

抗生素骨水泥使用於關節置換手術之 效益及文獻回顧

陳正斌 鄭健禹

衛生福利部桃園醫院 感染科

隨著人口老化及壽命延長，台灣每年接受人工關節置換手術的病患日益增加。抗生素骨水泥廣泛地使用在重置的感染性關節手術中，近年來亦被使用在初次關節置換手術的病人上，但此作法缺乏相關大型隨機性研究證據支持。目前相關研究顯示抗生素骨水泥用於全髖關節置換手術及感染性關節炎可降低感染風險機率，但於全膝關節置換手術中並無明顯優勢。至於抗生素種類的選擇、使用劑量以及是否併用不同種類抗生素等目前亦無定論，部分研究指出 gentamicin 是不錯且具廣效抗菌能力的選項。然而使用抗生素骨水泥亦有一定程度風險，臨床醫師需謹慎考量利弊，配合術前針劑預防性抗生素、增進手術技術及遵守手術相關感染管制措施，方能降低術後感染率。（**感控雜誌 2018;28:119-124**）

關鍵詞： 抗生素骨水泥、關節置換手術

前 言

過往的研究指出全髖關節置換術術後感染率約 1~2%，而全膝關節置換術術後感染率約 2~3%[1]。增加關節置換手術後的深部感染的危險因子包括控制不佳的糖尿病（血糖 > 200 mg/L 或糖化血色素 > 7%）、病態肥胖

（BMI > 40 Kg/m²）、免疫低下、發炎性關節病變（如類風濕性關節炎）、創傷性關節炎、酒精或靜脈毒癮患者、急性肝病變或慢性腎病變等[2]。

關節置換手術之術後深部感染是極具傷害性的合併症之一，病患會因此需要進行多次手術以及接受更多的抗生素治療，造成病患生活品質及肢

民國 107 年 3 月 1 日受理
民國 107 年 5 月 9 日接受刊載

通訊作者：鄭健禹
通訊地址：330桃園市桃園區中山路1492號
連絡電話：(03) 3699721轉8311

DOI: 10.6526/ICJ.201806_28(3).0003

中華民國 107 年 6 月第二十八卷三期

體活動能力預後下降。因此部份醫師會在全關節置換術過程中的骨水泥內加入抗生素，以期降低術後深部感染率，然其成效如何，需要實證資料佐證。本文藉由文獻搜尋，探討利用添加抗生素骨水泥對於關節置換術後感染各層面之相關證據。

全髖關節置換手術

Parvizi 等人回顧自 1966 年至 2004 年間的研究[3]，針對比較是否有抗生素填充骨水泥的全髖關節置換手術的文章，一共收錄七篇文章，其中只有 Espehaug 等人的研究[4]有達統計顯著差異，但該研究為回溯性研究並非隨機性試驗，而其餘六篇文章並未達顯著差異。然而藉由統合分析後顯示使用抗生素填充骨水泥顯著地減少了深部感染的比率，從 2.3% 下降至 1.2%，減少了約 50% 的深部感染率。此統合分析研究納入的文章有三篇為回溯性研究，且對照組包括了未用抗生素、使用全身性抗生素以及抗生素骨水泥加上全身性抗生素。

Wang 等人於 2013 年發表另一篇統合分析研究[5]，收錄全髖關節置換的隨機性試驗，共納入分析了 6,381 次關節置換手術，發現預防性使用抗生素填充骨水泥顯著地減少了深部感染的比率 (RR = 0.41; 95% CI: 0.17~0.97; $p = 0.04$)，但對於降低表淺感染的機率沒有顯著的統計學差異。在次分析當中，全髖關節置換手

術有達統計顯著差異 (RR = 0.21; 95% CI: 0.08~0.50; $p = 0.0005$)。該統合分析研究指出抗生素骨水泥能有效減少全髖關節置換手術的感染率。

另一篇由 Voigt 等人於 2015 年發表的統合分析研究[6]有不同的結論，比較使用抗生素骨水泥和全身性抗生素無顯著差異 (RR = 0.80; 95% CI: 0.60~1.08; $p = 0.15$)，術前全身性抗生素的使用即可達到相當有效的預防效果。綜合以上三篇統合分析研究，因各研究收入文章的條件嚴謹程度不同而有不定的結果，另外由上述文章的漏斗圖 (funnel plot) 中亦似乎有出版偏誤的可能性，尚需更完整的研究證實其效益。

全膝關節置換手術

根據 Wang 等人研究[5]可以發現，雖然抗生素填充骨水泥在整體關節置換的手術能減少感染的比率，但在全膝關節置換手術的次分析中並未顯著的統計學差異 (RR = 0.42; 95% CI: 0.04~4.53; $p = 0.48$)。

而另一篇統合分析研究由 Zhou 等人於 2015 年發表[7]，共收錄五篇研究，對於抗生素填充骨水泥於全膝關節置換的感染率進行比較，使用抗生素填充骨水泥組術後深部感染率為 1.32% ($n = 46$)，而未使用抗生素填充骨水泥的組別術後感染率為 1.89% ($n = 60$)，未達統計顯著差異。目前缺乏大型全膝關節置換的隨機性研究，

以現有的證據顯示，抗生素填充骨水泥對於全膝關節置換手術並無明顯地好處。

加於骨水泥可作為輔助治療的其中一環。

感染性關節炎關節再置換手術

過去二十年間，使用抗生素填充於骨水泥治療感染性關節炎的患者是相當常用的方式，治療成功率能達九成以上[8]。氨基糖苷類抗生素 (aminoglycosides) 和糖肽類抗生素 (glycopeptides) 是較常用的二類抗生素。

Marczak 等人[9]回溯統計 2004 年至 2014 年間，因人工關節感染而在該醫院接受二階段手術治療，比較有及無抗生素填充於骨水泥二組的預後。結果發現感染復發的比率在使用抗生素填充於骨水泥組為 6 次 (共 47 人) 相較於未使用組 3 次 (共 51 人)，未達統計顯著差異 ($p = 0.23$)，但使用抗生素組別於術後有較好的活動能力。Lee [10] 等人比較二組因人工關節感染而接受手術的患者，組別 A 接受標準二階段手術 (先清創、再重建)、組別 B 因年紀或併發症僅能接受一階段清創手術，二組皆使用含抗生素之骨水泥，組別 A 感染治療成功率為 92.3%、而組別 B 為 94.9%，作者認為抗生素填充於骨水泥可作為僅能接受一階段清創及立即重新置換人工關節手術的病人選擇。人工關節感染的治療成功主要取決於手術清創及植入物是否移除完全，而抗生素添

抗生素比較分析

何種抗生素填充於骨水泥預防效果較好，目前尚無一致性的結論。從 Wang 等人的統合分析研究[5]中，針對其中三篇隨機性研究進行次分析，發現當抗生素為 gentamicin 與對照組比較時，預防成效達統計顯著差異 ($RR = 0.21$; 95% CI: 0.08~0.50; $P = 0.0005$)；而另一群次分析由 cefuroxime 與對照組比較時，預防效果未達統計顯著差異 ($RR = 0.36$; 95% CI: 0.11~1.20; $P = 0.10$)。

Chang 等人將不同的抗生素，vancomycin、teicoplanin、ceftazidime、imipenem、piperacillin、gentamicin 及 tobramycin，進行體外試驗[11]，發現使用 imipenem 填充骨水泥明顯降低骨水泥的耐用強度；另外以每日沖洗液與各種常見感染菌種進行抗菌感受性試驗，包括金黃色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)、抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、凝固酶陰性葡萄球菌 (coagulase-negative *Staphylococci*, CoNS)、大腸桿菌、綠膿桿菌和克雷白氏肺炎菌，以 gentamicin 填充的骨水泥具有最廣效的抗菌範圍及最長的抗生素釋放時

間，其抗菌範圍包含了革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌；vancomycin 和 teicoplanin 對於革蘭氏陽性菌有穩定的抗菌能力但對革蘭氏陰性菌沒有抗菌效果；而廣效性的抗生素如 ceftazidime、imipenem、piperacillin 在此體外試驗並未呈現出廣效的抗菌成效。因此作者認為以 gentamicin 填充骨水泥作為預防感染可能是最有效的選擇。

Snir 等人比較了 linezolid、vancomycin 或 gentamicin 填充於骨水泥後的體外抗菌試驗[12]，對於 MRSA、抗萬古黴素腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococci*) 及表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)，linezolid 的抗菌時間明顯優於另二種抗生素。然而合併 linezolid 及 gentamicin、或 linezolid 及 vancomycin，並未加強抗菌能力。

一項研究[13]比較 gentamicin、vancomycin 和 teicoplanin 彼此併用的效果，發現 gentamicin 和 teicoplanin 併用添加於骨水泥比各抗生素單獨使用的效果佳，而且有加成效應。Bertazzoni Minelli 等人比較添加 gentamicin 合併 vancomycin 和單獨使用 gentamicin 的骨水泥[14]，這項研究顯示併用抗生素的成效優於 gentamicin 單用。上述抗生素研究不論是人體或體外試驗，似乎尚未有一致性的結果，在沒有理想的組合能預防所有可能菌種的情況下，應挑選對最常見的菌種有效的抗生素。

此外，抗生素使用於骨水泥的劑量目前也尚未有定論，但對於感染性關節炎治療性的劑量與預防性的劑量有所不同，跟據過去的研究[15]，用以治療性的抗生素劑量約界於 3.6 克至 4 克，而預防性使用的劑量通常較低，多數研究使用劑量為 1 克比 40 克骨水泥[11,16]，依抗生素種類不同亦有可能有不同的劑量，有賴更多的研究來建立安全及有效的抗生素填充劑量。

結語

至今為止，許多臨床工作者努力找出降低關節置換手術感染率的方法，測試不同種類、劑量、甚或是併用抗生素填充於骨水泥等方式。現有部分研究資料顯示抗生素骨水泥對於全髖關節置換手術能降低感染機率，但亦有部分研究顯示無顯著差異；而在全膝關節置換手術上目前證據顯示沒有相關效益。臨床上使用預防性的抗生素亦有相關風險需要考量，首先是抗生素對病患是否造成生理上的毒性及過敏，其次是高劑量的抗生素可能影響骨水泥的耐用強度，最後有導致抗藥性細菌產生的可能性，因此應謹慎選擇適當病人使用。在感染性關節置換、及高風險患者接受髖關節置換時使用抗生素骨水泥可能較具有效益，在有更多的證據支持之前不應常規於骨水泥添加抗生素。術前針劑預防性抗生素[6]、提昇手術技術

及遵守手術相關感染管制措施仍是減少關節置換手術術後深部感染的關鍵[2,17]。

參考文獻

1. Anagnostakos K: Therapeutic use of antibiotic-loaded bone cement in the treatment of hip and knee joint infections. *J Bone Jt Infect* 2017;2:29-37.
2. Ratto N, Arrigoni C, Rosso F, et al: Total knee arthroplasty and infection: how surgeons can reduce the risks. *EFORT Open Rev* 2016;1:339-44.
3. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, et al: Efficacy of antibiotic impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthopaedica* 2008;79:335-41.
4. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, et al: Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:590-5.
5. Wang J, Zhu C, Cheng T, et al: systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PLoS One* 2013;8:e82745.
6. Voigt J, Mosier M, Darouiche R: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of antibiotics and antiseptics for preventing infection in people receiving primary total hip and knee prostheses. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6696-707.
7. Zhou Y, Li L, Zhou Q, et al: Lack of efficacy of prophylactic application of antibiotic-loaded bone cement for prevention of infection in primary total knee arthroplasty: results of a meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16:183-7.
8. Anagnostakos K, Furst O and Kelm J: Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: Current status. *Acta Orthop* 2006;77:628-37.
9. Marczak D, Synder M, Sibinski M, et al: Two stage revision hip arthroplasty in periprosthetic joint infection. Comparison study: with or without the use of a spacer. *Int Orthop* 2017;41:2253-8.
10. Lee WY, Hwang DS, Kang C, et al: Usefulness of prosthesis made of antibiotic-loaded acrylic cement as an alternative implant in older patients with medical problems and periprosthetic hip infections: a 2-to 10-year follow-up study. *J Arthroplasty* 2017;32:228-33.
11. Chang Y, Tai CL, Hsieh PH, et al: Gentamicin in bone cement: A potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty. *Bone Joint Res* 2013;2:220-6.
12. Snir N, Meron-Sudai S, Deshmukh AJ, et al: Antimicrobial properties and elution kinetics of linezolid from polymethylmethacrylate. *Orthopedics* 2013;36:e1412-7.
13. Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T, et al: In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005;72:373-8.
14. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, et al: Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:329-34.
15. Penner MJ, Duncan CP and Masri BA: The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements. *J Arthroplasty* 1999;14:209-14.
16. Nowinski RJ, Gillespie RJ, Shishani Y, et al: Antibiotic-loaded bone cement reduces deep infection rates for primary reverse total shoulder arthroplasty: a retrospective, cohort study of 501 shoulders. *J Shoulder Elbow Surg* 2012;21:324-8.
17. Hinarejos P, Guirro P, Puig-Verdie L, et al: Use of antibiotic-loaded cement in total knee arthroplasty. *World J Orthop* 2015;6:877-85.

Efficacy of Antibiotic-loaded Bone Cement Use in Total Joint Arthroplasty

Cheng-Pin Chen, Chien-Yu Cheng

Department of Infectious Diseases, Taoyuan General Hospital,
Ministry of Health and Welfare, Taoyuan, Taiwan

The prevalence of joint replacement surgery is on the rise in Taiwan as the population is aging and life expectancy is increasing. The use of antibiotic-loaded bone cement (ALBC) is an established method in the management of periprosthetic hip and knee joint infections. ALBC has also been used in primary joint replacement surgery in recent years, which is not yet established by a large randomized controlled trial. Some research results reported a lower risk of infection when ALBC was used in total hip joint replacement and periprosthetic joint infection cases. There is no benefit of using ALBC in total knee joint replacement. There is no conclusion in determining which choice of antibiotic is better than the others. However, few studies have reported that gentamicin may be effective. Regarding ALBC-associated risks, clinicians should consider both the benefits and drawbacks of using ALBC. Systemic prophylaxis antibiotics, improvement in procedural skills, and complying with the policy of infection control are the gold standard to decrease infection rates.

Key words: Antibiotic-loaded bone cement, joint arthroplasty