

<https://helda.helsinki.fi>

Infektiokomplikaatiot säärimurtumissa

Lindahl, Jan

2017

Lindahl, J 2017, ' Infektiokomplikaatiot säärimurtumissa ', Suomen ortopedia ja traumatologia, Vuosikerta. 40, Nro 2, Sivut 93-97. <
http://www.soy.fi/files/soy_40_2_2017_web.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/214829>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Infektiokomplikaatit säärimurtumissa

Jan Lindahl

HYKS Töölön sairaala, Lantio-alaraajyksikkö

One of the most challenging musculoskeletal complications in orthopaedic trauma surgery is infection after fracture fixation (IAFF). This complication may result in permanent functional loss or even amputation of the affected limb in patients who may otherwise be expected to achieve uneventful healing. Treatment depends on the extent of infection, timing of diagnosis and progress of fracture union. In cases of chronic osteomyelitis, treatment will be more complex and will require a multidisciplinary approach. Surgical treatment is always needed in chronic osteomyelitis and based on the following steps: 1) debridement, 2) tissue sampling, 3) excision, 4) antibiotics, 5) dead space management, 6) stabilisation and bone reconstruction, and 7) wound closure.

Traumapotilaalla murtumahoitoa voi komplisoida pehmytkudos- ja luuinfektiot. Luuinfektiolla tarkoitetaan luussa olevaa bakteerin aiheuttamaa tulehdusta. Luuinfektio saa yleisimmin alkunsa trauman yhteydessä suoran kontaminaation seurauksena (avomurtumat) tai leikkaushoidon yhteydessä (viesesine), mutta infektion syynä saattaa myös olla muualla elimistössä valloillaan oleva tulehdus, joka pääsee lopulta pesimään luuhun. Luussa oleva infektio saattaa olla syynä murtuman luutumattomuuteen. Traumatologiassa infektoitunut luutumaton murtuma on erityisen suuri hoidollinen haaste. Tässä lyhyessä katsauksessa keskitytään säärimurtumiin liittyviin infektiokomplikaatioihin.

Salpaydinnalaus on säären umpimurtumien ja useimpien säären avomurtumien perushoitomenetelmä perustuen ydinnaulauksen biomekaanisiin ja biologisiin etuihin muihin hoitomenetelmiin verrattuna. Putkiluun umpimurtumissa infektoriski ydinnaulauksen jälkeen on samaa tasoa kuin muissakin ortopedisissa traumaleikkauksissa, mutta infektoris-

ki nousee merkittävästi avomurtumissa, joissa infektion raportoitu insidenssi on 4–8.8 % (1,2).

Infektio säärimurtuman yhteydessä on aina vakava komplikaatio, joka pitkittää hoitoa. Luuinfektio vaatii aina kirurgista hoitoa, johon liitetään pitkä antimikrobihoito. Luuinfektion seurauksena luutumisen voi hidastua (deleyed union), murtuma voi jäädä luutumatta (non-union) tai luutumisen voi tapahtua virheasentoon (malunion). Kliininen tulos jää usein huonommaksi ja joissakin tapauksissa joudutaan amputaatioon. Infektiokomplikaatioiden hoito vaatii moniammatillista erityisosaamista ja on tiimityötä alusta lähtien.

Epidemiologia

Tibian diafyysimurtumat käsittävät 2.7 % kaikista sairaalahoitoa vaativista murtumista yli 15-vuotiaiden ikäryhmässä Suomessa (3). Tibian diafyysimurtumien insidenssi on 16.9 / 100.000 / v (4). Kaikista tibiamurtumista 23.5 % on avomurtumia ja näistä

57,3 % on Gr III avomurtumia Gustilo-Andersonin luokituksen mukaan (5,6). Syvän haavainfektio esiintyvyys kaikkien ydinnaulauksella hoidettujen tibian avomurtumien kohdalla on 8.8 %. Infektioiden määrä lisääntyy vaikeimpien tibian avomurtumien kohdalla ollen 14.4 % Gr III avomurtumissa (2).

Infektion määritelmä

Toistaiseksi ei ole olemassa standardia määritelmää murtuman kiinnityksen jälkeiselle infektiolle (infection after fracture fixation, IAFF) (7,8). Tilanne on toinen tekonivelinfektioiden kohdalla, joista määrittely löytyy (9,10). Traumakirjallisuudessa on käytetty mm. NHSN (National Healthcare Safety Network) luokitusta, jonka mukaan infektiot (surgical site infection, SSI) jaetaan pehmytkudosinfektioihin (pinnallinen ja syvä haavainfektio) ja luuinfektioihin (osteomyeliitti) (11,12). Termillä ”syvä infektio” kirjallisuudessa yleensä tarkoitetaan infektiota, joka ylittää syvempiin kudokset kuten lihasfaskia ja luu (7).

Luokittelu

Vaikka tarkka määrittely edelleen puuttuu, kirjallisuudesta löytyy kuitenkin laajalti käytetty luokittelu murtuman kiinnityksen jälkeiselle infektiolle (13,14). Willenegger ja Roth (1986) luokittelivat postoperatiiviset infektiot niiden manifestoitumisajankohdan mukaan kolmeen ryhmään: varhainen (< 2 viikkoa), viivästynyt (2-10 viikkoa) ja myöhäinen (> 10 viikkoa) infektio (13). Tätä luokittelua on käytetty yleisesti, koska sen auttaa hoidon suunnittelussa (14). Sen käyttökelpoisuutta ei merkittävästi vähennä se, että raja viivästyneen ja myöhäisen infektion välillä on usein liukuva tai epätarkka (14).

Varhaisvaiheen infektiot pian leikkauksen jälkeen ovat useimmiten pehmytkudosinfektioita. Niiden aiheuttaja on yleensä hyvin virulentti mikrobi kuten staphylococcus aureus (14). Infektion aiheuttajabakteeri on usein jo tässä vaiheessa ehtinyt muodostaa biofilmin, mutta se voi olla ”epäkypsässä” vaiheessa (15). Viivästyneet ja myöhäisvaiheen infektiot yleensä affisoivat luuta. Viivästyneen infektion tavallisin aiheuttaja on vähemmän virulentti bakteeri kuten staphylococcus epidermidis (14). Infektion pitkittyessä biofilmi kypsyy ja tulee entistä resistentimmäksi antimikrobihoidoille ja elimistön omille puolustusmekanismeille (15). Kokeelliset työt ovat

osoittaneet *S. epidermidis* inokulaatio murtumarakoon rotilla voi johtaa murtuman luutumattomuuteen 83-100 % tapauksista 8 viikon kohdalla (16). Bilgili ym. pystyivät osoittamaan samanlaisella tutkimusasetelmalla, että murtuman kiinnityksen jälkeiseen infektiin liittyy heikompi kallusmuodostus (17). Nämä havainnot yhdessä sen tiedon kanssa, että bakteerien luuinvaasio ja inflammaatio (osteomyeliitti) usein tapahtuu 2-10 viikon aikana, selittää sen miksi hoitoratkaisut tässä vaiheessa ovat usein erilaisia kuin varhaisvaiheen infektiossa, jossa murtuman paraneminen ei vielä mahdollisesti ole häiriintynyt ja bakteerien luuinvaasio voi olla vähäistä (15).

Myöhäisvaiheen infektion tavallisimmin aiheuttaa vähemmän virulentti bakteeri kuten *S. epidermidis* (14). Murtuman paraneminen näissä tilanteissa on aina häiriintynyt. Luutulehdukseen liittyvä inflammaatio ja osteolyysi heikentää osteosynteesin stabiiliteettia. Periosteaalinen uudisluunmuodostus infektoituneen luukudoksen ympärillä osaltaan rajaa infektiota (18). Näiden muutosten hoito yleensä edellyttää kirurgista hoitoa ja usein puhdistusleikkauksia joudutaan tekemään useampia, jolloin tavallisesti syntyy luupuutos.

Implantit ja biofilmi

Merkittävin implanttien käyttöön liittyvä haitta on infektioriskin suureneminen (19). Vierasesine (implantti) voi altistaa isäntäelimistön infektioiden kehittymiselle useilla mekanismeilla. Vierasesine voi toimia porttina, jonka kautta mikrobit tunkeutuvat potilaaseen elimistön ulkopuolelta. Isäntäelimistön omat infektiopuolustusmekanismit heikentyvät vieraan materiaalin välittömässä läheisyydessä. Esimerkiksi tekonivelleikkauksissa käytetyn sementin on todettu estävän granulosityyttien fagosittoosia, lymfosityyttien toimintaa ja komplementin aktiviteettia. Koetilanteissa voidaankin aiheuttaa infektio selvästi pienemmällä määrällä mikrobeja vierasesinettä ympäröivään kudokseen kuin sellaiseen kudokseen, jossa ei ole mitään vierasta materiaalia. Vierasesineen läsnä ollessa infektoita aiheuttavat myös sellaiset mikrobit, jotka eivät yleensä kykene aiheuttamaan kliinistä tautia ilman altistavia tekijöitä. Tärkeimpiä tällaisista ns. opportunistimikrobeista ovat koagulaasinegatiiviset stafylokokit. Lisäksi vierasesine muodostaa kasvualustan, jonka pintaan mikrobit helposti kiinnittyvät. Implantin materiaaleilla ominaisuuksilla on vaikutusta siihen, miten bakteerit siihen pääsevät kiinnittymään (20).

Elimistöön asetettu vierasesine peittyy varsin pian erilaisilla elimistön omilla proteiineilla, joista tunnetuin on fibronektiini. Tämä edistää erityisesti stafylokokkien kiinnittymistä vierasesineen pintaan. Kiinnittymisen jälkeen tietyt bakteerikannat erittävät ympärilleen polysakkaridikerroksen, josta käytetään myös nimitystä glykokalyksi, ja vierasesine peittyy mikrobeista ja niiden tuotteista muodostuvaan ns. biofilmiin (19). Biofilmin oletetaan suojaavan mikrobioita sekä elimistön omilta infektiopuolustusmekanismeilta että mikrobilääkehoidolta (21). Biofilmin muodostuminen bakteerien adheesion tapahtumisesta kestää 12-18 tuntia (22). Bakteerit voivat passiivisesti jäädä implantin pintaan ja myöhemmin, mikäli esim. puolustuskyky jostain syystä heikkenee, ne aiheuttavat kliinisen infektion (23).

Bakteerien muodostaman biofilmin hoito on vaikeaa. Biofilmin hävittäminen edellyttää 10-1000 kertaa suurempia antibiootikonsentraatioita kuin ”vapaiden bakteerien” hävittäminen (23-25). Avomurtumien hoidossa on tärkeää pyrkiä estämään mahdollinen biofilmin muodostuminen käytetyn implantin pintaan.

Infektiolle altistavat tekijät

Infektoriski on tiettyjen potilasryhmien kohdalla edelleen suhteellisen korkea, vaikka profylaktisessa hoidossa on tapahtunut kehitystä. Taulukkoon 1 on koottu tärkeimmät vammaan (murtumaan), potilaaseen ja leikkaukseen liittyvät tekijät, jotka altistavat säärimurtumapotilasta syvälle leikkauksen jälkeiselle infektiolle (2,7,19,26).

Diagnostiikka

Diagnoosi perustuu anamneesiin, kliiniseen tutkimukseen, laboratorio- ja kuvantamistutkimuksiin. Oireet riippuvat siitä, missä vaiheessa leikkauksen jälkeen infektio kehittyy. Varhaisvaiheen infektiosta todetaan tulehduksen tyypilliset paikalliset oireet (kipu, punoitus, turvotus), haavan paraneminen on häiriintynyt, leikkausalueella voi olla hematoomaa ja potilaalla on kuumetta. Luuinfektioon liittyvät oireet ja kliiniset löydökset ovat vaihtelevia. Valtaosalla potilasta on kipua ja turvotusta säärimurtuman alueella. Tyypillinen oire on ihon läpi erittyvä märkäinen tulehdus (sinus). Näissä tilanteissa potilaalla on harvoin kuumetta. Joskus luutulehdus voi aiheuttaa koko elimistön kattavan vakavan tulehduksen.

Taulukko 1. Säärimurtuman leikkaushoidon jälkeisen syvän infektion riskitekijät (19,26)

Vammaan liittyvät tekijät

Avomurtuma
Pehmytkudosvamma

Potilaskohtaiset tekijät

Ikä
Diabetes
Lihavuus (> 20 % ideaalipainosta)
Alkoholismi
Tupakointi
Aliravitsemustila
Hoitomyöntyvyyden puute
Maligniteetti
Immunosuppressiivinen hoito

Leikkaukseen liittyvät riskitekijät

Aiemmat toimenpiteet (faskiotomiat)
Eksterni fiksaatio
Leikkauksen ajoitus
Väärään aikaan annettu mikrobilääkeprofylaksi
Leikkauksen kesto
Traumaattinen leikkaustekniikka

Säärestä otetaan natiiviröntgenkuvat ja tietokonetomografia. Magneettitutkimus antaa paremman anatomisen kuvan pehmytkudoksrakenteista ja mahdollisesta luunsisäisestä infektiosta, mutta sen käyttöä rajoittaa/estää luussa oleva naula tai levy.

Laboratoriokokeina otetaan CRP, lasko, PVK, kreatiniini ja veriviljelynäytteet. Diagnostiikkaa tehtäessä on suositeltavaa ottaa potilaalta keuhkojen röntgenkuva ja virtsan bakteeriviljelynäyte. Leikkauksen jälkeisessä infektiossa otetaan bakteeriviljelynäyte haavalta ja epäillyissä luuinfektioissa aina luusta leikkaussalissa kirurgisen puhdistusleikkauksen yhteydessä noudattaen aseptista näytteenotto-tekniikkaa. Bakteeriviljelynäytteet tulee ottaa luusta ennen antibiootihoidon aloittamista, mikäli potilas ei ole septinen.

Hoidon perusteet

Infektiokomplikaatioiden hoidon tavoitteena on murtuman luutumisen ja kroonisen luutulehduksen estäminen. Hoito suunnitellaan infektio-tyypin ja murtuman luutumisenasteen perusteella yksilöllisesti.

sesti. Varhainen ja oikea diagnoosi ovat onnistuneen hoidon kulmakiviä. Varhaiset pehmytkudosinfektiot voidaan useimmiten hoitaa mikrobiherkkyyteen perustuvalla iv-antibiootihoidolla (15). Implantti voidaan yleensä jättää paikoilleen. Luutumisen voi tapahtua, vaikka sääressä olisi infektio. Tämä edellyttää, että murtuman kiinnitys säilyy stabiilina (15). On kuitenkin tilanteita, jolloin implantin (ydinnaulan) vaihtoa tulee harkita; epätakeva osteosynteesi, huono pehmytkudostilanne, potilaaseen liittyvät tekijät (alkoholismi, diabetes, tupakointi ja huono raajan verenkierto) tai multiresistentti patogeeni (15). Antibioottihoitoa tulee jatkaa pitkään, usein siihen saakka, kunnes murtuma-alue on riittävästi luutunut ja stabiloitunut. Kun murtuma on luutunut, suosituksena on poistaa ydinnaula, jotta vältetään uusi infektion uusiminen (27).

Luuinfektioiden hoito on haastavaa. Luuinfektion hoidon kulmakiviä ovat moniammatillinen hoidon suunnittelu, perussairauksien optimointi, huolellinen infektion laajuuden määrittäminen kattaviin kuvantamistutkimuksiin perustuen, tarkka mikrobidiagnostiikka, infektoituneen luun ja pehmytkudosten laaja kirurginen revisio, usein vanhan implantin poisto ja ydinontelon kirurginen puhdistus, luun- ja murtumien stabilointi nonunion-tapauksissa, kuolleen tilan eliminointi, kirurgisesti puhdistetun alueen pehmytkudospeitto, ja oikeaoppinen mikrobiherkkyyteen perustuva antibioottihoito (28,29).

Luutumaton murtuma voidaan stabiloida Ilizarovin rengas eksterneilla fiksaattorilla, erityisesti tilanteissa joihin liittyy luupuutosta. Toisena vaihtoehtona on tehdä vaihtonaulaus käyttäen uutta antibioottipinnoitettua ydinnaulaa (2,30). Mikäli murtuma on luutunut, ydinnaulan poisto ja ydinontelon kirurginen revisio usein riittää (28).

Luuinfektion hoidossa tarvitaan aina kirurgista hoitoa ja siihen joudutaan melko usein yhdistämään pitkään antibioottihoito. Joskus lievemmissä infektioiden yksi puhdistusleikkaus riittää, mutta useimmiten luuinfektion häätämiseksi potilaalle joudutaan tekemään useita leikkauksia sekä ortopedien että plastiikkakirurgien toimesta. Kun infektiotilanne on rauhoittunut, hoidetaan mahdolliset luupuutokset (luunsiirtein) ja stabiloidaan luutumaton murtuma (28,29). Lopputuloksen kannalta heti alusta alkaen toteutettu oikeaoppinen hoidon suunnittelu on oleellista hoidon onnistumisen kannalta.

Ennuste

Huolimatta intensiivisestä hoidosta, 20-30 %:lla hoito epäonnistuu ja infektio uusi (Mouzopoulos 2011 Injury). Joillakin potilailla, kuten diabeetikoilla, hoidon epäonnistuminen voi johtaa amputaatioon (31). Ruotsin kansallisen potilasrekisterin (Swedish National Patient Register, 1998–2010, n=3777 patients) mukaan 16 % säären avomurtumaan liittyvistä amputaatioista tehtiin kroonisen osteomyeliitin vuoksi (32).

Infektion esto

Käyttämällä paikallista antibioottia (antibioottisementti, antibiootilla kyllästetty kollageenihuopa ja antibioottipinnoitteiset ydinnaulat) yhdessä systeemisen antibiootiprofylaksian kanssa, on infektioiden esiintyminen kyetty pudottamaan Gr III avomurtumissa 14,4 %:sta 2,4 %:iin ja Gr IIIB ja C murtumissa yli 31 %:sta 9 %:iin (2).

Lopuksi

Säärimurtuman jälkeiset infektiokomplikaatiot liittyvät useimmiten avomurtumiin, mutta useat muutkin tekijät altistavat säärimurtumapotilasta syvälle leikkauksen jälkeiselle infektiolle. Komplikaatioille altistavat tekijät pitää tunnistaa ajoissa ja potilaskohtaiset tekijät kuten diabetes, tupakointi, alkoholin suurkulutus sekä murtuneen säären pehmytkudoksiin liittyvät ongelmat on huomioitava ennen leikkaushoitoa. Huolellisella leikkaussuunnitelmalla voidaan vähentää infektiolle altistavia riskejä. Syvien infektioiden varhainen diagnosointi ja hoito on tärkeää ja infektoituneen säärimurtuman hoito vaatii useimmiten moniammatillista erityisosaamista.

Viitteet

1. Young S, Lie SA, Hallan G, Zirkle LG, Engesaeter LB, Havelin LI. Risk factors for infection after 46,113 intramedullary nail operations in low- and middle-income countries. *World J Surg* 2013;37:349-355.
2. Craig J, Fuchs T, Jenks M, Fleetwood K, Franz D, Iff J, Raschke M. Systematic review and meta-analysis of the additional benefit of local prophylactic antibiotic therapy for infection rates in open tibia fractures treated with intramedullary nailing. *Int Orthop* 2014;38:1025-1030.
3. Somersalo A, Paloneva J, Kautiainen H, Lönnroos E,

- Heinänen M, Kiviranta I. Incidence of fractures requiring inpatient care. *Acta Orthop* 2014;85:525-530.
4. Larsen P, Elsoe R, Hansen SH, Graven-Nielsen T, Laessoe U, Rasmussen S. Incidence and epidemiology of tibial shaft fractures. *Injury* 2015;46:746-50.
 5. Court-Brown CM, McBirnie J. The epidemiology of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77-B:417-21.
 6. Papakostidis C, Kanakaris NK, Pretel J, Faour O, Morell DJ, Giannoudis PV. Prevalence of complications of open tibial shaft fractures stratified as per the Gustilo-Anderson classification. *Injury* 2011;42:1408-1415.
 7. Metsemakers WJ, Handojo K, Reynders P, Sermon A, Vanderschot P, Nijs S. Individual risk factors for deep infection and compromised fracture healing after intramedullary nailing of tibial shaft fractures: a single centre experience of 480 patients. *Injury* 2015;46:740-745.
 8. Metsemakers WJ, Kortram K, Morgenstern M, Moriarty TF, Meex I, Kuehl R, Nijs S, Richards RG, Raschke M, Borens O, Kates SL, Zalavras C, Giannoudis PV, Verhofstad MHJ. Definition of infection after fracture fixation: A Systematic review of randomized controlled trials to evaluate current practice. *Injury* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.02.010>.
 9. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2992-2994.
 10. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:e1-e25.
 11. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual: Patient Safety Component. Procedure-associated Module: Surgical site infection (SSI) 2016. (Accessed 25 July 2016, at <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>.)
 12. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual: Patient Safety Component. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2016. (Accessed 25 July 2016, at http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscscsinfdef_current.pdf.)
 13. Willenegger H, Roth B. Treatment tactics and late results in early infection following osteosynthesis. *Unfallchirurgie* 1986;12:241-246.
 14. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* 2006;37(Suppl 2):S59-66.
 15. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, Richards RG, Verhofstad MHJ, Borens O, Kates S, Morgenstern M. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury* 2016; doi: 10.1016/j.injury.2016.09.019.
 16. Lovati AB, Romano CL, Bottagisio M, Monti L, De Vecchi E, Previdi S, et al. Modeling staphylococcus epidermidis-induced non-unions: subclinical and clinical evidence in rats. *PLoS One* 2016;11:e0147447.
 17. Bilgili F, Balci HI, Karaytug K, Sariyilmaz K, Atalar AC, Bozdogan E, et al. Can normal fracture healing be achieved when the implant is retained on the basis of infection? An experimental animal model. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:3190-3196.
 18. Ruedi TP, Buckley RE, Moran CG, Ito K, Perren SM, Richards RG et al. *AO principles of fracture management - Volume 2 – Principles*. Second expanded ed., Thieme, 2007.
 19. ter Boo GJ, Grijpma DW, Moriarty TF, Richards RG, Eglin D. Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic- and trauma surgery. *Biomaterials* 2015;52:113-125.
 20. Metsemakers WJ, Moriarty TF, Nijs S, Pape HC, Richards RG. Influence of implant properties and local delivery systems on the outcome in operative fracture care. *Injury* 2016;47:595-604.
 21. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297:1478.
 22. Romano CL, Scarponi S, Gallazzi E, Romano D, Drago L. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama. *J Orthop Surg Res* 2015;10:157.
 23. Ribeiro M, Monteiro FJ, Ferraz MP. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomater* 2012;23:176-194.
 24. Wilkins M, Hall-Stoodley L, Allan RN, Faust SN. New approaches to the treatment of biofilm-related infections. *J Infection* 2014;69 Suppl 1:S47-52.
 25. Mauffrey C, Herbert B, Young H, Wilson ML, Hake M, Stahel PF. The role of biofilm on orthopaedic implants: the "Holy Grail" of post-traumatic infection management? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42:411-416.
 26. Parkkinen M, Madanat R, Lindahl J, Mäkinen TJ. Risk factors for deep infection following plate fixation of proximal tibial fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98:1292-1297.
 27. Rightmire E, Zurakowski D, Vrahas M. Acute infections after fracture repair: management with hardware in place. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:466-472.
 28. Makridis KG, Tosounidis T, Giannoudis PV. Management of infection after intramedullary nailing of long bone fractures: Treatment protocols and outcomes. *Open Orthop J* 2013;7(Suppl 2:M8):219-226.
 29. Kanakaris NK, Tosounidis TH, Giannoudis PV. Surgical management of infected non-unions: An update. *Injury* 2015;46 Suppl 5:S25-32.
 30. Metsemakers W, Reul M, Nijs S. The use of gentamicin-coated nails in complex open tibia fracture and revision cases: a retrospective analysis of a single centre case series and review of the literature. *Injury* 2015;46: 2433-2437.
 31. Mouzopoulos G, Kanakaris NK, Kontakis G, Obakponovwe O, Townsend R, Giannoudis PV. Management of bone infections in adults: the surgeon's and microbiologist's perspectives. *Injury* 2011;42 Suppl 5:S18-23.
 31. Tampe U, Weiss RJ, Stark B, Sommar P, Al Dabbagh Z, Jansson KA. Lower extremity soft tissue reconstruction and amputation rates in patients with open tibial fractures in Sweden during 1998-2010. *BMC Surgery* 2014;14:80.