
Antibiotika i beinsement ved totalprotese i kne

En register basert multisenter randomisert kontrollert ikke-underlegenhetsstudie (non-inferiority) (2021-2024) (ALBA studien)

(Kortversjon av studieprotokoll)

Bakgrunn: Kneprotesekirurgi er en av de hyppigst utførte operasjonene i den vestlige verden (1, 2). Det utføres årlig snart 7000 primære kneproteseoperasjoner i Norge (1). Kirurgien er forbundet med mange komplikasjoner som kan føre til revisjonsoperasjon. Dyp infeksjon er en av de hyppigste revisjons årsakene og svært belastende både for pasientene og helsevesenet (3, 4).

For å redusere risikoen for infeksjon (PJI) etter leddprotese kirurgi, har antibiotika i beinsement blitt brukt de siste 40 årene (5, 6). Antibiotika i beinsement er i dag i rutinemessig bruk ved primærproteser i kne i Norge og de fleste Europeiske land. I USA er derimot antibiotika i beinsement ikke godkjent til bruk hos lavrisikopasienter (7-12). Den infeksjonsforebyggende effekten av antibiotika i beinsement ved primær totalprotese i kne er ikke tilstrekkelig dokumentert.

Evidensen for bruk av antibiotika i beinsement er basert på eksperimentelle studier og observasjonsstudier fra hofteprotesekirurgi. Fra USA og Canada er det publisert observasjonsstudier som viser at det ikke er redusert forekomst av dype leddinfeksjoner ved bruk av antibiotika i beinsement og i noen studier økt forekomst av infeksjoner (7, 13, 14). En randomisert multisenter studie fra Norge (15) og en randomisert studie fra Spania (16) rapporterte heller ingen signifikant effekt av antibiotika i leddet ved hoftebruddkirurgi eller antibiotika i beinsement ved kneprotese kirurgi. Siden antibiotika i beinsement utskilles langsomt over uker og måneder er det teoretisk fare for resistensutvikling av bakterier og større problemer med behandling av en eventuell infeksjon, samt økt risiko for aseptisk løsnings pga redusert styrke i beinsementen (7, 13, 17, 18).

Formål: Hovedformålet med denne studien er å vurdere effekten av antibiotika i beinsement ved å studere forekomsten av dyp infeksjon etter primær kneprotese. Vi vil også undersøke hvilken metode som gir minst sykkelighet, komplikasjoner og reoperasjoner. Livskvalitet, smerter, funksjon og tilfredshet hos pasientene vil også bli vurdert.

Materialer og metoder

Design: Dette er en enkeltblindet, pragmatisk, register basert multisenter randomisert kontrollert ikke-underlegenhetsstudie (non-inferiority) (R-RCT). Pasienter som får sementert primær totalprotese i kne ved alle sykehus i Norge vil bli forsøkt inkludert og randomisert til

antibiotika i beinsement (kontrollgruppe) eller beinsement uten antibiotika (eksperimentgruppe). Randomisering av pasientene vil skje på hvert sykehus og fulgt opp gjennom Nasjonalt register for leddproteser (NRL). Dersom en pasient ikke vil delta i studien bestemmer kirurgen hvilke type beinsement (med eller uten antibiotika) pasienten får. Alle pasienter vil uansett få vanlig systemisk antibiotika profylakse under operasjonen etter nasjonale retningslinjer. Effekten av antibiotika i beinsement versus beinsement uten antibiotika vil bli sammenlignet med kirurgisk revisjon på grunn av dyp infeksjon som endepunkt. For å bekrefte infeksjonsdiagnosen vil kirurgen få tilsendt elektronisk valideringsskjema 21 dager etter revisjonskirurgi ved alle aseptiske, septiske revisjoner og reoperasjoner pga forlenget sårsvinn. Dette forutsetter at sykehusene har tatt i bruk den elektroniske registreringsløsningen for leddproteseregisteret. Fordi forekomsten av postoperative sårinfeksjoner er relativt lav trengs det svært mange pasienter for å vise om den ene metoden ikke er underlegen den andre.

Styrkeberegning: En tidligere registerstudie har vist at antibiotika i beinsement og beinsement uten antibiotika i primær hofteprotese hadde henholdsvis 1% og 1,5% revisjoner for dyp infeksjon etter 1 år (19). For at forsøket skal ha minst 80% styrke til å vise at beinsement uten antibiotika ikke er underlegen beinsement med antibiotika med endepunkt revisjon på grunn av dyp infeksjon etter 1 år, med en margin på 0,15 prosentpoeng og med et ensidig signifikansnivå på 0,025, har vi beregnet at 9172 pasienter (4586 i hver gruppe) må inkluderes. Vi planlegger å gjennomføre foreløpige analyser når 1000 og 6000 pasienter er inkludert. I tilfelle vi vurderer å stoppe studien før inklusjon er fullført, vil O'Brien-Fleming stopperegulering bli brukt (20, 21).

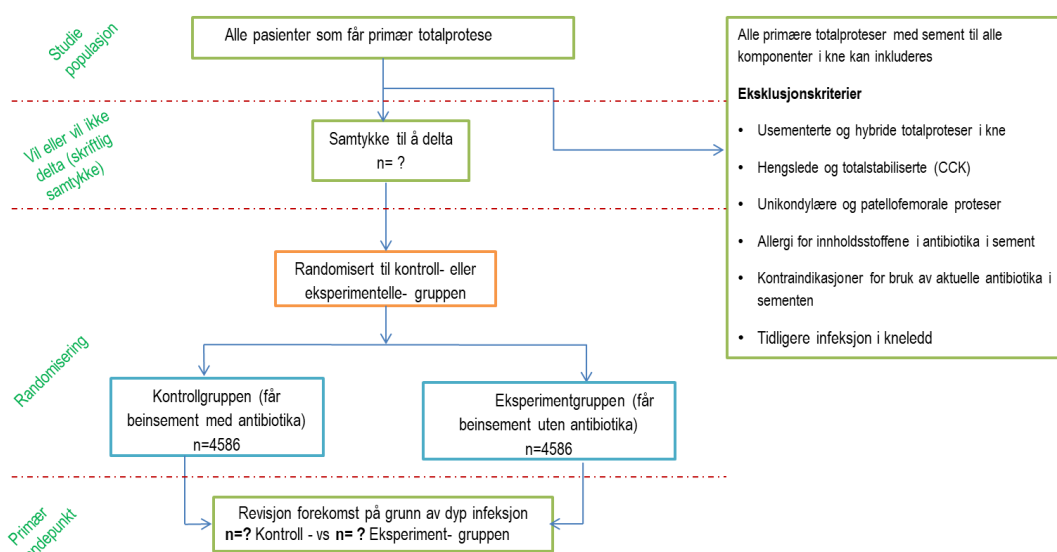


Fig 1. Flytdiagram

Plan for pasientrekruttering: Vi håper å inkludere alle sykehusene i Norge som driver med kneprotesekirurgi. Inkludering av sykehusene og rekruttering av pasienter skjer i tre faser. Vi starter med rekruttering av pasienter ved Haukeland universitetssjukehus (i 1. fase). Deretter ønsker vi å starte med sykehusene som inntil nå har bekreftet deltagelse i studien (i 2. fase), og i den tredje fasen ønsker vi å inkludere alle andre sykehus (Tabell 1).

Tabell 1: Rekrutteringsplan

Sykehus	Tidsramme (Jan. 2021 - Juni 2023)			
	Januar 2021-	Mars 2021-	August 2021-	Juni 2023
Haukeland universitetssjukehus	1. fase			
A-hus, Ullevål, Hagavik, Stavanger, Betanien Hospital, Lovisenberg, Martina Hansens Hospital, Haraldsplass, Haugesund Revmatismesykehus, Tromsø, St. Olavs, Namsos og Orkdal	2. fase			
Alle andre sykehus	3. fase			

Resultater: Prosjektprotokollen og resultatene vil bli publisert i et fagfellevurdert tidsskrift. Resultatene vil også bli presentert på nasjonale og internasjonale konferanser. Tidsskriftet BMJ Open har akseptert studieprotokollen for publisering (28.12.2020).

Diskusjon: Det er pågående diskusjon angående bruken av antibiotika i beinsement ved protesekirurgi. Uten tilstrekkelig dokumentasjon blir pasienter utsatt for behandling med usikker effekt som kan føre til antibiotika resistens. Denne studien er innovativ innen ortopedisk forskning, og R-RCT er et kostnadseffektivt design for å undersøke effekten av antibiotika i beinsement ved primær totalprotese i kne. Utfordringer vil være å få alle sykehus motivert for å delta i studien og til å inkludere pasientene.

Den norske regjeringen satte seg som mål i 2015 å redusere bruken av antibiotika hos mennesker med 30% innen 2020 (22, 23).

Da NRL allerede samler inn data for primær- og revisjonsoperasjoner for kneproteser i Norge, vil vi ved å randomisere gjennom NRL kunne gjennomføre denne studien uten store økonomiske ekstrakostnader.

Finansieringskilde: Studieprosjektet har fått forskningsmidler fra Helse Vest til en postdoc-stilling (50% over 5 år) og noe driftsmidler til den teknologiske løsningen som elektronisk registrering og skanning av implantat til NRL.

Etisk godkjenning: Studien er godkjent av REK-Vest (dato: 21.06.2019 nummer: 2019/751/REK-Vest). NB: REK- Vest setter som vilkår at institusjoner som rekrutterer pasienter meldes som forskningsansvarlige institusjoner. Derfor melder vi inn til REK-Vest hvert sykehus som bekrefter å delta i studien som forskningsansvarlige institusjoner.

Oppgaver for sykehusene og kontaktpersoner: Vi håper å inkludere alle pasienter som får primære sementerte totalprotese i kne ved alle sykehus i Norge. Eksklusjonskriterier: usementerte og hybride totalproteser i kne, hengslede og totalstabiliserte (CCK), unikondylære og patellofemorale proteser, allergi for innholdsstoffene i antibiotika i sement, kontraindikasjoner for bruk av aktuelle antibiotika i sementen og tidligere infeksjon i kneledd. Derfor blir alle sykehusene i Norge som rutinemessig driver med kneprotesekirurgi invitert til å delta. Alle deltakende sykehus må ta i bruk elektronisk dataregistrering i MRS (Medisinsk registreringssystem i Norsk helsenett). I denne løsningen er det laget en randomiseringsmodul. Randomisering skal skje rett før operasjonsstart. Den elektroniske løsningen er allerede tatt i bruk på Haukeland Universitetssykehus fra desember 2020. Egen instruksjon for å komme i gang med elektronisk registrering og bruk av skanner for lesing av strekkode for implantat og sement er lagt ut på vår nettside <http://nrlweb.ihelse.net/>. I tillegg må hvert sykehus ha begge typer beinsement (med og uten antibiotika) tilgjengelig. Kontaktpersonen må sørge for innkjøp av beinsement (begge typer). Katalognummeret på beinsementen som brukes i hver operasjon blir registrert ved å skanne strekkoden. De kirurgiske prosedyrene utføres i henhold til protokollene ved det enkelte sykehus. Etter operasjonen fyller kirurgen ut det elektroniske registreringsskjemaet til NRL. Hver kontaktperson eller den som sykehuset utpeker som studieansvarlig må informere sitt sykehus om studien. Kontaktpersonene må tilrettelegge for inkludering av pasienter med utdeling av informasjonsskriv fra NRL og signering av samtykkeerklæring for studien. Begge samtykkeerklæringene lagres på sykehuset i innlåst arkiv. Pasientene må fylle ut pre-operativ pasientrapportert informasjon i NRL sitt elektroniske PROM skjema. Registreringskode kan sendes ut ved innkalling til operasjon eller ved operasjonsklarering før



operasjon. Kontaktpersonene eller den han/hun delegerer til lokal studiekoordinator vil kunne bli medforfattere i publikasjoner.

Om dere ikke allerede har bekreftet deltagelse ber vi om bekreftelse på om ditt sykehus vil delta og om du som kontaktperson vil være studiekoordinator ved ditt sykehus. Send e-post til tesfaye.hordofa.leta@helse-bergen.no.

Dersom dere har spørsmål om studien kan dere ta kontakt:

Tesfaye Leta

Sykepleier/1.amanuensis/Forsker
Prosjektleder
Telefon: 55976437
E-post: tesfaye.hordofa.leta@helse-bergen.no

Ove Furnes

Overlege/professor
Leder for Nasjonalt register for leddproteser
55975690
ove.nord.furnes@helse-bergen.no

Geir Hallan

Seksjonsoverlege/professor
Ansvarlig Hofteproteser
geir.hallan@helse-bergen.no

Referanser:

1. The Norwegian Arthroplasty Register. Annual Report (2019): <http://nrlweb.ihelse.net/Rapporter/Rapport2019.pdf>.
2. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Oct;89 Suppl 3:144-51. PubMed PMID: 17908880.
3. Dyrhovden GS, Lygre SHL, Badawy M, Gothesen O, Furnes O. Have the Causes of Revision for Total and Unicompartmental Knee Arthroplasties Changed During the Past Two Decades? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Jul;475(7):1874-86. PubMed PMID: 28299718. Pubmed Central PMCID: 5449334.
4. Schroer WC, Berend KR, Lombardi AV, Barnes CL, Bolognesi MP, Berend ME, et al. Why are total knees failing today? Etiology of total knee revision in 2010 and 2011. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8 Suppl):116-9. PubMed PMID: 23954423.
5. Yates AJ. Postoperative prophylactic antibiotics in total joint arthroplasty. *Arthroplasty today*. 2018;4:2.
6. Morris AM, Gollish J. Arthroplasty and postoperative antimicrobial prophylaxis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2016 Mar 1;188(4):243-4. PubMed PMID: 26438015. Pubmed Central PMCID: 4771528.
7. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *The Journal of arthroplasty*. 2014 Jun;29(6):1123-7. PubMed PMID: 24418770.
8. Randelli P, Evola FR, Cabitza P, Polli L, Denti M, Vaienti L. Prophylactic use of antibiotic-loaded bone cement in primary total knee replacement. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2010 Feb;18(2):181-6. PubMed PMID: 19795106.
9. 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 orthopaedica Scandinavica*. 2003 Dec;74(6):644-51. PubMed PMID: 14763692.
10. Qadir R, Sidhu S, Ochsner JL, Meyer MS, Chimento GF. Risk stratified usage of antibiotic-loaded bone cement for primary total knee arthroplasty: short term infection outcomes with a standardized cement protocol. *The Journal of arthroplasty*. 2014 Aug;29(8):1622-4. PubMed PMID: 24703363.
11. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1997 Jul;79(4):590-5. PubMed PMID: 9250744.
12. Sanz-Ruiz P, Matas-Diez JA, Sanchez-Somolinos M, Villanueva-Martinez M, Vaquero-Martin J. Is the Commercial Antibiotic-Loaded Bone Cement Useful in Prophylaxis and Cost Saving After Knee and Hip Joint Arthroplasty? The Transatlantic Paradox. *The Journal of arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1095-9. PubMed PMID: 27919578.
13. Bohm E, Zhu N, Gu J, de Guia N, Linton C, Anderson T, et al. Does adding antibiotics to cement reduce the need for early revision in total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Jan;472(1):162-8. PubMed PMID: 23884803. Pubmed Central PMCID: 3889417.
14. Namba RS, Chen Y, Paxton EW, Slipchenko T, Fithian DC. Outcomes of routine use of antibiotic-loaded cement in primary total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2009 Sep;24(6 Suppl):44-7. PubMed PMID: 19577881.
15. Westberg M, Frihagen F, Brun OC, Figved W, Groggaard B, Valland H, et al. Effectiveness of gentamicin-containing collagen sponges for prevention of surgical site infection after hip arthroplasty: a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 15;60(12):1752-9. PubMed PMID: 25737375.
16. Hinarejos P, Guirro P, Leal J, Montserrat F, Pelfort X, Sorli ML, et al. The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013 May 1;95(9):769-74. PubMed PMID: 23636182.
17. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in opposition. *The Journal of arthroplasty*. 2004 Jun;19(4 Suppl 1):73-7. PubMed PMID: 15190554.



18. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2006 Nov;88(11):2487-500. PubMed PMID: 17079409.
19. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. Acta Orthop. 2012 Oct;83(5):449-58. PubMed PMID: 23083433. Pubmed Central PMCID: 3488170.
20. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics. 1979 Sep;35(3):549-56. PubMed PMID: 497341.
21. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. Lancet. 2005 May 7-13;365(9471):1657-61. PubMed PMID: 15885299.
22. Holen O, Alberg T, Blix HS, Smith I, Neteland MI, Eriksen HM. Broad-spectrum antibiotics in Norwegian hospitals. Tidsskr Nor Laegeforen. 2017 Mar;137(5):362-6. PubMed PMID: 28272566. Bredspektrede antibiotika i norske sykehus.
23. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjensten Oslo: Helse- og OMsorgsdepartement; 2015. Available from:
<https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928fce917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>.