E, Jordan X, Clauss M et al. High bacterial load in negative pressure wound therapy (NPWT) foams used in the treatment of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2013;21(5):677-81.
  25. Thomassen MB, Hanberg P, Stilling M et al. Local concentrations of gentamicin obtained by microdialysis after a controlled application of a GentaColl sponge in a porcine model. *J Orthop Res*. 2020;38(8):1793-1799.
  26. Bendtsen MAF, Bue M, Hanberg P et al. Flucloxacillin bone and soft tissue concentrations assessed by microdialysis in pigs after intravenous and oral administration. *Bone Joint Res*. 2021;10(1):60-67.
  27. Bue M, Hanberg P, Koch J et al. Single-dose bone pharmacokinetics of vancomycin in a porcine implant-associated osteomyelitis model. *J Orthop Res*. 2018;36(4):1093-1098.
  28. Li HK, Rombach I, Zambellas R et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med*. 2019;380(5):425-436.
  29. Metsemakers WJ, Fragomen AT, Moriarty TF et al. Evidence-based recommendations for local antimicrobial strategies and dead space management in fracture-related infection. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1):18-29.