

**CAT**  
**Critically Appraised Topic**

**Waarde van sonicatie van verwijderde gewrichtsprothesen in de diagnostiek van prothese-infecties.**

Author: E. Del Biondo

Supervisor: Prof. dr. J. Verhaegen and dr. J. Stuyck

Date: 07-06-2011

**CLINICAL BOTTOM LINE**

---

De huidige methode om de micro-organismen te kweken die een prothese-infectie (PI) veroorzaken is het peroperatief nemen van stalen uit de weefsels rond de prothese en het kweken van het gewrichtsvocht. De resultaten hiervan zijn echter weinig sensitief en specifiek: afhankelijk van de definitie van een PI bedraagt de sensitiviteit 65 tot 94%. (5,25,26,27,28)

Bacteriën die PI veroorzaken groeien in een biofilm op het oppervlak van de prothese. Het bekomen van een cultuur van de prothese zelf zou dus een betere microbiologische opbrengst kunnen hebben. Bacteriën kunnen uit hun biofilm worden losgemaakt door de prothese te vortexen en nadien te soniceren.

Trampuz et al. vergeleken in een prospectieve studie bij 331 heup- en knieprothesen de cultuur van de sonicatievloeistof van verwijderde gewrichtsprothesen (SC) met de conventionele weefselculturen (WC). De sensitiviteit van de culturen van de sonicatievloeistof (78,5%) bleek hoger dan deze van de weefselculturen (60,8%) met een vergelijkbare specificiteit (respectievelijk 98,8% en 99,2%). (14)

Wij hebben deze nieuwe techniek toegepast op 206 stalen (102 geïnfecteerde prothesen, 71 prothesen met aseptisch falen, 33 spacers) en de resultaten vergeleken met deze van de standaard peroperatieve weefselculturen. De cultuur van stalen verkregen van de gewrichtsprothesen door sonicatie blijkt in deze reeks niet gevoeliger dan de weefselcultuur. Het lijkt ons momenteel dan ook niet nuttig om deze techniek toe te passen in de routine diagnostiek van prothese-infecties in het UZ Leuven.

**CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO**

---

Infectie is vandaag een zeldzame complicatie bij het plaatsen van een gewrichtsprothese: in de internationale literatuur beschrijft men een incidentie van 0,5 tot 2% voor knieprothesen en 0,5 tot 1% voor heupprothesen. (5,7,8,10,11,28) Het aantal prothesen dat wordt geplaatst neemt echter elk jaar toe. Een studie van de Christelijke Mutualiteit toont aan dat in België in 2007 ongeveer 21500 heupprothesen werden geplaatst, tussen 1997 en 2007 steeg het aantal nieuwe heupprothesen jaarlijks met 3,5%. (30) Bovendien betekent een PI voor de patiënt een ernstige morbiditeit en voor de gezondheidszorg een grote kost: de behandeling van één geïnfecteerde prothese kost meer dan 35 000 euro. (4,5,10)

Er is geen gouden standaard test die de diagnose van een PI kan stellen. De diagnose berust op klinische, biochemische, histopathologische, radiologische en microbiologische gegevens.

Klinische tekens zijn: zwelling en roodheid ter hoogte van de prothese, een fistel die in verbinding staat met de gewrichtsholte, pijn, mechanische hinder, koorts.

Een infectie die vroeg (< 3 maanden) na het plaatsen van de prothese optreedt verloopt acuut, deze infecties worden meestal veroorzaakt door virulente micro-organismen zoals *S. aureus* en gramnegatieve bacillen. Een infectie die later optreedt (3-24 maanden) zal zich eerder chronisch presenteren met pijn en functieverlies, de verwekker is hier meestal minder virulent zoals Coagulase-negatieve stafylokokken (CNS) en *Propionibacterium acnes*. Hematogene infecties treden meestal laattijdig op (na 2 jaar) en ontstaan door het zich vestigen van de bacteriën op een prothese na een episode van bacteriëmie.

Biochemisch kan een verhoogd C reactief proteïne (CRP) een aanwijzing zijn voor een PI, doch deze merker is in de eerste weken postoperatief niet bruikbaar en bovendien kunnen infecties met weinig

virulente micro-organismen verlopen zonder CRP stijging. De sedimentatie daalt na een ingreep trager dan het CRP en is dus postoperatief ook minder betrouwbaar. Leukocytentelling en -differentiatie op een gewrichtsaspiraat is een snelle en accurate manier om een PI vast te stellen. De cut-off waarden om een PI vast te stellen zijn lager dan deze bij een septische arthritis. Een leukocytose van  $1,7 \times 10^9/l$  en een differentiatie van 65% neutrofielen heeft een sensitiviteit van 94% en 97% en een specificiteit van 88% en 98% respectievelijk.

Seriële gewone radiologische opnames van de gewrichtsprothese kunnen nuttig zijn bij de diagnose van PI: een radiolucente lijn van  $> 2$  mm rond de prothese of loosening is suggestief voor infectie. De sensitiviteit en specificiteit van dit onderzoek zijn echter laag. Echografisch onderzoek kan collecties rond de prothese aantonen en kan een gewrichtspunctie leiden. Nucleaire onderzoeken kunnen een hulpmiddel zijn bij patiënten bij wie de diagnose van infectie preoperatief niet duidelijk is. Botscentigrafie heeft een hoge sensitiviteit maar is weinig specifiek. Het eerste jaar na plaatsing van een prothese is er een verhoogde tekening op botscan door remodelling. De plaats van leukocytenscan en PET scan is niet duidelijk.

Histopathologisch onderzoek van vriescoupees genomen tijdens de operatie kan een infectie aantonen met een sensitiviteit van 50-93% en een specificiteit van 77-100%.<sup>(6,8,11)</sup> Hier wordt het aantal leukocyten per high-power-field (vergroting 400x) geteld. Deze techniek wordt niet toegepast in het UZ Leuven.

Een microbiologische diagnose is belangrijk om de antibioticatherapie te leiden. Preoperatieve culturen worden best genomen door aspiratie van het synoviaalvocht gevolgd door inoculatie in een pediatrisch hemocultuurflesje. Culturen van het wondvocht of oppervlakkige culturen van een drainerende fistel zijn af te raden: deze zijn meestal gekoloniseerd met huidflora. Tijdens de operatie worden culturen van de weefsels rond de prothese genomen, men neemt ideaal 5 tot 6 stalen. Deze stalen detecteren het oorzakelijke micro-organisme in 64-94% van de gevallen, afhankelijk van de gouden standaard voor de diagnose van PI die gebruikt wordt. Groei van hetzelfde micro-organisme in 2 tot 3 peroperatief genomen stalen wordt beschouwd als diagnostisch voor een PI. Indien één enkele cultuur positief is met een virulent micro-organisme zoals *S. aureus* en gramnegatieve bacillen, wordt dit ook beschouwd als de oorzaak van de PI. Een probleem bij deze WC is het voorkomen van vals positieve en vals negatieve resultaten. Vals positieve culturen ontstaan door bijbesmetting met commensale huidflora (corynebacteriën en CNS). Vals negatieve resultaten kunnen ontstaan door het toedienen van antibiotica preoperatief, infecties met moeilijk te kweken micro-organismen, het niet gebruiken van de juiste cultuurmedia en het soms lage inoculum van de bacterie in de weefsels rond de prothese. Perioperatieve antibioticaprofylaxe wordt daarom gegeven na het nemen van de WC en eventuele antibioticatherapie wordt best twee weken voor de operatie gestopt. <sup>(1,2,5,6)</sup>

De meest voorkomende micro-organismen bij PI zijn CNS en *S. aureus*, gevolgd door streptokokken, enterokokken en gramnegatieve bacillen. Bij ongeveer 10% van de PI is de oorzaak polymicrobieel en bij 10% worden geen micro-organismen gekweekt. (bijlage 1)

De behandeling bestaat uit een combinatie van chirurgie en langdurige antibioticatherapie, het doel is het bekomen van een pijnvrij en functioneel gewricht.

De chirurgische mogelijkheden zijn: een debridement met behoud van de prothese, het vervangen van de prothese in één tijd, het vervangen van de prothese in twee tijden met tussentijdse plaatsing van een (al dan niet antibioticageladen) cementspacer, het verwijderen van de prothese met creëren van een arthrodese, een definitieve resectiearthroplastie waarna geen nieuwe prothese wordt ingeplant en het behoud van de prothese onder langdurige suppressie met antibioticatherapie (deze laatste optie is een palliatieve benadering).

De hoogste genezingskans wordt bereikt met de revisie in 2 tijden met tussentijdse plaatsing van een cementspacer en toediening van antibioticatherapie, deze techniek wordt in het UZ Leuven bij voorkeur ook toegepast. Er wordt steeds een antibioticageladen spacer gebruikt, vaak in combinatie met gentamicineparels. Het antibioticum dat in de cement gemengd wordt is gentamicine. Het gebruik van antibioticageladen parels creëert een grotere oppervlakte voor de vrijzetting van antibiotica naar de omgevende weefsels.

Indien de infectie niet onder controle komt is amputatie van het betreffende lidmaat soms noodzakelijk.

De antibioticatherapie gebeurt op geleide van het geïsoleerde micro-organisme. (bijlage 2) Empirische behandeling is enkel gerechtvaardigd bij tekens van sepsis of postoperatief in afwachting van het resultaat van de culturen.

Het antibioticum moet een goede activiteit hebben tegen micro-organismen die traag groeien in een biofilm. Er wordt gestart met intraveneuze therapie en indien mogelijk na 2 weken overgeschakeld naar perorale therapie. Overschakelen naar perorale therapie is enkel mogelijk als er een alternatief is met goede serumspiegels na perorale inname en goede tolerantie door de patiënt. Er wordt vaak combinatietherapie gegeven, vooral bij stafylokokken is het bewezen dat combinatietherapie met rifampicine zeer effectief is. (9) Rifampicine mag niet in monotherapie gegeven worden omdat er snel resistentie kan optreden.

De ideale duur van de antibioticatherapie is niet duidelijk, er ontbreken gerandomiseerde gecontroleerde studies die verschillende protocols vergelijken. In de literatuur wordt een minimale duur van 6 weken antibioticatherapie vermeld na een resectie van een prothese, en een duur van 3 tot 6 maanden bij een debridement met behoud van de prothese. In het UZ Leuven geeft men voor een verwijderen van een knieprothese in 2 tijden tussen de 2 operaties 6 weken antibiotica. Voor een heupprothese is het interval tussen de twee ingrepen langer en geeft men 3 maanden antibiotica.

We kunnen besluiten dat de huidige diagnostiek van prothese-infecties nog ruimte voor verbetering laat, gezien er geen gouden standaard test is en gezien bij minstens 10% van de infecties de culturen negatief blijven. In 2007 werd een studie gepubliceerd waarin culturen van de prothesen bekomen door sonicatie werden vergeleken met de conventionele peroperatieve weefselculturen. De sensitiviteit van de SC bleek hoger te zijn dan deze van de WC. Er werden nadien nog vier reeksen gepubliceerd waarin eveneens bleek dat SC een hogere sensitiviteit hebben dan WC. De vraag of deze methode ook moet worden toegepast in het UZ Leuven vormt het uitgangspunt van deze CAT.

## QUESTION(S)

---

- 1) *Is er bij cultuur door sonicatie van verwijderde gewrichtsprothesen een verbeterde sensitiviteit voor de diagnose van prothese-infecties?*
- 2) *Is deze techniek toepasbaar in het labo microbiologie van het UZ Leuven?*

## SEARCH TERMS

---

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "sonication and prosthetic joint infection", "prosthetic joint infection", "sonication and biofilm"
- 2) SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>): "prosthetic joint infection", "prosthetic joint infection and sonication"
- 3) National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>): "prosthetic joint infection"

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

- 1) Guidelines and Recommendations:
  - American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee. Guideline and Evidence Report. 2010 Jun 18 (1)
  - Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Médecine et maladies infectieuses 2010;40:185-211 (2)
  - Esposito S., Leone S., Bassetti M. et al. Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in Adults. Infection 2009;6:478-496 (3)
- 2) Reviews:
  - Matthews P.C., Berendt A.R., McNally M.A., Byren I. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection. BMJ 2009;338:1378-1383 (4)
  - Trampuz A., Zimmerli W. Prosthetic Joint Infections: Update in Diagnosis and Treatment. Swiss Med Wkly 2005;135:243-251 (5)
  - Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-Joint Infections. N Engl J Med 2004;351:1645-1654 (6)

- Moran E., Byren I., Atkins B.L. The Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:iii45-iii54 (7)
- Del Pozo J.L., Patel R. Infection Associated with Prosthetic Joints. *N Engl J Med* 2009;36:787-794 (8)
- Samuel J.R., Gould F.K. Prosthetic Joint Infections: Single versus Combination Therapy. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:18-23 (9)
- Cataldo M.A., Petrosillo N., Cipriani M., Cauda R., Tacconelli E. Prosthetic Joint Infection: Recent Developments in Diagnosis and Management. *J Inf* 2010; 61:443-448 (10)
- Peel T.N., Buising K.L., Choong P.F. Prosthetic Joint Infections: Challenges of Diagnosis and Treatment. *ANZ J Surg* 2010;81:32-39 (11)
- Lew D.P., Waldvogel F.A. Osteomyelitis. *The Lancet* 2004;364:369-379 (12)
- Azzam K, Parvizi J, Jungkind D et al. Microbiological, Clinical and Surgical Features of Fungal Prosthetic Joint Infections: A Multi-Institutional Experience. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:142-149 (13)

### 3) Original Articles:

- Trampuz A., Piper K.E., Jacobson M.J. et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med* 2007;357:654-663 (14)
- Piper K.E., Jacobson M.J., Cofield R.H. et al. Microbiologic Diagnosis of Prosthetic Shoulder Infection by Use of Implant Sonication. *J Clin Microbiol* 2009;47:1878-1884 (15)
- Esteban J., Gomez-Barrena E., Cordero J. et al. Evaluation of Quantitative Analysis of Cultures from Sonicated Retrieved Orthopedic Implants in Diagnosis of Orthopedic Infection. *J Clin Microbiol* 2008;46:488-492 (16)
- Holinka J, Bauer L, Hirschl A. M., Graninger W., Windhager R., Presterl E. Sonication Cultures of Explanted Components as an Add-On Test to Routinely Conducted Microbiological Diagnostics Improve Pathogen Detection. *J Orthop Res* 2011;29:617-622 (17)
- Trampuz A., Piper K.E., Hanssen A.D. et al. Sonication of Explanted Prosthetic Components in Bags for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection Is Associated with Risk of Contamination. *J Clin Microbiol* 2006;44:628-631 (18)
- Kobayashi H., Oethinger M., Tuohy M.J., Procop G.W., Bauer T.W. Improved Detection of Biofilm-formative Bacteria by Vortexing and Sonication. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1360-1364 (19)
- Achermann Y., Vogt M., Leunig M., Wüst J., Trampuz A. Improved Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection by Multiplex PCR of Sonication Fluid from Removed Implants. *J Clin Microbiol* 2010;48:1208-1214 (20)
- Schäfer P, Fink B, Sandow D et al. Prolonged Bacterial Culture to Identify Late Periprosthetic Joint Infection: A Promising Strategy. *CID* 2008;47:1403-9 (21)
- Ince A., Rupp J., Frommelt L. et al. Is "Aseptic" Loosening of the Prosthetic Cup after Total Hip Replacement Due to Nonculturable Bacterial Pathogens in Patients With Low-Grade Infection? *CID* 2004;39:1599-1603 (22)
- Sampedro M.F., Huddleston P.M., Piper K.E. et al. A Biofilm Approach to Detect Bacteria on Removed Spinal Implants. *Spine* 2010;35:1218-1224 (23)
- Monsen T., Lövgren E., Widerström M., Wallinder L. In Vitro Effect of Ultrasound on Bacteria and Suggested protocol for Sonication and Diagnosis of Prosthetic Infections. *J Clin Microbiol* 2009;47:2496-2501 (24)
- 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. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:570-574 (25)
- Atkins B.L., Athanasou L., Deeks J.J. et al. Prospective Evaluation of Criteria for Microbiological Diagnosis of Prosthetic Joint Infection at Revision Arthroplasty: The Osiris Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol* 1998;36:2932-2939 (26)
- Spangehl M.J., Masri B.A., O'Connell J.X., Duncan C.P. Prospective Analysis of Preoperative and Intraoperative Investigations for the Diagnosis of Infection at the Sites of Two Hundred and Two Revision Total Hip Arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:672-683 (27)

### 4) Reference Works, Handbooks and Databases:

- Baddour L.M., Sexton D.J. Pathogenesis, Clinical Manifestations and Diagnosis of Prosthetic Joint Infections. UpToDate versie 19.1 (28)
- Baddour L.M., Sexton D.J. Treatment of Prosthetic Joint infections. UpToDate versie 19.1 (29)

5) Posters, “grey literature”, presentations:

- Katte Ackaert, Xavier de Béthune, Raf Mertens. Totale heupprothesen in België: een vervolganalyse. CM informatie juni 2009. (30)
- Scorzoloni L., Lichtner M., Mengoni F. et al. Sonication Technique Improves Microbiological Diagnosis of Orthopaedic Prosthetic Infections in the Routine Clinical Practice. Poster IDSA 2010 (31)
- Vergidis P., Piper K.E., Sanchez-Sotelo J, et al. Microbiology of Elbow Implant Infection. Poster IDSA 2010 (32)
- Verdier L., Gonzalez A., Horcajada J et al. Infection Diagnosis in Orthopedic Surgery: a Comparative study Between Periprosthetic Tissue Culture and Sonication of Removed Implants. Poster IDSA 2008 (33)
- Piper K.E., Jacobson M.J., Steckelberg J.M., Patel R. Microbiologic Diagnosis of Hip and Knee Prosthetic Joint Infection using Explanted Prostheses Sonication followed by Concentration of Sonicate Fluid. Poster IDSA 2008 (34)
- Jacobson M.J., Piper K.E., Steckelberg J.M., Mandrerkar J.N., Patel R. Evaluation of Sonication for Removal of Propionibacterium Acnes Biofilm. Poster IDSA 2008 (35)

## APPRAISAL

---

### I. Overzicht van de huidige literatuurgegevens over sonicatie in de diagnostiek van prothese-infecties

#### *Pathofysiologie van prothese-infecties*

Het belangrijkste kenmerk van bacteriën in een prothese-infectie is dat zij groeien in een biofilm op het oppervlak van de prothese. Men noemt dit een sessiele groei. De bacteriën hechten zich eerst aan de prothese, gevolgd door een accumulatiefase waarin zij een biofilm vormen door de productie van extracellulaire matrix, en ondergaan dan metabole veranderingen waardoor ze trager groeien en resistent zijn aan antibiotica. (12)

Het vormen van een biofilm zou deels kunnen verklaren waarom een deel van de prothese-infecties cultuur negatief blijft. De bacteriën verspreiden zich immers minder naar de omgevende weefsels. Verschillende in vitro studies tonen aan dat bacteriën kunnen worden losgemaakt uit hun biofilm door de prothese te vortexen en te soniceren. (19,24)

#### *Bestaande klinische studies over sonicatie in de diagnostiek van prothese-infecties (bijlage 3)*

In 2007 publiceerden Trampuz et al. een prospectieve studie met 331 heup- en knieprothesen waarin het resultaat van culturen van de sonicatievloeistof van een prothese vergeleken werd met het resultaat van de conventionele peroperatieve weefselculturen. De sensitiviteit van de culturen van de sonicatievloeistof (78,5%) bleek hoger dan deze van de weefselculturen (60,8%) met een vergelijkbare specificiteit (respectievelijk 98,8% en 99,2%). (14) Piper et al. pasten de sonicatietechniek toe op 136 schouderprothesen, ook hier bleek de sensitiviteit van de SC (66,7%) hoger dan deze van de WC (54,5%) met een vergelijkbare specificiteit. (15)

Esteban et al. beschreven een reeks van 66 stalen bij 31 patiënten en vonden een hogere sensitiviteit bij de sonicatieculturen in vergelijking met de standaard weefselculturen. De specificiteit van de sonicatieculturen was echter lager dan deze van de weefselculturen. De auteurs verklaarden dit door het soniceren van de prothesen in plasticen zakken (dit kan contaminatie veroorzaken) en het ontbreken van een gouden standaard om de diagnose van PI te stellen. (16, 18)

Sampedro et al. vonden een hogere sensitiviteit van de sonicatieculturen versus de conventionele weefselculturen bij spinale implantaten. (23)

Holinka et al. publiceerden een studie waarin bij een reeks van 60 prothesen (24 knieprothesen, 21 heupprothesen, 6 megaprothesen, 2 schouderprothesen, 6 osteosynthesen, 1 spinale fixator) de sonicatietechniek werd vergeleken met de conventionele weefselculturen, ook hier was de sonicatiecultuur gevoeliger dan de weefselcultuur.

Verschillende posters op internationale congressen bevestigden de verbeterde detectie van micro-organismen bij prothese-infecties met sonicatie. (32,33,34,35)

## **II. Prospectieve vergelijkende studie tussen Sonicatie Culturen en Conventionele Weefselculturen bij patiënten met een prothese-infectie.**

### A. Materialen en Methoden:

Tussen 8-2009 en 4-2011 werden prospectief 173 verwijderde prothesen verzameld bij patiënten met een vermoeden van PI. Het gaat om 57 heupprothesen, 62 knieprothesen en 54 'varia' (5 schouderprothesen, 2 elleboogprothesen, osteosynthesemateriaal, platen, schroeven, nagels). Bij 102 van deze prothesen werd een PI vastgesteld, bij 71 ging het om een aseptisch falen. Hiernaast werden 33 spacers geanalyseerd, deze werden geplaatst en weer vervangen door een prothese bij een revisie in 2 tijden omwille van infectie.

*Definitie prothese-infectie en aseptisch falen:*

Een prothese-infectie werd als volgt gedefinieerd:

OF aanwezigheid van tenminste twee van de volgende criteria:

1. Macroscopische inflammatie van het weefsel rond de prothese (tijdens de operatie waargenomen).
2. Etter in de gewrichtsholte of de weefsels rond de prothese.
3. Een positieve kweek van een aspiratie van het synoviaalvocht pre-operatief.

OF aanwezigheid van een fistel tussen de gewrichtsholte en de huid.

Deze definitie is licht verschillend van deze gebruikt in de referentiestudie over sonicatie van gewrichtsprothesen. (14) De reden hiervoor is dat in het UZ Leuven geen histologisch onderzoek van peroperatief genomen weefselstalen gebeurt, daarom hebben we de aanwezigheid van macroscopische inflammatie niet als enige criterium voor infectie aangenomen. Een macroscopische beoordeling van inflammatie leek ons immers een minder sterk argument dan histologisch onderzoek.

Indien de bovenstaande criteria niet werden ging het om een aseptisch falen. Twijfelgevallen waarbij de klinische criteria wezen op een aseptisch falen maar de culturen toch positief bleken te zijn werden besproken met de chirurg.

*Verzameling van de stalen:*

De peroperatieve weefselculturen werden genomen door de behandelend chirurg. Een minimum van twee culturen was vereist voor inclusie in de studie.

De geëxplanteerde prothesen werden geplaatst in een steriele container en zo naar het labo verzonden.

Van elk staal werd door de chirurg een formulier ingevuld met vragen over de patiënt (risicofactoren, reden primaire arthroplastie); kliniek (macroscopische inflammatie peroperatief waargenomen, zichtbare purulentie, aanwezigheid van een fistel) en antibioticagebruik (welke, hoelang voor de operatie gestopt).

De resultaten van de conventionele weefselculturen werden opgezocht in het patiëntendossier. Er werd genoteerd hoeveel culturen en werden afgenomen en hoeveel hiervan positief waren. Tevens werd nagegaan of er tot 1 jaar voor de ingreep een punctie van het aangetaste gewricht gebeurde, het resultaat van de punctie werd genoteerd.

*Conventionele peroperatieve weefselculturen:*

Peroperatief genomen wissers werden geënt op een bloed agar, mannitol salt agar (MSA), Mac Conkey agar (MC) en een thioglycolaat. De bloedagar werd geïncubeerd in een CO<sub>2</sub> rijke atmosfeer (5%CO<sub>2</sub>); de MSA, MC en thioglycolaat werden geïncubeerd in een gewone atmosfeer. De platen werden twee dagen bijgehouden en dagelijks geïnspecteerd. Na twee dagen werden ze indien er geen groei waarneembaar was negatief geantwoord. De thioglycolaat bouillon werd eveneens dagelijks beoordeeld en na twee dagen definitief geantwoord.

Weefselstukken werden geënt in Wilkins Chalgren bouillon en dagelijks bekeken, bij troebel werd een gramkleuring uitgevoerd en afhankelijk van het resultaat werden een aantal selectieve en niet-selectieve bodems geënt. Na acht dagen werd de bouillon overgeënt op een chocolade-agar en twee dagen geïncubeerd in een CO<sub>2</sub> rijke atmosfeer, indien er na twee dagen geen groei was werd de cultuur als negatief geantwoord.

Naar analogie met de literatuur werd een cut-off van twee of meer positieve stalen gebruikt om te spreken van een positieve WC. (14,15,17,23) Een uitzondering werd gemaakt bij het voorkomen van een virulent micro-organisme in één enkele weefselcultuur (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*): hier werd de WC toch als positief beschouwd. Dit was het geval bij 6 WC (1 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Staphylococcus aureus*, 1 *Escherichia coli*).

#### *Sonicatie van de verwijderde prothesen:*

Bij de prothese in de steriele container werd 400 ml Ringer oplossing gevoegd. De container werd gedurende 5 minuten gesoniceerd in een sonicatiebad (Transsonic digital S). De bekomen sonicatievloeistof werd 5 minuten gecentrifugeerd. Het supernatans werd verwijderd. Bij het sediment werd 5 ml tryptone soy broth (TSB) gevoegd. Dit werd gevortexed gedurende enkele seconden.

De vloeistof werd geënt op bloed agar, MSA, MC, thioglycolaat en TSB. De bloed agar werd aëroob en anaëroob geïncubeerd gedurende 10 dagen. De overige media werden 10 dagen geïncubeerd in gewone atmosfeer. De culturen werden dagelijks geïnspecteerd en bij groei werden de micro-organismen geïdentificeerd.

De methoden gebruikt voor de identificatie van gegroeide micro-organismen zijn deze die standaard gebruikt worden in het labo microbiologie: MALDI-TOF (Bruker) en VITEK (Biomérieux). De gevoeligheid voor antibiotica werd getest met VITEK of disk-diffusie (Rosco neosensitabs).

#### *Statistische verwerking:*

De karakteristieken van de groep met aseptisch falen en deze met een prothese-infectie werden vergeleken met de Mann-Whitney test (continue variabelen) en de Chi-square test (categorische variabelen) in Analyze-it.

De sensitiviteit en specificiteit van de sonicatieculturen en weefselculturen werden berekend met two by two contingency tables en vergeleken met Mc Nemar's test of paired proportions. Een p-waarde van < 0,05 werd als significant beschouwd.

## **B. Resultaten:**

### *Karakteristieken van de patiëntenpopulaties*

De karakteristieken van de patiëntenpopulaties met aseptisch falen en deze met een PI worden vergeleken in de onderstaande tabel. De groepen zijn vergelijkbaar qua leeftijd, geslacht, reden voor de primaire arthroplastie en risicofactoren voor prothese-infecties (p-waarde >0.05).

Bij 48% van de patiënten met een PI werd preoperatief een gewrichtspunctie uitgevoerd, bij 38% van de PI bleek deze punctie positief. Bij de patiënten met aseptisch falen werd slechts in 39% een preoperatieve gewrichtspunctie uitgevoerd, deze waren allen steriel. We zien in de groep met een aseptisch falen 7 patiënten met macroscopische inflammatie van het synoviaalvocht en 4 met purulentie van het synoviaalvocht of de weefsels rond de prothese. Dit ondersteunt enerzijds onze definitie van PI: aanwezigheid van macroscopische inflammatie als enig criterium voor infectie zou teveel infecties hebben gediagnosticeerd. Anderzijds zou het kunnen dat in de gegevens die ons werden verstrekt door de chirurg enkele gevallen foutief als purulent zouden zijn benoemd. De patiënt met aseptisch falen en een purulent synoviaalvocht bleek na overleg met de behandelend chirurg geen etter maar 'metalose' van het gewrichtsvocht te hebben.

### *Geïsoleerde micro-organismen*

Het micro-organisme dat het meest frequent geïsoleerd werd uit de SC en WC was *S. aureus* (resp. 25% en 23%), gevolgd door *S. epidermidis* (15% in SC en WC). In de WC werden frequenter gemengde infecties gevonden dan in de SC (resp. 17% en 6%). (zie bijlage 4)

### Sensitiviteit en specificiteit van SC en WC

Gemiddeld werden per patiënt 6,6 WC afgenomen. De sensitiviteit van de sonicatieculturen (72%) bleek lager dan deze van de conventionele weefselculturen (76%) (p-waarde 0.33). De specificiteit van de sonicatieculturen (85%) bleek eveneens lager dan deze van de weefselculturen (96%). Separate analyse van de groep met een heupprothese-infectie (n=30), knieprothese-infecties (n=40) en varia (n=31) leverde geen significante resultaten op. Er werden 11 gevallen van PI gedetecteerd door de WC maar niet door de SC, 6 gevallen van PI werden gedetecteerd door de SC maar niet door de WC. (zie bijlage 5)

	Aseptisch falen (n=71)	Infectie (n=102)
Leeftijd: gemiddelde spreiding	61 15-90	60 16-83
Geslacht: n (%)		
M	29 (41)	56 (55)
V	42 (59)	46 (45)
Reden primaire arthroplastie: n (%)		
Arthrose	46 (65)	64 (63)
Inflammatoire gewrichtsbeschadiging	3 (4)	6 (6)
Fractuur/trauma	13 (18)	22 (22)
Congenitale aandoening	5 (7)	6 (6)
Avasculaire necrose	3 (4)	3 (3)
Botneoplasie	0 (0)	1 (1)
Andere	1 (1)	0 (0)
Risicofactoren: n (%)		
Diabetes	5 (7)	12 (11)
Gebruik corticosteroiden	1 (1)	6 (6)
Diabetes en corticosteroiden	0 (0)	2 (2)
Lokalisatie gewrichtsprothese: n (%)		
Knie	22 (31)	40 (39)
Heup	28 (39)	31 (30)
Schouder	0 (0)	5 (5)
Elleboog	0 (0)	2 (2)
Varia	21 (30)	24(23)
Gewrichtspunctie preoperatief: n (%)		
Positief	0 (0)	39 (38)
Steriel	21 (29)	10 (10)
Geen punctie	50 (71)	53 (52)
Macroscopische inflammatie waargenomen tijdens operatie: n (%)	7 (10)	86 (85)
Fistel: n (%)	0 (0)	47 (46)
Purulentie: n(%)		
Synoviaalvocht	1 (1)	7 (7)
Weefsels rond de prothese	3 (4)	16 (16)
Beiden	0 (0)	60 (59)

Tabel 1: karakteristieken van de patiëntenpopulaties

### Resultaten van SC en WC bij prothese-infecties

In 3 van de 6 gevallen waarbij enkel de SC positief was werd de infectie veroorzaakt door een CNS. Deze CNS werd bij 3 van de 3 patiënten ook uit 1 weefselcultuur gekweekt. De CNS werd als significant beschouwd en behandeld met gerichte antibioticatherapie. In 1 SC werd een *S. aureus* gekweekt waar de WC negatief bleef. Bij nazicht van het dossier bleek dat vroeger ook reeds *S. aureus* werd gekweekt uit de geïnfecteerde knieprothese, deze kiem werd dus als significant beschouwd en behandeld. Bij de 2 andere positieve SC met *Gemella hemolysans* en *Anaerococcus tetradius* is het minder duidelijk of het gaat om significante micro-organismen.



Bij de stalen waar de WC positief waren en de SC negatief gaat het in 10 van de 11 gevallen om duidelijke PI waarbij de antibioticatherapie op geleide van de positieve cultuur gebeurde. Bij 1 van de 11 patiënten waren er minder duidelijke infectietekens, maar ook deze patiënt werd behandeld op geleide van de positieve cultuur.

66 PI werden zowel door SC als WC gedetecteerd: hiervan zijn er 56 culturen concordant en 10 discordant.

Van de 10 discordante culturen zijn er 8 waarbij er een additioneel micro-organisme in de WC werd gedetecteerd. Bij nazicht van de dossiers blijkt dat in 7 van de 8 gevallen met dit additionele micro-organisme rekening werd gehouden in de antibioticatherapie. In 1 van de 8 ging het om een *S. epidermidis* in 2 van de 8 peroperatief genomen stalen, dit werd door de clinicus beschouwd als contaminatie.

Bij 2 discordante culturen werd een verschillend micro-organisme in SC en WC gevonden. Hier werd de kiem uit de SC (*Lactobacillus species* en *Corynebacterium minutissimum*) telkens als minder betekenisvol beschouwd als deze in de WC (*Enterococcus faecalis* en *Staphylococcus epidermidis*).

#### *Resultaten van SC en WC bij aseptisch falen*

Bij de 71 gevallen van aseptisch falen zijn er 10 stalen waarbij de SC toch positief is. 7 van deze culturen zijn positief voor *P. acnes*. Nazicht van de dossiers leert ons dat totnogtoe geen enkele van deze patiënten een PI ontwikkelde. De follow-up is echter te kort om hieruit definitieve conclusies te kunnen trekken (gemiddeld 5,5 maanden, van 1 patiënt geen follow-up in UZ Leuven).

1 geval van aseptisch falen waarbij de SC positief was voor *S. mitis* en de WC negatief, was bij nazicht van het dossier mogelijks toch een infectie. Ook bij de patiënt met aseptisch falen en een positieve WC voor *S. epidermidis* en negatieve SC was er twijfel over de aanwezigheid van infectie. Bij 2 patiënten met aseptisch falen waren SC en WC positief. Indien we deze 4 patiënten bij de prothese-infecties rekenen is de sensitiviteit van de WC (75%) nog steeds hoger dan deze van de SC (71%).

#### *Analyse van de spacers*

Bij de spacers zijn er 5 stalen waarin enkel infectie werd gedetecteerd met de WC en 2 stalen waarbij enkel met de SC infectie werd gevonden. Nazicht van de dossiers toont hier aan dat de positieve WC in 5 op 5 gevallen als significant werden beschouwd. Het ging hier om patiënten waarbij ondanks behandeling met resectie van de prothese en antibioticatherapie de infectie niet onder controle was. De SC daarentegen werden niet als significant beschouwd en ook niet gericht behandeld met antibiotica.

#### *Invloed van preoperatief antibioticagebruik*

De invloed van preoperatief antibioticagebruik op het resultaat van sonicatie- en weefselculturen werd geëvalueerd. In de groep patiënten met een PI (n=102) kregen 40 patiënten antibioticatherapie 0 tot 3 dagen voor de ingreep, bij 5 patiënten werden de antibiotica 4 tot 14 dagen voor de ingreep gestopt, bij 9 patiënten werden de antibiotica meer dan 14 dagen voor de ingreep gestopt en 48 patiënten kregen geen antibioticatherapie preoperatief.

Uit de analyse blijkt dat de sensitiviteit van de sonicatieculturen (60%) lager is dan deze van de weefselculturen (72%) in de groep patiënten die antibiotica toegediend kreeg 0 tot 3 dagen voor de ingreep. In de groep patiënten waarbij de antibiotica meer dan 14 dagen voor de ingreep gestopt werd zijn de sensitiviteit van SC en WC gelijk (79%).

### C. Bespreking:

Wij weerhouden geen verhoogde sensitiviteit van de sonicatieculturen ten opzichte van de conventionele weefselculturen. 11 Klinisch relevante micro-organismen zouden gemist zijn indien enkel de SC zouden zijn gebruikt. Daarentegen hebben we slechts in één geval met de SC een duidelijk relevant micro-organisme gedetecteerd dat niet in de WC zou zijn gekweekt.

Opvallend in onze reeks is dat er 10 patiënten met aseptisch falen toch een positieve SC hebben waar de WC negatief is. De betekenis van de geïsoleerde micro-organismen is niet duidelijk: gaat het om contaminatie of om reële micro-organismen die laattijdig zorgen voor een opflakking van infectie? Opvolging van deze gevallen op lange termijn is nodig om dit verder te onderzoeken.

In de groep van de spacers werden er vijf infecties gemist met de sonicatie. Twee spacers met enkel een positieve sonicatiecultuur en negatieve weefselcultuur werden door de clinicus niet gericht behandeld. Verdere opvolging zal ook hier nodig zijn om de betekenis van deze micro-organismen te achterhalen.

In de studie van Trampuz et al. (NEJM 2007) werd een verhoogde sensitiviteit van SC ten opzichte van WC gevonden in de groep patiënten die 0 tot 3 dagen voor de operatie antibiotica toegediend krijgen. Dit kunnen wij niet bevestigen met onze reeks, de sensitiviteit van de SC is hier lager dan de WC bij de patiënten die 0 tot 3 dagen voor de ingreep antibioticatherapie kregen.

Er zijn verschillende mogelijke oorzaken voor de lagere opbrengst van de SC in onze reeks in vergelijking met de reeds gepubliceerde studies.

In onze studie werden gemiddeld 6,6 weefselculturen genomen per operatie. In de studie van Trampuz et al. wordt het aantal afgenomen culturen niet vermeld. Het afnemen van meer stalen zou de sensitiviteit van de weefselculturen kunnen verhogen.

De methode die wij gebruikten om de prothesen te soniceren is niet volledig gelijk met deze van Trampuz et al. Na het toevoegen van Ringer oplossing vortexen zij de prothese (in de container) gedurende 30 seconden en ook na het soniceren werd de prothese gevortexed. Er zijn geen literatuurgegevens beschikbaar over het effect van het weglaten van deze stap. Mogelijk kan dit het resultaat van de sonicatiecultuur negatief beïnvloed hebben.

Verder werd bij ons de sonicatievloeistof geconcentreerd door de vloeistof te centrifugeren en bij het sediment TSB te voegen. Wij denken dat deze stap eerder een positief resultaat op de groei van bacteriën zou hebben.

We moeten eveneens opmerken dat de tijd tussen aankomst van het staal voor sonicatie in het labo en de verwerking van het staal niet steeds genoteerd werd. Soms is de verwerking pas na meer dan 12 uur gebeurd. Hierdoor kan het resultaat van de sonicatieculturen negatief beïnvloed zijn.

Antibioticagebruik in een periode van twee weken voor de operatie zorgt voor meer vals negatieve weefselculturen. De sonicatieculturen zouden hier volgens Trampuz et al. een meerwaarde bieden. In onze populatie kregen 45 patiënten (44%) antibiotica binnen de twee weken voor de operatie. In de populatie van Trampuz et al. waren dit 40 patiënten (51%). Het verschil in grootte van de populaties die antibiotica kregen in de 14 dagen voor de ingreep is verhoudingsgewijs dus niet zo groot (slechts 7% minder in onze populatie). We kunnen echter niet uitsluiten dat door het verschil in antibioticagebruik er in onze reeks minder positieve sonicatieculturen zijn.

Het frequenter voorkomen van *P. acnes* in de SC bij aseptisch falen kan mogelijks verklaard worden door het systematisch anaëroob incuberen van deze culturen gedurende 10 dagen, waar de conventionele weefselculturen slechts twee dagen anaëroob geïncubeerd worden. Internationale richtlijnen bevelen aan om culturen bij een prothese-infectie gedurende 5 tot 7 dagen te incuberen. (2) Eén studie toont aan dat bij laattijdige PI een significant aantal culturen (26,4%) slechts positief worden na één week incubatie, zij raden voor dit type PI incubatie tot 14 dagen aan. De laattijdig geïsoleerde micro-organismen zijn *Propionibacterium species*, *Peptostreptococcus species* en *corynebacteriën*. (21)

### **III Vergelijking kostprijs en arbeidsintensiviteit van sonicatieculturen versus weefselculturen**

Onderstaande tabel geeft de gebruikte materialen, toestellen en arbeidsuren voor de sonicatie- en weefselculturen weer. We kunnen hieruit afleiden dat de sonicatiecultuur minder materiaal (kweekbodems enz.) verbruikt dan de weefselculturen. Ook de arbeidstijd is in totaal korter. De reden hiervoor is dat bij de weefselculturen gemiddeld 6 stalen worden genomen, bij de sonicatie werken we slechts met één staal.

Indien de culturen positief worden is er bij de weefselculturen, omdat er met vele stalen gewerkt wordt, meer tijd nodig dan bij de sonicatieculturen om de gegroeide micro-organismen te identificeren. Dit is in de onderstaande tabel niet in rekening gebracht omdat de tijd afhangt van de gebruikte identificatiemethode en het aantal positieve stalen.

Voor de enting en incubatie van de weefselculturen worden de routine toestellen die in elk bacteriologisch labo aanwezig zijn gebruikt. Voor de sonicatie is een sonicatiebad nodig, wij hebben dit aangekocht voor 1818,63 euro.

Kostprijs Weefselculturen	Gebruikte Materialen	Arbeidsuren	Toestellen
Wisser: 3,5 euro/staal	Bloedagar: 0.64 euro 1 MSA: 0.64 euro 1 MC: 0.64 euro 1 Thio: 0.64 euro Totaal: 2.56 euro	Enting: 30 s. Aflezen: 2 x 30 s. Totaal: 1,5 min Kostprijs 0,94 euro	Routine toestellen
Biopt: 5,15 euro/staal	1 Wilkins Chalgren Bouillon: 1.04 euro Indien bouillon troebel: 1 Bloedagar 0.64 euro 1 MSA of MC 0.64 euro Totaal: 2.32 euro	Enting: 30 s. Alezen: 8 x 30 s. Totaal: 4,5 min Kostprijs 2,83 euro	Routine toestellen
Totaal Weefselcultuur (3 wissers, 3 biopten)	25,95 euro materialen en arbeidskost		Geen extra kost toestellen
Kostprijs Sonicatieculturen	Gebruikte Materialen	Arbeidsuren	
	Ringer oplossing: 0 euro 2 Bloedagars: 2 x 0.64 1 MC: 0.64 1 MSA: 0.64 Totaal: 2.56	Sonicatieprocedure en enting: 15 min Aflezen: 10 x 1 min Totaal: 25 min Prijs 15,75 euro	
Totaal Sonicatiecultuur	18,31 euro: materialen en arbeidskost		Sonicatietoestel: 1818.63 euro (BTW incl) over 7 jaar

#### IV Besluit

De sonicatietechniek zoals we ze op deze reeks patiënten toepasten is niet gevoeliger voor het opsporen van infectie dan de techniek die we momenteel reeds gebruiken (de standaard peroperatieve weefselculturen). De techniek is qua kostprijs en arbeidsintensiviteit haalbaar om te implementeren in een routine bacteriologisch laboratorium. Momenteel gaan wij in het UZ Leuven verder de conventionele weefselculturen gebruiken in de diagnostiek van prothese-infecties.

De conventionele weefselculturen hebben in onze studie een vrij goede sensitiviteit (76%). Deze zou nog kunnen verbeteren door de culturen langdurig (tot 7 dagen) aëroob en anaëroob te incuberen.

Er zijn enkele verschillen in de sonicatietechniek zoals wij ze toepasten en de methode van Trampuz et al. Vooral het ontbreken van een vortex stap voor en na sonicatie lijkt potentieel belangrijk te zijn. Het zou nuttig kunnen zijn om te evalueren of er met het toevoegen van deze stap een beter resultaat bekomen wordt.

#### To do/ACTIONS

- 1) Optimalisatie van de verwerking van de standaard peroperatieve weefselculturen door deze stalen uit de routine te halen en deze langdurig aëroob en anaëroob te incuberen.
- 2) Herevaluatie van de sonicatietechniek met toevoegen van een vortex stap voor en na sonicatie.

## ATTACHMENTS

---

### Bijlage 1: Frequentie van micro-organismen geïsoleerd bij prothese-infecties.

Microorganism	frequency (%)
Coagulase-negative staphylococci	30-43
<i>Staphylococcus aureus</i>	12-23
Streptococci	9-10
Enterococci	3-7
Gram-negative bacilli	3-6
Anaerobes	2-4
Polymicrobial	10-12
Unknown	10-11

Bron: Prosthetic Joint Infections: Update in Diagnosis and Treatment. (5)

## Bijlage 2: Antibioticatherapie bij prothese-infecties

Microorganisms	Antibiotics
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	Oxacillin ± rifampin Amoxicillin/clavulanic acid ± rifampin Ciprofloxacin or Levofloxacin or Moxifloxacin + rifampin Co-trimoxazole or Minocycline ± rifampin Clindamycin
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	Teicoplanin or Vancomycin ± rifampin Co-trimoxazole or Minocycline ± rifampin Linezolid ± rifampin Daptomycin
<i>Streptococcus</i> spp.	Amoxicillin Levofloxacin or moxifloxacin Ceftriaxone Clindamycin
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ciprofloxacin or levofloxacin Ceftriaxone
<i>P. aeruginosa</i>	Cefepime or ceftazidime Ciprofloxacin or levofloxacin Piperacillin/tazobactam Meropenem or imipenem

Antibiotica actief tegen de meest voorkomende micro-organismen bij prothese-infecties.

	Parenteral therapy	Dosages	Oral therapy <sup>d</sup>	Dosages
Without risk factors for MRSA <sup>a</sup>	Amoxiclav or Ceftriaxone ± Rifampin	2.2 g t.i.d 2 g o.d. 600 mg o.d.	Flucloxacillin or Amoxiclav (1 g t.i.d) or Moxifloxacin (400 mg o.d.) or Ciprofloxacin or Levofloxacin or Co-trimoxazole or Doxycycline or minocycline ± rifampin	1 g q.i.d 1 g t.i.d 400 mg o.d. 500-750 mg b.i.d 500 mg o.d. or b.i.d 960 mg b.i.d 100 mg b.i.d 600 mg o.d.
With risk factors for MRSA <sup>b</sup>	Vancomycin or Teicoplanin <sup>c</sup> or Linezolid or Daptomycin ± rifampin	1 g b.i.d 10-12 mg/kg o.d., first day b.i.d 600 mg b.i.d 6 mg/kg o.d. 600 mg o.d.	Linezolid or Co-trimoxazole or Doxycycline or minocycline ± rifampin	600 mg b.i.d 960 mg b.i.d 100 mg b.i.d 600 mg o.d.

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; <sup>a</sup> Recent hospitalization (within 12 months); surgery, parenteral nutrition, previous antibiotic therapy; <sup>b</sup> Minocycline or fluoroquinolones or cotrimoxazole in case of in vitro susceptibility; <sup>c</sup> Glycopeptides can be considered also as initial empirical therapy until methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) etiology is confirmed; <sup>d</sup> To be used for possible sequential therapy

Empirische behandeling van prothese-infecties.

Bron: Italian Guidelines for the Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections. (3)

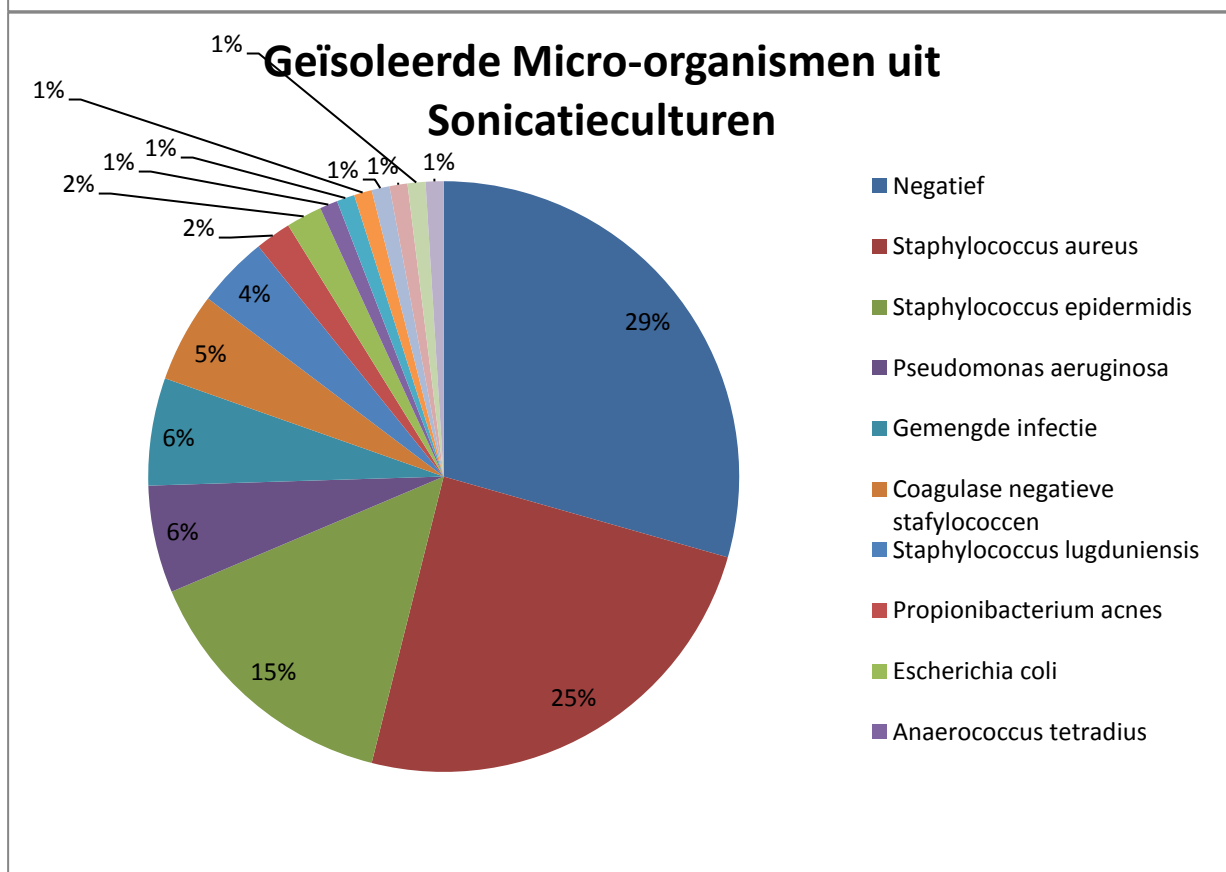
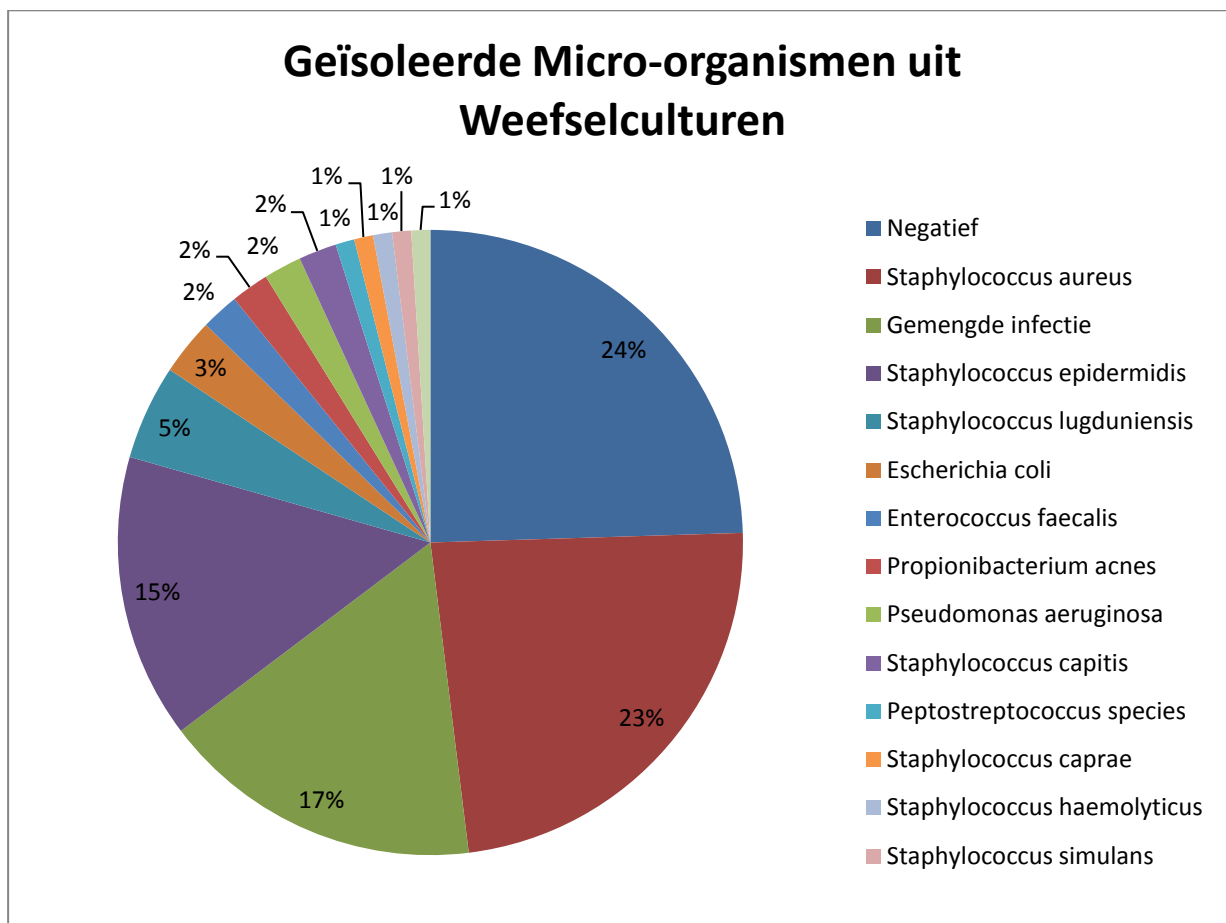
**Bijlage 3: Overzicht van de klinische studies waarin sonicatie werd bestudeerd in de diagnostiek van PI.**

Auteur	Bestudeerde populatie	Type prothese	Definitie Prothese-infectie	Cutoff	Resultaat
Trampuz et al. NEJM 2007 (14)	331 patiënten: - 79 PI - 252 aseptisch falen	207 TKP 124 THP	<p>Infectie: aanwezigheid van één van volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zichtbare purulentie synoviaalvocht of weefsels rond prothese</li> <li>- Acute inflammatie bij histopathologisch onderzoek van weefsels rond de prothese</li> <li>- Fistel tussen prothese en huid</li> </ul> <p>Aseptisch falen: afwezigheid van deze criteria.</p>	<p>SC: positief vanaf 5 CFU WC: positief vanaf 2 of meer positieve stalen met hetzelfde micro-organisme</p>	<p>Sensitiviteit: WC 60,8%, SC 78,5%. Specificiteit: WC 99,2% , SC 98,8%. Bij ABgebruik binnen de 14 dagen voor staalname: sensitiviteit WC 45% , SC 75%</p>
Piper et al. JCM 2009 (15)	136 patiënten : 35 PI (33 zeker en 2 waarschijnlijk) 101 aseptisch falen.	136 schouderprothesen	<p>Infectie: aanwezigheid van één van volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zichtbare purulentie synoviaalvocht of weefsels rond prothese</li> <li>- Acute inflammatie bij histopathologisch onderzoek van weefsels rond de prothese</li> <li>- Fistel tussen prothese en huid</li> </ul> <p>Waarschijnlijke infectie: geen aanwezigheid van bovenstaande criteria maar isolatie van hetzelfde micro-organisme uit 2 of meer WC Aseptisch falen: afwezigheid van bovenstaande criteria.</p>	<p>SC: positief vanaf 5 CFU (20 CFU na concentratiestap) WC: positief vanaf 2 of meer positieve stalen met hetzelfde micro-organisme</p>	<p>Sensitiviteit WC 54,5% en SC 66,7% Specificiteit: WC 98,0% en SC 95,1%</p>

Esteban et al JCM 2008 (16)	66 stalen van 31 patiënten. Infectie bij 37 stalen/ 17 patiënten Aseptisch falen bij 29 stalen/ 14 patiënten	THP: 38 stalen / 15 pt TKP: 10 stalen / 3 pt Intramedullaire nagels: 6 stalen/ 4 pt Andere: 12 stalen/ 9 pt	Infectie: klinische diagnose op basis van volgende kenmerken: - Sinustract - Purulentie intraoperatief - CRP of sedimentatie stijging - Radiologische tekens - Nucleair onderzoek	Niet gedefinieerd	Sensitiviteit: WC 88,2% en SC 94,1% Specificiteit: WC 100% en SC 42,8 %
Holinka et al. Journal of Orthopaedic Research 2011 (17)	60 patiënten: 40 PI 20 aseptisch falen	24 TKP 21 THP 6 megaprotheses 2 schouderprotheses 6 osteosyntheses 1 spinale fixator	Infectie: aanwezigheid van 1 van de volgende kenmerken: - Twee of meer positieve WC met hetzelfde micro-organisme - Acute inflammatie bij histopathologisch onderzoek van weefsels rond de prothese - Fistel tussen prothese en huid - 1 enkel micro-organisme geïsoleerd in de WC én aanwezigheid van acute inflammatie bij histopathologisch onderzoek	SC: positief vanaf 3 CFU, WC: positief vanaf 2 of meer positieve stalen met hetzelfde micro-organisme	Sensitiviteit WC 61,1% en SC 83,3% Specificiteit WC en SC: 95% Bij ABgebruik binnen de 14 dagen voor staalname sensitiviteit SC 65,9% en WC 42,5%.
Sampedro et al. SPINE 2010 (23)	112 patiënten: 22 PI 90 aseptisch falen	112 Spinale fixaties	Infectie:: aanwezigheid van 1 of meer van de volgende criteria: - Twee of meer positieve WC en positieve SC met hetzelfde micro-organisme - Acute inflammatie bij histopathologisch onderzoek van weefsels rond de prothese - Fistel tussen prothese en huid - Zichtbare purulentie rond de implant - Isolatie van S. Aureus uit 1 WC en/of de SC  Aseptisch falen: afwezigheid bovenstaande criteria	SC: positief vanaf 5 CFU , voor S. Aureus lag de cutoff op 1 CFU  WC: positief vanaf 2 of meer positieve stalen met hetzelfde micro-organisme	Sensitiviteit WC 73% en SC 91% Specificiteit WC 93% en SC 97%

THP: Totale heupprothese TKP: Totale knieprothese WC: Weefselcultuur SC: Sonatiecultuur AB: antibiotica

**Bijlage 4: Geïsoleerde Micro-organismen uit Sonicatieculturen en Weefselculturen bij prothese-infecties**





**Bijlage 5: Resultaten Cultuur Sonicatievloeistof (SC) en Weefselculturen (WC)**

Infectie en resultaten cultuur	Aantal Patiënten	Micro-organisme (aantal patiënten)
<b>Prothese-infecties</b>	<b>102</b>	
Positieve SC en negatieve WC	6	<i>Gemella hemolysans</i> (1) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Staphylococcus capitis</i> (1) <i>Anaerococcus tetradius</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> (1)
Positieve SC en positieve WC	66	
✓ Concordant	56	<i>Staphylococcus aureus</i> (23) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (12) <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1) <i>Staphylococcus capitis</i> (2) <i>Staphylococcus lugdunensis</i> (5) <i>Staphylococcus simulans</i> (1) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2) <i>Enterobacter cloacae</i> en <i>Acinetobacter baumannii</i> (1) <i>Peptostreptococcus species</i> (1) <i>Propionibacterium acnes</i> (2) <i>Escherichia coli</i> (2) <i>Streptococcus anginosus</i> (1) <i>Enterococcus faecalis</i> (1) <i>Enterobacter cloacae</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> en <i>Corynebacterium amycolatum</i> (1)
✓ Discordant	10	
Additioneel micro-organisme in SC	0	
Additioneel micro-organisme in WC (SC/WC)	8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> (1) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus mitis</i> (1) <i>Staphylococcus epidermidis</i> / <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> (1) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Staphylococcus caprae</i> / <i>S. caprae</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1) <i>P. acnes</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> / <i>P. acnes</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Peptostreptococcus species</i> + <i>Clostridium perfringens</i> (1)
Verschillende micro-organismen (SC/WC)	2	<i>Corynebacterium minutissimum</i> / <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Lactobacillus species</i> / <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Negatieve SC en positieve WC	11	Groep G streptococcus + <i>Staphylococcus Aureus</i> (1) <i>Staphylococcus caprae</i> (1) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus Capitis</i> (1) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> en <i>Escherichia coli</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> (2) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> (1) <i>Escherichia coli</i> (1)
Negatieve SC en negatieve WC	19	

<b>Infectie en resultaten cultuur</b>	<b>Aantal Patiënten</b>	<b>Micro-organisme (aantal patiënten)</b>
<b>Aseptisch Falen</b>	<b>71</b>	
Positieve SC en negatieve WC	10	<i>P. acnes</i> (7) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1) <i>Staphylococcus warneri</i> (1) <i>S. mitis</i> (1)
Positieve SC en positieve WC	2	
✓ Concordant	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)
✓ Discordant: verschillende micro-organismen (SC/WC)	1	<i>Acinetobacter lwoffii</i> / <i>Coagulase Negatieve Stafylokok</i> (1)
Negatieve SC en positieve WC	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Negatieve SC en negatieve WC	58	

<b>Spacers</b>	<b>33</b>	
Positieve SC en negatieve WC	2	<i>Bacillus species</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> (1)
Positieve SC en positieve WC		
✓ Concordant	2	<i>Enterococcus faecalis</i> (1) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)
✓ Discordant: verschillende micro-organismen (SC/WC)	1	<i>Candida Albicans</i> / <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)
Negatieve SC en positieve WC	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Staphylococcus warneri</i> (1) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1) <i>Corynebacterium sp.</i> en <i>Enterococcus sp.</i> (1)
Negatieve SC en negatieve WC	23	