

Anne Karevold og Anne Ljones

# Mikrobiologi og behandlingssuksess ved periprostetiske infeksjoner i hofte og kne

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i medisin

Veileder: Tina Strømdal Wik

Juni 2021



Anne Karevold og Anne Ljones

# **Mikrobiologi og behandlingssuksess ved periprostetiske infeksjoner i hofte og kne**

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i medisin

Veileder: Tina Strømdal Wik

Juni 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Fakultet for medisin og helsevitenskap

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



Kunnskap for en bedre verden



# Innhold

Innhold	1
Sammendrag	2
1 Innledning	3
1.1 Formål	5
2 Metode	6
2.1 Pasientene	6
2.2 Variabler/klassifisering	6
2.3 Etikk	7
3 Resultater	8
3.1 Risikofaktorer og effekt av behandling	8
3.2 Mikrobiologi, antibiotikabehandling og resistens	12
4 Diskusjon	16
5 Konklusjon	20
6 Referanser	21

# Sammendrag

## *Innledning*

Dette prosjektet har som mål å beskrive hvem som får proteseinfeksjon (PJI) ved St. Olavs hospital, og hvilken behandling de har fått i perioden 2010-2019. Det er viktig å vite kjennetegnene for proteseinfeksjon i det kliniske arbeidet, for å kunne stille diagnosen tidlig og sikre adekvat behandling.

## *Metode*

Prosjektet er en deskriptiv fremstilling av pasienter i det interne kvalitetsregisteret ved St. Olavs hospital som har blitt registrert med dyp infeksjon etter protesekirurgi. Pasientgruppen er definert som de som er operert med elektiv primær eller revisjonsprotese i hofte eller kne ved St Olavs hospital i perioden 2010-2019, og som har fått dyp infeksjon innen 1 år etter operasjonen. Pasientene har blitt klassifisert etter type infeksjon, og det er registrert kliniske opplysninger og data om risikofaktorer, symptomer, forløp, behandling og effekt av behandling.

## *Resultater*

Insidens av PJI innen ett år etter primær hofte og kneprotesekirurgi var 1,6% i dette materialet. Insidens etter revisjonsprotese i hofte var 1,8% og for revisjonsprotese i kne 3,0%. De fleste infeksjonene var tidlig postoperative infeksjoner, som utgjorde 77% av infeksjonene etter primærprotese, og 67% etter revisjonsprotese. De fleste pasientene var mellom 60 og 79 år gamle. For alle typer infeksjoner er behandlingssuksessen med valgte behandlingsmetode >75%, og samlet for hele materialet ble 86% av infeksjonene vurdert som sanert etter 2 år. Den vanligste mikroben var *S. aureus*, som stod for 60% av de med infeksjon i primær kneprotese, og stafylokokker som gruppe var vanligst for alle typer infeksjoner. Omtrent 20% av de med hofteinfeksjon hadde funn av streptokokker, mens ingen hadde streptokokkinfeksjon etter operasjon med primær kneprotese. Blant stafylokokkinfeksjonene ble det i 13 av 89 tilfeller funnet resistens mot meticillin.

## *Konklusjon*

Forekomst av PJI etter elektiv protesekirurgi i dette materialet var på nivå med insidens publisert andre steder. Det første året etter indeksoperasjon dominerte tidlig postoperative infeksjoner som årsak, og stafylokokker er hovedagens. 86% av infeksjonene ble vurdert som sanert 2 år etter behandling.

# 1 Innledning

Den hyppigste årsaken til innsettelse av protese er slitasjegikt (artrose). Ved artrose er det skade på brusk eller bein, som kan påvirke leddets funksjon. Hovedsymptomene ved artrose er smerte og nedsatt leddfunksjon. Artrose kan påvises med røntgenundersøkelse av leddet, hvor det kan ses redusert leddspalte, leddnære osteofytter, subkondral sklerose og leddnære cyster. Ved hofteprotesekirurgi erstattes leddhodet (caput femoris) og acetabulum med metall- og plastkomponenter. Hofteprotesen består av stamme, hode, kopp og plastforing. Protesen kan forankres i femur med sementert eller usementert teknikk. Enkelte deler av protesen er mulig å bytte ut, som foringen og hodet, uten å bytte hele protesen. Tilsvarende vil en kneprotese bestå av femoral del, tibial del og foring mellom femoral og tibial del som erstatter menisken. Leddflata på baksida av kneskåla (patella) kan også byttes ut, men dette er ikke vanlig å gjøre i Norge. Dersom det kun er slitasje på en side av leddet kan bare den mediale eller den laterale delen erstattes med en unikondylær protese. Dette er 13% av alle kneprotesene (1). Protesen kan på samme måte som hofteprotesen, forankres med sementert eller usementert teknikk.

I 2019 ble det utført 9879 primæroperasjoner med hofteprotese, og 7161 med kneprotese i Norge (1). Det ble utført 1384 revisjoner av hofteprotese og 618 revisjoner av kneproteser. Det ble registrert 614 primæroperasjoner med total hofteprotese og 292 med total kneprotese ved St Olavs hospital (Trondheim og Orkdal). Gjennomsnittsalderen for primær hofteprotesekirurgi i Norge i 2019 er 69 år for kvinner og 67 år for menn. 64% av pasientene er kvinner. For primær kneprotesekirurgi er gjennomsnittsalderen 68 år for begge kjønn, 56% av inngrepene ble gjort på kvinner (1). Alle proteseoperasjoner i Norge registreres i nasjonalt register for leddproteser. Ortopedisk avdeling ved St. Olavs hospital har siden 2010 ført et internt kvalitetsregister, der pasientdata og komplikasjoner for hofte og knepasienter er blitt registrert (kvalitetsregisteret) (2).

Infeksjon er en av de mest alvorlige komplikasjonene til protesekirurgi. Risikoen for infeksjon ligger rundt 1-2% etter primæroperasjoner på landsbasis, og 4% etter revisjon (3). Periprostetiske infeksjoner (PJI) er forbundet med høyere mortalitet, lengre opphold på sykehus, smerter og nedsatt funksjonsnivå for pasienten, og store kostnader for helsevesenet (4-6). Antibiotika gitt før og etter protesekirurgi har vist seg å redusere sannsynligheten for infeksjon etter inngrepet med 75% (1). Det foreligger nasjonale retningslinjer antibiotikaproylakse, og nasjonalt register for leddproteser registrerer i hvor stor grad følger retningslinjer for antibiotikaproylakse ved protesekirurgi i hofte som kvalitetsindikator. 95% av pasientene på St Olavs hospital i Trondheim, og 93% ved avdeling Orkdal fikk i 2019 forebyggende antibiotika etter retningslinjene i forbindelse med proteseinngrep (1).

Det finnes ulike klassifikasjonssystem for proteseinfeksjoner. En vanlig klassifiseringsmetode baserer seg på tiden fra proteseoperasjon til symptomdebut. Ved symptomdebut <4 uker fra primæroperasjon

benevnes infeksjonen som tidlig postoperativ infeksjon, og ved symptomdebut  $\geq 4$  uker benevnes infeksjonen som kronisk infeksjon. En tredje gruppe er akutt hematogen infeksjon, der infeksjonen kommer akutt grunnet bakteriemi, og hematogen infeksjon i proteseleddet (7). Diagnosen proteseinfeksjon kan være vanskelig å stille ved sparsom klinikk. Det finnes flere ulike klassifikasjonssystem (8). Dette prosjektet har tatt utgangspunkt i kriteriene fra en internasjonal konsensusrapport fra 2018 (9). Ved en kronisk infeksjon vil funn av samme mikrobe i to ulike prøver, eller at pasienten har en fistel, være sikkert tegn på PJI. Det er flere funn som kan være med å støtte opp under en PJI-diagnose, som for eksempel forhøyede infeksjonsparametre i blodprøver, høyt antall leukocytter i leddvæske og vekst av mikrober i kun en vevsprøve. Det er ingen spesifikk undersøkelse som har høy nok spesifisitet og sensitivitet for å påvise eller avkrefte PJI alene, men det er det totale kliniske bildet som sannsynliggjør diagnosen.

Tidlig postoperative og akutt hematogene infeksjoner gir ofte flere kliniske symptomer, og skyldes som regel høyvirulente mikrober som for eksempel *Staphylococcus aureus*. Ved tidlig postoperativ og akutt hematogen infeksjon kan symptomene være systemiske, som feber og redusert allmenntilstand, og lokale, som smerte, hevelse, rødhet, ødem, forlenget postoperativ væsking fra sår (såreffusjon) og redusert leddfunksjon. Man kan skille tidlig postoperativ infeksjon som gir bakteriemi fra akutt hematogen infeksjon, ved at pasienter med akutt hematogen infeksjon som regel har hatt en periode der protesen har fungert bra, før symptomer på infeksjon inntreffer. Kroniske infeksjoner har få symptomer og er forbundet med lav-virulente patogener, som *Staphylococcus epidermidis*. Kroniske infeksjoner kan være vanskelig å skille fra aseptisk proteseløsning, eller dårlig fungerende protese, ettersom hovedsymptomet i begge tilfeller er smerte, og de lavvirulente bakteriene sjelden gir betydelig økning av biokjemiske prøver. Det kan i disse tilfellene være aktuelt å aspirere leddvæske for å påvise bakterier og leukocytter preoperativt, for å unngå unødig kirurgi og sikre korrekt diagnose. Ved kronisk infeksjon er protesen dekket med en biofilm som lages av bakterier for å motstå faktorer i miljøet rundt. Biofilm er en ekstracellulær matriks bestående av polysakkarider, proteiner og/eller ekstracellulært DNA som produseres av bakteriene. Biofilm beskytter bakteriene mot antibiotika og vertens immunsystem, og antibiotika har lavere penetrans og dermed mindre effekt (8).

Det er i hovedsak to behandlingsstrategier for å sanere periprostetiske infeksjoner; Bløtdelsrevisjon (DAIR - debridement, antibiotics, irrigation and retention) og to-trinns revisjon av hele protesen. Ved bløtdelsrevisjon fjernes infeksiøst og ødelagt vev, samt utskiftning av utskiftbare deler av protesen. Ved kronisk infeksjon er den operative behandlingen utskiftning av hele protesen. I noen tilfeller kan protesen bli tatt ut, og ny satt inn i samme operasjon. I Norge er det vanligst å sette inn en midlertidig protese av sement, før det settes inn en ny revisjonsprotese på et senere tidspunkt når infeksjonen er sanert, såkalt to-trinns revisjon. Ved behandlingsresistente agens kan det være behov for lengre opphold mellom eksplantasjon og reimplantasjon av protesen, og spaceren må skiftes ut en gang under forløpet.



Dette er tre-trinns revisjon (3). Klassifiseringen av infeksjonstype kan hjelpe i valg av behandlingsstrategi. Tidlig og akutt hematogen infeksjon blir som hovedregel behandlet med bløtdelsrevisjon, og kronisk infeksjon behandles som hovedregel med to-trinns revisjon (10, 11). Etter prøvetaking peroperativt, startes empirisk antibiotikabehandling. Når mikroben er påvist endres behandlingen til mikrobepesifikk behandling. Ved hjemreise fortsetter peroral antibiotikabehandling. Total behandlingstid er i dag 12 uker etter kirurgi, men dette diskuteres stadig, og studier har vist god behandlingseffekt ved kortere behandlingstid (12). Ved to-trinns revisjon er det to ukers pause i antibiotikabehandling før reimplantasjon.

Ettersom en infeksjon har store konsekvenser for pasienten, og er kostbar for samfunnet, er det viktig å forebygge slike hendelser. Derfor er det viktig å vite hvilke pasienter som har økt risiko for å få PJI, og hvordan de presenteres klinisk, slik at de oppdages tidlig i forløpet. I det kliniske arbeidet er det viktig å vite hvilke mikrober som er vanligst for å mer målrettet kunne forebygge infeksjoner, samt ha mest mulig målrettet empirisk behandling før agenspåvisning.

## 1.1 Formål

Hovedmålet med prosjektet er å se nærmere på forekomst av og behandlingssuksess etter infeksjoner som oppstår innen ett år etter primær protese kirurgi av hofte og kne på St. Olavs hospital. Videre skal vi beskrive mikrobiologi, resistensmønster, samt effekt av behandling for primære og reopererte hofte- og kneproteser i samme periode.

Forsknings spørsmål i prosjektet er: Hva er forekomsten av infeksjoner etter protese kirurgi innen 1 år etter operasjon? Hvilke pasienter har hatt infeksjon? Er det forskjell i forekomst av mikrober avhengig av type infeksjon, eller om infeksjonen er i hofte eller kneledd? Er det forskjell i behandlingssuksess av de ulike typene infeksjon, og ved infeksjoner i hofteproteser sammenlignet med kneproteser?

## 2 Metode

### 2.1 Pasientene

Pasienter operert med elektiv protesekirurgi med primær totalprotese eller revisjonsprotese i hofte eller kne på St. Olavs hospital i perioden 2010-2019 var utgangspunkt for dette prosjektet. Pasientene inkluderes før det planlagte inngrepet i Ortopedisk avdelings interne kvalitetsregister. Pasienter operert med unikondylær protese i kne ble ikke inkludert. Ved sammenligning av antall pasienter i registeret mot pasienter registrert i sykehusets pasientdatabase for 2017 og 2018, har det interne kvalitetsregisteret en dekningsgrad på 99,0%. Alle pasienter registrert med dyp infeksjon innen 1 år etter operasjonen ble identifisert og gjennomgått. I forkant av inngrepet gir pasientene samtykke til at det samles data i kvalitetsregisteret, og at de kan bli kontaktet i etterkant av inngrepet for forskningsformål.

Pasienter registrert med dyp infeksjon ble først gjennomgått for å validere diagnosen.

I dette prosjektet ble sikker diagnose registrert hvis minst ett av to følgende kriterier var oppfylt:

1. Fistel
2. Vekst av samme mikrobe i minst to vevsprøver

Dersom nevnte kriterier ikke var oppfylt, men det klinisk var oppfattet som en infeksjon og pasienten hadde blitt skrevet ut med antibiotika etter sykehusoppholdet, ble også disse kategorisert som infeksjon. Pasienter som hadde blitt operert for mistenkt infeksjon, der det ikke var vekst av mikrober i vevsprøver, og behandlingen avsluttet før eller ved hjemreise, ble ekskludert fra dette prosjektet. Aktuelle journalnotater hos den utvalgte pasientgruppen ble gjennomgått for å innhente kliniske opplysninger, og data om symptomer, forløp, behandling og effekt av behandling.

### 2.2 Variabler/klassifisering

Etter innhenting av pasientdata fra elektronisk pasientjournal (EPJ), ble pasientene med dyp infeksjon klassifisert etter følgende inndeling (3):

- Tidlig postoperativ infeksjon: symptomdebut innen 4 uker etter primæroperasjon.
- Akutt hematogen infeksjon dersom
  1. oppvekst i blodkultur og/eller
  2. opplagt primærfokus
  3. fra symptomfri til akutt debut med smerter/feber/red AT
- Kronisk infeksjon: symptomdebut mer enn 6 uker etter primæroperasjon.

I de tilfellene symptomdebut var mellom 4 og 6 uker etter operasjon, ble infeksjonen klassifisert etter hvilken behandling som ble utført, og hvordan behandlende lege oppfattet infeksjonen.

Risikofaktorene i tabell 1 ble registrert preoperativt. Symptomer og funn ble registrert ved innleggelse for PJI.

<b>Risikofaktorer</b>	<b>Symptomer og funn ved innleggelse</b>
Diabetes, evt. insulinbehandling	Blodprøver: CRP, LPK, SR
Alder	Feber
Røyking	Lokale symptomer
Immunsuppressiva	Antall dager fra primæroperasjon til reoperasjon
BMI	Antall dager fra symptomdebut til reoperasjon
Operasjonstid	Mikrober med resistensmønster
Protesetype	Operasjonsmetode, behandlingssuksess og residiv

Tabell 1: Oversikt over hvilke data som ble innhentet fra EPJ.

Der hvor antibiotikabehandling ble endret underveis i sykehusoppholdet var det den sist gitte antibiotikabehandlingen på sykehus, samt den de får med utskrivelse som ble registrert. Oppvekst av flere typer bakterier i vevsprøver ble registrert som multimikrobielle infeksjoner, dersom det har blitt hensyn til mikroben i den videre behandlingen. Dersom mikroben har blitt rapportert som mulig forurensning i prøven, og ikke har blitt tatt hensyn til i behandlingen videre, har dette blitt registrert som forurensning. Infeksjonen ble vurdert som sanert dersom pasienten var infeksjonsfri uten residiv av samme mikrobe 2 år etter avsluttet behandling. Dersom det under sykehusoppholdet, før avslutning av antibiotikabehandling eller på etterkontroller har blitt vurdert som ikke vellykket sanering av infeksjonen har dette blitt registrert som ikke suksess. Pasienter som har gjennomgått flere bløtdelsrevisjoner, for deretter å bli vurdert som infeksjonsfri, har blitt registrert som behandlingssuksess.

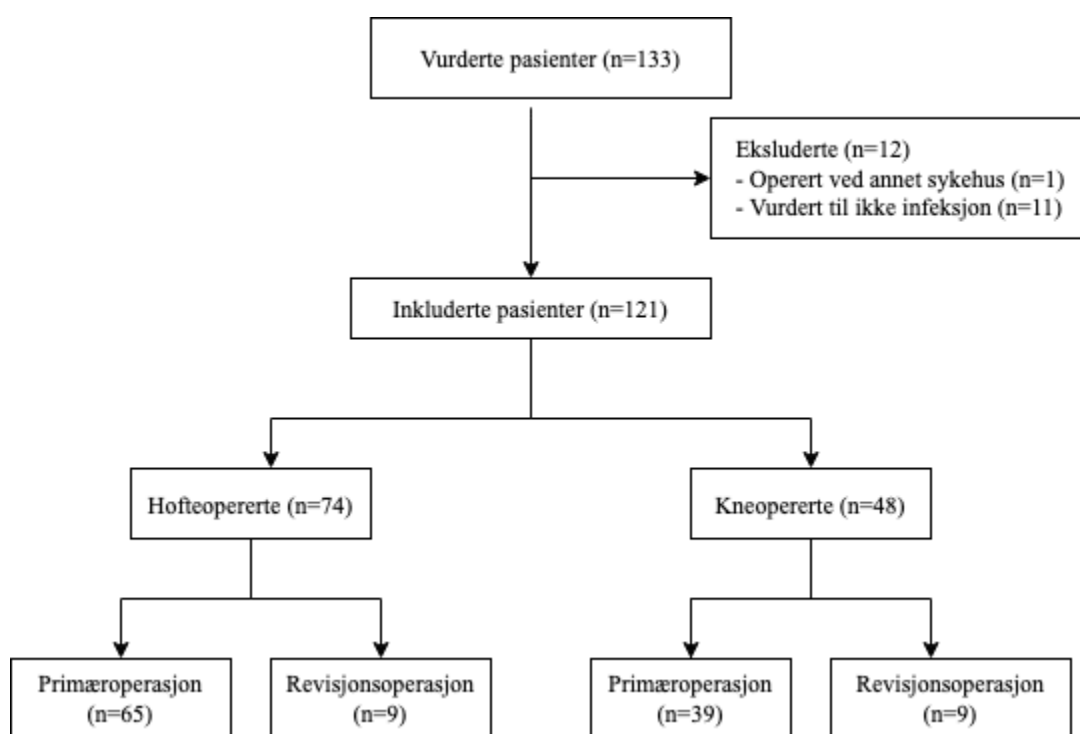
## 2.3 Etikk

Prosjektet er registrert som et kvalitetsprosjekt, med saksnummer ESA 2020/13774. Prosjektet er vurdert av klinikkssjef og det er gjort egenvurdering i DPIA.

## 3 Resultater

### 3.1 Risikofaktorer og effekt av behandling

Totalt 133 pasienter var registrert med dyp infeksjon i kvalitetsregisteret i perioden 2010-2019, 82 hofter og 51 knær (figur 1). Av disse ble 12 antall pasienter ekskludert fra prosjektet, da de enten ble operert ved et annet sykehus eller hvor det ble vurdert til at det ikke var infeksjon, og pasienten ble hjemsendt uten antibiotika. En pasient fikk PJI etter innsettelse av kneprotese i begge knærne, på ulikt tidspunkt, dette har blitt registrert som to ulike infeksjoner. Dette betyr at i perioden 2010-2019 ble det registrert 122 pasienter med PJI i løpet av det første året etter operasjon med primær totalprotese eller revisjonsprotese i hofte eller kne. I følge tall fra det lokale kvalitetsregisteret ble det ved St. Olavs i denne perioden ble det operert 4100 primære hofter og 501 revisjonsproteser i hofte, noe som gir en insidens på henholdsvis 1,6 og 1,8%. Det ble operert 2430 primære kneproteser og 297 revisjonsproteser i kne, noe som gir en insidens på henholdsvis 1,6 og 3,0%. Tabell 2, 3 og 4 inneholder data om pasientgruppen som ble innhentet fra kvalitetsregisteret og pasientjournal. Dataene ble innhentet i tidsrommet desember 2020 - mars 2021. Data som har blitt registrert etter dette tidsrommet ble ikke inkludert i prosjektet.



Figur 1: Oversikt over inkluderte og ekskluderte pasienter, og om pasientene var operert med primærprotese eller revisjonsprotese.

Det var høyest andel med tidlig postoperativ infeksjon (tabell 2). Det var flest pasienter i aldersgruppene 60-69 og 70-79 år. Det var høyere andel kvinner med PJI med primærprotese i hofte

og kne, samt revisjonsprotese i kne. De fleste hadde BMI under 30 i forkant av inngrepet, dette gjelder for både hofte- og kneproteser. Det var høyere gjennomsnittlig operasjonstid for kneprotese enn for hofteprotese. Det var et høyere antall usementerte proteser blant pasienter med hofteprotese som fikk infeksjon, mens kneprotesene var sementerte. For en pasient mangler operasjonstid.

		<b>HOFTE</b>	<b>HOFTE</b>	<b>KNE</b>	<b>KNE</b>
		Etter primær	Etter revisjon	Etter primær	Etter revisjon
<b>Antall infeksjoner</b>		<b>65</b>	<b>9</b>	<b>39</b>	<b>9</b>
Type infeksjon	Tidlig postop	50 (77%)	6 (67%)	30 (77%)	6 (67%)
	Akutt hematogen	6 (9%)	3 (33%)	3 (8%)	1 (11%)
	Sen postop	9 (14%)	0	6 (15%)	2 (22%)
<b>Demografiske data</b>		<i>n = 65</i>	<i>n = 9</i>	<i>n = 39</i>	<i>n = 9</i>
Alder (antall)	<50	9	0	3	0
	50-59	6	1	6	3
	60-69	20	3	16	4
	70-79	24	1	11	2
	80-89	6	4	3	0
Kjønn	Mann	21 (32%)	5 (56%)	13 (33%)	3 (33%)
	Kvinne	44 (68%)	4 (44%)	26 (67%)	6 (67%)
Diabetes		10 (15%)	0	4 (10%)	2 (22%)
Røyk		8 (12%)	1 (11%)	4 (10%)	1 (11%)
Immunsuppresjon		5 (8%)	1 (11%)	3 (8%)	0
Tidligere operert i samme ledd		7 (11%)		15 (38%)	
BMI	<30	44	8	20	2
	30-39	19	1	18	6
	>40	2	0	1	1
Operasjonstid (minutter)		81		94	
Protesetype	Sementert	12		38	

	Usegmentert	42		1	
	Hybrid	11		0	

Tabell 2: Oversikt over antall pasienter med PJI etter primær- og revisjonsoperasjoner i hoft og kne, samt demografiske data og pasientenes risikofaktorer. Tallene er angitt i absolutte tall, med totalt antall pasienter i hver gruppe uthevet, og prosentandel i parentes. Operasjonstiden er angitt som gjennomsnitt.

Både for hoft og knepasientene med akutt hematogen infeksjon var medianen høyere for CRP og LPK (tabell 3 og 4). Hos hoftepasientene var også medianen for feber høyere ved akutt hematogen infeksjon, mens ingen av knepasientene med akutt hematogen infeksjon hadde feber. SR ble kun registrert for kronisk infeksjon, og kan dermed ikke sammenlignes med de andre infeksjonstypene. Av pasientene med tidlig postoperativ infeksjon var det mange som hadde lokale symptomer, der de mest uttalte var rødhet og sårsv. Ved akutt hematogen infeksjon var de mest uttalte lokale symptomene for hoftepasientene rødhet og smerte, og for knepasientene hevelse og smerte. Hos de med kronisk infeksjon var det primært smerte som symptom hos hoftepasientene, mens for kne var det nedsatt funksjon og hevelse.

For hoftepasientene var det størst andel sanerte infeksjoner for de med tidlig postoperativ infeksjon (tabell 3). For de 6 knepasientene med kronisk infeksjon innen ett år etter kirurgi, ble alle infeksjonene sanert (tabell 4). Totalt sett var det høyere suksessandel hos de med PJI i kneprotese enn de med hofteprotese, men det var høyere suksessrate på akutt hematogen infeksjon i hoft enn i kne (tabell 3 og 4). Av de pasientene som var registrert med ingen suksess eller residiv innen to år etter tidlig postoperativ og akutt hematogen infeksjon, hadde de fleste fått to-trinns revisjon med suksess. Disse pasientene var kun registrert i dette materialet med infeksjonen og behandlingen de fikk i utgangspunktet, og inngår ikke i tallene for kronisk infeksjon. Det var en hoftepasient med tidlig postoperativ infeksjon, og en med akutt hematogen infeksjon, som fortsatt har innesittende spacer, der infeksjonen var ansett som sanert, men det av medisinske årsaker ikke har blitt operert inn revisjonsprotese. 11 pasienter har fått to-trinns revisjon og infeksjonen ble sanert.

<b>Hofte</b>		<b><i>n = 56</i></b>	<b><i>n = 9</i></b>	<b><i>n = 10</i></b>
<b>Type infeksjon</b>		<b>Tidlig</b>	<b>Hematogen</b>	<b>Kronisk</b>
CRP		91 (4-310)	133 (54-367)	20,9 (<5-158)
LPK		10,8 (6,3-21,1)	13,1 (5,5-18,2)	8,5 (6-14,9)
SR				16,5 (10-16,5)
Antall med feber >38°C		6	5	2
Lokale symptomer	Tumor	20 (35%)	3 (33%)	2 (20%)

	Rubor	38 (67%)	8 (88%)	2 (20%)
	Calor	11 (19%)	4 (44%)	0
	Dolor	27 (48%)	7 (77%)	7 (70%)
	Functio laesa	6 (8%)	4 (44%)	1 (10%)
	Sårsiv	45 (80%)	0	4 (40%)
Symptomdebut til reoperasjon, dager		3 (0-10)		
Pri.op til re-op, dager		19 (10-37)	83 (46-187)	116 (53-1098)
Fistel				3
<b>Behandling</b>		<b>Tidlig</b>	<b>Hematogen</b>	<b>Kronisk</b>
DAIR		46 (82%)	6 (67%)	1 (10%)
DAIR x 2		7 (13%)	0	0
To-trinns		2 (4%)	3 (33%)	9 (90%)
Tre-trinns		1 (2%)	0	0
Antall med ingen suksess/residiv		9	2	2
Suksessrate (2 år infeksjonsfri)		84%	78%	78%

Tabell 3: Oversikt over funn og behandling for pasientene med infeksjon i hofteprotese, inndelt etter type infeksjon. Tall angis i median med høyeste og laveste verdi i parentes, eller faktisk antall med prosent i parentes. Feber er antall pasienter som ved innleggelse hadde kroppstemperatur >38°C på innleggelsestidspunktet.

Av pasientene med kneproteseinfeksjon hvor det ikke lykkes med å sanere infeksjonen, har to blitt femuramputert grunnet persisterende infeksjon, de to andre pasientene har vellykket sanert infeksjonen med to-trinns revisjon. En pasient med kronisk infeksjon i kne har blitt registrert i dette materialet som tre-trinns, men det siste trinnet har ikke blitt utført, og pasienten har innesittende spacer. Denne ble registrert som suksess fordi infeksjonen var ansett som sanert.

<b>Kne</b>	<i>n = 36</i>	<i>n = 4</i>	<i>n = 8</i>
<b>Type infeksjon</b>	<b>Tidlig</b>	<b>Hematogen</b>	<b>Kronisk</b>
CRP	106 (<5 - 375)	168 (131-313)	19 (5-197)
LPK	10,8 (4,4-24,7)	14,9 (11,3-15,3)	9,7 (7,1-14,7)
SR (kun sen postop)			34 (16-97)
Antall med feber >38°C	3	0	1
Lokale symptomer			
Tumor	23 (64%)	3 (75%)	5 (63%)

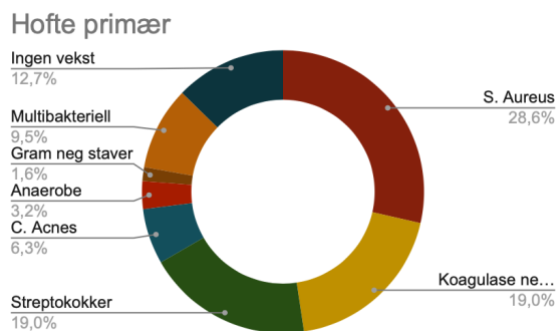
	Rubor	27 (75%)	1 (25%)	2 (25%)
	Calor	13 (36%)	2 (50%)	4 (50%)
	Dolor	24 (67%)	3 (75%)	4 (50%)
	Functio laesa	13 (36%)	2 (50%)	5 (63%)
	Sårsiv	32 (89%)	1 (20%)	3 (38%)
Fra symptomdebut til operasjon		4 (0-10)		
Pri.op til re-op (dager)		18 (10-37)	228,5 (80-389)	210 (50-402)
Fistel				2
<b>Behandling</b>	<b>Tidlig</b>	<b>Hematogen</b>	<b>Kronisk</b>	
DAIR	26 (72%)	3 (75%)	0	
DAIR x 2	9 (25%)	0	0	
To-trinns	1 (10%)	1 (25%)	6 (75%)	
Tre-trinns	0	0	2 (25%)	
Antall med ingen suksess/residiv	3	1	0	
Suksessrate (2 år infeksjonsfri)	92%	75%	100%	

Tabell 4: Oversikt over funn og behandling for pasientene med infeksjon i kneprotese, inndelt etter type infeksjon. Tall angis i median med høyeste og laveste verdi i parentes, eller faktisk antall med prosent i parentes. Feber er notert som antall pasienter med kroppstemperatur >38°C på innleggelsestidspunktet.

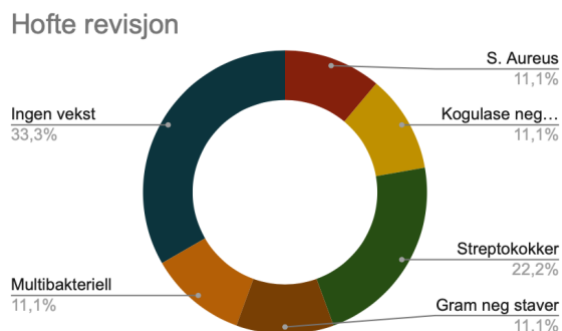
### 3.2 Mikrobiologi, antibiotikabehandling og resistens

Det var ulik forekomst av type mikrober avhengig av om det var infeksjon i hofte eller kne. Av de som hadde infeksjon etter primæroperasjon i hofte var 48% stafylokokker, der 29% var *S. aureus*, mens det for de med infeksjon etter primæroperasjon i kne var 77%, der 60% av disse var *S. aureus* (figur 2 og 4). I 19% av infeksjonene etter primærprotese i hofte ble det gjort funn av streptokokker, mens dette ikke ble funnet streptokokker blant infeksjonene etter primærprotese i kne. Både for hofte og kne var det en høyere andel der ikke var vekst av mikrober i dyp vevsprøve når det var infeksjon etter revisjonskirurgi sammenlignet med primærkirurgi. Det var også lavere forekomst av stafylokokkinfeksjoner ved infeksjoner etter revisjonskirurgi sammenlignet med infeksjon etter primærprotese i samme ledd.

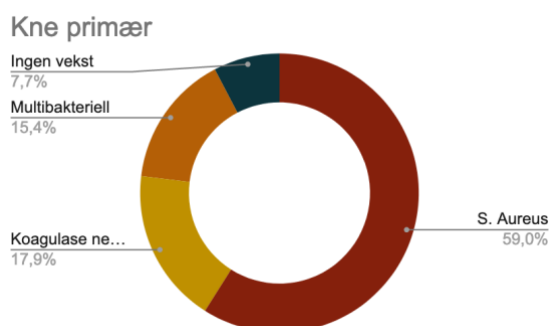




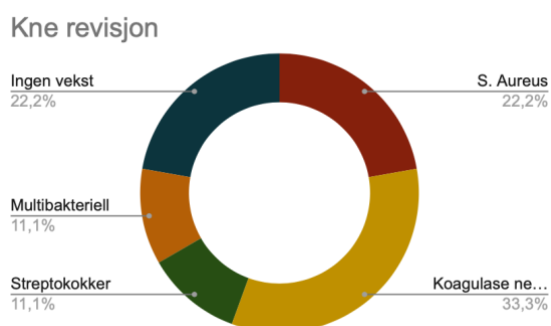
Figur 2: Oversikt over mikrobefunn hos pasientene med PJI etter primær hofteprotese



Figur 3: Oversikt over mikrobefunn hos pasientene med PJI etter revisjonsprotese i hofte



Figur 4: Oversikt over mikrobefunn hos pasientene med PJI etter primærprotese i kne

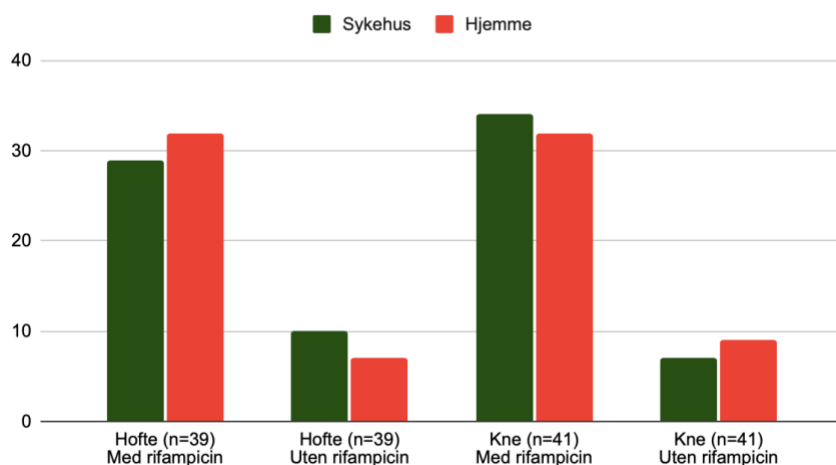


Figur 5: Oversikt over mikrobefunn hos pasientene med PJI etter revisjonsprotese i kne

Ved multibakterielle infeksjoner var det oftere funn av atypiske bakterier. I ti av de multimikrobielle infeksjonene var det gule stafylokokker i kombinasjon med andre stafylokokker, og/eller en kombinasjon med atypiske bakterier som streptokokk, gram negativ stav og anaerobe. Det var to infeksjoner med kombinasjon av to hvite stafylokokker, en med hvit stafylokokk sammen med cutibakterie, og en infeksjon med to hvite stafylokokker med en corynebakterie.

Figur 6 viser hvor mange av pasientene med stafylokokkinfeksjon som ble behandlet med rifampicin under sykehusoppholdet og ved utskrivelse. Figuren viser primærproteser og revisjonsproteser i samme grupper, inndelt etter hvilket ledd som har blitt behandlet for PJI. De aller fleste pasientene ble behandlet med rifampicin både under sykehusinnleggelsen og i hjemmet. Rifampicin ble alltid gitt i kombinasjonsterapi med et annet antibiotikum.

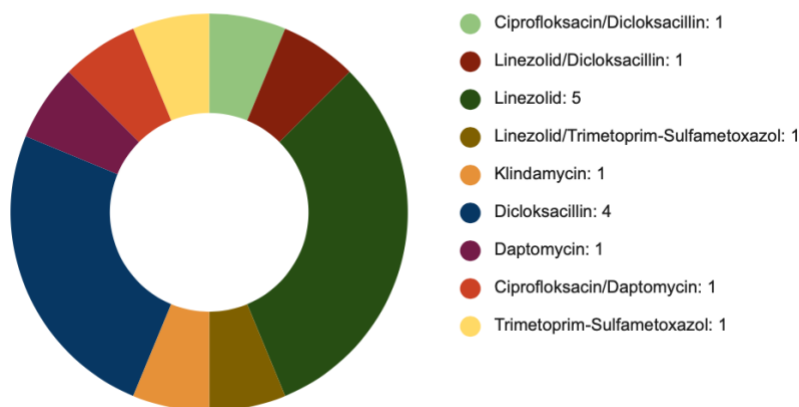
## Stafylokokkinfeksjoner behandlet med rifampicin



Figur 6: Oversikt over hofte- og knepasienter som fikk rifampicinbehandling inhospitalt og etter utskrivelse ved stafylokokkinfeksjon. Oversikten inkluderer både primære- og revisjonsproteser.

De som ikke fikk rifampicinbehandling etter utskrivelse, fikk i hovedsak linezolid eller dicloksacillin i monobehandling (figur 7). Pasientene som har fått kombinasjonsbehandling har fått mange ulike kombinasjonsbehandlinger. Pasienten som fikk daptomycin fikk Linezolid ved utskrivelse, men grunnet bivirkninger måtte behandlingen endres til daptomycin.

## Antibiotikabehandling uten rifampicin ved stafylokokkinfeksjoner

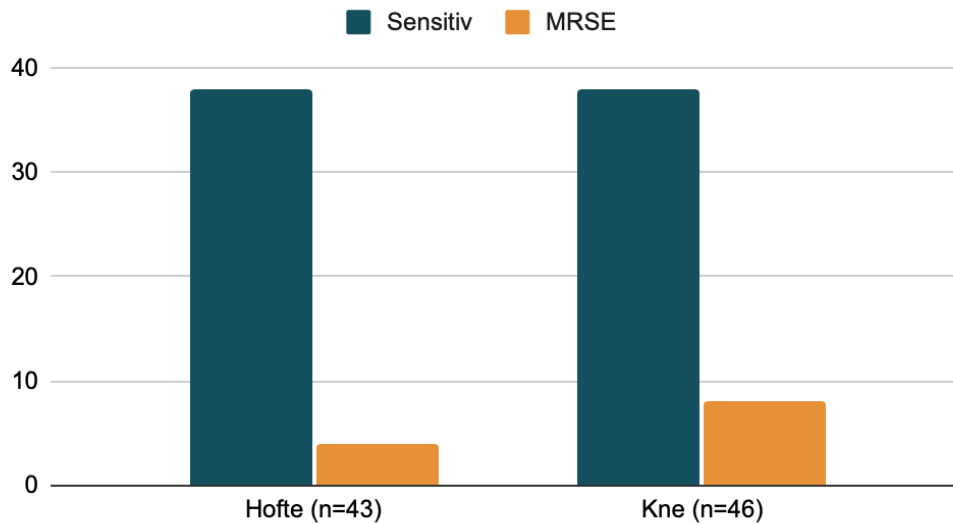


Figur 7: Oversikt over behandling etter utskrivelse ved stafylokokkinfeksjon. Hofte- og kneinfeksjoner er sammenstilt i figuren.

Stafylokokkinfeksjonene ble vurdert med tanke på antibiotikaresistens. Ettersom noen pasienter hadde flere ulike stafylokokkmikrober, var totalt antall i figur 6 noe høyere sammenlignet med oversikten over rifampicinbehandling i figur 8. Det ble registrert meticillinresistens (MRSE), samt resistens mot rifampicin og vancomycin. Resultatene vises i figur 8. Det var ingen av stafylokokkene i dette prosjektet som var resistent mot rimactan eller vancomycin, mens 4 i hofte og 8 i kne var

meticillinresistente, alle de som var meticillinresistente var hvite stafylokokker. Det var kun 16 stafylokokkmikrober som ble resistentestet for vancomycin og rimactan, 10 stafylokokker fra hofte og 6 fra knær. Ingen av mikrobenes som ble testet var resistente for vancomycin eller rimactan. 33 stafylokokker fra hofte, og 40 fra kne ble ikke resistentestet for vancomycin og rifampicin.

### Antibiotikaresistens for stafylokokkinfeksjonene



Figur 8: Antall hvite stafylokokker som var sensitive og resistente for meticillin. Ingen var registrert som resistente for rifampicin og vancomycin.

## 4 Diskusjon

I perioden 2010 til 2019 ble det registrert 122 tilfeller av PJI med debut innen et år etter elektiv proteseinfeksjon. Vi fant en insidens på 1,6% for primære hofte og kneproteser, 1,8% for revisjonsproteser i hofte og 3,0% for revisjonsproteser i kne. Av det totale antallet infeksjoner sett på i dette materialet var 75% av infeksjonene var tidlig postoperative infeksjoner som ble behandlet med bløtdelsrevisjoner og antibiotikabehandling. Den vanligste mikrobegruppen var stafylokokker, med en høyere andel *Staphylococcus aureus* etter primærproteser, sammenlignet med koagulasenegative stafylokokker. I revisjonsgruppen var forekomst av gule og koagulasenegative stafylokokker mer jevnt fordelt, i tillegg til at det var mer vanlig med andre mikrober hos pasienter som får PJI etter revisjonsoperasjon. Det var en høy andel av pasientene som ble infeksjonsfri etter behandling, og uten tilbakefall innen 2 år; samlet for hele populasjonen var dette 86%.

Vi fant en insidens på 1,6% for primære hofte og kneproteser. For revisjonsproteser var insidensen noe høyere. Nordiske registre rapporterer en risiko for revisjon på grunn av infeksjon rundt 1% (13), samtidig er det vist at nasjonale registre kan underrapportere risiko for revisjon opp til 40% (14). Våre funn er godt forenlig med andre rapporter om insidens for PJI, inkludert at forekomsten er høyere etter revisjonskirurgi (3). Det var flest tidlig postoperative infeksjoner, i dette materialet, hvor oppfølgingstiden var det første året etter proteseoperasjon. Tidlig postoperativ infeksjon utgjorde 77% av infeksjonene etter primære hofte- og kneinngrep og 67% etter revisjoner i hofter og knær. De resterende infeksjonene fordelte seg jevnt på akutt hematogen infeksjon og kronisk infeksjon og det var omtrent like mange akutt hematogene infeksjoner og kroniske infeksjoner i den perioden som var undersøkt i dette prosjektet. Dale et al. beskriver tilsvarende fordeling av infeksjonstype i hofteproteser på landsbasis i Norge (15). Han beskriver også økende insidens på landsbasis over tid, noe som kan skyldes at det er økt fokus i fagmiljøene på å stille diagnosene, men han også peker på andre faktorer, som at flere av pasientene har mer komorbiditet når de blir operert.

I dette materialet var det 65% kvinner med PJI etter hofteprotese, og 67% kvinner etter kneinngrep. I følge det nasjonale leddregisteret er det 66,5% kvinner som får hofteprotese og 62% som får kneprotese (1). Det ser altså ut til at det i vårt materiale er noen flere kvinner enn menn som får PJI. Det er tidligere beskrevet at mannlig kjønn er risikofaktor for infeksjon (14). Dette prosjektet har ikke gjort statistisk analyse av risikofaktorer, men den deskriptive vurderingen av materialet finner ikke samme trend med tanke på kjønn som risikofaktor.

Andelen av pasienter i dette prosjektet som blir behandlet med diabetes ligger noe over landsgjennomsnittet for hvor mange som blir medikamentelt behandlet for diabetes. I 2005 ble 9% av landets 70 åringer behandlet for diabetes (16), mens det i vårt materiale var 15% registrert med

diabetes. I perioden 2010-2019 gikk andelen mellom 65-74 år som røykte daglig ned fra 19% til 12% på landsbasis (17). I vårt materiale var det 10-12% av pasientene som røykte i de ulike gruppene, og dette er dermed omtrent like mange som de som røyker ellers i samfunnet. Røyking og diabetes er kjente risikofaktorer for sårkomplikasjoner og postoperativ infeksjon. I dette prosjektet har vi ikke vurdert betydningen av disse faktorene statistisk, eller sammenlignet med forekomst av diabetes og andel røykere i populasjonen som ble operert med elektiv protese i denne perioden.

For tidlig postoperative hofte- og kneinfeksjoner var forlenget sårsvulst og rubor de mest dominerende symptomene ved innleggelse, noe som stemmer godt med annen litteratur. I tillegg var det en høy andel av pasientene som rapporterte smerter, hhv 48% og 67% for hofte og kne. Symptombildet for de med kronisk infeksjon var mer uklart, men det var smerter i hofte, og redusert funksjon i kne som var de vanligste symptomene. Fisteldannelse ble funnet hos kun 3/10 med kronisk hofteinfeksjon, og 2/8 med kronisk kneinfeksjon. Symptombildet med forlenget sårsvulst for tidlig postoperativ infeksjon, og smerte og redusert funksjon for kroniske infeksjoner stemmer godt overens med en studie fra England og Wales (18). De lokale kliniske symptomene ved akutt hematogen infeksjon var varierende, men for hofte var rødhet og smerte dominerende, mens det for kne var hevelse og smerte. Ved akutt hematogen infeksjon var CRP og hvite blodlegemer høyere enn for de to andre typer infeksjonene.

Det er stort språk publiserte tall om behandlingssuksess etter bløtdelsrevisjon, der suksessraten varierer mellom 31%-82% (8). I en studie på tidlig postoperativ infeksjon og akutt hematogen infeksjon i sementerte hofteproteser behandlet med bløtdelsrevisjon ble det rapportert suksessrate på 77% med 5 års oppfølging (19). Pasientene som ble behandlet for tidlig postoperativ og akutt hematogen infeksjon i hofte ved St. Olavs hadde høyere suksessrate enn dette, med 84% for de med tidlig postoperativ infeksjon, og 74% suksess for de med akutt hematogen infeksjon. Disse pasientene ble i hovedsak behandlet med bløtdelsrevisjon. To-trinns utskiftning er rapportert med høyere suksess enn bløtdelsrevisjon, med suksessrate som varierer mellom 87%-100% (8). Av de med kronisk infeksjon i hofte som ble studert i dette prosjektet var det 9 som ble behandlet med to-trinns revisjon, og bare en av disse ble definert som ikke suksess. For de med kronisk infeksjon i kneproteser var behandlingssuksessen 100%. Suksessraten som ble funnet i dette prosjektet ligger noe høyere enn det som Leta et al. sin studie som beskriver suksessrate etter behandling mot PJI i kne i perioden 1996-2014 i Norge til 81% med bløtdelsrevisjon, og 88% med to-trinns utskiftning av protesen (4). Pasienter med tidlig postoperativ infeksjon i kne ble i hovedsak behandlet med bløtdelsrevisjon, og suksessraten var 92% i dette materialet.

Hos pasientene med infeksjonen etter primær kneprotese var stafylokokker den vanligste mikroorganismen, og denne var tilstede hos 77% av pasientene. Disse funnene stemmer godt med det Holleyman et al. fant i 2016. I deres studie av pasienter med PJI etter innsetting av primær kneprotese

i perioden 2003-2014 i England og Wales, ble det funnet stafylokokker hos 72% (n=2810) (20). Av pasientene undersøkt i dette prosjektet med PJI etter primær hofteprotese var stafylokokker den vanligste mikroorganismen. Hos 19 % av de med PJI etter primær hofteprotese ble det påvist streptokokker. Det var lik andel streptokokker og stafylokokker med 22% for hver av mikrobenes, av de med PJI etter operasjon med revisjonsprotese. Hos pasientene med primær kneprotese var det ingen som hadde infeksjon med streptokokker, mens 11% av de med revisjonsprotese i kne hadde streptokokkinfeksjon. Tande et al. har utført en metaanalyse der de beskriver mikrobiologien fra 2435 PJI i ulike ledd, der beskrives det at 43% av de med PJI i hofte skyldes stafylokokker (8). Det er i følge ICM Philly stor konsensus i fagmiljøet om at streptokokkinfeksjoner er hyppigere i kne enn i hofte, men at det mangler data på dette (21). Dette samsvarer dårlig med tallene funnet i dette prosjektet, der *S. aureus* var klart vanligste mikrobe i kne, og det ikke var funn av streptokokkinfeksjoner etter primær kneprotese, mens det står for omtrent 20% av hofteinfeksjonene.

Det er omdiskutert i fagmiljøet om tillegg av rifampicin har effekt mot stafylokokkinfeksjoner i proteser. ICM Philly har utarbeidet en konsensus der det anbefales å vurdere tillegg av rimactan ved stafylokokkinfeksjoner, siden det in vitro er vist til å ha god effekt mot biofilm (22). En RCT-studie viser at det ikke er en statistisk signifikant forskjell i behandlingssuksess ved behandling med tillegg av rimactan, sammenlignet med monoterapi med annet antibiotikum (23). Ved St. Olavs har de fleste pasientene i den undersøkte perioden fått behandling med rimactan. Av de med stafylokokkinfeksjon i hofte og kne ble henholdsvis 29 av 39 og 34 av 41 behandlet med rimactan på sykehus. Tilsvarende ble 32 av 39 hoftepasienter og 32 av 41 knepasienter behandlet med rimactan etter utskrivelse til hjemmet (figur 6). Alle ble behandlet med rimactan i kombinasjon med et annet antibiotikum.

Det ble registrert om stafylokokkene var resistent mot de mest vanlige antibiotikum som blir brukt i behandlingen, altså meticillin, vancomycin og rifampicin. Alle stafylokokkene har blitt resistentstestet mot meticillin, men for rifampicin og vancomycin var det kun 16 mikrober som ble testet for hver av disse. Det var derfor ikke mulig å si noe om resistensmønster for disse antibiotikumene. Flesteparten av pasientene har likevel fått vancomycin som empirisk antibiotikum postoperativt, og rifampicin på sykehus og etter utskrivelse (figur 6).

I dette prosjektet ble det gjennomgått 122 proteseinfeksjoner, noe som var et ganske stort datamateriale hvor det var mye data på hver enkelt pasient. Dagens pasientjournal er ikke strukturert, og inkomstnotat er skrevet i fritekst. Dokumentasjon av kliniske symptomer var tildels mangelfull og dette var notert ulikt av de forskjellige behandlende legene. Dette har gjort det vanskelig å kategorisere og sammenligne kliniske funn hos pasientene. I tillegg var det to som har gått gjennom materialet, og dette gjør at metoden blir sårbar for at data ikke føres likt, og fortolkes ulikt. Gjennom prosjektet har spørsmål, uklarheter og vanskelige kasus blitt tatt opp til diskusjon for å sikre samkjørt

kategorisering av data. Det store antallet pasienter med primære hofte og kneproteser som var inkludert i registeret med høy dekningsgrad gir ganske sikre tall for insidens for PJI etter primære proteser. Vurderingene som ble gjort rundt infeksjon etter revisjonsproteser var imidlertid med større usikkerhet, da antallet infeksjoner var kun 9 for hofte og for kne.

I dette prosjektet har det blitt registrert som behandlingssuksess dersom pasienten har avsluttet antibiotikabehandling fordi infeksjonen ble ansett som sanert, og ikke har blitt innlagt med infeksjon med samme mikrobe i løpet av de neste to årene. Vanlig oppfølging av pasienter med proteseinfeksjon er kontroll etter 2 år, og dette er en normal oppfølgingstid i internasjonal litteratur for å angi om en infeksjon antas å være sanert eller ikke. Det var 5 pasienter med PJI i hofte og 2 pasienter med PJI i kne der det ikke var mulig å registrere 2 års oppfølging, enten fordi pasientene døde innen 2 år etter infeksjonen, eller fordi de hadde infeksjonen for mindre enn 2 år siden når dataene ble innhentet.

## 5 Konklusjon

Forekomst av PJI etter elektiv protese kirurgi ved St Olavs hospital er på nivå med insidens publisert andre steder og ligger på 1,6% for primærproteser i hofte og kne og noe høyere for revisjonsproteser. Det første året etter indeksoperasjon dominerer tidlig postoperative infeksjoner som årsak til infeksjon og stafylokokker er hovedagens. Stafylokokkinfeksjoner er mindre dominerende i infeksjoner etter revisjonsproteser, og her er også andelen infeksjoner uten påvist vekst av mikrobe høyere. Andelen pasienter med sanert infeksjon 2 år etter behandling høy og 86% for hele materialet samlet sett.



## 6 Referanser

1. Furnes O, Hallan G, Kroken G, Fenstad AM. Årsrapport 2019. Nasjonalt kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd. 2019;15, 33, 44.
2. Bjorgen S, Jessen V, Husby OS, Roset O, Foss OA. Internal quality register for joint prostheses. Tidsskr Nor Laegeforen. 2012;132(6):626-7.
3. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. EFORT Open Rev. 2019;4(7):482-94.
4. Leta TH, Lygre SHL, Schrama JC, Hallan G, Gjertsen JE, Dale H, et al. Outcome of Revision Surgery for Infection After Total Knee Arthroplasty: Results of 3 Surgical Strategies. JBJS Rev. 2019;7(6):e4.
5. Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During Total Hip Periprosthetic Joint Infection. J Arthroplasty. 2019;34(7s):S337-s42.
6. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. J Arthroplasty. 2012;27(8 Suppl):61-5.e1.
7. Tsukayama D, Estrada R, Gustillo R. Infection after total hip athroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. J Bone Joint Surg Am. 1996;78(4):512-23.
8. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):302-45.
9. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, et al. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. J Arthroplasty. 2019;34(2s):S325-s7.
10. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. Hip Pelvis. 2018;30(3):138-46.
11. J. P, T. G, F. CA. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. The Bone & Joint Journal. 2013;95-B(11):1450-2.
12. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. N Engl J Med. 2019;380(5):425-36.
13. Van Steenberg LN, Mäkelä KT, Kärrholm J, Rolfson O, Overgaard S, Furnes O, et al. Total hip arthroplasties in the Dutch Arthroplasty Register (LROI) and the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA): comparison of patient and procedure characteristics in 475,685 cases. Acta Orthop. 2021;92(1):15-22.
14. Gundtoft PH, Overgaard S, Schönheyder HC, Møller JK, Kjærsgaard-Andersen P, Pedersen AB. The "true" incidence of surgically treated deep prosthetic joint infection after 32,896 primary total hip arthroplasties: a prospective cohort study. Acta Orthop. 2015;86(3):326-34.

15. Dale H, Høvding P, Tveit SM, Graff JB, Lutro O, Schrama JC, et al. Increasing but levelling out risk of revision due to infection after total hip arthroplasty: a study on 108,854 primary THAs in the Norwegian Arthroplasty Register from 2005 to 2019. *Acta Orthop.* 2020;1-7.
16. Strøm H, Engeland A, Eriksen E, Sakshaug S, Rønning M. Hvor mange og hvem behandles medikamentelt for diabetes mellitus? *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2006;126:768-70.
17. 05307: Dagligrøykere og av-og-til-røykere (prosent), etter kjønn, alder, statistikkvariabel og år [Internett]. Statistisk Sentralbyrå.
18. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TS, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(7):943-8.
19. Sukeik M, Patel S, Haddad FS. Aggressive Early Débridement for Treatment of Acutely Infected Cemented Total Hip Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research®.* 2012;470(11):3164-70.
20. Holleyman RJ, Baker P, Charlett A, Gould K, Deehan DJ. Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3080-7.
21. Carijo JH, Courtney PM, Goswami K, Groff H, Kendoff D, Matos J, et al. Hip and Knee Section, Pathogen Factors: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019;34(2s):S381-s6.
22. Anemüller R, Belden K, Brause B, Citak M, Del Pozo JL, Frommelt L, et al. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019;34(2s):S463-s75.
23. Karlsen Ø E, Borgen P, Bagnes B, Figved W, Grøgaard B, Rydinge J, et al. Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):365.

