

Strategimøte nr 25, 2011:

# Diagnostikk ved fremmedlegeme-relaterte infeksjoner

Hovedredaktør:

Per Sandven

Redaktører:

Kåre Bergh

Truls Leegaard

Martin Steinbakk



**EKSTERNE KVALITETSVURDERINGER I BAKTERIOLOGI, MYKOLOGI OG  
PARASITTOLOGI**

Strategimøte nr 25, 2011

# **Diagnostikk ved fremmedlegeme-relaterte infeksjoner**

4. november 2011, kl. 10.00 – 16.00  
Gjestehuset Lovisenberg

## **Programgruppe**

Kåre Bergh, Truls Leegaard og  
Martin Steinbakk (leder)

ISSN: 0804-8444

ISBN: 978-82-8082-519-3 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-520-9 elektronisk utgave



## **Forord**

Det 25. Strategimøte i regi av Referansegruppen for eksterne kvalitetsvurderinger i bakteriologi, mykologi og parasittologi omhandlet ” Diagnostikk ved fremmedlegeme-relaterte infeksjoner” og ble avholdt 04.11.2011 i Oslo. På møtet deltok 39 representanter fra landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier.

Ansvarlig programkomité, som også har ferdigstilt denne avsluttende rapporten, var Kåre Bergh, Truls Leegaard og Martin Steinbakk (leder).

Komitéen har hatt et spesielt ansvar for den innledende og oppsummerende delen, mens ansvaret for de enkelte innleggene i rapportens del 2 er overlatt til de enkelte innledeerne.

Vi håper rapporten vil vise seg å bli nyttig for de enkelte laboratoriene.

*Oslo, 10.09.2012*

*For Referansegruppen*

*Per Sandven*

*Martin Steinbakk*



# INNHALDSFORTEGNELSE

<b>PROGRAM</b> .....	<b>6</b>
<b>DELTAKERE OG OBSERVATØRER</b> .....	<b>7</b>
<b>1 KORT SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER</b> .....	<b>9</b>
1.1 INTRODUKSJON: VERTSFAKTORER, MIKROBEFAKTORER OG BIOFILMERS BETYDNING FOR FREMMEDEGEME-RELATERTE INFEKSJONER.....	9
1.2 HOFTE OG KNELEDDSPROTESER.....	9
1.3 MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIKK VED HOFTE- OG KNELEDDSPROTESER .....	10
1.4 KUNSTIGE HJERTEKLAPPER OG KARPROTESER .....	11
1.5 INTRAVASALE FREMMEDEGEMER (FOKUS PÅ CVK).....	12
1.6 PERITONEAL DIALYSE.....	13
<b>2 SAMMENDRAG AV INNLEGGENE</b> .....	<b>15</b>
2.1 INTRODUKSJON: VERTSFAKTORER, MIKROBEFAKTORER OG BIOFILMERS BETYDNING FOR FREMMEDEGEME-RELATERTE INFEKSJON.....	15
2.2 HOFTE OG KNELEDDSPROTESER.....	19
2.3 MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIKK VED HOFTE- OG KNELEDDSPROTESER – EN INNLEDNING.....	22
2.4 KUNSTIGE HJERTEKLAPPER OG KARPROTESER .....	27
2.5 INTRAVASALE FREMMEDEGEMER (FOKUS PÅ CVK).....	32
2.6 PERITONEAL DIALYSE.....	37

## Program

Dato/Tid	Tema	Innleder
10.00-10.10	Velkommen og innledning	Martin Steinbakk, FHI
10.10-10.40	Introduksjon: Vertsfaktorer, mikrobefaktorer og biofilmers betydning for fremmed-legemeinfeksjoner	Martin Steinbakk, FHI
<b>Møteleder: Truls Leegaard</b>		
10.40-11.10	Hofte og kneleddsproteser – en innledning	Inge Skråmm (ortopedisk avd. Ahus)
11.10-11.50	Etiologi og mikrobiologisk diagnostikk ved infeksjon i ledd-proteser	Kåre Bergh, St. Olav
11.50-12.10	<i>Kaffe/Te</i>	
12.10-12.30	Diskusjon leddproteser	
12.30-13.00	Kunstige hjerteklaffer og karproteser	Jørgen Bjørnholt (OUS/RH)
13.00-13.45	<i>Lunsj</i>	
13.45-14.05	Diskusjon kunstige hjerteklaffer og karproteser	
<b>Møteleder: Kåre Bergh</b>		
14.05-14.40	Intravasale fremmedlegemer (fokus på CVK)	Dag Harald Skutlaberg (Haukeland)
14.40-15.00	<i>Kaffe/te</i>	
15.00-15.15	Peritoneal-dialyse	Bjørn Odd Johnsen (Ahus)
15.15-15.45	Diskusjon og oppsummering	
15.45-15.50	Avslutning	



## Deltakere og observatører

Jan Egil Afset  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
St Olavs Hospital HF,  
7030 TRONDHEIM

Kåre Bergh  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
St Olavs Hospital HF,  
7030 TRONDHEIM

Jørgen V. Bjørnholt  
Mikrobiologisk institutt,  
Rikshospitalet HF,  
0027 OSLO

Vibeke Dahlberg  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
Sykehuset Vestre Viken HF  
Sykehuset Asker og Bærum  
Postboks 83,  
1309 RUD

Carola Grub  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
Sykehuset Innlandet HF,  
2629 LILLEHAMMER

Nils Grude  
Mikrobiologisk laboratorium,  
Sykehuset i Vestfold HF,  
Postb. 2168,  
3103 TØNSBERG

Gorm Hansen  
Bakteriologisk laboratorium,  
Oslo Universitetssykehus HF  
Aker sykehus, Trondheimsvn. 235,  
0514 OSLO

Nils Olav Hermansen  
Mikrobiologisk avdeling,  
Oslo universitetssykehus,  
Ullevål, 0407 OSLO

Reidar Hjetland  
Mikrobiologisk avdeling,  
Helse Førde HF,  
Sentralsykehuset,  
6800 FØRDE

Marte Holmberg  
Mikrobiologisk laboratorium,  
Sykehuset i Vestfold HF,  
Postb. 2168,  
3103 TØNSBERG

Alexandra Jakovlev  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
St Olavs Hospital HF,  
7006 TRONDHEIM

Bjørn Odd Johnsen  
Mikrobiologisk avdeling,  
Akershus Universitetssykehus HF,  
1474 LØRENSKOG

Anita Kanestrøm  
Mikrobiologisk avdeling,  
Sykehuset Østfold HF,  
Postboks 20,  
1603 FREDRIKSTAD

Elisebet Haarr  
Avd. for med. Mikrobiologi,  
Stavanger Universitetssykehus,  
4068 STAVANGER

Nicola Kols  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
St Olavs Hospital HF,  
7030 TRONDHEIM

Truls Leegard  
Mikrobiologisk avdeling,  
Akershus Universitetssykehus HF,  
1474 Lørenskog

Gro Lermark  
Divisjon for smittevern,  
Nasjonalt folkehelseinstitutt,  
0403 OSLO

Silje Alm Lerstad  
Mikrobiologisk laboratorium,  
Helse Nordmøre og Romsdal HF,  
6407 MOLDE

Tore Lier  
Avd. for mikrobiologi og smittevern,  
Universitetssykehuset Nord-Norge,  
Postboks 56,  
9038 TROMSØ

Turid Mannsåker  
Divisjon for smittevern,  
Nasjonalt folkehelseinstitutt,  
0403 OSLO

Dagfinn Lunde Markussen  
Mikrobiologisk avdeling,  
Helse Førde HF,  
Sentralsykehuset,  
6800 FØRDE

Anne Torunn Mengshoel  
Mikrobiologisk avdeling,  
Ullevål universitetssykehus HF,  
0407 OSLO

Fredrik Muller  
Mikrobiologisk avdeling,  
Oslo universitetssykehus HF,  
Rikshospitalet, 0027 OSLO  
Ståle Tofteland

Paul Naaber  
Avd. for medisinsk mikrobiologi,  
Stavanger Universitetssykehus,  
4068 STAVANGER

Annette Onken  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
Sykehuset Vestre Viken HF,  
Bærum sykehus, Postboks 83,  
1309 RUD

Frank O. Pettersen  
Mikrobiologisk avdeling,  
Oslo universitetssykehus HF,  
Rikshospitalet, 0027 OSLO

Trond E. Ranheim  
Mikrobiologisk avdeling,  
Akershus Universitetssykehus HF,  
1474 Lørenskog

Monica Romstad  
Avd. for medisinsk mikrobiologi,  
Stavanger Univ.sykehus  
Helse Stavanger HF,  
Postboks 8100,  
4068 STAVANGER

Per Sandven  
Divisjon for smittevern,  
Nasjonalt folkehelseinstitutt,  
0403 Oslo

Inge Skråmm  
Ortopedisk avdeling,  
Akershus Universitetssykehus HF,  
1474 Lørenskog

Dag Harald Skutlaberg  
Avd. for mikrobiologi og immunologi,  
Helse Bergen HF,  
Haukeland Sykehus,  
5021 Bergen

Martin Steinbakk  
Divisjon for smittevern,  
Nasjonalt folkehelseinstitutt,  
0403 Oslo

Alexa Stutzer  
Mikrobiologisk laboratorium,  
Helse Nordmøre og Romsdal HF,  
6407 MOLDE

Liv Jorunn Sønsteby  
Mikrobiologisk laboratorium,  
Haugesund sykehus,  
Postboks 2170,  
5504 HAUGESUND

Carina Thilesen  
Avdeling for medisinsk mikrobiologi,  
Sykehuset Vestre Viken HF,  
Sykehuset Buskerud,  
3004 DRAMMEN

Trygve Tjade  
Først Medisinsk Laboratorium  
Søren Bullsvei 25,  
1051 OSLO

Avd. for medisinsk mikrobiologi,  
Sørlandet sykehus HF,  
4604 KRISTIANSAND S

Didrik Vestrheim  
Divisjon for smittevern,  
Nasjonalt folkehelseinstitutt,  
0403 OSLO

Astrid Wester  
Divisjon for smittevern,  
Nasjonalt folkehelseinstitutt,  
0403 OSLO

Sandra Åsheim  
Bakteriologisk enhet,  
Avd. for laboratoriemedisin,  
Nordlandssykehuset HF,  
8092 BODØ

# 1 KORT SAMMENDRAG OG ANBEFALINGER

## 1.1 Introduksjon: Vertsfaktorer, mikrobefaktorer og biofilmers betydning for fremmedlegeme-relaterte infeksjoner

Generelt vil fremmedlegemer bidra til redusert infeksjonsforsvar og da særlig slik at minste infeksjøs dose reduseres og at også lavvirulente mikrober lettere kan gi infeksjon. En forutsetning for infeksjon er kontaminasjon og binding til overflate av fremmedlegemer og det er særlig Gram-positive mikrober som er best utrustet til å bindes. Ved etablert kolonisering og infeksjon dannes det oftest biofilm og dette bidrar til at slike infeksjoner er vanskeligere å behandle enn andre infeksjoner. I tillegg bidrar biofilmen til at mikrobene endrer egenskaper (f. eks. «small colony variants») hvor de enkelte mikrokolonier kan ha ulike egenskaper (ulike vekstkarakteristika og nedsatt følsomhet for antimikrobielle midler).

## 1.2 Hofte og kneleddsproteser

I Norge ble det i 2010 satt inn vel 7200 primære hofteproteser og rundt 4500 primære kneleddsproteser. I tillegg kommer ca. 2700 hemiproteser til pasienter med lårhalsbrudd. Leddprotesefeksjoner inndeles etter tid fra operasjonstidspunkt til symptomdebut

- Tidlige (< 3 mnd etter operasjon)
- Forsinkede (3-24 mnd etter operasjon)
- Sene (> 24 mnd etter operasjon)

Nylig har norske ortopeder foreslått å bruke en mer strikt definisjon av tidlig, forsinket og sen infeksjon (Inge Skråmm personlig meddelelse):

- Tidlige (<4 uker etter operasjon)
- Forsinkede (4-12 uker etter operasjon)
- Sene (>12 uker operasjon)

Forekomst av leddprotesefeksjon avhenger av type inngrep: hofteproteser 0.5-1%, kneproteser 2%, osteosynteser 5%, mens hemiproteser (hofte) har en høyere infeksjonsrate (7-10%)<sup>1</sup>. Klinisk diagnostikk baserer seg på symptomer (smerter, løsning?) og lokale funn i operasjonsområdet. Bildediagnostiske undersøkelser har begrenset verdi, særlig ved akutte infeksjoner.

God og standardisert prøvetakning og mikrobiologisk diagnostikk er svært viktig for klinisk diagnostikk og behandling. Multiple prøver er nødvendig for å sikre etiologi ved leddprotesefeksjoner.

---

<sup>1</sup> Norske tall fra NOIS: 2006 (ved oppstart) var det eneste året det var > 10% infeksjonsrate, fra 2007 og frem til i dag rundt 7%.

## 1.3 Mikrobiologisk diagnostikk ved hofte- og kneleddsproteser

Selv om fokus på møtet var hofte- og kneleddsproteser er mye direkte overførbart til diagnostikk ved infeksjoner i proteser i andre ledd.

Etiologien ved proteseinfeksjoner er variert, men domineres av koagulase-negative stafylokokker, *Staphylococcus aureus*, streptokokker (alfa- og beta-hemolytiske) samt enterokokker. Fakultativt anaerobe Gram-negative bakterier er sjeldnere, men er rapportert fra 20-25% av infeksjonene, mens obligate anaerobe bakterier utgjør ca. 10%. Valg av medier og dyrkningsbetingelser må derfor både ta hensyn til at mange av mikrobenes krever rike medier for vekst og er forholdsvis langsomt voksende. Det understrekes at det er nødvendig å samarbeide nært med patologene for å fange opp spesielle problemstillinger som kan påvises ved histologi (f. eks. granulomatøs betennelse, påvisning av soppmyser).

Sentrale spørsmål om mikrobiologisk diagnostikk ved proteseinfeksjoner inkluderer:

**Prøvetakning** – antall prøver og lokalisasjon. Prøvene bør tas fra periprotetisk vev (interface-membranen) og synovialvæske. Studier har vist at lokalisasjon for prøvetakning er høyst relevant og **strategimøtet anbefalte følgende fem prøver:**

- 3 periprotetiske prøver (helst fra interface-membran)
- 1 leddvæske (på blodkulturmedium<sup>2</sup>) – før skylling
- 1 prøve fra synovialhinne
- (Blodkultur ved mistanke om bakteriemi)

I tillegg kan det være aktuelt å ta en prøve ("avskrap") fra protese, men dette er i praksis ikke helt enkelt og synes å gi lite ekstra i forhold til prøvene fra interface-membran, leddvæske og synovia. Skyllevæske er neppe relevant (sterk fortykning, fare for kontaminasjon og redusert sensitivitet).

Gram-farging og mikroskopi av periprotetiske prøver har vanligvis liten verdi ved elektiv revisjonsartroplasti. Preparater kan ev. gjemmes og vurderes sekundært om behov eller ved spesiell problemstilling.

### Valg av medier, inkubasjonstid og inkubasjonsbetingelser.

Som et minimum anbefales rik nonselektiv agar inkubert aerobt og anaerobt samt thioglycollatbuljong. Inkubasjonstid ved primærutsæd er 5 døgn. Ved sekundærutsæd fra buljong anbefales 3 dagers inkubasjon.

Dyrkningsmedium	Inkubasjonstid
Aerob agar (blod)	5 dager
Anaerob agar (rik blodagar)	5 dager
Anaerob buljong (thioglycollat)	5 dager
Sekundærutsæd fra buljong	3 dager

---

<sup>2</sup> Ut fra etiologi bør en foretrekke anaerob blodkulturflaske.

Ved mistanke om soppinfeksjon anbefales egen soppskål og 5 dagers inkubasjon. Noen laboratorier benytter rutinemessig også sjokoladeagar aerobt (fanger opp noen mer sjeldne ekstra kravstore mikrober) og tillegg av selektive anaerobe agar-skåler. Hurtigvoksende mykobakterier vokser på aerobe blodskåler, men ved granulomatøs betennelse er det aktuelt å bruke medier som fanger opp langsomtvoksende mykobakterier (inkl. *M. tuberculosis*).

### **Prøvebehandling i laboratoriet:**

Alle ("bløte") vevsprøver skal homogeniseres – morter eller annen teknikk (aseptiske betingelser!). Sonikering av selve protesen kan gi økt utbytte ved at biofilm på protesen frigjøres/løsnes. Studier hvor pasienten har fått antibiotikabehandling siste 14 dager preoperativt har vist økt sensitivitet ved bruk av sonikator, men selve prøvebehandling ved sonikering er problematisk og standardiserte prosedyrer mangler foreløpig (hvor stort volum skal protesen plasseres i, varighet av og ved hvilken styrke skal sonikeringen foregå, hvordan unngå kontaminering under sonikering etc.). I tillegg mangler standard for å kontrollere effekten til sonikator.

### **Avlesning/vurdering av oppvekst.**

***Funn av samme mikrobe i minst 2 av 5 prøver sannsynliggjør diagnosen proteseinfeksjon. Polymikrobiell infeksjon er ikke uvanlig.*** Ved oppvekst av stafylokokker er det ofte et uryddig bilde med flere ulike kolonimorfer som lett kan mistolkes som blandingsflora, men som i realiteten oftest genetisk er like (selv om resistensbestemmelse kan gi noen forskjeller). Det er derfor viktig med god identifikasjon og vurdere pulsfelt eller andre molekylære karakteriseringsmetoder (se innledning om SCV).

Bruk av molekylære metoder (f. eks. PCR) direkte på vevsprøvene synes foreløpig ikke indisert som rutine. Det er stor kontaminasjonsfare ved prosessering og høy risiko for falsk positiv PCR ved universell 16S rRNA-gen PCR, men kanskje kan spesifikke PCR-analyser (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. acnes* osv.) være nyttig.

Se også HPA's sider om Investigation of Prosthetic Joint Infection Samples.

<http://www.hpa.org.uk/ProductsServices/MicrobiologyPathology/UKStandardsForMicrobiologyInvestigations/TermsOfUseForSMIs/AccessToUKSMIs/SMIBacteriology/smiB44InvestigationofProstheticJointInfectionSam/>

## **1.4 Kunstige hjerteklaffer og karproteser**

I engelskspråklig litteratur omtales disse infeksjoner hver for seg under "prosthetic valves" og "non-valvular cardiovascular devices" og omfatter således svært mange ulike fremmedlegemer. Infeksjoner i kunstige hjerteklaffer og karproteser har ofte samme patogenese (fremmedlegeme, biofilm og mikrobe) og omtales derfor samlet. Infeksjonsrate angis til 0,6-0,94 infeksjoner/100 000 opererte/år og risiko er størst tidlig etter inngrepet. Risiko for infeksjon av karproteser avhenger av lokalisering av graft og angis til <1 % (kun buk) til 6% ved subinguinal lokalisasjon.

Mikrobiologisk etiologi ved infeksjon etter innsetting av **klaffeproteser** varierer i forhold til tid etter inngrep (**tidlig**  $\leq 2$  mnd, **intermediært** 2-12 mnd og **sen**  $\geq 12$  mnd), og selv om *S. aureus* er viktig tidlig etter inngrep, dominerer koagulase-negative stafylokokker ved forsinkede/sene infeksjoner.

Ved **karprotoser** opptrer tidlig infeksjon innen 3 mnd. Også her er *S. aureus* viktig tidlig, mens koagulase-negative stafylokokker dominerer senere. Dersom erosjon av tarm er årsak til infeksjon, vil Gram-negative staver og anaerobe bakterier dominere.

Blodkulturer er sentral i diagnostikk (vaskulære fremmedlegemer i kontakt med sirkulerende blod) og det henvises til prosedyre for blodkulturdiagnostikk ved endokarditt. Ved eksisjon av hjerteklaff eller karprotese anbefales at vev mottes/homogeniseres (skrapes av mekanisk klaffeprotese) før klaff eller protese legges i anrikningsbuljong (serumbuljong el.l.)

Utsæd til blodagar, sjokoladeagar og rik anaerob agar (f. eks. HM-0) og inkuberes ved 35 °C i 5 døgn. Ved mistanke om soppinfeksjon anbefales utsæd til soppmedier og ev. forlenget inkubasjon. Ved egnet materiale anbefales bruk av anrikningsbuljong og aerob inkubering i 2-5 døgn.

Direkte påvisning av mikrobielt DNA i eksidert materiale bør forsøkes (f. eks. direkte amplifisering av 16S rDNA)

## 1.5 Intravasale fremmedlegemer (fokus på CVK)

Infeksjon knyttet til intravasale katetre kan være lokalisert til innstikksted eller passasje gjennom vev før inngang i blodåre (tunell-infeksjon) eller manifestere seg i form av kateterrelatert blodbaneinfeksjon (KR-BBI)

Prøvetakning og undersøkning av infeksjon ved innstikksted blir som ved vanlig sårinfeksjon. Tunell-infeksjon er en mer alvorlig infeksjon og vil oftest medføre at kateteret må fjernes. *S. aureus* er vanligste agens ved begge infeksjonstyper. Prøvetakning og vurdering følger vanlige retningslinjer for infeksjon i dypt vev.

Ved KR-BBI er problemstillingen ofte knyttet til mer uklar klinisk tilstand med feber og bakteriemi. Undersøkelsen har til hensikt å avklare om kateteret er kolonisert med mikrober og derved mulig årsak til bakteriemien.

Indikasjon for mikrobiologisk analyse av katetersegment er klinisk mistanke om kateterrelatert blodbaneinfeksjon.

Diagnostisk tilnærming kan skje på to ulike måter – A) med kateteret på plass eller B) undersøkelse av kateterspiss når kateteret er tatt ut.

**A) Diagnostikk av KR-BBI med kateter på plass** (problemstilling ofte ved korttids kateterisering eller hvor det er svært lite ønskelig eller umulig å fjerne kateter)

Det anbefales å anlegge blodkultur fra kateter og perkutant fra perifer vene. Funn av samme mikrobe i blod tatt fra perifer vene og i blod tatt fra kateteret, styrker mistanken om at det foreligger KR-BBI. Det er ikke grunnlag for å hevde at parvis, tidsdifferensiert blodkultur er bedre enn parvis kvalitativ blodkultur (f. eks. bruk av Isolator eller annen metode for å kvantitere bakteriemengde)

Acridinorange leukocyte cytospin kan være et nyttig supplement for å få et raskt resultat. Selv med høy pretest sannsynlighet for KR-BBI har testen høy NPV, og negativ test gjør diagnosen mindre sannsynlig. Analysen har derimot relativt lav PPV, selv ved høy pretest-sannsynlighet, og et positivt funn må tolkes med forsiktighet..

## **B) Diagnostikk av KR-BBI etter at kateter er fjernet**

Semikvantitativ eller kvantitativ dyrkning av katetersegment (spiss) gjøres enten ad modum Maki<sup>3</sup> eller ved å klippe katetersegment i små biter (2-3 mm) i 5 ml anrikningsbuljong og riste godt før utsæd av 0,1 ml (3 dråper med plastpipette<sup>4</sup>) til blodagar er tilnærmet likeverdige metoder.

Mikrobiologisk verifisert KR-BBI krever at samme mikrobe skal påvises både i blod tatt perkutant og fra katetersegmentet/ blod tatt via kateter.

Ikke-kvantitativ (kvalitativ) dyrking av katetersegment er for lite spesifikt og blir ikke anbefalt.

Parvis kvantitativ blodkultur er den metoden som har høyest spesifisitet i forhold til KR-BBI, men det er ikke aktuelt å anbefale dette som standardmetode da få (om noen?) av de norske mikrobiologiske laboratoriene har nødvendig utstyr/kompetanse. Både kvalitativ blodkultur og parvis tidsdifferensiert blodkultur kan benyttes. Det er ikke holdepunkt for at det siste er bedre enn det første.

## **1.6 Peritoneal dialyse**

Peritoneal dialyse øker i omfang og infeksjoner knyttet til prosedyren har mange felles trekk med andre fremmedlegeme-relaterte infeksjoner. Også her kan infeksjoner deles inn etter lokalisasjon: lokal ved innstikksted eller i forløpet av kateter under hud (tunell) eller inne i selve bukhulen.

Prøvetakning og undersøkning av infeksjon ved innstikksted blir som ved vanlig sårinfeksjon. Tunell-infeksjon er en mere alvorlig infeksjon og vil oftest medføre at kateteret må fjernes. *S. aureus* er vanligste agens og prøvetakning og vurdering følger vanlige retningslinjer for infeksjon i dypt vev.

Ved mistanke om peritonitt (blakket dialysat, feber, magesmerter eller andre symptomer på peritonitt) skal dialysatet dyrkes. Etiologisk agens ved peritonitt omfatter mange ulike mikrober både aerobe, anaerobe og sopp.

For å sikre god nok sensitivitet i undersøkelsen, anbefales det å dyrke et relativt stort volum dialysat (30-40 ml) fordelt på aerob, anaerob og ev. soppflaske.

---

<sup>3</sup> Ved Makis metode rulles katetersegmentet godt rundt på agarskål, cut-off for signifikant vekst angis til 15 cfu/skål.

<sup>4</sup> Vanlig brukte graderte plastpipetter som tar 2-3 ml vil avgi ca 35-40 ul per dråpe når det suges opp ca 1 ml i pipetten. Cutoff for vanlige hudmikrober angis til 1000 cfu ved seriefortynning (som tilsvarer 100 cfu ved utsæd av 0,1 ml direkte på skål). Buljong dyrkes aerobt i 1 døgn før ev. ny utsæd for påvisning av andre potensielt patogene mikrober (som ofte også vil være påvist i blodkultur).

Blodkultur-flaskene inokuleres lokalt eller på laboratoriet (aseptiske prosedyrer). I tillegg anbefales 10 ml dialysat på sterilt glass for ev. mikroskopi (etter sentrifugering) eller annen analyse i laboratoriet.

Blodkulturflasker settes til inkubering så snart som mulig eller oppbevares i romtemperatur. Dialysevæske som ikke inokuleres på blodkulturflasker oppbevares i kjøleskap før forsendelse til laboratoriet.

Ved tegn på allmennsymptomer anbefales vanlige blodkulturer (bør alltid vurderes). I tillegg anbefales dyrkningsprøve fra innstikksted ved sekresjon/infeksjonstegn.

Direkte mikroskopi (etter sentrifugering av 10 ml dialysat ved 3000g) har lav sensitivitet, men er viktig ved sopp-peritonitt for å unngå forsinket behandling. Gram- eller acridin-farging er antagelig adekvat, men bruk av Calcofluor white bør vurderes.

Utsæd og viderearbeid fra positive kulturer:

- Direkte mikroskopi
- Utsæd på blod, sjokolade og fra anaerobe flasker, et generelt anaerobt medium som HM-0.
- Identifisering og resistensbestemmelse som vanlig.

HPA (Health Protection Agency) anbefaler vann-lyse sentrifugering av 25-100 ml dialysat med utsæd til blod, sjokolade og generelt anaerobt medium samt inokulering av blodkulturflasker (<http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>)

Bruk av molekylære teknikker for å påvise bakterier (16S rDNA) og sopp (18S rDNA) kan være aktuelt dersom det er opplysning om antimikrobiell behandling.

Ved dyrkningsnegativ peritonitt må man vurdere mer sjeldne agens som Mycobacterium spp.m.fl.

Noen anbefaler blindutsæd fra blodkulturflasker som forblir negative etter 5 dager til aerob (blod- og sjokoladeagar) og anaerob (HM-0 eller liknende) dyrkning og ev. mikroaerofilt (sjokoladeagar).

Mange nyttige prosedyrer kan finnes via HPA på lenken <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>.



## 2 SAMMENDRAG AV INNLEGGENE

### 2.1 Introduksjon: Vertsfaktorer, mikrobefaktorer og biofilmers betydning for fremmedlegeme-relaterte infeksjon

*Martin Steinbakk, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Divisjon for smittevern, Folkehelseinstituttet*

e-post: [martin.steinbakk@fhi.no](mailto:martin.steinbakk@fhi.no)

#### **Vertsrespons på implanterte biomaterialer.**

Biomaterialer som implanteres for måneder og år må oppfylle to kriterier: mekaniske egenskaper som kan ta over funksjonen til det defekte vev de erstatter og dernest må biomaterialet aksepteres og integreres av verten på en forutsigbar og kontrollert måte.

Intet implantert materiale er helt biologisk inert og i denne sammenheng snakkes det om fire ulike vertsresponser (1): i) materialet frigjør toksiske forbindelser som medfører skade og ev. død på omliggende vev, ii) materialet er non-toksisk men blir gradvis resorbert og erstattet av det omliggende vev, iii) materialet er non-toksisk og biologisk inaktivt, men kan ikke degraderes av verten som reagerer med innkapsling (gjelder mange biomaterialer av metall og plast) og iv) materialet er non-toksisk, men interagerer med omgivende vev via kjemiske bindinger som stabiliserer implantatet.

F. eks. vil enkelte materialer i gruppe iii) utløse en kronisk inflammatorisk respons ("fremmedlegeme-reaksjon") som etter en akutt initial inflammatorisk respons kan gi en kronisk granulomatøs vevs-reaksjon og som kan persistere også etter innkapsling (2). Fagocytter synes å bidra til reaksjonen på to beslektede måter. I den første fagocyterer granulocytter og makrofager små fragmenter av biodegradert eller korrodert biomateriale av metall eller plast. Disse fragmentene kan ikke ytterligere degraderes og persisterer intracellulært. Ved den andre mekanismen (også kalt "frustrated phagocytosis") angriper fagocytterne partikler som er for store til å kunne fagocyteres (f. eks. nylon-tråd, glass og ulike plastmaterialer). I begge tilfeller kan fagocytterne bli permanent aktiverte og frigjøre inflammatoriske mediatorer som sure og nøytrale hydrolaser, komplement-faktorer, tumor nekrose-faktor (TNF), interleukiner, prostaglandiner, plasminogen aktivator og koagulasjonsfaktorer.

Biomateriale i kontakt med blod må tolereres av blodceller og ikke indusere til koagel-dannelse. Når et fremmedlegeme kommer i kontakt med blod, vil det normalt umiddelbart deponeres proteiner og celler på materialet (3). Dersom denne prosessen får fortsette, vil det bidra til trombedannelse og risiko for embolier. Dette betyr at materiale som benyttes til hjerteventiler og andre permanente karproteser må være trombe-resistente slik at aktivering av koagulasjons-kaskaden ikke skjer.

Biomaterialer som brukes til implantater i bein belyser et annet aspekt ved vertens respons på biomaterialer. Beinvev stimuleres til vekst og remodelering ved stress. Implantater av metall er sterkere enn beinvev og overfører ikke stress (3) og kan medføre resorpsjon av beinvev og derved mekanisk løsning av implantatet.

### **Verstfaktorer og stafylokokk-infeksjoner.**

Stafylokokker har en rekke receptorer på overflaten som interagerer med vertens cellulære komponenter (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules - MSCRAMMs). Vertskomponenter som fremmer binding av *S. aureus* inkluderer viktige proteiner og glykoproteiner fra plasma, trombocytter, bindevev og basal-membraner. De mest aktive vertsproteiner som interagerer med *S. aureus* og fremmer binding til membraner er: fibronectin, fibrinogen og fibrin, kollagen, laminin, vitronectin, trombospondin, sialoprotein i benvev, elastin og von Willebrand faktor. Invasive stammer av *S. aureus* binder mer fibronectin enn miljø-stammer. *S. epidermidis* og andre klinisk relevante arter av koagulase-negative stafylokokker har et mye svakere apparat for interaksjon med ulike vertsproteiner enn *S. aureus*.

### **Vertsfaktorer som predisponerer for fremmedlegeme-infeksjon.**

Tilstedeværelse av et fremmedlegeme øker det patogene potensial av lavvirulente mikrober (f. eks. *S. epidermidis*). Flere studier har vist at infeksjons dose reduseres drastisk ved tilstedeværelse av fremmedlegeme. F eks. var 100 cfu av *S. aureus* nok til å gi infeksjon ved tilstedeværelse av silkesutur, mens det krevdes  $10^7$  cfu uten sutur (4). På lignende vis er en veskammer-modell brukt til å vise at det er enkelt å etablere infeksjon med *S. aureus* Wood 46<sup>5</sup>. Når vevskammer var operert inn under huden på marsvin var infeksjons dose  $10^3$  cfu, mens det ikke var mulig å etablere infeksjon uten vevskammer, verken subcutant eller intraperitonealt med  $10^8$  cfu (5). I annet studium viste man at tidspunkt for behandling etter inokulering av mikrobe var avgjørende for utfallet (6). Både vankomycin og rifampicin forebygget eller eliminerte vevs-kammer-infeksjon om behandling ble gitt like før eller innen 6-12 timer etter inokulering med  $10^3$  cfu *S. aureus* Wood 46, men var helt ineffektive om behandling ble startet > 12 timer etter inokulering.

Hva er det som gir et slik nedsatt infeksjonsforsvar? Den normale bactericide effekt av fagocytter reduseres drastisk ved tilstedeværelse av fremmedlegeme (5). Man har også vist at selv om granulocytene helt har mistet evnen til drap av katalase-positive mikrober, har de fortsatt en viss restevne til drap av katalase-negative mikrober (7). Granulocytter kan ødelegges ved kontakt med fremmedlegeme og dersom man injiserer ferske granulocytter inn i samme vevskammer reetableres bactericidi.

### **Mikrobefaktorer belyst ved *S. aureus***

Fibrinogen deponeres umiddelbart på nyimplanterte materialer og er den viktigste ligand for *S. aureus* adheranse. Først mye senere blir fibronectin den dominerende ligand. *S. aureus* er primært en ekstracellulær mikrobe som bindes til bestanddeler i ekstracellulær matrix for kolonisering og ev. infeksjon. Bindingen skjer via fibronectin-bindende proteiner (FnBPA og FnBPB) or fibrinogen-bindende proteiner (clumping factors, clfA and clfB).

Fibronectin er et dimerisk glycoprotein som finnes i løselig form i vevsvæske og i fibrillær form i ekstracellulær matrix. Nær alle *S. aureus* kan bindes til fibronectin og de fleste isolater har både *fnbA*- og *fnbB*-gener (77%), mens ca 1/5 har bare *fnbA*-genet.

Fibrinogen er stort protein som består av tre polypeptidkjeder ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) med mange disulfidbroer. Både aktiverte granulocytter og blodplater bindes primært til fibrinogen. *S. aureus* uttrykker ClfA på overflaten gjennom hele vekstfasen og kan derved bindes til fibrinogen. ClfA-defekte mutanter bindes normalt ikke til koagler eller fibrinogendekkede

---

<sup>5</sup> *S. aureus* Wood 46 mangler protein A og opsonisering skjer derfor vesentlig via alternativ vei og deponering av C3b på mikrobens overflate

plastmaterialer, men ved svært store inokula ser det ut til at mikrobene kan benytte andre adhesiner.

Small-colony varianter (SCVs) av stafylokokker vokser langsomt og har defekt i elektrontransport. Noen av de samme defekter finnes hos andre mikrober når de vokser i biofilm: i) langsom vekst, ii) redusert oksydativ metabolisme og iii) økt antibiotikaresistens. *S. aureus* i form av SCVs har noen unike egenskaper i tillegg til langsom vekst: de er nonhemolytiske, non-pigmenterte (mange er gjennomskinnelige), produserer små mengder koagulase, fermenterer mannitol langsomt eller ikke og er resistente mot aminoglykosider (som krever intakt elektrontransport for å komme inn i bakteriecellen). Mens *S. aureus* SCVs er påvist ved en rekke ulike infeksjoner, tyder noen data på at slike stammer er noe mindre virulente enn vanlige *S. aureus*. For pålitelig å kunne påvise SCVs av *S. aureus* må skåler inkuberes minst 72 t (Waldvogel and Bisno s. 45)

### **Biofilm**

Biofilm er påvist på nesten alle typer av katetre (arteriekatetere, sentralvenøse katetre, urinveiskatetere) og andre medisinske fremmedlegemer som pacemaker-tråder. Først på begynnelsen av 1980-tallet ble man klar over at "slime-producing" *S. epidermidis* var av betydning for kateter-assosiert sepsis og infeksjoner (8). I 1981 viste man at stafylokokker, *Acinetobacter* og *Pseudomonas aeruginosa* festet seg (lett) til innsiden av intravenøse katetre (9). Koagulase-negative stafylokokker forårsaket de tykkeste bakteriefilmene og bakteriene var tett pakket i en slimete matrix (10). Disse tidlige observasjoner viste at *S. epidermidis* er en opportunistisk patogen og at enkelte stammer danner et ekstracellulært polysakkarid som bidrar til biofilmdannelse.

I et materiale på 44 pasienter med aorto- eller femoropopliteal karprotese uten infeksjonstegn, men hvor man senere måtte gjøre revisjon pga aneurisme eller trombose var *S. epidermidis* det vanligste funn (69%) og nesten alle isolatene produserte slim (87%). Det ble antatt at senkomplikasjonen skyldtes infisert biofilm (11).

Man ble raskt klar over at det var stor forskjell i ulike biomaterialers evne til å fremme grad av biofilmdannelse. Bakterier fester seg til nær alle biomaterialer via en ikke-spesifikk adheranse (elektrostatisk og hydrostatisk binding). Coating av overflater med ulike proteiner som gir mer hydrofile egenskaper kan redusere bindingen (særlig for *S. epidermidis*). Adheranse av *S. aureus* stimuleres av ulike plasmaproteiner (fibrinogen og fibronectin). Binding av *S. epidermidis* stimuleres av hydrofobe interaksjoner og hemmes oftest av ulike plasmaproteiner.

Biofilmdannelse skjer altså i en to-trinnsprosess (12): i) adheranse av bakterier til polymer-overflaten (skjer svært raskt) og ii) akkumulering av flere lag av ansamlinger av bakterieceller i en ekstracellulær matrix. Adheranse til polystyren (hydrofob overflate) medieres via proteinet AtlE (et autolysin som bl a. virker i siste delingsfase for å separere de to dattercellene). Mutanter som mangler *atlE*-genet har sterkt redusert bindingsevne til polystyren (50-folds reduksjon), men adhererer like godt som villtype til glass som har en hydrofil overflate. *Ica*-genet koder for slim og autoaggregerende substans (PIA – polysakkarid intercellulært adhesin). Mutanter som mangler PIA adherer godt til polystyrene, men kan ikke danne biofilm på verken polystyren eller glass-overflater.

## Hvordan skjer koloniseringen – belyst for intravaskulære proteser.

Selv om insidens av infeksjon i cardiovaskulære proteser er lav (1-8%) er morbiditet og mortalitet betydelig. F.eks. viser tall fra USA at prosedyrer som resulterer i infeksjon med koagulase-negative stafylokokker har betydelig høyere mortalitet (30,5%) sammenlignet med pasienter uten slik infeksjon. Sopp forekommer sjelden ved implantat-infeksjoner, men overlevelseshastighet er bare 50%. Etter at implantatet er satt på plass blir det umiddelbart dekket av ulike serum og vevskomponenter. Elektrostatisk krefter kan virke over forholdsvis store avstander ( $\geq 10^4$  nm), mens hydrostatisk krefter kan virke over mye kortere avstander (2-6 nm). Begge disse faktorene bidrar til initial adhesjon av mikrober til biomaterialet. Innen 1-3 timer vil mikrobene ha festet seg og spesifikke adhesiner fester mikrobene til biomaterialet. Kolonisering med biofilmdannelse vil oftest være etablert innen 48 t etter primær adhesjon (Waldvogel and Bisno Chap 5). Hvilke vevskomponenter som inngår varierer fra mikrobe til mikrobe, men både blodplater og granulocytter synes å være viktige i tillegg til ulike serumproteiner.

### Referanser

1. Hench LL and Wilson J. Surface-active biomaterials. *Science* 1984; 226: 630-6
2. Coleman DL, King RN and Andrade JD. The foreign body reaction: a chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res* 1974; 8: 199-211.
3. Fuller RA and Rosen JJ. Material in medicine. *Sci Am* 1986; 255: 118-25.
4. Elek SD and Conen PE. The virulence of staphylococcus pyogenes for man: a study of the problems and wound infections. *Br J Exp Pathol* 1957; 38: 573-86
5. Zimmerli W, Valdvoegel FA, Vaudaux P and Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982; 146: 487-97.
6. Tshetu K, Zimmerli W and Valdvoegel FA. Short-term administration of rifampicin in the prevention or eradication of infection due to foreign bodies. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (suppl): S474-S480.
7. Zimmerli W, Lew DP and Valdvoegel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984; 73: 1191-1200.
8. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL and Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *S. epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun* 1982; 37: 318-26
9. Locci R, Peters G and Pulverer G. Microbial colonization of prosthetic devices III. Adhesion of staphylococci to lumina of intravenous catheters perfused with bacterial suspensions. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg* 1981; 173: 300-7.
10. Peters G, Locci R and Pulverer G. Microbial colonization of prosthetic devices II. Scanning electron microscopy of naturally infected intravenous catheters *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg* 1981; 173: 293-9.
11. Kaebnick HW, Bandyk DF, Bergamini TW and Towne JB. The microbiology of explanted vascular prostheses. *Surgery* 1987; 102: 756-62.
12. Götz F and Peters G. Colonization of medical Devices by Coagulase-Negative Staphylococci p 55-88. In Waldvogel and Bisno (ed). *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 3<sup>rd</sup> ed. ASM Press 2000.

Interesserte henvises ellers til Waldvogel and Bisno (ed). *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 3<sup>rd</sup> ed. ASM Press 2000.

## 2.2 Hofte og kneleddsproteser

Inge Skråmm, seksjonsoverlege, ortopedisk avdeling, Akershus Universitetssykehus  
Epost: [inge.skramm@ahus.no](mailto:inge.skramm@ahus.no)

### Bakgrunn

Ifølge data fra Nasjonalt Register for Leddproteser ble det i Norge i 2010 innsatt vel 7200 primære hofteleddsproteser og rundt 4500 primære kneleddsproteser (Rapport Juni 2011, [www.haukeland.no/nrl/](http://www.haukeland.no/nrl/)). I tillegg kommer ca 2700 hemiproteser til lårhalsbruddpasienter, en fordobling siste 5 år som følge av blant annet norske studier der proteseopererte kommer bedre ut enn osteosyntese (Frihagen et al., 2010). Leddproteser finnes i mange varianter, alt fra glatte, blankpolerte i metall til ”coatede” med hydroxyapatitt for beninnvekst når man ikke bruker sementfiksering. De fleste proteser på markedet er i spesialbehandlet stål, men både titan, andre metaller, polyetylen og keramikk er i bruk som deler av evt. i hele protesen. Innføring av systemisk antibiotikaproylakse og anitbiotikaholdig sement resulterte i signifikant reduksjon av antall proteserevisjoner som følge av infeksjon (Engesaeter et al., 2003). Nasjonale overvåkingsdata fra Nederland har vist uendret incidens av dyp infeksjon etter hofteleddsproteser over 10 år (Mannien et al., 2008). Lidgren skrev i 2001 at leddproteseinfeksjoner ikke lenger var en bekymring (Lidgren, 2001), men senere studier viser at dette dessverre ikke er korrekt (Jamsen et al., 2009). En norsk studie angir sogar økning i antall revisjoner av hofteleddsproteser som følge av infeksjon (Dale et al., 2009). I tillegg kommer at hemiproteser etter lårhalsbrudd har betydelig høyere infeksjonsrate enn primære totalproteser, ifølge Norsk overvåkingssystem for infeksjoner i sykehus (NOIS) 7.7% på landsbasis (Dale et al., 2011). Stefansdottir (Stefansdottir et al., 2009) fant at bare halvparten av pasienter operert med kneprotese i Sverige fikk antibiotikaproylakse til rett tid hvilket kan tolkes som uttrykk for manglende disiplin og forsemling av hygienisk standard i operasjonsmiljøet.

### Diagnostikk og klassifisering av proteseinfeksjon

Klinikers infeksjonsdiagnose baseres på klinikk med lokale funn i operasjonsområdet, serologiske mikrobiologiske og histologiske funn. Bildediagnostiske undersøkelser har begrenset verdi, spesielt ved akutte infeksjoner (Tehranzadeh et al., 2001). Nasjonale overvåkingsprogram av postoperative sårinfeksjoner definerer infeksjon i henhold til CDC/NNIS kriteriene (Horan et al., 1992), dette gjelder også for den norske overvåkingen (NOIS) som innen ortopedi overvåker hofteleddsproteser. Denne definisjonen av ”surgical site infection” bør også legges til grunn når klinikerer i det enkelte tilfellet vurderer infeksjonsdiagnosen. Leddproteseinfeksjoner inndeles gjerne videre etter symptomdebut fra operasjonstidspunkt da dette er avgjørende for både patogenese, klinikk og prognose, samt kirurgisk behandling av infeksjonen (1-2 seanse revisjon av protese, retensjon av protese). Zimmerlis inndeling av leddproteseinfeksjoner i tidlige (< 3mndr etter operasjon), forsinkede (3-24 mndr) og sene (>24 mndr) er vanlig brukt (Zimmerli et al., 2004) og ivaretar forskjellene mellom akutte, uttalt symptomgivende og lavgradige, lite symptomgivende infeksjoner<sup>6</sup>. Leddproteseinfeksjoner oppstått ved hematogen spredning vurderes i forhold til tid fra symptomdebut, ikke fra operasjonstidspunkt.

---

<sup>6</sup> Nylig har norske ortopeder foreslått å bruke en mer strikt definisjon av tidlig, forsinket og sen infeksjon (se pkt 1.2) Tidlige (<4 uker etter operasjon), Forsinkede (4-12 uker etter operasjon), Sene (>12 uker operasjon)



## **Ortopedens prøvetaking og vurdering av mikrobiologisk svar**

### **Prøvetaking**

Ved leddproteseinfeksjoner bør antibiotikabehandling utsettes til peroperativ prøvetaking er utført, inklusive akutte infeksjoner med mindre pasienten er septisk. Dersom antibiotikabehandling allerede er igangsatt vil seponering mindre enn 14 dager før prøvetaking redusere sannsynligheten for påvisning av patogen mikrobe. Sonikering av eventuelt fjernet implantat kan øke sannsynligheten for oppvekst av mikrobe (Trampuz et al., 2007). Sonikering er imidlertid ikke tilgjengelig ved de fleste norske sykehus og anbefalingen er derfor minimum 2 uker seponering av antibiotika før prøvetaking ved mistanke om leddproteseinfeksjon. Penselprøve fra sårøverflate og sinus har liten verdi da kontaminering med mikrober fra omgivende områder er vanlig og vanskeliggjør tolkning av prøvesvar.

Peroperative vevs- og leddvæskeprøver er sikreste grunnlag for mikrobiologisk diagnose. Stafylokokkspecies er fortsatt vanligste årsak til leddproteseinfeksjoner og utgjør 60-90% av dyrkningsresultatene i peroperative prøver (Zimmerli et al., 2004, Rafiq et al., 2006). Tross utvidet dyrkning av peroperative vevsprøver må man forvente 10-20% negativt dyrkningsresultat (Trampuz and Zimmerli, 2008, Berdal et al., 2005). Totalt antall prøver eller minimum prosentandel positive prøver som er nødvendig for sikker diagnose er ikke klart definert, men det er enighet om behov for flere peroperative prøver (synovia, protesenært vev og leddvæske). Ved eventuell fjerning av sementert hofteprotese er det viktig at prøvetaking skjer før sementfjerning da nesten all sement brukt i Norge inneholder antibiotika og frigjøring av dette kan påvirke bakterievekst.

Prøvene tas fra ulike lokalisasjoner i sårhulen, både supra- og subfascielt, samt på hhv. acetabular og femur (hofte)/ femur og tibiasiden (kne) av leddet. Leddvæske bør aspireres etter hudåpning (dvs ikke gjennom hud), men før åpning av leddkapsel. Sprøyteinnhold anbefales både injisert i blodkulturflaske ((Levine and Evans, 2001)) og sendt direkte til laboratoriet i forseglet, steril sprøyte. Vevsbiopsiene legges direkte på sterile glass merket med lokalisasjon. I tillegg anbefales vevsbiopsi fra mest affiserte område til histologisk undersøkelse idet påvisning av inflammasjon kan styrke infeksjonsdiagnosen (Pandey et al., 2000).

### **Tolkning**

Det finnes ingen konsensus om tolkning av prøvesvar verken i Norge eller internasjonalt. Oppvekst av patogen mikrobe ved tidlig leddproteseinfeksjon med fulminant klinikk er lite kontroversielt, mens spørsmålet om lavgradig, lite symptombegivende infeksjon med proteseløsning eller aseptisk løsning kan være umulig å besvare. Siden koagulasenegative stafylokokker både er vanlig dyrkningsfunn ved leddprotese-infeksjoner og samtidig en vanlig kontaminant, er det viktig å sikre tilstrekkelig antall prøver. Flere forfattere angir "cutoff" for positiv dyrkning til minimum 3 av 6 prøver med samme organisme (Atkins et al., 1998, Lidgren et al., 2003). Det foreligger dog intet vitenskapelig grunnlag for en slik anbefaling.

### **Oppsummering**

Med økende antall leddproteser og følgelig økende antall leddproteseinfeksjoner er det behov for felles standard for diagnostikk og behandling. Spesielt gjelder dette mikrobiologisk prøvetaking, prøvebehandling, analysemetoder og ikke minst, tolkningen av disse. Manglende konsensus internasjonalt nødvendiggjør en nasjonal retningslinje for dette utarbeidet av ortopeder, infeksjonsmedisinere og mikrobiologer.

## Referanser

- Atkins B L, Athanasou N, Deeks J J, Crook D W, Simpson H, Peto T E, McLardy-Smith P, Berendt A R. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol* 1998; 36(10): 2932-2939.
- Berdal J E, Skramm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjornholt J V. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(10): 843-845.
- Dale H, Hallan G, Hallan G, Espehaug B, Havelin L I, Engesaeter L B. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2009; 80(6): 639-645.
- Dale H, Skr amm I, L ower HL, Eriksen HM, Espehaug B, Furnes O, Skjeldestad FE, Havelin LI, and Engesaeter LB. Infection after primary hip arthroplasty. A comparison of 3 Norwegian health registers. *Acta Orthopaedica* 2011; 82(6): 646-56.
- Engesaeter L B, Lie S A, Espehaug B, Furnes O, Vollset S E, Havelin L I. 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(6): 644-651.
- Frihagen F, Figved W, Madsen J E, Lofthus C M, Stoen R O, Nordsletten L. [The treatment of femoral neck fractures]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010; 130(16): 1614-1617.
- Horan T C, Gaynes R P, Martone W J, Jarvis W R, Emori T G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(10): 606-608.
- Jamsen E, Huotari K, Huhtala H, Nevalainen J, Konttinen Y T. Low rate of infected knee replacements in a nationwide series--is it an underestimate? *Acta Orthop* 2009; 80(2): 205-212.
- Levine B R, Evans B G. Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(382): 222-231.
- Lidgren L. Joint prosthetic infections: a success story. *Acta Orthop Scand* 2001; 72(6): 553-556.
- Lidgren L, Knutson K, Stefansdottir A. Infection and arthritis. *Infection of prosthetic joints. Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(2): 209-218.
- Mannien J, van den Hof S, Muilwijk J, van den Broek P J, van B B, Wille J C. Trends in the incidence of surgical site infection in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(12): 1132-1138.
- Pandey R, Berendt A R, Athanasou N A. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120(10): 570-574.
- Rafiq I, Gambhir A K, Wroblewski B M, Kay P R. The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int Orthop* 2006; 30(6): 532-535.
- Stefansdottir A, Robertsson O, Dahl A, Kiernan S, Gustafson P, Lidgren L. Inadequate timing of prophylactic antibiotics in orthopedic surgery. We can do better. *Acta Orthop* 2009; 80(6): 633-638.
- Tehranezh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin North Am* 2001; 39(2): 223-250.
- Trampuz A, Piper K E, Jacobson M J, Hanssen A D, Unni K K, Osmon D R, Mandrekar J N, Cockerill F R, Steckelberg J M, Greenleaf J F, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357(7): 654-663.
- Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10(5): 394-403.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P E. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351(16): 1645-1654.

## 2.3 Mikrobiologisk diagnostikk ved hofte- og kneleddsproteser – en innledning

Kåre Bergh, Norges teknisk naturvitenskapelige universitet, LBK / St. Olavs hospital, Avd. for medisinsk mikrobiologi

Epost: [kare.bergh@ntnu.no](mailto:kare.bergh@ntnu.no)

### *Bakgrunn*

Infeksjon av hofte- eller kneleddsproteser representerer et meget alvorlig problem for affiserte pasienter. Frekvensen varierer noe mellom ulike studier, men ca 1-2 % kan være et rimelig estimat.

Patogenesen for proteseinfeksjon (PI) er introduksjon av bakterier 1) lokalt (via peroperativ kontaminasjon eller sårinfeksjon); eller 2) hematogent. Majoriteten av infeksjonene er av lokal opprinnelse, mens de hematogene kan anslås til 20-40 %.

### *Etiologi*

Påviste etiologiske agens utgjøres grovt sett av fire grupper med hver ca 20-25 % andel: 1) koagulase-negative stafylokokker (KNS); 2) *Staphylococcus aureus*; 3) streptokokker (alfa- og beta-hemolytiske) og enterokokker; 4) aerobe gram-negative bakterier; mens obligate anaerobes som en 5. gruppe utgjør ca 10 %. Det er viktig å være klar over at svært mange ulike bakterier og sopparter kan påvises som etiologiske agens ved PI. Innen gruppen av anaerobe bakterier synes forekomsten av *Propionibacterium acnes* å være økende, spesielt i settingen skulderproteser. Polymikrobiell etiologi anses også som en realitet i noen tilfeller.

### *Tidlig vs sen PI – relevante patogenetiske faktorer*

Generelt vil diagnosen av de tidlige postoperative proteseinfeksjonene være rimelig enkel da symptomene oftest peker entydig på en lokalisert infeksjon, for eksempel med sekresjon fra såret, rubor, evt. feber osv. Mikrobiologisk diagnostikk er da også som regel grei med vurdering av patogener i representative vevsbiopsier. Problemene knyttet til diagnosen av PI er derfor i det vesentligste knyttet til de sene postoperative infeksjonene, som kan komme flere år etter innsettingen av protesen. Mikrobenes virulens vil derfor i høy grad influere på de kliniske manifestasjoner og øvrige inflammasjonsparametre. Lavgradige proteseinfeksjoner kan derfor i ytterste konsekvens manifestere seg med beskjedne infeksjonssymptomer, smerter og med løsning av protesen. En slik løsning kan være vanskelig å differensiere fra mekaniske årsaker til proteseløsning (kfr. ”Is aseptic loosening a myth?”). Ved siden av virulensegenskaper hos mikroben er flere faktorer medvirkende til at inflammasjonssymptomene kan være lite fremtredende, kanskje spesielt vekstmåten i biofilm. Hertil er knyttet karakteristika som: 1) genetisk diversitet med SCV (small colony variants)-problematikk (langsommere vekst, atypisk fenotypi); 2) polysakkarid matrix (favoriserer persistens og hindrer vertens infeksjonsforsvar); 3) adheranse til overflater (reduisert tilgjengelighet for dyrkning, spesielt gjelder dette for synovialvæske); og 4) ”quorum sensing” (og utveksling av resistensdeterminanter)

### *Kronisk, lavgradig infeksjon - mangel på diagnostisk gullstandard for mikrobiologisk diagnose*

Studier er ofte vanskelig å sammenligne da ulike kriterier for PI er benyttet. Ofte benyttede kriterier for PI (i ulike kombinasjoner) er:

- Sinus utførselsgang til overflaten
- Synlig purulens ved operasjon



- Positiv histologi (akutt inflammasjon med PMN)
- Minst to periprotetiske biopsier (herunder medregnet synovialvæske) med vekst av samme mikrobe
- Nylig introdusert: Vekst i sonikat (med definerte kvantitative krav)

En ”flekvis” lokalisering og veksthindring av mikrobene ved PI må sannsynligvis påregnes, og herved er det behov for multiple prøver peroperativt. Kontaminasjonsproblematikken er en definitiv realitet, og det virker nærmest uomtvistelig at den mikrobiologiske diagnostikken av PI må ta med kriterier om at aktuelle mikrobe må påvises i flere enn en vevsprøve. Studier av BL Atkins et al. fra 1998 med matematisk modellering viser klart hvordan ulike faktorer influerer på resultatene og vekten som kan tillegges de ulike faktorene. Funn av samme mikrobe i minst tre biopsier var sterkt prediktivt for infeksjon (sensitivitet 66 %, spesifisitet 99.6 %), mens kriteriet om minst to positive prøver vil gi noe høyere sensitivitet og lavere spesifisitet.

*Sentrale spørsmål om mikrobiologisk diagnostikk ved PI inkluderer:*

- *Hvor mange prøver bør tas (periprotetiske og synovialvæske)? Lokalisasjon relevant?*

Basert på litteratur vil 5 periprotetiske biopsier pluss synovialvæske (tatt etter incisjon av hud) peroperativt være et godt forslag som ivaretar aspektet om multiple prøver for bedre tolkningsgrunnlag, samt akseptabel arbeidsmengde i laboratoriet.

Det er svært dårlig beskrivelse i mange studier om hvorfra prøvene er tatt, og anbefalingene spriker. De fleste innebærer sampling fra flere steder. Basert på egne erfaringer er ”interface-membranen” viktigst, og må alltid inkluderes.

Synovialvæske tatt preoperativt har alltid en iboende risiko for kontaminasjon ved stikk gjennom hud hvorved ”mikrokolonier” kan introduseres (for eksempel *P. acnes*, KNS, korynebakterier), og funn av disse mikroorganismer kan indisere repetert leddpunksjon. Ved preoperativ leddpunksjon bør også leukocytelling utføres.

- *Har Gram-farging og mikroskopi av periprotetiske prøver verdi ved elektiv revisjonsartroplasi?*

Ved kronisk PI er sannsynligheten for positiv mikroskopi liten. I en presset ressurs-situasjon synes jeg det er forsvarlig å utelate mikroskopi primært. Et alternativ kan være å lage preparatet ved utsåing for evt vurdering i ettertid når dyrkningsvar foreligger.

- *Hvilke medier skal benyttes for inkubasjon? Inkubasjonsbetingelser og varighet (forlengt varighet for *P. acnes* diagnostikk). Behov for å inkludere diagnostikk av sopp og mykobakterier?*

Ved utsåing må det tas høyde for kravfulle bakterier, og utsæd på faste medier som blodagar og sjokoladeagar (evt. også McConkey) bør alltid suppleres med utsåing i anaerob-/ (anriknings-) buljong. I tillegg må det inkluderes mulighet for påvisning av anaerobe bakterier. De fleste vil anbefale homogenisering av materialet før utsåing. Det anbefales at dyrkning utføres i minst 5 døgn. HPA (Health Protection Agency) anbefaler 2 døgn for blod- og sjokolade-agar og 5 døgn for FAA (Fastidious Anaerobic Agar) og ”anaerob”/anrikningsbuljong med terminal subkultur. Vedlagte skjema kan legges til grunn som et diskusjonsgrunnlag for evt. anbefalinger.

For påvisning av *P. acnes* anbefaler flere at inkubasjon forlenges (10 – 14 dager, evt. lenger). Personlig erfaring med dyrkning av materiale fra PI med 7 dager inkubasjon har relativt ofte resultert i funn av *P. acnes*. En mulighet vil også være å forlenge inkubasjonen etter terminal subkultur fra anaerob-/anrikningsbuljongen med tanke på *P. acnes*, evt. andre anaerober.

- *Kan sonikering av protesen erstatte konvensjonelle periprotetiske prøver?*

Sonikering har de senere år fått betydelig oppmerksomhet som et alternativ eller supplement i diagnostikken ved PI. Pr i dag er det ikke enighet om at sonikering representerer et bedre alternativ enn multiple konvensjonelle biopsier i de tilfeller pasienten har vært uten antibiotika preoperativt (siste 14 dager er av og til satt som en grense).

Det er viktig å være klar over at mye standardisering og kvalitetssikring gjenstår før sonikering evt. tas i bruk som erstatning for konvensjonelle vevsprøver. Hvis man velger å benytte sonikering, er det ekstremt viktig å implementere tiltak for å forhindre kontaminasjon ved håndtering av relativt store protese komponenter.

Ved bruk av sonikering må det kvantitative aspektet inkorporeres ved prosessen. Det anbefales sentrifugering av sonikeringsvæsken for konsentrasjon og deretter kvantitativ utsåing på / i de ulike medier. Derved kan bakterietallet relateres til total bakteriemengde frigitt fra protesen ved sonikering. Forhold knyttet til anaerobisitet ved transport av hel protese før utsåing må også vektlegges.

- *Hvor ofte ses polymikrobiell infeksjon / diagnostiske kriterier?*

Polymikrobiell etiologi er beskrevet i enkelte tilfeller, og muligheten for reell infeksjon må absolutt tas med i betraktning. Imidlertid er det et vesentlig problem hvis problemstillingen gjelder flere typer av KNS og fenotypiske kriterier er benyttet. Det er velkjent at stafylokokker fra biofilmrelaterte infeksjoner kan variere betydelig fenotypisk (gjelder også antibiotikafølsomhet) selv om de er av identisk genotype, kfr. SCV problematikken som også inkluderer *S. aureus*. Genotypiske kriterier bør derfor ligge til grunn for å konkludere med stammeulikheter for stafylokokker.

- *Har molekylærgenetisk diagnostikk noen rolle?*

Feltet var initialt preget av høy grad av optimisme hva angikk potensialet ved molekylærgenetiske metoder. Hovedproblemet er relatert til kontaminasjonsfaren ved 1) den komplekse prosesskjeden fra prøvetaking til prosessering i laboratoriet; og 2) problemet knyttet til bakterielt DNA som er svært utbredt i alle / nesten alle reagenser, proteiner (inkl. endog Taq polymerasen) samt enzymer benyttet for bakteriell lysis og DNA-ekstraksjon. Dette vil utgjøre ”bakgrunnsstøy” som det er nødvendig å korrigere for. Tidligere utsagn om at enhver proteseløsning skyldes infeksjon er sannsynligvis influert av kontaminasjonsproblemer ved bruk av universell, 16S rRNA-gen PCR. Et annet moment er at selv om PCR er ekstremt sensitiv pr PCR-reaksjon vil volumet av biopsien som analyseres være betydelig mindre sammenlignet med det som kan benyttes til dyrkning. Dette kan være en medvirkende forklaring til at sensitiviteten ved PCR i noen studier er rapportert lavere enn ved optimalisert dyrkning.

## Noen sentrale referanser

E Moran, I Byren, BL Atkins. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 3: iii45-54

BL Atkins, N Athanasou, JJ Deeks et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2932-39

JL Del Pozo, R Patel. Infection associated with prosthetic joints. *New Engl J Med* 2009; 361:787-94

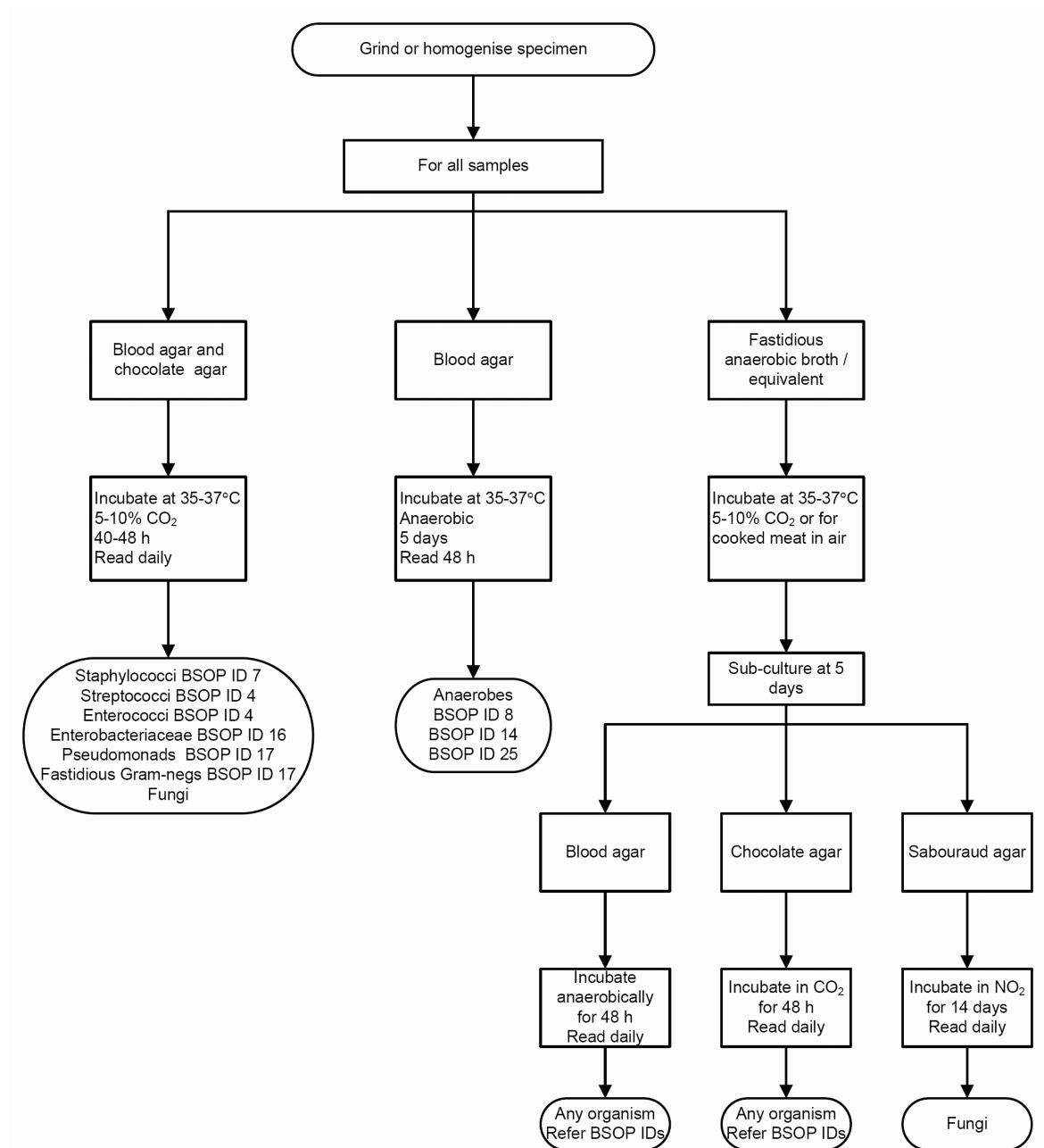
Health Protection Agency, 2009 Investigation of prosthetic joint infection samples. National Standard Methods BSOP44; Issue 1.1.

<http://www.hpa-standardmethods.org.uk/documents/bsop/pdf/bsop44.pdf>

A Trampuz, KE Piper, MJ Jacobson et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007, 357: 654-63.

G Bjerkan, E Witsø, A Nor, T Viset, K Løseth, S Lydersen, L Persen, K Bergh. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol*. 2012; 61:572-81.

**Modell hentet fra HPA (2009) som kan benyttes for utgangspunkt for diskusjon:**  
 (<http://www.hpa-standardmethods.org.uk/documents/bsop/pdf/bsop44.pdf>)



## 2.4 Kunstige hjerteklaffer og karproteser

Jørgen Vildershøj Bjørnholt og Fredrik Müller, Mikrobiologisk avdeling Oslo  
Universitetssykehus, Rikshospitalet

E-post: [jorgen.bjornholt@fhi.no](mailto:jorgen.bjornholt@fhi.no), [fredrik.muller@ous-hf.no](mailto:fredrik.muller@ous-hf.no)

### Innledning:

I engelsksproglig litteratur omtales disse infeksjoner tradisjonelt hver for seg under “prosthetic valves” og “non-valvular cardiovascular devices”. Det dreier seg altså om langt flere fremmedlegemer enn beskrevet i overskriften (Tabell 1), men de fleste kirurgiske inngrep og dermed kompliserende infeksjoner er nettopp relatert til kunstige hjerteklaffer og karproteser. American Heart Association har gitt ut gode oversikter (“Scientific Statements”) over endokarditt ved native og kunstige klaffer (1), og infeksjoner i karproteser (2). Felles for disse infeksjoner er imidlertid patogenese med fremmedlegeme/biofilm/mikrobe og alvorlighetsgrad med meget høy komplikasjonsrate og mortalitet om udiagnostisert/ubehandlet. Likeledes har den mikrobiologiske etiologi og diagnostiske tilnærming vesentlige fellestrekk. Den mikrobiologiske diagnostikk av disse infeksjoner omtales derfor samlet.

Tabell 1. Ikke-klafferelaterte kardiovaskuære fremmedlegemer. (Modifisert fra ref (3)).

Type fremmedlegeme	Insidens av infeksjose komplikasjoner (%)
Pacemakere	0,13 - 19
Defibrillatorer	0 - 3,2
Left ventricular assist devices	25 - 70
Ventriculoatriale shunter	2,4 - 9,4
Ductus arteriosus closure devices	sjældne
Atrie septum closure devices	sjældne
Perifere vaskulære stenter	sjældne
Karproteser	1 - 6
Aortaballon pumpe	<=5 - 26
PCI/angiografi relaterte bakteriemier	< 1
Koronararterie stenter	sjældne
Vena cava filtre	sjældne

Medisinsk-tekniske fremskritt, blant annet innen materialvalg og kirurgisk teknikk (minimal invasiv teknikk og rekonstruktiv kirurgi) både for klaffe- og karkirurgi vil medføre at epidemiologien vil være i fortsatt endring.

### Hjerteklaffe-proteser

En oversikt over klaffekirurgi i Norge fra 2003 -2009 er gitt i tabell 2. Det foreligger ikke norske tall for infeksjonskomplikasjoner, men i større serier utgjør infiserte kunstige klaffe-proteser 16 - 32 % av alle endokarditter (4, 5) og populasjonsbaserte studier fra slutten av 2000 tallet angir en insidens på 0,6 - 0,94 infeksjoner pr 100.000 personår (6, 7). Risikoen synes størst innen første 3 måneder, etter 6. måned avtar denne og synes stabil deretter (0,4% pr år (6)), dette avspeiler viktige elementer i både etiologi og patogenese og definerer begrepene tidlig og sen infeksjon.

Tabell 2. Oversikt over utført klaffekirurgi Norge 2003 -2009 (antall pasienter) (8).

År	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Aortaklaff kirurgi	992	1099	1179	1206	1171	1254	1108
Mitralklaff kirurgi	202	209	261	262	298	283	239
Tricuspidalklaff kirurgi	9	27	27	38	59	61	75

*Antall (proteser og rekonstruksjoner)*

Mekaniske proteser	619	595	542	499	421	375	334
Biologiske proteser	406	573	755	835	815	947	793
Klaffe-rekonstruksjon	112	133	184	198	297	285	247

### Karproteser

Det foreligger ikke tilsvarende enkelt tilgjengelige tall for karprotesekirurgi i Norge, og således heller ikke for infeksjose komplikasjoner. I referanseverk (3) anføres lokaliseringens betydning slik at infeksjoner for aorta-graft begrenset til abdomen forekommer hos < 1 %, aortofemoral lokalisasjon ca. 1,5 % og subinguinal lokalisasjon ca. 6 % av recipienter.

### Patogenese og mikrobiologi

Den generelle patogenese omhandlende bakteriell adhesjon og biofilmdannelsens betydning for fremmedlegemeinfeksjoner omtales i andre innlegg ved strategimøtet og det vises til disse. Enkelte generelle, men særegne forhold av interesse skal dog nevnes.

### Hjerteklaffproteser

Den mikrobiologiske etiologi varierer alt etter om infeksjonen oppstår tidlig ( $\leq 2$  mndr.) etter klaffekirurgi, intermediært (2 - 12 mndr.) eller sent ( $\geq 12$  mndr.) postoperativt, se tabell 3. Det synes ikke å være betydningsfulle forskjeller på aorta- og mitral-lokalisasjon. Likeledes synes total-risikoen for infeksjon ikke å være høyere for mekanisk versus biologisk klaffeprotese enn den tidlige infeksjonsrisiko for mekaniske ventiler synes høyere.

Tabell 3. Etiologi og infeksjonstidspunkt hjerteklaffproteser og karproteser (3, 6, 7, 9, 10).

Tid	Tidlig ( $\leq 2$ mndr.)	Intermediær (2 - 12 mndr.)	Sen ( $\geq 12$ mndr.)
Hjerteklaff proteser	Koagulasenegative stafylokker 40 - 60% <i>Staphylococcus aureus</i> 30 - 35 % Øvrige: gram-negative staver, korynebakterier, sopp	Koagulasenegative stafylokker 40 - 60% <i>Staphylococcus aureus</i> 30 - 35 % Øvrige: streptokokker, enterokokker, sopp	Som ved nativ endokarditt, men koagulasenegative stafylokker utgjør 10 - 15%
Tid	Tidlig ( $\leq 3$ mndr.)		Sen ( $> 3$ mndr.)
Karproteser	Se klaffeproteser		Se tekst

## Karproteser

Infiserte karproteser presenterer seg med svært variable symptomer og en systematisk inndeling som ved klaffeproteser synes vanskelig. Den mikrobiologiske etiologi er tilsvarende variert, men avspeiler også peroperative/nosokomiale og pasientspesifikke risiki, slik at infeksjon peroperativt og umiddelbart postoperativt er hyppigst med tilsvarende etiologi som tidlige klaffeinfeksjoner, mens senere infeksjoner kan tilskrives sårinfeksjoner, erosjon av strukturer som GI-traktus eller overliggende hud med dertil hørende flora.

## Mikrobiologisk diagnostikk

Den mikrobiologiske diagnostikk er essensiell for valg av behandlingsstrategi og antibiotisk behandling, videre kan mikrobiologiske blodkulturfunn ikke sjeldent initiere utredning og diagnostikk av disse fremmedlegemeinfeksjoner.

## Blodkulturer

I sakens natur er vaskulære fremmedlegemer i kontakt med sirkulerende blod, og blodkulturer er viktigste mikrobiologiske dyrkningsmateriale. Likeledes synes det rimelig å følge samme blodkulturprotokoll som er anbefalt ved endokarditt for diagnostikk av disse tilstande i tidligere Strategirapport (11) der forlenget protokoll utover 5 dager og tillegg av soppflaske, spesielt ved sen proteseinfeksjon anbefales. Ved negative kulturer, tross forlenget protokoll bør ikke serologiske tester glemmes (*Bartonella/Coxiella*) om enn det her er tale om rariteter. Påvisning av mikrobiell nukleinsyre direkte i blod er så langt ikke tatt systematisk i bruk i Norge. Det stilles store krav til DNA-ekstraksjon, reagensenes kvalitet og metodens sensitivitet. Mikrobielt DNA kan påvises ved sekvensering eller med kommersielt tilgjengelige multiplex PCR-metoder. De siste dekker bare et begrenset utvalg av relevante mikroorganismer.

Rask påvisning direkte fra positiv blodkultur kan utføres med massespektrometri (Maldi-Tof) eller molekylære metoder.

Mikrobiologisk diagnostikk på materiale direkte fra infeksjonsfokus: klaffeprotese/karprotese/vev/abscessmateriale etc.

Som generell anbefaling skal dette materiale behandles som annet sterilt vev, se for eksempel referanse (12). To særskilte forhold vil dog omtales ytterligere; forbehandling av vev/ eksidert klaff/protese materiale og direkte påvisning av mikrobielle nukleinsyrer.

### *Forbehandling av vev/eksidert klaff/protese.*

Mottatt materiale skal behandles med stor forsiktighet slik at kontaminering i laboratoriet unngås. Det anbefales at vev mortes/homogeniseres (12), med mindre det er mistanke om infeksjon med muggsopp som ikke sporulerer i vev<sup>7</sup>. Ved mottak av mekanisk klaffeprotese anbefales det å forsøke å skrape av biofilm/vev fra denne til dyrkning, og deretter legge hele (klaffe-) protesen i anrikningsbuljong med påfølgende inkubering og utsæd til faste medier. Det foreligger ikke kontrollerte studier hvor eksidert klaff er behandlet med sonikering for å friggi bakterier fra biofilm som for ortopediske proteser (13). Om enn det er publisert protokoller for sonikering av ortopediske proteser (14) og karproteser (15) trengs ytterligere metodeutvikling og validering før en entydig anbefaling kan gis. For biologiske (klaffe-) proteser vurderes morting/homogenisering å være tilstrekkelig.

---

<sup>7</sup> Det er ikke sporer tilstede i vevet. Siden soppen dør om hyfene ødelegges (f. eks. ved mortring) vil en ikke få vekst. Dette kan særlig gjelde muggsopp.



### *Direkte påvisning av mikrobielt DNA i eksidert materiale.*

Ikke sjeldent forutgående og/eller pågående antibiotikabehandling samt bakterier i biofilm med derav følgende mindre utbytte ved konvensjonell dyrkning og disse infeksjoners alvorlighetsgrad rettferdiggjør økt diagnostisk innsats som direkte påvisning av mikrobielt DNA ved amplifikasjonsteknikker i eksidert materiale (16-18). Ved Mikrobiologisk avdeling Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet har en fra 2002 utført direkte 16S rDNA amplifisering på materiale fra mottatte hjerteklaffer (native og klaffepoteser, evt avskrap fra disse eller evt. direkte på anrikningsbuljong). I en gjennomgang av data fra 179 pasienter ble det funnet at dyrkning av klaffe-/protesemateriale bare ga oppvekst i ca 20 %, mens agens kunne påvises i ca 72 % av prøvene ved 16S PCR og påfølgende sekvensering (19). Selv om få studier adresserer klaffepoteser alene (20) og det ikke foreligger større serier fra karproteser ellers, synes utbyttet å rettferdiggjøre at denne tilnærming kan anbefales på kulturnegative tilfeller.

### **Konklusjon**

Den mikrobiologiske diagnostikk ved infiserte kunstige hjerteklaffer og karproteser omfatter 1) anleggelse av blodkulturer som kan behandles som ved endokarditt-mistanke og 2) dyrkning av materiale direkte fra infeksjonsfokus (eksidert vev/abscessmateriale/protese) som skal behandles som annet sterilt vev/biopsier, men med spesiell vekt på morting/homogenisering evt sonikering for frigjørelse av bakterier fra biofilm og direkte påvisning av mikrobielt DNA ved nukleinsyre amplifikasjon.

### **Referanser**

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis. *Circulation*. 2005;111(23):e394-e434.
2. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device related infections. *Circulation*. 2003;108(16):2015-31.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Volumes 1 and 2: Churchill Livingstone Inc.; 2005.
4. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Archives of internal medicine*. 2002;162(1):90.
5. Schaff HV, Carrel TP, Jamieson WR, Jones KW, Ruffalanchas JJ, Cooley DA, et al. Paravalvular leak and other events in silzone-coated mechanical heart valves: a report from AVERT. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(3):785.
6. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995;110(6):1708-24.
7. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990\* 1. *The American journal of cardiology*. 1995;76(12):933-6.
8. Svennevig JL. Heart surgery in Norway. *Norsk Thoraxkirurgisk Forenings Hjertekirurgiregister* [www.legeforeningen.no/thorax](http://www.legeforeningen.no/thorax).
9. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler Jr VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):463.



10. van der Meer J, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands: II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Archives of internal medicine*. 1992;152(9):1869.
11. Hermansen NO, Hjetland R, Müller F. Strategimøte nr 16, Blodkultur. Oslo: FHI; 2002. Report No.: 16.
12. Health Protection Agency (2009). Investigation of tissues and biopsies. National Standard Method BSOP 17 Issue 5.1. [http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf\\_bacteriology.asp](http://www.hpa-standardmethods.org.uk/pdf_bacteriology.asp).
13. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(7):654-63.
14. Monsen T, Lovgren E, Widerstrom M, Wallinder L. In vitro effect of ultrasound on bacteria and suggested protocol for sonication and diagnosis of prosthetic infections. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(8):2496.
15. Padberg Jr FT, Smith SM, Eng RHK. Optimal method for culturing vascular prosthetic grafts. *Journal of Surgical Research*. 1992;53(4):384-90.
16. Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation*. 2005;111(11):1415.
17. Towns ML, Reller LB. Diagnostic methods current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. *Infectious disease clinics of North America*. 2002;16(2):363.
18. Voldstedlund M, Pedersen LN, Baandrup U, Klaaborg KE, Fursted K. Broad range PCR and sequencing in routine diagnosis of infective endocarditis. *Apmis*. 2008;116(3):190-8.
19. M. Bjørnstad, F. Müller et al. 16S ribosomal RNA gene sequences from cardiac valve tissue biopsies convey the diagnosis of culture-negative endocarditis. Poster 1739, ECCMID 2011.
20. Kotilainen P, Heiro M, Jalava J, Rantakokko V, Nikoskelainen J, Nikkari S, et al. Aetiological diagnosis of infective endocarditis by direct amplification of rRNA genes from surgically removed valve tissue. An 11-year experience in a Finnish teaching hospital. *Annals of medicine*. 2006;38(4):263-73.

## 2.5 Intravasale fremmedlegemer (fokus på CVK)

Dag Harald Skutlaberg, Haukeland Universitetssjukehus

Epost: [dag.harald.skutlaberg@helse-bergen.no](mailto:dag.harald.skutlaberg@helse-bergen.no)

### Innleiing

#### Epidemiologi

Bruk av sentralvenøse kateter er nødvendige i moderne medisin, men bruk av slike kan også årsaka livstrugande blodbaneinfeksjonar. I USA er førekomsten av helsetenesteassosiert blodbaneinfeksjonar (HA-BBI) 60 per 10 000 sjukehusinnleggingar. Intravasale framandlekamar er den vanlegaste predisponerande faktoren, og av desse er det sentralvenøse kateter som oftast er årsak til HA-BBI (1). Førekomsten i Noreg er ikkje kjent, men Nasjonalt folkehelseinstitutt har nyleg starta ein pilot for overvaking av infeksjonar i intensivavdelingar der eit av fokusområda er overvaking av blodbaneinfeksjonar relatert til bruk av sentralvenøse kateter.

#### Patogenese

Utgangspunktet for kateterrelaterte blodbaneinfeksjon (KR-BBI) er eit kolonisert intravasalt kateter. Slik kolonisering kan i dei fleste tilfelle tilskrivas ein av følgjande kjelder:

- Pasienten sin eigen hudflora. Kolonisering skjer som regel etter kort tid, og mikrobane er hovudsakleg lokalisert til utsida av proksimale del av kateteret (der dette trengjer gjennom huda).
- Helsepersonell. Kontaminasjon av kopling og/ eller lumen via helsepersonell sine hender. Kolonisering skjer som regel etter noko lengre tids kateterbruk og mikrobane er hovudsakleg lokalisert til lumen av koplinga og/ eller kateteret.
- Blodbaneinfeksjon som går ut frå anna fokus og blir sådd ut til overflata av kateteret via blodstrømmen. Mikrobane er hovudsakleg lokalisert til utsida av den intravasale delen av kateteret.
- Kontaminert infusjonsvæske. Mikrobane er hovudsakleg lokalisert til lumen og kan finnast i heile lengda av kateteret.

Kolonisering av eit kateter inneber m.a. at mikroorganismane organiserer seg i ein biofilm, noko som gjer dei mindre tilgjengelege både for kroppen sitt infeksjonsforsvar, antimikrobiell behandling og diagnostikk.

#### Mikrobiell etiologi ved KR-BBI

Data for Noreg er ikkje tilgjengeleg, men data frå ein stor nasjonal overvåkingsstudie om helsetenesteassosierte blodbaneinfeksjonar i USA (1), er attgjeven i tabell 1.

#### **Tabell 1.**

#### **Mikrobiell etiologi ved helsetenesteassosiert blodbaneinfeksjonar**

Mikrobeart	Førekomst	Mikrobeart	Førekomst
Koagulase-negative stafylokokker	31%	<i>Klebsiella</i> species	5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	20%	<i>Pseudomonas</i> species	4%
Enterokokker	9%	<i>Enterobacter</i> species	4%
<i>Candida</i> species	9%	<i>Serratia</i> species	2%
<i>Escherichia coli</i>	6%	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1%

## Diagnostikk av kateterassosiert blodbaneinfeksjon

Sikker diagnose av KR-BBI krev at same mikrobe som blir påvist i blodkultur tatt perkutant via perifer vene også skal påvisast i prøva tatt frå/via det aktuelle kateteret. I tillegg skal det gjerast sannsynleg at blodbaneinfeksjonen ikkje er sekundær til infeksjon frå anna primærfokus.

I litteraturen er det beskrive fleire mikrobiologiske metodar for å påvisa KR-BBI. To store meta-analysar har gått gjennom aktuelle publikasjonar i tidsperioden 1966 – 31. juli 2004 og vurdert nytten av dei mest brukte metodane (2,3). Tabell 2 gir ei kort oppsummering av dei ulike metodane og appendix til referanse 3 inneheld fleire detaljar om metodane samt referansar til aktuelle primærpublikasjonar.

**Tabell 2** (henta frå referanse 3)

Major Diagnostic Methods for Intravascular Device–Related Bloodstream Infection\*

Diagnostic Method	Description	Criteria for Positivity
<b>Methods requiring device removal</b>		
Qualitative catheter segment culture (24)	A segment from the removed catheter is immersed in broth media and incubated for 24–72 h	Any growth
Semi-quantitative catheter segment culture (25)	A 5-cm segment of the catheter is rolled 4 times across a blood agar plate and incubated	≥15 CFU
Quantitative catheter segment culture (26–28)	A segment from the removed catheter is flushed with broth (45) or sonicated in broth (65), followed by serial dilutions, surface plating on blood agar, and incubation	≥1000 CFU
<b>Methods not requiring device removal</b>		
Qualitative blood culture through the device (29)	One or more conventional blood cultures are drawn through the device	Any growth
Quantitative blood culture through the device (30, 31)	A blood culture drawn through the device and processed by pour-plate methods or a lysis–centrifugation technique (Isolator, Wampole Laboratories, Cranbury, New Jersey)	≥100 CFU/mL
Paired quantitative blood cultures (32–34)	Concomitant quantitative blood cultures are drawn through the device and percutaneously	Cultures are positive from both sites and the concentration of microorganisms in the culture from the device is 3- to 5-fold greater than in the peripherally drawn culture
Differential time to positivity (35, 36)	Concomitant conventional blood cultures are drawn through the device and percutaneously and are monitored continuously	Both blood cultures are positive and the catheter-drawn blood culture turns positive ≥2 h earlier than the peripherally drawn culture
Acridine orange leukocyte cytospin (37)	Approximately 1 mL of blood is aspirated from the catheter; the cells are lysed with sterile water; and the specimen is centrifuged, stained with acridine orange, and examined microscopically	Visualization of any microorganisms

\* CFU = colony-forming units.

## Dyrking av katetersegment

Vekst ved dyrking av katetersegment påviser kolonisering av kateteret, men er ikkje nødvendigvis uttrykk for KR-BBI. Mengda av bakteriar på kateteret er relatert til risiko for å utvikla KR-BBI (4), og metodar som muliggjer ein eller annan form for kvantitering er nødvendig for å kunna skilja mellom signifikant og ikkje-signifikant kolonisering. Ut over metodane, slik dei er beskrive i tabell 2 og i appendix til referanse 3, blir følgjande variant av kvantitativ kateter-segment dyrking nytta av enkelte laboratorier i Noreg: Kateteret blir klipt i korte bitar (2-3 mm), overført til buljong før denne blir rista/vortexa og sådd ut kvantitativt. (Metoden presentert her er en variant av metoder beskrevet med vortexing (5) og sonikering (6)).

## Blodkultur

Vekst i blodkultur tatt via kateter kan vera uttrykk for KR-BBI, men kan også vera uttrykk for kolonisering av kateteret utan at det føreligg blodbaneinfeksjon eller for at det føreligg ein sekundær blodbaneinfeksjon som ikkje er relatert til bruk av kateteret.

Sidan kvantitativ blodkultur er arbeidskrevjande og ingen av teknikkane er i bruk ved dei mikrobiologiske laboratoria i landet, er det lite aktuelt å tilrå dette som standardmetodar for påvising av KR-BBI. Kvalitativ dyrking og parvis, tidsdifferensiert dyrking av blodkultur vil derimot vera teknisk mulig (og enkelt) for alle dei mikrobiologiske laboratoria i landet.

### Mikroskopi

Mikroskopi vil ikkje erstatta metodane basert på dyrking, men kan tenkjast å vera eit supplement til desse i enkelte situasjonar.

### Eigenskapar for dei ulike metodane

Tabell 3 og 4 viser ei forenkla oversikt over samla sensitivitet, spesifisitet og nøyaktigheit for dei ulike metodane.

**Tabell 3** (data frå referanse 2)

	Sensitivitet <sup>§</sup>	Spesifisitet <sup>§</sup>	D <sup>□</sup> (mean)	Youden index <sup>#</sup>
Kvalitativ dyrking av katetersegment	0,95	0,75	3,30	0,65
Semikvantitativ dyrking av katetersegment	0,85	0,85	3,61	0,70
Kvantitativ dyrking av katetersegment	0,94	0,92	4,86	0,85
Kvalitativ dyrking av blodkultur tatt via kateter	0,91	0,86	3,86	0,70
Kvantitativ blodkultur tatt via kateter	0,78	0,96	4,41	0,67
Parvis kvantitativ blodkultur	0,79	0,94	4,98	0,74

<sup>§</sup> Samanslåtte verdiar frå dei ulike studiane

<sup>□</sup> Ein log odds ratio (odds for at ein person med kateterrelatert blodbaneinfeksjon (KR-BBI) har ein positiv test mot odds for at ein person som ikkje har KR-BBI har ein positiv test). Eit mål for diagnostisk nøyaktigheit (som aukar med aukande verdi av D).

<sup>#</sup> Youden index = Sensitivitet + Spesifisitet-1. Eit mål for nøyaktigheit (som aukar med aukande Youden index).

**Tabell 4** (data frå referanse 3)

	Sensitivitet <sup>£</sup>	Spesifisitet <sup>£</sup>	D <sup>□</sup> (mean)	Q* <sup>§</sup>
Kvalitativ dyrking av katetersegment	0,90	0,72	3,07	0,76
Semikvantitativ dyrking av katetersegment	0,85	0,82	3,38	0,84
Kvantitativ dyrking av katetersegment	0,83	0,87	3,97	0,87
Kvalitativ dyrking av blodkultur tatt via kateter	0,87	0,83	3,80	0,86
Kvantitativ blodkultur tatt via kateter	0,77	0,90	4,20	0,89
Parvis kvantitativ blodkultur	0,87	0,98	5,73	0,94
Parvis, tidsdifferensiert blodkultur	0,85	0,81	3,66	0,85
Acridinorange leukocyte cytospin	0,72	0,91	3,95	0,89

<sup>£</sup> Estimert ved bruk av ein random-effects modell.

<sup>§</sup> Eit mål for nøyaktigheit som er utleia ved "summary receiver-operating characteristic (ROC) curve – metoden. Sensitivitet og spesifisitet blir tillagt like stor vekt ved bruk av dette målet. Nøyaktigheita aukar med aukande verdi av Q\*.

Tabell 5 viser sensitivitet, spesifisitet og nøyaktigheit for dei ulike metodane på basis av varigheit av kateterbruken. Tabellen viser m.a. at semikvantitativ og kvantitativ dyrking av katetersegment er om lag likeverdige metodar ved mistanke om KR-BBI utgåande frå eit korttids-kateter. Ved mistanke om KR-BBI utgåande frå eit langtids kateter, kan det sjå ut



som om kvantitativ dyrking er betre enn semikvantitativ, men få studiar gjer det umogleg å konkludera sikkert.

**Tabell 5 (Frå referanse 3)**

Summary Statistics for Diagnostic Tests for Intravascular Device–Related Bloodstream Infection, by Duration of Catheterization

Diagnostic Test and Duration of Catheterization	Studies, n	Pooled Sensitivity	P Value	Pooled Specificity	P Value	Mean D Value
<b>Qualitative catheter segment culture</b>						
Short term	4	0.94		0.76		3.50
Long term	1	0.68	0.016	0.80	>0.2	1.95
<b>Semi-quantitative catheter segment culture</b>						
Short term	14	0.84		0.85		3.63
Long term	1	0.75	>0.2	0.71	<0.001	1.85
<b>Quantitative catheter segment culture</b>						
Short term	11	0.82		0.89		3.76
Long term	2	0.83	>0.2	0.97	<0.001	5.19
<b>IVD-drawn qualitative catheter blood culture</b>						
Short term	4	0.98		0.86		4.42
Long term	2	1.00	>0.2	0.83	>0.2	3.43
<b>IVD-drawn quantitative catheter blood culture</b>						
Short term	3	0.81		0.96		4.76
Long term	1	0.86	>0.2	0.85	<0.001	4.46
<b>Paired quantitative blood cultures</b>						
Short term	4	0.75		0.97		4.98
Long term	5	0.93	0.008	1.00	0.008	6.41
<b>Acridine orange leukocyte cytospin</b>						
Short term	2	0.87		0.88		3.18
Long term	1	0.87	>0.2	0.94	>0.2	4.41
<b>Differential time to positivity</b>						
Short term	4	0.89		0.87		2.96
Long term	4	0.90	>0.2	0.72	0.003	4.20

\* IVD = intravascular device.

### Klinisk nytteverdi av testane

Tabell 6 viser klinisk nytteverdi (positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV)) av dei ulike testane ved ulik prevalens av KR-BBI. Tabellen viser m.a. at bruk av sjølv dei mest presise av desse testane i ein lavprevalens-situasjon (t.d. rutinemessig mikrobiologisk analyse av alle sentralvenøse kateter) vil gi svært mange falske positive resultat.

**Tabell 6 (Frå referanse 3).**

Performance of Diagnostic Tests, by Prevalence of Intravascular Device–Related Bloodstream Infection\*

Diagnostic Test	Studies, n	Positive Predictive Value, by Prevalence					Negative Predictive Value, by Prevalence				
		0.01	0.05	0.09	0.2	0.4	0.01	0.05	0.09	0.2	0.4
Qualitative catheter segment culture	6	0.03	0.16	0.26	0.47	0.70	>0.99	0.99	0.98	0.96	0.89
Semi-quantitative catheter segment culture	19	0.06	0.24	0.37	0.60	0.80	>0.99	0.99	0.98	0.95	0.88
Quantitative catheter segment culture	14	0.07	0.28	0.42	0.65	0.83	>0.99	0.99	0.98	0.95	0.88
IVD-drawn qualitative blood culture	7	0.06	0.25	0.39	0.62	0.81	>0.99	0.99	0.99	0.97	0.93
IVD-drawn quantitative blood cultures	7	0.08	0.31	0.45	0.68	0.85	>0.99	0.99	0.98	0.96	0.89
Paired quantitative blood culture	10	0.44	0.81	0.89	0.95	0.98	>0.99	0.99	0.98	0.95	0.88
Acridine orange leukocyte cytospin	5	0.05	0.22	0.34	0.57	0.78	>0.99	0.99	0.99	0.97	0.93
Differential time to positivity	8	0.05	0.21	0.34	0.56	0.77	>0.99	0.99	0.98	0.96	0.91

\* IVD = intravascular device.

### Oppsummering og utkast til tilråding:

- Indikasjon for mikrobiologisk analyse av katetersegment er klinisk mistanke om kateterrelatert infeksjon.
- Kvalitativ dyrking av katetersegment er for lite spesifikt og blir ikkje tilrådd.
- Ved mistanke om KR-BBI utgåande frå eit korttids-kateter er semikvantitativ og kvantitativ dyrking av katetersegment nærast likeverdige metodar, men dersom det er mistanke om KR-BBI utgåande frå eit langtids-kateter bør kvantitativ dyrking av katetersegment nyttast.
- Ved klinisk mistanke om KR-BBI bør dyrking av katetersegmentet kombinerast med blodkultur tatt perkutant frå perifer vene for å sikra diagnosen (same mikrobe skal påvisast både i blod tatt frå perifer vene og i signifikant mengde frå katetersegmentet).
- Dersom det ikkje er ønskjeleg å fjerna kateteret før diagnosen KR-BBI er sannsynleggjort, kan det takast blodkultur både perkutant frå perifer vene og frå kateteret. Funn av same mikrobe i blod tatt frå perifer vene og i blod tatt frå kateteret, styrkjer mistanken om at det føreligg KR-BBI. Det er ikkje grunnlag for å hevda at parvis, tidsdifferensiert blodkultur er betre enn parvis kvalitativ blodkultur.
- Dersom det ikkje er ønskjeleg å fjerna kateteret før diagnosen KR-BBI er sannsynleggjort, kan Acridinorange leukocyte cytospin vera eit nyttig supplement for å få eit raskt resultat. Sjølv med høg pretest sannsynlighet for KR-BBI har testen høg NPV, og negativ test gjer diagnosen mindre sannsynleg. Analysen har derimot relativt lav PPV, sjølv ved høg pretest-sannsynlighet, og eit positivt funn må tolkast med varsemd.

### Referansar

1. Gaynes, R. Epidemiology and microbiology of intravascular catheter infections. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
2. [Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of Vascular Catheter-Related Bloodstream Infection: a Meta-Analysis. \*J Clin Microbiol.\* 1997;35:928-36.](#)
3. [Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. \*Ann Intern Med.\* 2005;142\(6\):451–466](#)
4. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977; 296:1305-9.
5. Christian Brun-Buisson, MD; Fekri Abrouk, MD; Patrick Legrand, MD; Yann Huet, MD; Salah Larabi, MD; Maurice Rapin, MD. Diagnosis of Central Venous Catheter-Related Sepsis Critical Level of Quantitative Tip Cultures *Archives of Internal Medicine* 1987; 147: 873-7
6. Issam I. Raad, Mouin F. Sabbagh, Kenneth H. Rand, and Robert J. Sherertz. Quantitative Tip Culture Methods and the Diagnosis of Central Venous Catheter-Related Infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:13-20

## 2.6 Peritoneal dialyse

*Bjørn Odd Johnsen, Mikrobiologisk avdeling, Akershus Universitetssykehus*  
Epost: [bjorn.odd.johnsen@ahus.no](mailto:bjorn.odd.johnsen@ahus.no)

Kronisk nyresvikt kan behandles med nyretransplantasjon, hemodialyse og peritonealdialyse (PD). Antallet pasienter med kronisk nyresvikt øker i Norge, ved utgangen av 2009 var prevalensen 4069 pasienter, av disse ble 228 pasienter behandlet med PD. I løpet av 2009 var det 561 nye tilfeller av kronisk nyresvikt i Norge, 118 av disse ble behandlet med PD. Det er imidlertid store regionale variasjoner i andelen pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med PD (1).

Ved PD fungerer pasientens bukhinne (i hovedsak peritoneum parietale) som en semipermeabel membran. Dialysevæske installeres i bukhulen gjennom et permanent kateter. Vann og løste stoffer utveksles mellom blodet og dialysatet ved hjelp av osmose, diffusjon og konveksjon ("solvent drag") (2;3). Deretter fjernes dialysatet gjennom det samme kateteret. Tiden dialysatet er i bukhulen benevnes virketid (engelsk "dwell time"). Det er to hovedformer for PD, kontinuerlig ambulatorisk PD (CAPD) og automatisert PD (APD). Ved sistnevnte metode sørger en maskin for gjentatte omganger med infusjon, dweetid og drenasje av dialysat gjennom natten. Dweetiden er gjerne kort og teoretisk er det en mindre sjanse for kontaminering av kateteret pga færre til- og frakoblinger. Ved CAPD utfører pasienten (eller en medhjelper) manuelt drenasje av brukt dialysat og infusjon av ny dialysevæske. Dweetiden er lengre (4-6 timer) med den siste dweetiden gjennom natten (3).

Infeksiøse komplikasjoner til PD omfatter infeksjoner i relasjon til kateteret (innstikkssted- og kanal ("tunnel") -infeksjoner) og peritonitt (4). Peritonitt er en av de viktigste komplikasjonene til PD og er en av hovedårsakene til at PD må avsluttes (5). Mortaliteten ved PD-relatert peritonitt oppgis å være ca 4 %, men peritonitt kan være en medvirkende årsak til død i flere tilfeller (5). Peritonitratene ved PD er svært varierende, International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) anbefaler at peritonitratene ved et dialysesenter ikke bør overstige ett tilfelle per 18 mnd per pasient (5). Fra Sykehuset Innlandet er det rapportert ett peritonittilfelle per 20-25 pasientmnd i perioden 2004 tom 2008 (6).

Inngangsporten ved PD-relatert peritonitt involverer som regel kateteret enten i form av intraluminal spredning (forurensing ved bruk av kateteret) eller periluminal spredning (fra kateterets innstikkssted langs utsiden av kateteret gjennom kanalen til peritoneum). Sistnevnte er gjerne assosiert med infeksjoner i innstikksted og/eller kateterkanalen. Andre mekanismer er migrasjon gjennom tarmveggen, bakteriemi med utsæd til peritoneum og migrasjon fra genitalia eller urinveiene (4). Ved nyresvikt har pasientene generelt et svekket immunforsvar. I tillegg er det lokale forsvaret i bukhulen svekket ved PD gjennom endrete syre-base forhold, endret osmolalitet<sup>8</sup> og økt væskevolum i bukhulen (7).

Peritonitt bør mistenkes hos enhver PD pasient med blakket dialysat. Klinisk diagnose baserer seg på tilstedeværelse av 2 av følgende 3 kriterier: (8)

- Blakket dialysevæske (korresponderer vanligvis med  $> 100 \times 10^6$  leukocytter/L og/eller  $> 50\%$  polymorfonukleære leukocytter i dialysatet).
- Peritonittsymptomer (starter oftest med magesmerter)
- Positiv dyrkning eller mikroskopi av dialysevæsken

---

<sup>8</sup> Dialysevæske er hyperosmolar og dette hemmer bl.a. granulocytffunksjonen og er en av grunnene til at CAPD-behandling også kan gi infeksjon med vanligvis svært lavvirulente mikrober.

Ved PD-relatert peritonitt er Gram positive bakterier de vanligst forekommende, men forekomsten av Gram negative bakterier øker sannsynligvis noe og rapporteres nå å være rundt 20-25% (4). De vanligst forekommende mikrobene ved PD-relatert peritonitt er koagulasenegative stafylokokker, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* (hyppigst *E. coli*, deretter *Klebsiella* spp), *Pseudomonas* spp, streptokokker, enterokokker og *Corynebacterium* spp. Mer sjeldne agens er *Haemophilus* spp, *Neisseria* spp, *Campylobacter* spp og anaerober. Sopperitonitt er relativt sjelden, men har høy mortalitet (4;5). Også mykobakterier kan gi PD-relatert peritonitt og undersøkelse for dette bør vurderes ved peristerende peritonitt og negativ rutinedyrkning (8). Et viktig poeng er at PD-relatert peritonitt som regel er monomikrobiell slik at funn av polymikrobielle infeksjoner, spesielt med tarmbakterier og anaerober, bør avstedkomme mistanke om og utredning for intraabdominell patologi (5).

Både mikroskopi og dyrkning av blakket dialysevæske har lav sensitivitet sannsynligvis fordi mikroorganismene blir fortennet i dialysevæske, i tillegg kan de befinne seg intracellulært (7;9). Det har derfor vært benyttet ulike konsentrasjons- anriknings- og lysisteknikker for dyrkning. De fleste angir at jo mer dialysat som konsentreres jo bedre, 10 ml har vært regnet som et minimum (10). UK Health Protection Agency (HPA) anbefaler vann-lyse metoden hvor 25 ml dialysat lyseres og konsentreres ved to runder med sentrifugering (1500g i 5 minutter) med resuspending og kraftig risting i 10 ml sterilt destillert vann i 30 sekunder etter første sentrifugering (8). Mitt inntrykk er at dette baserer seg på noe eldre litteratur. ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis) anbefaler at andelen dyrkningsnegative peritonitter ikke bør overstige 20% og for dette formålet anser de inokulering av blodkulturflasker med 5-10 ml dialysat for tilstrekkelig, de anbefaler dette som standard dyrkningsteknikk. De sier imidlertid at en optimal dyrkning vil innebære både inokulering på blodkulturflasker og sentrifugering (3000g i 15 minutter) av 50 ml dialysat som enten såes ut på faste medier eller resuspenderes i 3-5 ml sterilt saltvann og inokuleres i nye blodkulturflasker (5). En liknende tilnærming ble anbefalt i Norsk nyremedisinsk forenings veileder i nefrologi (denne er planlagt utfaset fra 2009, men blant annet kapittelet om PD-peritonitt skal holdes oppdatert). I 2003 anbefalte man der både inokulering av blodkulturflasker (anaerob, aerob og soppflaske) og sentrifugering av 100 ml dialysat med påfølgende utsæd på skåler og nye blodkulturflasker (11). En studie har sammenliknet inokulering i blodkulturflasker med vann-lyse metoden til HPA. Den omfattet 17 pasienter og konkluderte med at dyrkningsresultatene var likeverdige, men at identifiseringen av det infeksiose agens var kjappere ved inokulering av blodkulturflasker, dette fordi Gramfarging ved positiv blodkultur gav en rask presumptiv diagnose (12). Det er ellers flere artikler hvor inokulering i blodkulturflasker kommer bedre ut enn dyrkning etter konsentrering av et stort volum dialysat (10;13;14). I disse studiene er det ikke gjort noen lysing av celler etter sentrifugering.

Vedrørende norske forhold gjorde man ved Ullevål sykehus på 90-tallet noen upubliserte studier. Man påviste etiologisk agens ved PD-peritonitt i 20 av 21 tilfeller (95%) ved fordeling av 15-20 ml dialysat på anaerob og aerob blodkulturflaske. Videre sammenlignet man Bactec blodkulturflasker (påviste 13 av 15 episoder) med Isolator (lysis sentrifugering-påviste 14 av 15 episoder). (M. Steinbakk- personlig meddelelse).

Både HPA og ISPD anbefaler Gramfarging av primærmaterialet til tross for lav sensitivitet, HPA etter vann-lyse sentrifugering (5;8). ISPD spesifiserer at årsaken er å påvise soppelenter. De anbefaler ikke endring av empirisk behandling på basis av mikroskopi med unntak av påvisning av soppelenter, dette fordi sopp-peritonitt har en høy mortalitet (5). Chow og medarbeidere konkluderte imidlertid med at sensitiviteten ved mikroskopi selv etter



vann-lyse sentrifugering, var så lav at det ikke hadde noen hensikt, spesielt ikke når man kunne få et mer pålitelig mikroskopifunn etter 24-48 t ved inokulering i blodkulturflasker (12). De hadde imidlertid ingen tilfeller av sopp i sitt materiale.

Sett i lys av sensitivetsproblematikken ved dyrkning av dialysevæske, kan amplifisering og sekvensering av mikrobielt DNA være interessant ved PD-relatert peritonitt. I 2006 gjorde Yoo og medarbeidere en studie hvor 23S rDNA PCR med sekvensering ble sammenliknet med dyrkning etter sentrifugering av 50 ml dialysat. De konkluderte med at en slik genmolekylær metode kunne være et supplement til dyrkning, spesielt etter forutgående antibiotikabruk (15).

Vedrørende standard blodkulturdyrkning fra perifer vene, anbefaler ikke ISPD dette med mindre pasienten er septisk (5). Min personlige mening er at vi likevel kan/bør anbefale dette rutinemessig for ikke å miste de tilfellene vi burde hatt blodkulturer, dette oppfatter jeg å være i tråd med vår øvrige praksis med liberal blodkulturindikasjon.

### **Anbefalinger:**

En del momenter er drøftet over. De resterende baserer seg i hovedsak på anbefalingene fra HPA (8) eller oppfattes av meg som relativt ukontroversielle. Mine personlige oppfatninger er forsøkt angitt.

Prøvetaking ved mistenkt PD-relatert peritonitt:

- Dialysevæske: Så mye som mulig. Ved standard inokulering av blodkulturflasker og mikroskopi vil 30-40 ml totalt være nok (10 ml hver i anaerob, aerob og eventuel sopp blodkulturflaske samt ytterligere 10 ml til mikroskopi). Hvorvidt inokulering av blodkulturflasker skal gjøres direkte av kliniker, etter ankomst laboratoriet eller begge deler vil avhenge av lokale forhold og tradisjoner. Generelt vil en tidlig inokulering framskynde vekst av mikroben, spesielt dersom det også medfører rask inkubering i blodkulturskapet, og vil derfor være å foretrekke.
- Blodkulturer fra perifer vene (etter min oppfatning)- de følger ”vanlig” opplegg og omtales ikke nærmere her
- Dyrkningsprøve fra kateter innstikksted dersom sekresjon eller infeksjonstegn - behandles som en ”vanlig” pussprøve og omtales ikke nærmere her.

Oppbevaring av dialysevæsken dersom materialet ikke kan såes ut umiddelbart

- Kjøleskap, helst ikke over 12 t.
- Direkte inokulering av (5-) 10 ml på anaerob, aerob og eventuelt soppblodkulturflaske av klinikere er et godt alternativ.
- Dersom inokulerte blodkulturflasker ikke inkuberes direkte, skal disse oppbevares i romtemperatur (16).

Mikroskopi:

- Ønskelig dersom man kan sentrifugere minst 10 ml dialysat og mikroskopere sedimentet.
- Jeg antar at man kan benytte acridin og Gram på samme måte som man gjør ved andre presumptivt sterile materialer ut fra egne tradisjoner.
- Siden hovedbegrunnelsen for mikroskopi synes å være påvisning av sopp, bør laboratorier som har spesifikk soppfarging som calcofluor white vurdere å benytte også dette etter min mening.

#### Primærbehandling:

- Standard: (5-) 10 ml dialysat på anaerob og aerob blodkulturflaske. Gitt viktigheten av eventuell sopperitonitt, mener jeg laboratorier som benytter Bactec-systemet bør vurdere å legge til en soppflaske (16). Inkuberes i blodkulturmaskinen etter vanlig protokoll.
- Dersom man har muligheten og ønsker å redusere forekomst av dyrkningsnegative PD-relaterte peritonitter, kan man vurdere i tillegg å gjøre vann-lyse behandling på 25-100 ml ml dialysat am HPA (8) for så å inokulere nye blodkulturflasker etter resuspending. Velger man dette kan mikroskopi lages fra dette sedimentet.
- Laboratorier med mulighet for 16S eventuelt 18S rDNA PCR med sekvensering kan vurdere muligheten for dette primært, spesielt ved opplysninger om forutgående antibiotikabehandling.

#### Behandling av positive kulturer:

- Mikroskopi ved Gram/acridin av alle positive kulturer.
- Når blodkulturflaskene ”flagger ut”, såes de ut. I rutinen vil sannsynligvis det enkleste være å så ut positive blodkulturflasker på de samme skålene som ved positive ”ekte” blodkulturer. Imidlertid vil utsæd på blod- og sjokoladeagar (sjokolade er mitt ønske, HPA anbefaler kun blodagar) med tillegg av HM-0 eller liknende generelt anaerobt medium for anaerobe flasker, være tilstrekkelig siden PD-relatert peritonitt som regel er monomikrobiell. Inkubering ved 35-37°C i henholdsvis 5% CO<sub>2</sub> og anaerob atmosfære.
- Identifikasjon til artsnivå og resistensbestemmelse etter vanlige metoder. NB dette vil også gjelde koagulasenegative stafylokokker.

#### Tilleggsundersøkelser som kan vurderes på indikasjon eller ved negativ/foreløpig negativ dyrkning:

- 16S rDNA PCR eller liknende metode med sekvensering, eventuelt 18S rDNA PCR med sekvensering.
- Mykobakteriedyrkning (eventuelt PCR og mikroskopi)
- Eventuelt vann-lyse behandling av 25-100 ml dialysat am HPA (8) dersom man har tilstrekkelig dialysat, med påfølgende resuspending og inokulering i nye blodkulturflasker.
- Blindutsæd fra blodkulturflasker som ikke har ”flagget ut” etter 3-5 dager. Da anbefales inkubering under aerobe (blod og sjokolade), mikroaerofile (sjokolade) og anaerobe (HMO eller tilsvarende generelt anaerobt medium) forhold i ytterligere 3-4 dager (5).

## Referanser:

- (1) Årsrapport fra norsk nefrologiregister, 2009. 4-8-2010.  
<http://www.nephro.no/nnr/AARSM2009.pdf> (7-10-2011).
- (2) Bammens B. Urea and uremic solutes: how does peritoneal dialysis work? *Semin Nephrol* 2011; 31(2):127-137.
- (3) Redmond A, Doherty E. Peritoneal dialysis. *Nurs Stand* 2005; 19(40):55-65.
- (4) Nessim SJ. Prevention of peritoneal dialysis-related infections. *Semin Nephrol* 2011; 31(2):199-212.
- (5) Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30(4):393-423.
- (6) Paulsen D, Solbakken K, Valset T. Peritoneal dialyse i Oppland. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011; 131(16):1547-1549.
- (7) Vas SI. Microbiologic aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1983; 23(1):83-92.
- (8) Health Protection Agency. Investigation of continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid BSOP 25. National Standard Method BSOP 25 Issue 5.1. 3-12-2009.  
  
Ny versjon siden strategimøtet fant sted:  
  
Health Protection Agency. (2012). Investigation of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Fluid. UK Standards for Microbiology Investigations. B 25 Issue 5.2. 05-07-12, [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1317132859962](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317132859962).
- (9) von Graevenitz A, Amsterdam D. Microbiological aspects of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5(1):36-48.
- (10) Alfa MJ, Degagne P, Olson N, Harding GK. Improved detection of bacterial growth in continuous ambulatory peritoneal dialysis effluent by use of BacT/Alert FAN bottles. *J Clin Microbiol* 1997; 35(4):862-866.
- (11) Veileder i nefrologi (utvalgte deler) E1.1 Prosedyre for: Akutt peritonitt hos pasienter i PD. 1-6-2003.  
[http://www.nephro.no/veileder/utvalgte%20deler%20av%20veileder%20i%20nyresykdommer%20sep09.doc#\\_Toc241986798](http://www.nephro.no/veileder/utvalgte%20deler%20av%20veileder%20i%20nyresykdommer%20sep09.doc#_Toc241986798) (12-10-2011).
- (12) Chow KM, Chow VC, Szeto CC, Law MC, Leung CB, Li PK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis: broth inoculation culture versus water lysis method. *Nephron Clin Pract* 2007; 105(3):c121-c125.
- (13) Yoon SH, Choi NW, Yun SR. Detecting bacterial growth in continuous ambulatory peritoneal dialysis effluent using two culture methods. *Korean J Intern Med* 2010; 25(1):82-85.
- (14) Azap OK, Timurkaynak F, Sezer S, Cagir U, Yapar G, Arslan H et al. Value of automatized blood culture systems in the diagnosis of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis. *Transplant Proc* 2006; 38(2):411-412.
- (15) Yoo TH, Chang KH, Ryu DR, Kim JS, Choi HY, Park HC et al. Usefulness of 23S rRNA amplification by PCR in the detection of bacteria in CAPD peritonitis. *Am J Nephrol* 2006; 26(2):115-120.
- (16) Strategimøte nr 16 2002. Blodkultur: Del 3 endringer. 59. 21-09-2004.  
<http://www.fhi.no/dav/2C5237B284.pdf> (12-10-2011)

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Divisjon for smittevern  
Oktober 2010

Rapporten kan lastes ned som pdf:  
[www.fhi.no/publikasjoner](http://www.fhi.no/publikasjoner)

ISSN: 0804-8444  
ISBN: 978-82-8082-519-3 trykt utgave  
ISBN: 978-82-8082-520-9 elektronisk utgave  
Opplag: 100