



UZ  
LEUVEN



## Critically Appraised Topic

### Waarde van sonicatie in de diagnostiek van prothese-infecties

Elke Del Biondo, 7-6-2011

# Overzicht

## 1. Prothese-infecties:

- epidemiologie
- classificatie
- pathofysiologie
- diagnostiek
- behandeling

## 2. Prospectieve studie: vergelijking conventionele weefselculturen (WC) en sonicatie culturen (SC) in de diagnostiek van prothese-infecties (PI)

## 3. Conclusies

# Prothese-infecties: epidemiologie

- Aantal geplaatste gewrichtsprotheses neemt toe
- Infectie: zeldzame complicatie
  - heup: 0.5 tot 1%, knie: 0.5 tot 2%
- Hoge morbiditeit voor de patiënt
  - chirurgie, langdurige antibiotica therapie
- Hoge kost aan de maatschappij
  - 35 000 euro per prothese-infectie

# Prothese-infecties: classificatie

- Vroeg (< 3 maanden)  
Acuut verloop  
S. aureus, gramnegatieven
- Laat (3-24 maanden)  
Aanslepend verloop: pijn, functieverlies  
DD aseptisch falen  
Weinig virulente micro-organismen (CNS, P. acnes)
- Hematogeen  
Na episode bacteriëmie (UWI, tandingreep, respiratoire infectie, huidinfectie)

# Prothese-infecties: pathofysiologie

## Vorming Biofilm

### 1. Adhesie

klein inoculum is voldoende

niet-specifieke interacties (oppervlaktespanning, elektrostatistische interacties)

specifieke interacties (bacteriële adhesines)

verminderde afweer van de host door aanwezigheid van vreemd lichaam : concept van de 'exhausted phagocyte'

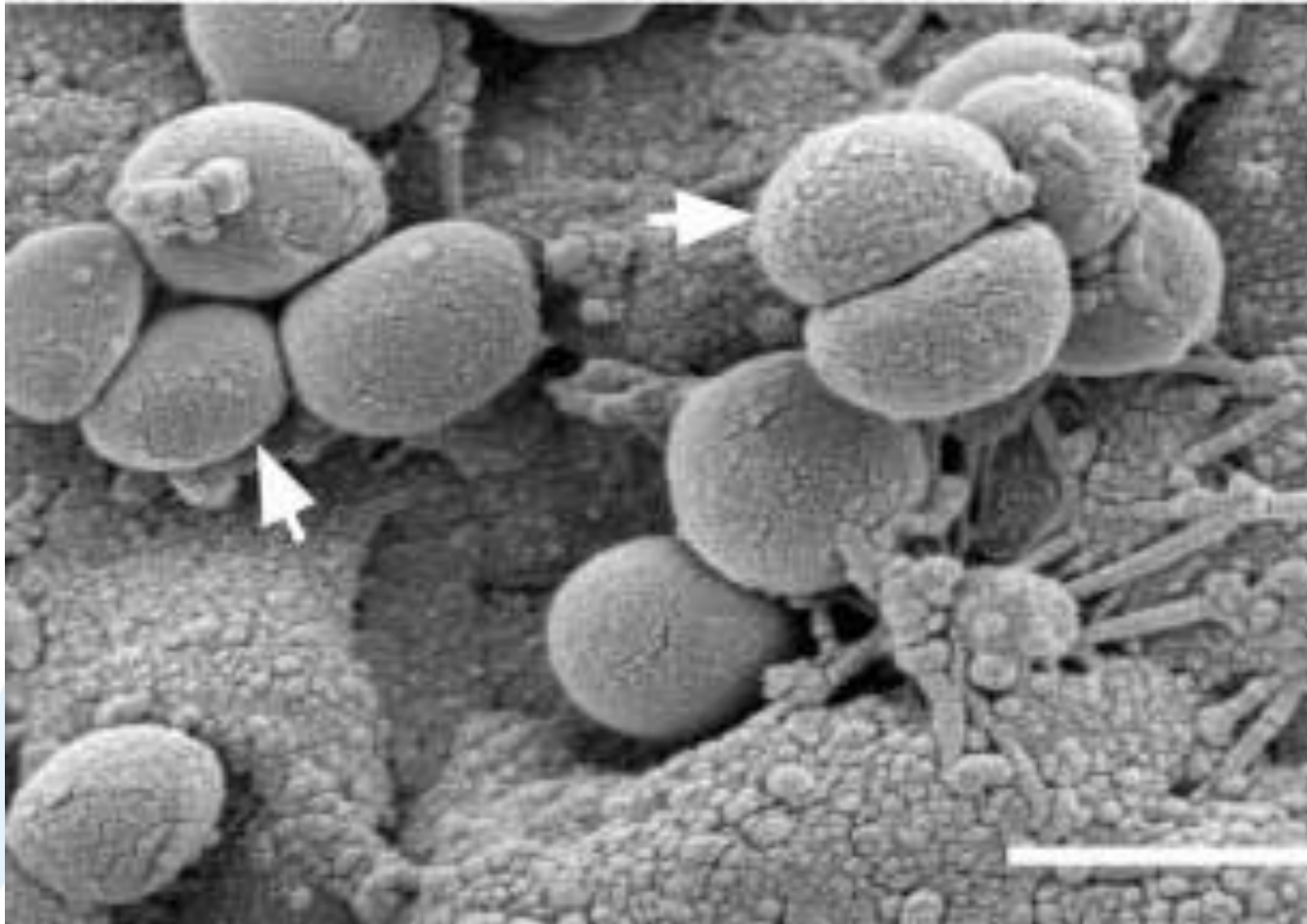
### 2. Accumulatie

vorming extracellulaire matrix

### 3. Stationaire fase

metabole veranderingen → gevoeligheid AB daalt

sessiele groei ( ↔ planktonische groei)



***Staphylococcus aureus* biofilm**

*Trampuz et al., Swiss Med WKLY 2005*

# Prothese-infecties: diagnostiek

- Gouden standaard ontbreekt
- Combinatie klinische, biochemische, radiologische, histologische en microbiologische gegevens

**Table 1. Criteria for the Diagnosis of a Prosthetic-Joint Infection.\***

**The presence of at least one of the following findings:**

Acute inflammation detected on histopathological examination of periprosthetic tissue

Sinus tract communicating with the prosthesis

Gross purulence in the joint space

Isolation of the same microorganism from two or more cultures of joint aspirates or intraoperative periprosthetic-tissue specimens, isolation of the organism in substantial amounts (e.g.,  $\geq 20$  CFU per 10 ml from the implant in a total volume of 400 ml of sonicate fluid), or both

# Prothese-infecties: diagnostiek

## Kliniek:

- Zwelling, roodheid, warmte
- Fistel
- Pijn en mechanische hinder
- Zeldzaam koorts

## Labo:

- Leukocytose en sedimentatie: lage sensitiviteit en specificiteit
- CRP: verhoogd na operatie, vals negatieven
- WBC telling en differentiatie op synoviaalvocht
  - ✓ leukocytose  $1,7 \times 10^9/l$ : sens 94% spec 88%
  - ✓ 65% neutrofielen : sens 97% spec 98%



# Prothese-infecties: diagnostiek

## Radiologie:

- RX: weinig sensitief
- Echo: hulpmiddel bij punctie
- CT en MRI: minder bruikbaar door verstoring signaal (metalen prothese)
- Botscintigrafie: weinig specifiek  
remodelling > 1 j na plaatsen prothese  
onderscheid aseptisch falen niet mogelijk

# Prothese-infecties: diagnostiek

## Histopathologisch onderzoek van peroperatief genomen vriescoupes

- Telt aantal PMN per high-power-field (HPF)
- > 5 per HPF: sens 50% spec 77%
- > 10 per HPF: sens 93% spec 100%
- *Niet toegepast in UZ Leuven*

# Prothese-infecties: diagnostiek

## Microbiologie: *Pre-operatieve culturen*

- Cultuur synoviaalvocht: inoculatie in hemocultuurflesje
- Geen wissers van oppervlakkige wonden/ fistel owv slechte correlatie met oorzakelijk micro-organisme (*Uitz.: S. aureus*)

*Guidelines AAOS 2010*  
*Del Pozo et al. NEJM 2009*

# Prothese-infecties: diagnostiek

## Microbiologie: *Peroperatieve culturen*

- Peroperatieve culturen van 5 tot 6 regio's rond prothese  
(*gewrichtsvocht, wisser op transportmedium, biopt*)
- Aërobe incubatie gedurende 5 dagen, anaërobe incubatie gedurende 8 dagen
- Antibiotica moeten minstens 2 weken voor de ingreep gestopt worden
- Antibioticaprofylaxe wordt tijdens de ingreep gegeven **na** de staalname voor microbiologie

*Guidelines AAOS 2010*

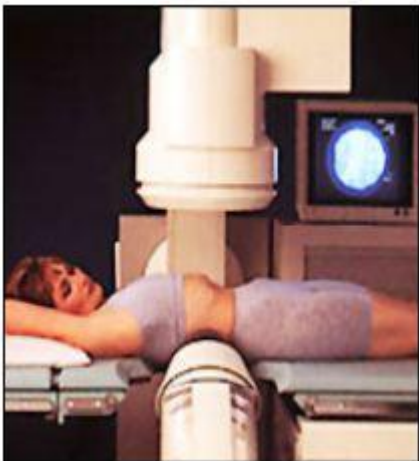
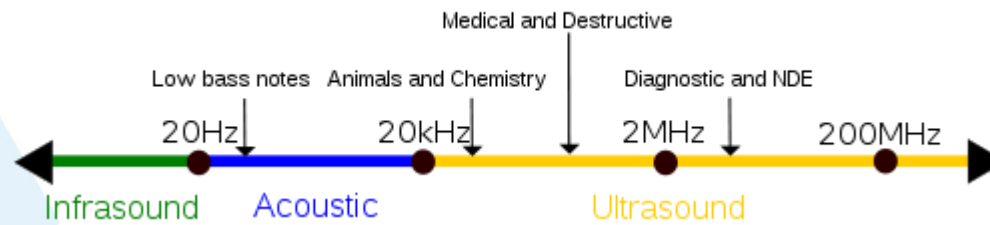
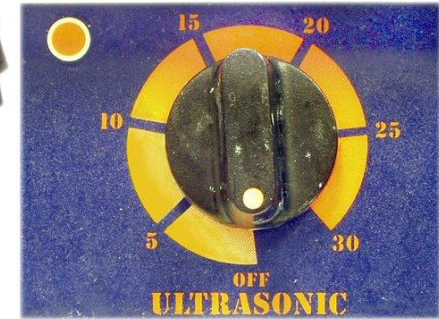
*Del Pozo et al. NEJM 2009*

# Prothese-infecties: diagnostiek

## Microbiologie:

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

# Ultrasound



# Sonication of removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection

- 207 TKP, 124 THP
- 252 aseptisch falen, 79 PI
- Sensitiviteit: SC 78.5 % en WC 60,8%
- Specificiteit: SC 98.8% en WC 99.2%
- Patiënten die < 2 weken voor de operatie antibiotica kregen: sensitiviteit SC 75% en WC 45%

# Sonication of removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection

Add 400 ml  
Ringer's  
Solution  
(laboratory)



Prosthesis  
Placed in  
Container  
(operating room)



Vortex  
30 sec



Sonicate  
5 min



Vortex  
30 sec



0.5 ml  
Aerobic &  
Anaerobic  
Culture  
Plates



# Prothese-infecties: behandeling

- Doel: pijnvrij en functioneel gewricht
- Combinatie chirurgie en langdurige antibioticatherapie
- UZ Leuven: voorkeur revisie in 2 tijden met tussentijdse plaatsing antibioticageladen cementspacer

# Prothese-infecties: behandeling

## Chirurgische behandeling

- Revisie in 1 tijd
- Revisie in 2 tijden (tussentijdse plaatsing spacer)
- Debridement met retentie van de prothese
- Verwijderen van de prothese (arthrodese)
- Behoud van de prothese onder suppressieve antibioticatherapie
- Amputatie

# Prothese-infecties: behandeling

## Antibioticatherapie

- Op geleide cultuur en antibiogram
- Initieel iv, switch po na 2 tot 4 weken
- Heup: 3 maanden
- Knie: 6 weken

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

Esposito S. et al. *Infection* 2009

# Vragen:

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

# Overzicht studies sonicatie vs. weefselculturen

Auteur en referentie	Type prothese	Resultaat
Trampuz et al. NEJM 2007	207 TKP, 124 THP	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%
Piper et al. JCM 2009	136 schouderprothesen	Sensitiviteit WC 54,5% en SC 66,7% Specificiteit: WC 98,0% en SC 95,1%
Esteban et al. JCM 2008	THP: 38 stalen / 15 pt TKP: 10 stalen / 3 pt Intramedullaire nagels: 6 stalen/ 4 pt Andere: 12 stalen/ 9 pt	Sensitiviteit: WC 88,2% en SC 94,1% Specificiteit: WC 100% en SC 42,8 %
Holinka et al. Journal of Orthopaedic Research 2011	24 TKP 21 THP 6 megaprothesen 2 schouderprothesen 6 osteosynthesen 1 spinale fixator	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	112 spinale fixators	Sensitiviteit WC 73% en SC 91% Specificiteit WC 93% en SC 97%

# Prospectieve vergelijkende studie tussen sonicatieculturen en conventionele weefselculturen bij patiënten met een prothese-infectie

- Analyse 173 protheses bij geplande revisie owv vermoeden infectie (8-2009 tot 4-2011):
  - 57 heupprotheses
  - 62 knieprotheses
  - 54 'varia' (5 schouderprothesen, 2 elleboogprothesen, osteosynthesemateriaal, platen, schroeven, nagels)
- 102 prothese-infecties, 71 aseptisch falen
- Analyse 33 cementspacers

# Definitie prothese-infectie

## Prothese-infectie:

OF minstens 2 van volgende kenmerken:


- Macroscopische inflammatie van het weefsel rond de prothese (tijdens de operatie waargenomen).
- Aanwezigheid van etter in de gewrichtsholte en/of de weefsels rond de prothese.
- Een positieve kweek van het synoviaalvocht pre-operatief.

EN/OF een fistel tussen de gewrichtsholte en de huid

## Aseptisch falen:

Niet voldaan aan bovenstaande definitie

# Verzameling stalen

- Prothese in steriele container naar het labo
  - Afname peroperatieve weefselculturen door de chirurg (biopten, wisser op transportmedium)
  - Chirurg vult studief formulier in
- 



# Verwerking Weefselculturen

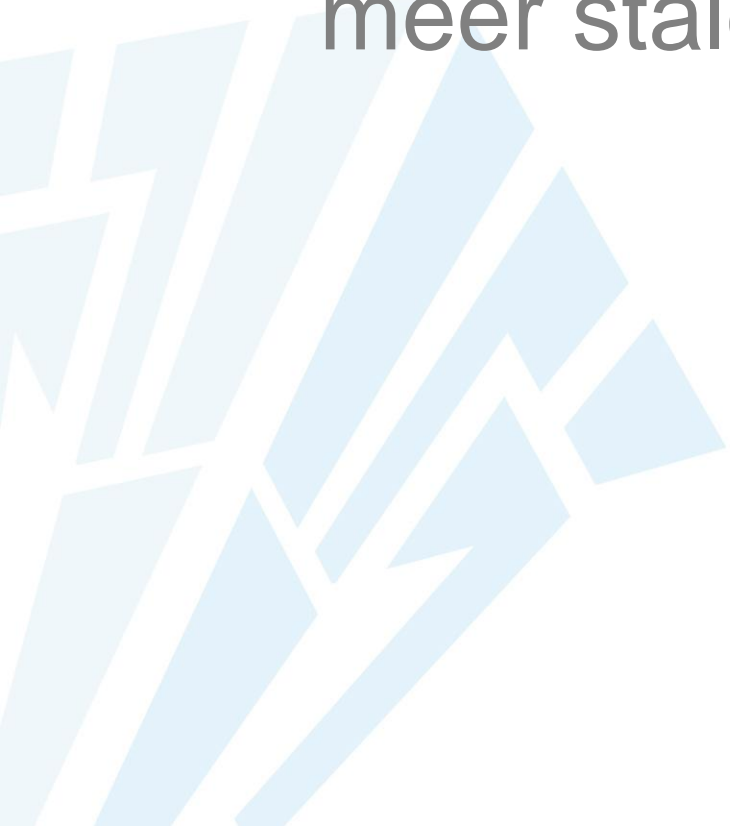
- Wissers:
  - Enting op bloed agar, MSA, MC, Thio
  - Incubatie aëroob gedurende 2 dagen
  - Dagelijks inspectie
  - Identificatie en antibiogram bij groei
- Biopten:
  - Enting in Wilkins Chalgren Bouillon
  - Aflezing gedurende 10 dagen
  - Bij troebel: gramkleuring en enting selectieve en niet-selectieve bodems afhankelijk van het resultaat

# Sonicatie Gewrichtsprothesen

- 400 ml ringerlactaat bij prothese in steriele container
- Sonicatie gedurende 5 minuten
- Centrifugeren bekomen vloeistof
- Toevoegen 5 ml TSB aan sediment
- Vortex gedurende enkele seconden
- Enting vloeistof op bloed agar, MC, MSA, Thio en TSB.
- Bloedagar: aërobe en anaërobe incubatie gedurende 10 dagen. Overige media: aërobe incubatie gedurende 10 dagen.
- Dagelijks inspectie van de bodems, identificatie en antibiogram bij groei

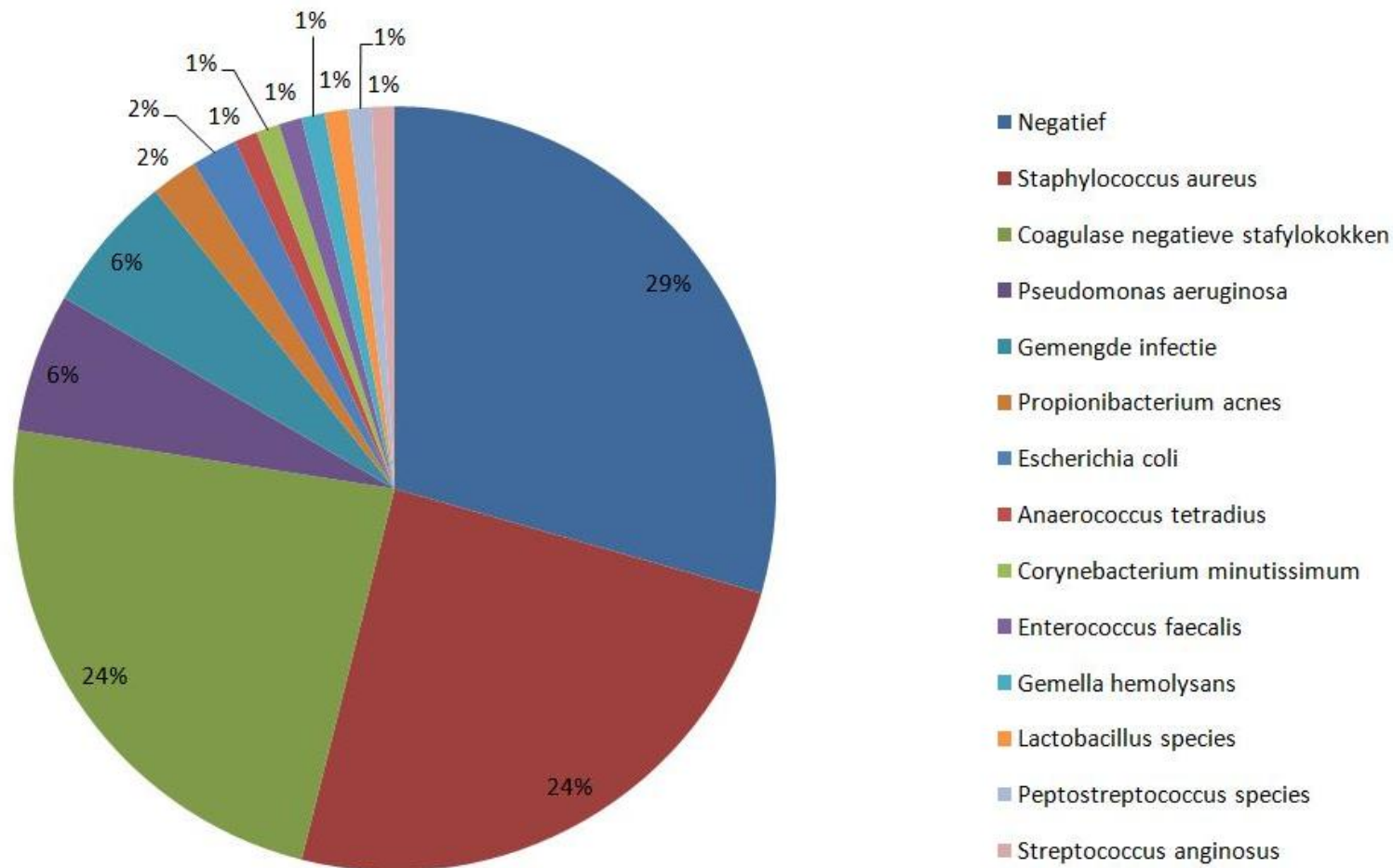
# Cut-off Sonicatie- en weefselcultuur

- Sonicatiecultuur: positief bij elke groei
- Weefselcultuur: positief indien hetzelfde micro-organisme gekweekt wordt uit 2 of meer stalen



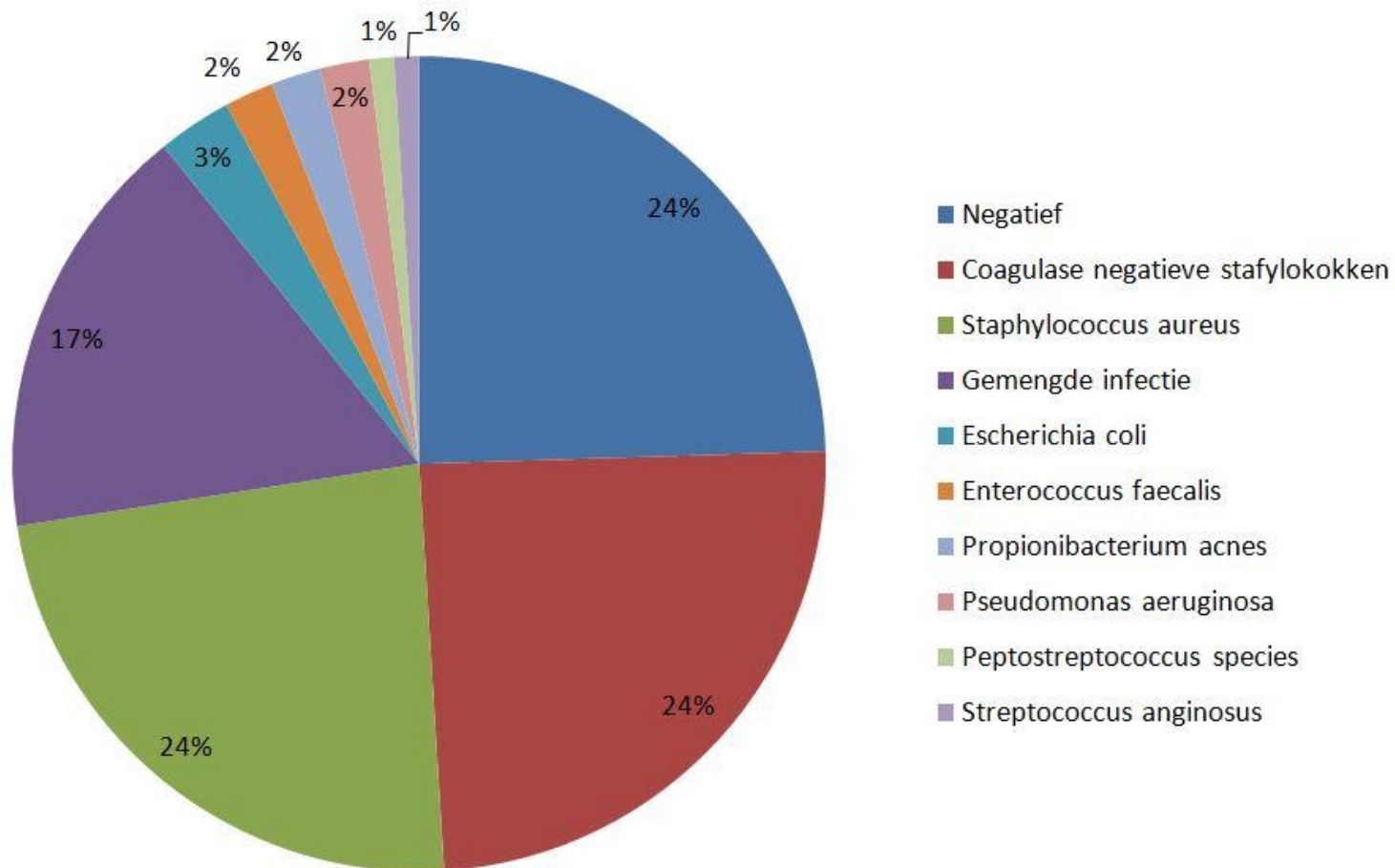
# Resultaten: geïsoleerde micro-organismen bij prothese-infecties

## Geïsoleerde Micro-organismen uit Sonicatieculturen



# Resultaten: geïsoleerde micro-organismen bij prothese-infecties

## Geïsoleerde Micro-organismen uit Weefselculturen



# Resultaten: prothese-infecties en aseptisch falen

Prothese Infecties (102)	Sonicatiecultuur positief		Sonicatiecultuur negatief	
	Weefselcultuur positief	Heup 21	Knie 25	Heup 3
Varia 20		Totaal 66	Varia 5	Totaal 11
Weefselcultuur negatief	Heup 2	Knie 2	Heup 4	Knie 10
	Varia 2	Totaal 6	Varia 5	Totaal 19

Aseptisch Falen (71)	Sonicatiecultuur positief		Sonicatiecultuur negatief	
	Weefselcultuur positief	Heup 0	Knie 0	Heup 0
Varia 2		Totaal 2	Varia 1	Totaal 1
Weefselcultuur negatief	Heup 5	Knie 2	Heup 22	Knie 20
	Varia 3	Totaal 10	Varia 16	Totaal 58

Sensitiviteit SC: 72%, Specificiteit SC: 83%  
 Sensitiviteit WC: 76%, Specificiteit WC: 96%

# Resultaten: prothese-infecties

Positieve SC én WC (66 patiënten)

Hiervan zijn 56 resultaten concordant

In 10 gevallen is er discordantie tussen SC en WC

- In 8/10 is er een additioneel micro-organisme geïsoleerd in de WC
  - Nazicht dossiers: additioneel MO significant in 7/8
- In 2/10 is er een verschillend micro-organisme in SC en WC: *Corynebacterium minutissimum* / *Enterococcus faecalis* en *Lactobacillus species* / *Staphylococcus epidermidis*
  - Nazicht dossiers: ENFA en STEP werden als significant beschouwd

# Resultaten: prothese-infecties

## Positieve SC en negatieve WC (n=6)

- *Gemella hemolysans* (1)
- *S. epidermidis* (2)
- *S. capitis* (1)
- *Anaerococcus tetradius* (1)
- *S. aureus* (1)

→ 4/6 gericht behandeld met antibioticatherapie

→ 2/6 onduidelijke betekenis

## Positieve WC en negatieve SC (n=11)

- Groep G streptococcus + *S. aureus* (1)
- *S. caprae* (1)
- *S. epidermidis* (2)
- *S. epidermidis* + *S. capitis* (1)
- *S. haemolyticus* (1)
- *S. aureus* en *E. coli* (1)
- *S. aureus* (2)
- *S. epidermidis* + *enterobacter aerogenes* (1)
- *E. Coli* (1)

→ 11/11 gericht behandeld met antibioticatherapie



# Resultaten: aseptisch falen

- 10 stalen positieve sonicatie en negatieve weefselcultuur
  - 7/10: *P. acnes*
    - Verklaring: subklinische infectie of contaminatie?
    - Opvolging: nog geen recidief infectie, gemiddelde FU 5.5 maanden
  - 2/10: CNS: geen recidief infectie (FU 14,5 maand)
  - 1/10: *S. mitis*: toch infectie?
- 1 staal positieve WC en negatieve SC:
  - *S. Epidermidis*
  - Nazicht dossier: toch infectie?
- 2 stalen met positieve SC én WC
  - Nazicht dossier: twijfel aanwezigheid infectie
- Indien deze 4 stalen bij de infecties worden gerekend is de sensitiviteit van de WC (75%) nog steeds hoger dan deze van de SC (71%)

# Resultaten: spacers

Spacers (33)	Sonicatiecultuur positief		Sonicatiecultuur negatief	
	Heup	Knie	Heup	Knie
Weefselcultuur positief	0	3	0	5
	Varia 0	Totaal 3	Varia 0	Totaal 5
Weefselcultuur negatief	1	1	11	10
	Varia 0	Totaal 2	Varia 2	Totaal 23

- 5 stalen met positieve WC en negatieve SC: nog residuele infectie
  - *Staphylococcus epidermidis* (2)
  - Staphylococcus warneri* (1)
  - Pseudomonas aeruginosa* (1)
  - Corynebacterium sp. en Enterococcus sp.*(1)
- 2 stalen met positieve SC en negatieve WC: betekenis geïsoleerde micro-organismen?
  - *Bacillus species* (1)
  - Staphylococcus aureus* (1)

# Resultaten: invloed antibioticagebruik

Groep met AB gebruik 0 tot 3 dagen voor de ingreep (n = 40):

- Sensitiviteit SC 60%, Specificiteit SC 83%
- Sensitiviteit WC 72%, Specificiteit WC 96%

Groep zonder AB gebruik of AB gebruik gestopt > 2 weken voor de ingreep (n = 57):

- Sensitiviteit SC 79%, Specificiteit SC 83%
- Sensitiviteit WC 79%, Specificiteit WC 96%

# Beperkingen van de studie

- Gouden standaard is verschillend met deze van Trampuz et al. (geen histologisch onderzoek beschikbaar in UZ Leuven)
- Methode sonicatie:
  - Niet systematisch uitvoeren vortex stap voor en na sonicatie in onze reeks
  - Duur tussen aankomst staal in labo en sonicatie is niet genoteerd (reeks trampuz: max 6 u)

# Conclusies

- In onze reeks sensitiviteit en specificiteit SC lager dan WC → verklaring?
  - Verschil in methode?
  - Aantal WC (onze reeks gemiddeld 6,6)
- 7 gevallen van aseptisch falen met positieve SC voor *P. acnes* → verklaring?
  - Langere anaërobe incubatie SC (10 d) dan WC (2 d)
  - Langdurige FU nodig om infectie te onderscheiden van contaminatie

# Kosteneffectiviteit Sonicatieculturen

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

# To Do:

- Momenteel geen toepassing sonicatietechniek in de diagnostiek van prothese-infecties in het UZ Leuven.
- Weefselculturen: sensitiviteit verhogen door systematische aërobe incubatie gedurende 5 dagen en anaërobe incubatie gedurende 8 dagen
- Sonicatietechniek: herevaluatie met steeds toepassen vortexstap en verwerken stalen binnen de 6 uur na aankomst in het labo

# Dank

- Prof. Dr. J. Verhaegen
- Dr. J. Stuyck
- Prof. Dr. F. Vanstapel
- Prof. Dr. P. Vermeersch





# Vragen?

