

Protocol orthopedische prothese infecties bij volwassenen

REGIONAAL PROTOCOL NINJA

(Northern Infection Network Joint Arthroplasty)

Juni 2018

Deelnemende centra:

Isala Klinieken

Martini Ziekenhuis Groningen / Certe Medische Diagnostiek & Advies

Medisch Centrum Leeuwarden / Izore Centrum Infectieziekten Friesland

Universitair Medisch Centrum Groningen

Deelnemende specialismen:

Orthopedisch chirurgen, infectiologen, arts-microbiologen

Voorwoord

Dit protocol is specifiek opgesteld voor patiënten met (verdenking op) een infectie van een gewrichtsprothese (PJI). De principes en adviezen t.a.v. de antibiotische behandeling van het protocol kunnen worden toegepast op ieder orthopedisch prothese materiaal (inclusief platen), alhoewel vermeld dient te worden dat de literatuur gebaseerd is op gewrichtsprothese infecties (PJI). Het protocol is bedoeld als handvat en dient altijd in overleg met de betrokken specialismen te worden toegepast. De klinische toepasbaarheid van diagnostiek kan verschillen per centrum, afhankelijk van de lokale beschikbaarheid.

1. KLINISCHE ASPECTEN

Een infectie van een gewrichtsprothese kan grofweg worden ingedeeld in de volgende vier categorieën [1]:

1. *Vroeg acute infectie:*

- ≤ 3 maanden na het plaatsen van de gewrichtsprothese
- Symptomen ≤ 3 weken
- Meestal exogene infectie (intra-operatieve of post-operatieve kolonisatie van bacteriën via de wond)
- Over het algemeen veroorzaakt door virulente micro-organismen (m.n. *S. aureus* en Gram negatieve staven)
- Kenmerkt zich door een acute verslechtering in het postoperatieve beloop t.a.v. zwelling, warmte, wondlekkage, koorts, en/of persisterend verhoogd CRP.

2. *Vroeg chronische infectie:*

- ≤ 3 maanden na het plaatsen van de gewrichtsprothese
- Symptomen > 3 weken
- Meestal exogene infectie (intra-operatieve of post-operatieve kolonisatie van bacteriën via de wond)
- Over het algemeen veroorzaakt door laag virulente micro-organismen (m.n. coagulase negatieve stafylokokken (zoals *S. epidermidis*), enterokokken)
- Kenmerkt zich door een meer sluimerend beeld in het postoperatieve beloop t.a.v. zwelling, warmte, persisterende wondlekkage, fisteling, subfebriele temperatuur en persisterend mild verhoogd CRP.

3. *Laat acute infectie:*

- > 3 maanden na het plaatsen van de gewrichtsprothese
- Symptomen ≤ 3 weken, acuut ontstaan bij een voorheen pijnloos gewricht
- Meestal endogene / hematogene infectie (port d'entrée bv via de huid, luchtwegen, urinewegen) waarbij de prothese secundair geïnfecteerd is geraakt, of een per continuitatem ontstane infectie (bv vanuit een erysipelas/cellulitis aangrenzend aan de gewrichtsprothese)
- Over het algemeen veroorzaakt door virulente micro-organismen (m.n. *S. aureus*, streptokokken en Gram negatieve staven)
- Kenmerkt zich door acute pijn en zwelling van het gewricht, met of zonder de aanwezigheid van koorts.

4. *Laat chronische infectie:*

- > 3 maanden na het plaatsen van de gewrichtsprothese
- Symptomen > 3 weken

- Meestal exogene infectie (intra-operatieve of post-operatieve kolonisatie van bacteriën via de wond)
- Over het algemeen veroorzaakt door laag virulente micro-organismen (m.n. coagulase negatieve stafylokokken, *Corynebacterium* en/of *Cutibacterium acnes*)
- Kenmerkt zich door persisterende pijn ter plaatse van de gewrichtsprothese en/of (vroeg) loslating van de gewrichtsprothese.

Het bovenstaande onderscheid is van belang ten aanzien van de diagnostiek, het empirische antibiotica beleid en het chirurgisch behandelplan.

NB: een prothese infectie valt niet altijd binnen bovenstaand geschetste kaders: een vroeg acute PJI kan bv hematogeen worden veroorzaakt. Tevens is het tijdstip van ontstaan van symptomen niet altijd duidelijk (m.n. in het post-operatieve beloop).

2. DIAGNOSTIEK

Definitie geïnfekteerde gewrichtsprothese

De diagnose geïnfekteerde gewrichtsprothese wordt vooralsnog gesteld aan de hand van criteria opgesteld door de Muskuloskeletal Infection Society (MSIS) [2-3]. Dit zal t.z.t. worden aangepast n.a.v de nieuwe criteria samengesteld door de European Bone Joint Infection Society (EBJIS). Er is sprake van een geïnfekteerde gewrichtsprothese indien minimaal één van de onderstaande criteria aanwezig is:

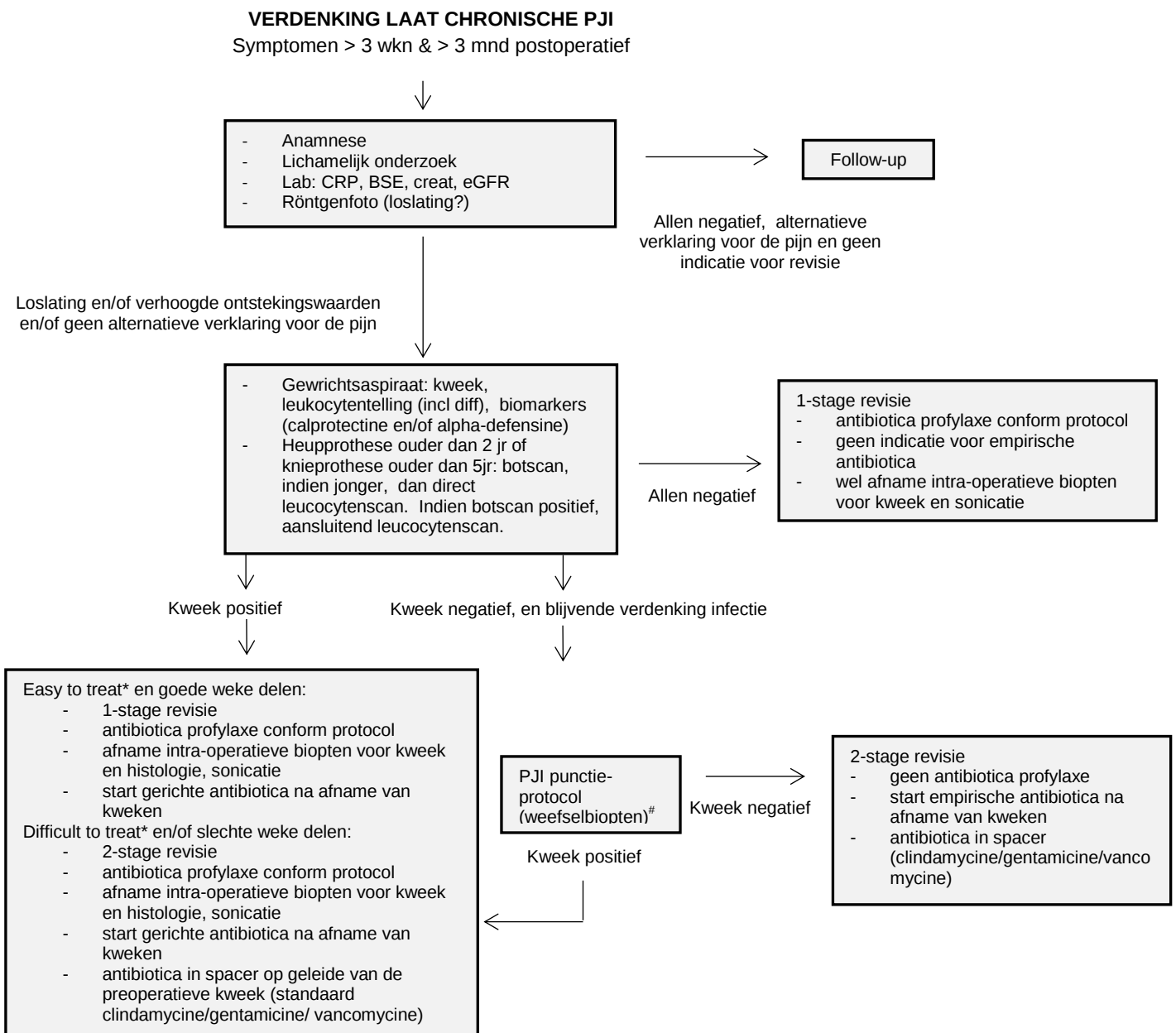
1. Een met de prothese communicerende fistel;
2. Minimaal twee positieve kweken van peri-prothetisch weefsel, synoviaal vocht en/of sonicaat met een identiek micro-organisme (met hetzelfde resistentiepatroon);
3. Minimaal vier minor criteria uit onderstaande;
 - a. BSE > 30 mm/uur en een CRP > 10 mg/L
 - b. Leucocyten in gewrichtsvocht > $3 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - c. Neutrofiele granulocyten in synoviaal vocht > 80%
 - d. 1 positieve kweek van peri-prothetisch weefsel, synoviaal vocht en/of sonicaat
 - e. Acute inflammatie van het peri-prothetische weefsel bij histopathologisch onderzoek.

NB:

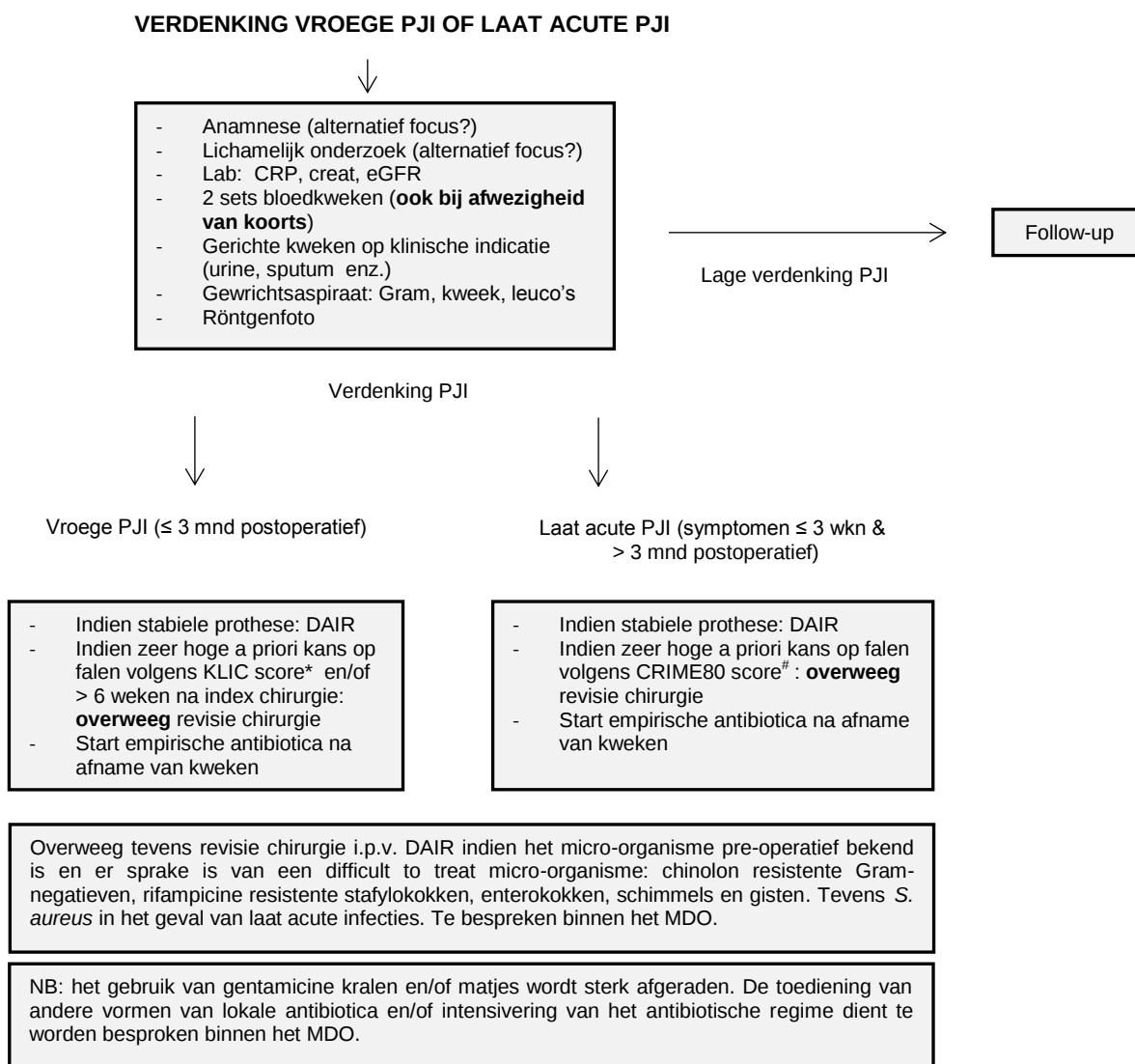
- De afkapwaarden van de minor criteria kunnen alleen worden gebruikt indien > 6 weken na de index chirurgie.
- Vooralsnog maken de biomarkers (zoals alpha-defensine [7,8] & calprotectine [9]) en nucleair onderzoek nog geen onderdeel uit van de officiële diagnostische criteria, maar kunnen wel in de besluitvorming worden meegenomen.

Diagnostische work-up

De onderstaande flowcharts dienen te worden toegepast bij patiënten met een verdenking op een laat chronisch geïnfekteerde gewrichtsprothese (Figuur 1) en een laat acute of vroeg geïnfekteerde gewrichtsprothese (Figuur 2). Voor exacte definities zie: 'klinische aspecten'.



Figuur 1. Flowchart verdenking laat chronische PJI. *Difficult to treat: chinolon resistente Gram-negatieven, rifampicine resistente stafylokokken, enterokokken, schimmels en gisten. [#] Zie tekst voor uitleg.



Figuur 2. Flowchart verdenking vroeg chronische of acute PJI. *KLIC: Kidney, Liver cirrhosis, Index surgery, C-reactive protein en Cemented prosthesis (zie Tabel 1A [10, 19]). #CRIME80: Chronic obstructive pulmonary disease, Rheumatoid arthritis, Index surgery, Male gender, Exchange of mobile components en age > 80 years (zie Tabel 1B [11]).

Diagnostiek pre- en/of intra-operatieve bipten

Alle kweken dienen te worden afgenomen zonder antibiotica (met uitzondering van antibiotische profylaxe bij revisie chirurgie, deze dient wel alvorens chirurgische incisie te worden toegediend [20], zie Figuur 1). Indien de patiënt reeds wordt behandeld met antibiotica dienen de antibiotica, indien de kliniek het toelaat, bij voorkeur minimaal twee weken te zijn gestaakt alvorens kweken af te nemen.

Bij een acute infectie worden de weefselbipten intra-operatief afgenomen. Bij een chronische infectie is het streven preoperatief de verwekker vast te stellen. Aangezien de specificiteit van een positieve kweek van synoviaal vocht 95% is [14], kan met redelijke zekerheid worden gesteld dat dit de verwekker is van de prothese infectie. Bij twijfel en/of bij een negatieve kweek van synoviaal vocht kan preoperatief een punctieprotocol worden verricht. Hierbij wordt de patiënt onder narcose gebracht, en wordt door de orthopedisch

chirurg op OK 5 peri-prothetische weefselbiopten afgenomen voor kweek en 2 voor histologie. Deze benadering levert bij ongeveer 10% v/d patiënten met een negatieve kweek van synoviaal vocht alsnog een verwekker op [18].

Bij het afnemen van intra-operatieve kweken dienen 5 weefselbiopten rondom de gewrichtsprothese, en synoviaal vocht te worden afgenomen [12]. Bij revisie chirurgie (en verdenking chronische infectie) worden tevens 2 weefselbiopten afgenomen voor histologie, idealiter op dezelfde plaats(en) afgenomen als de biopten die afgenomen zijn voor kweek. Deze biopten dienen dan gecodeerd te worden zodat de kweekuitslagen gecorreleerd kunnen worden aan de histologie uitslagen. Hierdoor kan een accuratere uitspraak worden gedaan over eventueel fout positieve kweken / contaminatie.

Indien beschikbaar, dient al het verwijderde prothese materiaal aangeboden te worden voor sonicatie [13] (incl. kop/polyethyleen in het geval van een DAIR (débridement, antibiotica en implant retention) en spacer in het geval van een 2-stage revisie).

Tabel 1. Preoperatieve risico scores als voorspeller voor het falen van een DAIR bij een onbekende verwekker.

A.

KLIC-score* (vroeg PJI)			CRIME80-score# (laat acute PJI)		
Variable	Description	Score	Variable	Description	Score
K	Chronic renal failure (kidney)	2	C	COPD	2
L	Liver cirrhosis	1.5		CRP > 150 mg/L	1
I	Index surgery (revision surgery or prosthesis indicated for a fracture)	1.5	R	Rheumatoid Arthritis	3
C	Cemented prosthesis	2	I	Index surgery (prosthesis indicated for a fracture)	3
	C-reactive protein >115mg/L	2.5	M	Male gender	1
			E	Exchange of mobile component	-1
			80	Age > 80 years	2

B.

KLIC-score* (vroeg PJI)		CRIME80-score# (laat acute PJI)	
Score	Kans op falen DAIR (%)	Score	Kans op falen DAIR (%) [§]
≤ 2	28%	-1	22%
2.5 – 3.5	37%	0	28%
4 – 5	49%	1 – 2	40%
5.5 – 6.5	55%	3 – 4	64%
≥ 7	86%	≥ 5	79%

* Gebaseerd op een cohort vroeg acute PJI van het MCL, MZH en UMCG (n=386) [19].

Gebaseerd op een cohort laat acute PJI van internationale multicenter studie (n=340) [11].

§ Indien er sprake is van *S. aureus*, is de kans op falen bij een score van -1 reeds 44% [11].

3. CHIRURGISCHE BEHANDELING

De indicaties voor een DAIR, one-stage revisie of two-stage revisie staan weergegeven in Figuur 1 en 2. Over het algemeen worden acute infecties chirurgisch behandeld met débridement, antibiotica en implant retention (DAIR). Er zijn echter diverse factoren die de kans van slagen van débridement met het behouden van de prothese bij een acute infectie verlagen. Deze bestaan uit preoperatieve factoren (zie tabel 1), het type micro-organisme (zie difficult to treat micro-organismen legenda Figuur 1) en intra-operatieve factoren (b.v. wel/niet de mogelijkheid om de mobiele componenten te vervangen). Indien de a priori-kans van slagen zeer laag is volgens de preoperatieve risicoscore (Tabel 1), kan worden overwogen een one- of two-stage revisie te verrichten. Dit dient te worden besproken binnen het MDO. Bij het falen van de DAIR, kan een tweede DAIR worden verricht, maar het lijkt niet zinvol als deze vervolgens weer faalt, een derde DAIR te verrichten. De prothese zal dan verwijderd moeten worden.

Over het algemeen wordt bij een chronische infectie een two-stage- verkozen boven een one-stage revisie bij een onbekende verwekker, difficult to treat micro-organisme of slechte weke delen (bv. aanwezigheid van fistel, status na radiotherapie enz.).

4. ANTIBIOTISCHE BEHANDELING

Tabel 3 (empirische therapie bij nog onbekende verwekker) en tabel 4 (therapie bij bekende verwekker) geven een leidraad voor het te kiezen antibioticum. De keuze dient altijd in overleg te gebeuren met de arts-microbioloog en/of infectioloog. De gevoeligheid van het micro-organisme dient bekend te zijn vóór het starten van gerichte behandeling. In de regel wordt gestart met hoog gedoseerd intraveneuze behandeling voor de behandeling van de planktonische bacteriën. Dit wordt gegeven voor een periode van 7-14 dagen (afhankelijk van het klinisch beloop, verwekker en de mogelijkheid voor een oraal antibioticum met goede biologische beschikbaarheid). Enterokokken behoeven altijd een totale IV behandelduur van 4 weken, en streptokokken van 2 weken, alvorens geswitcht kan worden naar een oraal beleid. Het orale regime betreft behandeling gericht tegen de bacteriën die zich bevinden in de stationaire fase (in een biofilm), voor een totale behandelduur van 3 maanden (incl IV therapie). Dit betreft de behandelduur voor zowel knieën als heupen. Er zijn enkele studies verricht die goede uitkomsten laten zien bij een 6-weekse behandeling, maar deze zijn voornamelijk uitgevoerd in een selecte groep (vnl rifampicine gevoelige stafylokokken [6]). Om deze reden wordt deze “korte” behandeling nog niet standaard geadviseerd. Bij een 2-stage revisie wordt in principe na 6 weken antibiotische behandeling de prothese gereïmplanteerd (onder orale antibiotische behandeling en standaard antibiotica profylaxe), en nog aansluitend 6 weken uitbehandeld. Het antibiotisch beleid rondom reïmpantatie dient te worden afgestemd binnen het MDO.

Type infectie	Antibioticum*	Dosering
Vroeg acuut	Cefuroxim <i>Bij sepsis toevoegen</i>	Eenmalig 1500 mg IV, daarna 6 gram/continue
Vroeg chronisch	Tobramycine Cefuroxim <i>plus</i> Vancomycine	7 mg/kg (aanpassen op geleide van spiegels) 4dd 1500 mg IV 20 mg/kg opladen (max 1 gram in 1 uur), daarna 30 mg/kg continue IV (aanpassen op geleide van spiegels, streefspiegel 20-25)
Laat acuut	Cefuroxim <i>Bij sepsis toevoegen</i>	Eenmalig 1500 mg IV, daarna 6 gram/continue
Laat chronisch	Tobramycine Ceftriaxon <i>plus</i> Vancomycine	7 mg/kg (aanpassen op geleide van spiegels) 1dd 2 gram IV 20 mg/kg opladen (max 1 gram in 1 uur), daarna 30 mg/kg continue IV (aanpassen op geleiden van spiegels, streefspiegel 20-25)

Tabel 3. Empirische antibiotica therapie. *In het geval van revisie chirurgie tevens antibiotische profylaxe: cefazolin 2 gram IV voor chirurgische incisie.

Microorganisme	Antibioticum	Dosering	Duur [†]
<i>S. aureus</i> of flucloxacilline gevoelige CoNS	Flucloxacilline <i>plus</i> Rifampicine*	2 gram opladen, daarna 12 gram continue IV 2dd 450 mg oraal	1-2 wkn 1-2 wkn
	<i>gevolgd door:</i> Moxifloxacin <i>plus</i> Rifampicine*	1dd 400 mg oraal 2dd 450 mg oraal	10-11 wkn 10-11 wkn
	Methicilline resistente <i>S. aureus</i> of flucloxacilline resistente CoNS <i>plus</i> Rifampicine*	20 mg/kg opladen (max 1 gram in 1 uur), daarna 30 mg/kg continue IV (aanpassen op geleiden van spiegels, streefspiegel 20-25)	1-2 wkn
		2dd 450 mg oraal	1-2 wkn
Streptokokken	<i>gevolgd door:</i> Moxifloxacin <i>plus</i> Rifampicine*	1dd 400 mg oraal 2dd 450 mg oraal	10-11 wkn 10-11 wkn
	<i>Bij resistentie voor chinolonen:</i> Minocycline <i>of</i> Clindamycine <i>of</i> Co-trimoxazol	2dd 100 mg (eerste gift 200mg) oraal 3dd 600 mg oraal 3dd 960 mg oraal	10-11 wkn 10-11 wkn 10-11 wkn
	Allen in combinatie met Rifampicine*	2dd 450 mg	10-11 wkn
	Enterokokken (amoxicilline gevoelig) Amoxicilline <i>plus</i> Gentamicine [#] <i>gevolgd door:</i> Amoxicilline	12 milj EH/continue IV	2 wkn
		1dd 2 gram IV	2 wkn
		± Rifampicine [15]*	2 wkn
Enterokokken (amoxicilline gevoelig)	Enterokokken (amoxicilline gevoelig) Amoxicilline <i>plus</i> Gentamicine [#] <i>gevolgd door:</i> Amoxicilline	<i>gevolgd door:</i> Amoxicilline ± Rifampicine [15]*	10 wkn 10 wkn
		2 gram opladen, daarna 12 gram/continue IV	4 wkn
		3 mg/kg lichaamsgewicht IV	2 wkn
Enterokokken (amoxicilline gevoelig)	Enterokokken (amoxicilline gevoelig) Amoxicilline <i>plus</i> Gentamicine [#] <i>gevolgd door:</i> Amoxicilline	3dd 1000 mg oraal	8 wkn
		3dd 1000 mg oraal	8 wkn

Enterokokken (amoxicilline resistent)	Vancomycine <i>plus</i>	20 mg/kg opladen (max 1 gram in 1 uur), daarna 30 mg/kg continue IV (aanpassen op geleiden van spiegels, streefspiegel 20-25) 3 mg/kg lichaamsgewicht IV	6 wkn
	Gentamicine [#]		2 wkn
	<i>gevolgd door:</i> Linezolid [§]	2dd 600 mg oraal (bij voorkeur vervolgen middels spiegels waarbij een dalspiegel 4-8 wordt nagestreefd).	6 wkn
Enterobacteriaceae (bv E. coli, Klebsiella, Proteus)	Ceftriaxon <i>gevolgd door:</i>	1dd 2 gram IV	1-2 wkn
Nonfermenters (bv Pseudomonas aeruginosa)	Ciprofloxacin	2dd 750 mg oraal	10-11 wkn
	Ceftazidim <i>plus</i> Ciprofloxacin	3dd 2 gram IV	1-2 wkn
	<i>gevolgd door:</i> Ciprofloxacin	3dd 400 mg IV (of direct oraal indien patiënt oraal kan belasten)	1-2 wkn
Cutibacterium acnes	Penicilline <i>of</i> Ceftriaxon	2dd 750 mg oraal 12 milj EH/continue IV	10-11 wkn 1-2 wkn
	<i>gevolgd door:</i> Amoxicilline <i>of</i> Clindamycine	1dd 2 gram IV	1-2 wkn
		3dd 1000 mg oraal	10-11 wkn
		3dd 600 mg oraal	10-11 wkn

Tabel 4. Antibiotica therapie gericht op de verwekker [4, 15-17, 21-23]. Bovenstaande doseringen gaan uit van een normale nierfunctie. *pas starten bij droge wond en bewezen gevoeligheid. Het toevoegen van rifampicine bij een streptokokken infectie kan worden overwogen bij een DAIR waarbij de mobiele componenten niet vervangen kunnen worden. [†]Totale behandelduur van 3 maanden. [#]Bij nierfunctiestoornissen kan gekozen worden voor ceftriaxon 2dd2 gram als synergistisch antibioticum. [§]Niet langer voorschrijven dan 4 weken, tenzij monitoring middels spiegels, dan maximale behandelduur van 6 weken.

5. MONITORING & FOLLOW-UP

Voor te verrichten controles gedurende de opname periode zie tabel 5: “monitoring, bijwerkingen en contra-indicaties voor veel gebruikte antibiotica.”

Voor poliklinische controle en follow-up zie tabel 6.

Antibiotica	Bijwerkingen	Contra-indicaties	Monitoring (klinisch)
Penicillines (B-lactam)	Diarree, nausea/vomitus, hepatitis	Allergie voor penicillines,	1x/week:
Amoxicilline	(m.n. amox/clav),	type 1 of andere ernstige	- BB diff
Amoxicilline/clavulaanzuur	bloedbeeldafwijkingen, interstitiële /	allergische reactie op andere β-	- NF + electr.
Flucloxacilline	glomerulonefritis, insulten (bij hoge	lactams	- LF (bij amox/clav
Penicilline G	doses), hypokaliëmie (hoge doses)		2x/week)
Piperacilline			
Piperacilline/tazobactam			
Cefalosporines (B-lactam)	Neutropenie, Coombs + hemolyse,	Allergie voor cefalosporines,	1x/week:
Cefazoline	trombocytose,	type 1 of andere ernstige	- BB diff
Ceftazidim	leverenzymafwijkingen, diarree,	allergische reactie op andere β-	- NF + electr.

Ceftriaxon Cefuroxim	galsludge (ceftriaxon)	lactams	- LF (bij amox/clav 2x/week)
Lincosamines Clindamycine	diarree, oesophagitis, neutropenie, leverenzymafwijkingen	Overgevoeligheid voor clindamycine	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Glycopeptides Vancomycine Teicoplanin	Leverenzymafwijkingen, neutropenie	Overgevoeligheid voor glycopeptides	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Fluorochinolonen Ciprofloxacin Moxifloxacin Levofloxacin	Diarree, nausea/vomitus, leverenzymafwijkingen, leukopenie, interstitiële nefritis, insulien, hoofdpijn, duizeligheid, tendinitis, verlengde QTc-tijd (moxifloxacin), fotosensibiliteit	Overgevoeligheid voor chinolonen, epilepsie, cerebrale aandoeningen, ernstige leverfunctie st.n., verlengde QTc (moxifloxacin) NB: Opname wordt significant verlaagd bij inname met bismut, Fe-, Ca-, Al- en Mg-houdende medicamenten	1x/week: - BB diff - NF + electr. 2x/week: - LF Voor start moxifloxacin: ECG, 1 week na start: controle ECG
Oxazolidones Linezolid	Diarree/constipatie, nausea/vomitus, rash, hoofdpijn, myelosuppressie, leverenzymafwijkingen, perifere neuropathie*, N. opticus neuropathie* *: vrijwel alleen bij toepassing >4 weken	Gelijktijdig gebruik van MAO- remmers of SSRI's NB: linezolid is geregistreerd voor een behandelingsduur van max. 4 weken. Bij voorkeur wordt therapie gemonitord middels spiegel controle waarbij een dalspiegel 4-8 wordt nagestreefd (>8 gaat gepaard met toxiciteit).	2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Aminoglycosides Gentamicine Tobramycine	Nierfunctiestoornissen, ototoxiciteit	Overgevoeligheid voor aminoglycosides of sulfiet, ernstige nierf. st.n., myasthenia gravis, M. Parkinson	2x/week: - NF + electr. - Dal- (+ evt. top-) spiegel, vanaf 1 ^{ste} gift ^a - bij gentamicine overweeg controle KNO voor start gentamicine en na 1 week voor monitoring gehoor
Tetracyclines Doxycycline Minocycline	Nausea/vomitus, diarree, leverenzymafwijkingen, Fotosensibiliteit, draaiduizeligheid (minocycline, m.n. bij ♀)	Overgevoeligheid voor tetracyclines. ernstige leverf. st.n., ernstige nierf. st.n. (i.v.) NB: Opname wordt significant verlaagd bij inname met bismut, Fe-, Ca-, Al- en Mg-houdende medicamenten	1x/week: - BB diff - LF
Overige Rifampicine	Nausea/vomitus, oranje lichaamsvloeistoffen, lever- enzymafwijkingen/hepatitis, trombopenie/hemolyse, interstitiële nefritis, rash, Immuno- allergische reactie (na 3-6 maanden therapie, m.n. na onderbreking en hervatten van therapie)	Geelzucht of ernstige leverenzymafwijkingen, acute nierinsufficiëntie, trombopenie, hemolytische anemie NB: Zachte contactlenzen (verkleuren, moeten uit!)	2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Overige Metronidazol	Nausea/vomitus, metaalsmaak, hoofdpijn, polyneuropathie (irreversibel), pancreatitis, alcohol- intolerantie, neutropenie/trombopenie	Overgevoeligheid voor nitro- imidazolderivaten, gelijktijdig alcoholgebruik, organische neurologische aandoeningen	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF - amylase

Overige Co-trimoxazol ^b	Steve Johnson syndroom, nausea/vomitus, myelosuppressie, leverenzymafwijkingen/ Levernecrose, nierfunctiestoornissen, kristalurie, fotosensibiliteit	Overgevoeligheid voor sulfonamiden en/of trimethoprim, ernstige levercelbeschadiging, nierinsufficiëntie, ernstige bloedbeeldafwijkingen	2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Overige Daptomycine	Hoofdpijn, nausea/vomitus/diarree/constipatie, spierpijn/myositis/verhoogd CPK ^c , leverenzym-afwijkingen, anemie / trombopenie, hyperglykemie	Overgevoeligheid voor daptomycine. Wegens nog beperkte ervaring is voorzichtig- heid geboden bij toepassing bij ernstige nierfunctie- en leverfunctiestoornissen	<i>Bij aanvang en 1x/week</i> ^d - BB diff - NF + electr. - LF - CPK

Tabel 5. Bijwerkingen van, contra-indicaties voor en monitoring van veelgebruikte antibiotica. Afkortingen: BB: bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, trombocyten), CPK: creatinine-fosfokinase, Diff: leukocytendifferentiatie, NF: kreatinine, ureum, Electr.: natrium, kalium, LF: leverenzymen (AF, ALAT, LDH, totaal en direct bilirubine), SJS: Stevens-Johnson Syndrome (ernstig huidbeeld met blaarvorming op de huid en/of van de mucosa). ^aDalspiegel direct voor tweede gift, topspiegel 30 minuten na infusie van de tweede gift afnemen. Daarna in principe 2x per week of op geleide van advies van de apotheek dal- en topspiegel afnemen. ^bCombinatiepreparaat van trimethoprim en sulfamethoxazol. ^cBij klachten van spieren met een CPK >5x normaalwaarde wordt geadviseerd de toediening te staken. ^dBij klaring <30 ml/min of bij gelijktijdige toediening van medicatie die eveneens myopathie kunnen geven dient CPK minimaal 2x/week te worden bepaald.

2018 BEHANDELING					FOLLOW – UP PJJ			
OK DATUM	DATUM							
		4 wkn na operatie	6 wkn na operatie	3 mnd na operatie	2 wkn na stop AB	6wk na stop AB	1 jaar na operatie	2 jaar na operatie
DAIR & ONE STAGE REVISIE	Ontslag	huisarts inf. lab (1) tox. lab (2)	polikliniek X- Foto inf. lab (1) tox. lab (2)	Huisarts inf. lab (1)	Polikliniek inf. lab (1)	huisarts inf. lab (1)	polikliniek X- Foto inf. lab (1)	TF Consult VS 1 wk vooraf Inf.lab (1) huisarts

ANTIBIOTICA
STOP

OK DATUM	DATUM			DATUM					
		4 wkn na operatie	6 wkn na operatie		4 wkn na re implantatie	6 wkn na re implantatie	2 wkn na stop AB	3 mnd na re implantatie	1 jaar na re implantatie
TWO STAGE REVISIE (verwijderen prothese)	Ontslag	polikliniek inf. lab (1) tox. lab (2)	Reimplantatie prothese	Ontslag	huisarts inf. lab (1) tox. lab (2)	huisarts inf. Lab (1)	Polikliniek X-Foto inf. lab (1)	polikliniek X- Foto inf. lab (1)	polikliniek X- Foto inf. lab (1)

ANTIBIOTICA
STOP

	DATUM	6 wkn na start AB	6 maanden na start AB	1 jaar na start AB	2 jaar na start AB
ANTIBIOTISCHE SUPPRESSIE THERAPIE	START ANTIBIOTICA	huisarts inf. lab (1) tox. lab (2)	Controle polikliniek inf. lab (1) tox. lab (2)	Controle polikliniek inf. lab (1) tox. lab (2)	Controle polikliniek inf. lab (1) tox. lab (2)

1). Inf. (infectie) lab: CRP, BSE, leucocyten (incl differentiatie).

2. Tox. (toxicologie) lab: Hb, Ht, trombocyten, leucocyten (incl differentiatie), creatinine, ureum, natrium, kalium, ALAT,ASAT, GGT, AF, LDH, totaal en direct bilirubine.

Bij metronidazol: tevens amylase.

Bij linezolid: tevens wekelijks Hb, Ht, trombocyten en leucocyten (incl differentiatie), en linezolid spiegels

Bij moxifloxacin: tevens wekelijks ECG, indien na 1 week geen verlenging QTc tov uitgangswaarde, dan niet meer verder vervolgen

Contact met hoofdbehandelaar (orthooped) indien:

- > 15% stijging BSE of tov eerdere meting

- Hb < 5

Contact met infectioloog indien:

- leucocyten < 3

- trombocyten <100

- creatininstijging >15% tov uitgangswaarde

- ALAT en/of ASAT >100

- GGT, AF, LDH en/of bilirubine >3x v/d normaalwaarde

- amylase >3x v/d normaalwaarde

- ECG: cQTC >480 ms

- Beoordeling vancospiegels, linezolid spiegels

Tabel 6. Poliklinische follow-up.

REFERENTIES

1. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:25-7.
2. Parvizi J and Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2014; 29(7):1331.
3. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. 2011. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 469:2992–2994.
4. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56(1):1-25.
5. Sendi P, Zimmerli W. The use of rifampin in staphylococcal orthopaedic-device-related infections. *Clin Microbiol Inf.* 2017; 23:349-50.
6. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents* 2016; 48:310-316.
7. Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. *J Knee Surg.* 2014; 27(4):259-65.
8. Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M et al. How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475(2): 408-415.
9. Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Ottink K et al. Synovial Calprotectin: An Inexpensive Biomarker to Exclude a Chronic Prosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2017 Nov 13. [Epub ahead of print]
10. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(8):e786.e9-786.e17.
11. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. 2017; under review.
12. Peel TN, Spelman T, Dylla BL et al. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol.* 2016; 28;55(1):234-243.
13. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. 2007. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 357(7):654-663.
14. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L, Liu G, Liu X, Wang W, Li H, Zhang X, Zhu Z, Dai K.. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51(11):3830-3834.
15. Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera et al. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(12):1742-1752.
16. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(11):O911-9.
17. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA et al. A large multicenter study of methicillin susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis* 2013; 56(2):182-94.
18. Ottink K, Wouthuyzen-Bakker M, Kampinga G et al. Puncture protocol in the diagnostic work-up of a suspected chronic prosthetic joint infection of the hip. *J Arthroplasty* 2018; in press
19. Löwik CAM, Jutte PC, Tornero E et al. Predicting failure in early acute prosthetic joint infection treated with debridement, antibiotics and implant retention: external validation of the KLIC score. *J Arthroplasty* 2018; in press.
20. Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The effect of preoperative antimicrobial prophylaxis on intraoperative culture results in patients with a suspected or confirmed prosthetic joint infection: a

systematic review. *J Clin Microbiol* 2017; 55(9):2765-2774.

21. Tornero E, Senneville E, Euba G et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multi-national study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(11):1219-24.
22. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(2): 302-345.
23. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; (35(3): 189-19.

