



ALBC – Antibiotics Loaded Bone Cement

ALBA- studien

Siden 1990-tallet har man i Norge brukt antibiotika i sementen (ALBC – antibiotics loaded bone cement) ved protesekirurgi. Allerede i 1997 kom en rapport fra Nasjonalt register for leddproteser i Norge (NRL) som viste færre infeksjoner ved hofteprotesekirurgi ved bruk av antibiotika i sementen. Registerstudier er vanligvis å regne som observasjonsstudier, og resultatene er ikke ratet like høyt som randomiserte kliniske forsøk. Dermed kunne man velge bort denne kunnskapen, slik man gjorde i USA. Der er det ikke en gang lov (ikke FDA-godkjent) å bruke sement med antibiotika til primærproteser hos lavrisikopasienter, kun til revisjonsoperasjoner.

Øystein Gøthesen, styremedlem i Norsk forening for hofte- og knekirurgi

Ulempene med ALBC kan være utvikling av resistens mot bakterier og svekkelse av sementens biomekaniske egenskaper. Den ulike praksisen skyldes ulik vektning av eksisterende litteratur, og i den sammenhengen vil NRL forsøke å øke kunnskapen på dette feltet.

Gjennom en stor randomisert registerstudie, vil NRL prøve å få med alle landets sykehus på denne "dugnaden" som kanskje kan gi oss et endelig svar. De første svarene får vi allerede 1 år etter at siste pasient er inkludert.

Målet er at alle sykehus, alle primære kneprotesepasienter og alle kirurger skal delta i denne studien. Ta kontakt med Ove Furnes (ove.furnes@helse-bergen.no) eller Tesfaye Leta (tesfaye.leta@helse-bergen.no) dersom ditt sykehus vil delta.

Vi i NFHKK ønsket å vite mer om ALBA-studien og inviterte prosjektleder professor Ove Furnes og prosjektansvarlig ph.d. Tesfaye Hordofa Leta til et intervju:

1. Selve ordet "ALBA" er av latinsk opprinnelse og er hunnkjønnordet av "albus" som betyr "klar" eller "hvit". Som for eksempel i "albatross", "albino", "Jessica Alba". Hva står ALBA for i denne studien?

A = Antibiotics, L = Loaded, B = Bonecement & A = Arthroplasty

2. Hvor mange pasienter må inkluderes for å kunne finne en forskjell i risiko for infeksjon?

9172

3. Hvor stor forskjell har man lagt til grunn ved beregning av forsøksstørrelsen?

0,15 % non-inferiority med endepunkt revisjon på grunn av infeksjon etter 1 år.

4. Hvor mange sykehus er med på studien foreløpig?

Foreløpig har vi med oss 14 sykehus, men vi håper å få med alle sykehusene i Norge som setter sementerte kneproteser.

5. Hvilke fordeler har sykehuset av å være med på studien?

Man bidrar til ny kunnskap, og gjennom forsknings-samarbeid bygges kompetanse og infrastruktur for videre registerstudier og kliniske studier. I denne studien legges det opp til elektronisk registrering av

" ... det legges opp til elektronisk registrering av det vanlige rapporteringsskjema [-]. Gjennom deltagelse i studien har man en gylden anledning til å få dette på plass på en enkel måte med hjelp fra leddregisteret ..."

det vanlige rapporteringsskjema, med scanning av implantatenes strekkoder. Gjennom deltagelse i studien har man en gylden anledning til å få dette på plass på en enkel måte med hjelp fra leddregisteret. Det samme gjelder for registrering av PROM-data. Kontaktpersonen for studien ved det enkelte sykehuset vil kunne være med på forfatterlisten. Leddregisteret skal uansett over på elektronisk registrering. Dataene er da tilgjengelige samme dag.

6. Kan man delta med de samme pasientene som allerede inngår i lokale RCT-er?

Ja, vi har vurdert dette som uproblematisk, så lenge man ikke har en farmakologisk interaksjon med sin lokale RCT. Pasienten i register-RCT'en er blokk-

randomisert for hvert sykehus, dette sikrer at hvert sykehus bidrar med like mange med og uten antibiotika i sementen. Man vil da mest sannsynlig ikke få noen skjevfordeling i den lokale RCT-en og en eventuell påvirkning fra sement-type vil da jevnes ut gjennom randomiseringen.

7. I Norge brukes vel så å si bare antibiotikaholdig sement ved protesekirurgi? Hvorfor gjør vi det, hvis det ikke nødvendigvis er så lurt?

Tidligere registerstudier fra Norge har vist mindre reoperasjon for infeksjon ved bruk av antibiotikaholdig sement ved hofteproteseoperasjon. Nyere register-



Ove Furnes (til venstre) og Tesfaye Hordofa Leta (til høyre) svarer på spørsmål om ALBA-studien.

studier fra andre land har ikke vist effekt av antibiotika i sement ved kneprotesekirurgi. Mindre randomiserte studier har heller ikke vist effekt. Faren for resistensutvikling av bakterier og påfølgende vansker med behandling av senere infeksjon gjør det nødvendig med en randomisert studie med tilstrekkelig antall pasienter.

8. Hva er potensielle fordeler med antibiotika i sementen?

hensikten er å redusere risikoen for infeksjon etter leddprotese kirurgi, og det har blitt brukt antibiotika i beinsement de siste 40 årene. Antibiotika i beinsement er i dag i rutinemessig bruk ved primærproteser i kne og andre ledd i Norge og de fleste Europeiske land.

9. Hva er potensielle ulemper med antibiotika i sementen?

Den infeksjonsforebyggende effekten av antibiotika i beinsement ved primær totalprotese i kne er ikke tilstrekkelig dokumentert. Siden antibiotika i beinsement utskilles langsomt over uker og måneder er det teoretisk fare for resistensutvikling av bakterier og



større problemer med behandling av en eventuell infeksjon, samt økt risiko for aseptisk løsning på grunn av redusert styrke i beinsementen.

10. Er det grunn til å tro at det er forskjell på hofter og kneprotesekirurgi med tanke på antibiotika i sementen?

Nei, det er foreløpig ikke vitenskapelig grunnlag for å skille mellom hofter og knær på dette feltet. I meta-analyser av observasjonsstudier ser det ut til å være en liten effekt av antibiotika i sement som infeksjonsforebygging. Men det mangler også randomiserte studier med stort nok antall pasienter til å bevise at antibiotika i beinsement hjelper ved hofteprotese-kirurgi.

11. Hvor lenge skilles det ut beskyttende mengder antibiotika fra sementen? Hvor lenge skilles det ut antibiotika som har for lav dose til å beskytte, men høy nok dose til å gi resistens og allergi?

Det meste av antibiotikaen skilles ut den første timen (ca. 60 %), og etter 72 timer er det meste ute. Resterende antibiotika skilles ut langsomt i løpet av uker og år. Etter 5 år skilles det fortsatt ut små mengder antibiotika. Teoretisk kan dette forårsake antibiotikaresistens.

” Etter 5 år skilles det fortsatt ut små mengder antibiotika. Teoretisk kan dette forårsake antibiotikaresistens ... ”

12. Kan det være av betydning for resultatet av denne studien, hvor lang operasjonstiden er? Kan det for eksempel hende at man har god effekt av antibiotika hvis operasjonstid overskrider 90 minutter, mens de under 90 minutter har ingen effekt og bare ulemper/bivirkninger?

Sjansen for peroperativ bakterieforurensning kan øke med lengre varighet av operasjonstid. Antibiotika i beinsement antas å redusere risikoen for proteseinfeksjon for bakterier som ikke dekkes av systemiske antibiotika, og man får da en kombinasjonsbehandling for eksempel av gentamycin fra sementen lokalt, og fra cefazolin systemisk.

13. Hva er styrken med en randomisert registerstudie (R-RCT) framfor en vanlig randomisert klinisk studie?

R-RCT er en pragmatisk forskningsdesign som bruker eksisterende medisinsk kvalitetsregistre som en plattform for pasientinkludering, randomisering, datainnsamling og oppfølging med eksisterende endepunkt (revisjon på grunn av infeksjon).

ALBA-studien

... fortsatt



Link til artikkel og protokoll

Antibiotic-Loaded Bone Cement in Prevention of Periprosthetic Joint Infections in Primary Total Knee Arthroplasty: A Register-based Multicentre Randomised Controlled Non-inferiority Trial (ALBA trial)

published online by BMJ Open

Access the article at: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/content/full/bmjopen-2020-041096>

Toll-free link: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/content/full/bmjopen-2020-041096?ikey=89FmW2ezY894KkH&keytype=ref>

Informasjon om studien og elektronisk registrering finnes på registerets nettside nrlweb.ihelse.net. Velg Meny/Registrene/Leddprotese.

En vanlig randomisert kontrollert studie (RCT) har ofte smale inklusjonskriterier og lav ekstern validitet og bruker ofte surrogatendepunkter for å oppnå tilstrekkelig styrke innen planlagt oppfølgingsperiode. Observasjonsstudier har høy ekstern validitet, men er begrenset av seleksjonsbias og konfunderende faktorer. R-RCT har blitt vellykket implementert i det svenske angiografi- og angioplastikkregisteret (SWEDEHEART) og har blitt beskrevet som et nytt paradigme innen kliniske studier.

” ... R-RCT er kostnadseffektiv og tidseffektiv, ved bruk av etablerte oppfølgingsrutiner og infrastruktur for dataregistrering ... ”

Med andre ord, en R-RCT kombinerer fordelene med en standard prospektiv RCT med et nasjonalt register. R-RCT er kostnadseffektiv og tidseffektiv, ved bruk av etablerte oppfølgingsrutiner og infrastruktur for dataregistrering.

I ALBA-studien er arbeidsbelastningen på pasienten og kirurgen minimal, og all oppfølging skjer elektronisk via web-baserte løsninger som rapporteres til og følges opp via Nasjonalt Register for Leddproteser.

14. Antibiotika har jo ulik virkningsgrad i ulike deler av verden siden bakteriefloraen er ulik. Kan man da generalisere data fra en norsk studie til å gjelde hele verden?

De fleste infeksjoner skyldes hudbakterier som gule og hvite stafylokokker også i andre land. Vi mener derfor at studien vil ha gyldighet også i andre land.

” ... flere revisjoner på grunn av infeksjon i den ene gruppen vil [-] påvirke funksjon og smerte da revisjons-pasienter vil få dårligere funksjon og mer smerte ... ”

15. Når det gjelder PROMS, hva forventer man å finne her? Kan det være at antibiotika påvirker pasientens livskvalitet og knefunksjonen? Hvilke mekanismer kan spille inn her?

Det er lite trolig at PROM data vil være forskjellig mellom ”med” og ”uten” antibiotika gruppene. PROM data skal uansett samles inn i Nasjonalt Register for Leddproteser og det er viktig å studere funksjon og smerte etter reoperasjoner for infeksjon. Dersom det er flere revisjoner på grunn av infeksjon i den ene gruppen vil dette påvirke funksjon og smerte da revisjons-pasienter vil få dårligere funksjon og mer smerte.

16. Til slutt et spin-off spørsmål: Hvorfor blander vi ikke bedøvelse i sementen, det ville jo vært fint med smertelindring i starten? Har man fra registerhold noen betenkeligheter med å blande ulike medikamenter i sementen?

Det vet vi ikke om noen har forsøkt og det registrerer vi heller ikke. Bør nok testes i dyremodeller først. Det kan jo tenkes at man ikke har funnet fram til et anestesimiddel som egner seg for å blandes med sement uten å svekke de biomekaniske egenskapene, og samtidig vil skille ut passe doser med anestesi. Gentamycin viste seg å være velegnet i så måte, men det har jo en begrensning i at det er ototoksisk i større mengder.

Vi i NFHKK er svært spente på hva som blir resultatene fra studien og ønsker lykke til med gjennomføringen!

2021 THINGS TO DO

De fleste kurs og konkurranser med fysisk oppmøte er sannsynligvis avlyst eller uavklart for 2021. Følg med på invitasjoner til webinarer fra organisasjoner og industri. Brukt også gjerne ekstra tid til oppdatering av lesetoff – faglig såvel som skjønnlitterært.

Høstmøtet 2021

Uke 43 - HOLD AV!

International RSA meeting - online

10.-12. mai

EFORT

Følg med på hjemmesiden! EFORT arrangerer regelmessig webinarer

AAOS 2021 Annual Meeting

31. august - 3. september, San Diego, California

AO Trauma

Følg med på hjemmesiden! Arrangerer både webinarer og kurs.

