



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Diagnostiek en behandeling van fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Inhoudsopgave

Diagnostiek en behandeling van fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	3
Ontstekingsparameters bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	5
Microbiologisch/pathologisch onderzoek bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	10
Beeldvormend onderzoek bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	21
Chirurgische behandeling/verwijderen osteosynthesemateriaal bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	29
Wekedelenmanagement bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	37
Antimicrobiële therapie bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	40
Organisatie van zorg bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)	56

Startpagina - Fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor volwassen patiënten met een fractuur-gerelateerde infectie. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De diagnostische mogelijkheden om een fractuur gerelateerde infectie aan te tonen.
- De chirurgische mogelijkheden/ strategieën om een fractuur gerelateerde infectie te behandelen.
- Het weke delen management bij een onderliggende fractuur gerelateerde infectie.
- De microbiologische (antibiotische) behandelmogelijkheden als onderdeel van de chirurgische behandelstrategie.
- De organisatie van de zorg rondom patiënten met een fractuur-gerelateerde infectie.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor volwassen patiënten met een fractuur-gerelateerde infectie.

Voor patiënten

Een infectie (ontsteking) is een ernstige complicatie die kan ontstaan bij de behandeling van fracturen (breuken). Elke infectie die ontstaat in het fractuur gebied tijdens de behandeling hiervan wordt een fractuur gerelateerde infectie genoemd. Een infectie bij een fractuur wordt veroorzaakt door bacteriën, veelal een bacterie die ook normaal op de huid voorkomt.

De diagnose of vaststelling van een fractuur gerelateerde infectie kan ingewikkeld zijn omdat symptomen vaak gering zijn en de infectie niet leidt tot algemeen ziek zijn. De behandeling bestaat altijd uit minimaal 1 operatie bij simpele infecties tot meerdere operaties bij moeilijk te behandelen infecties. De behandelduur van een infectie is langdurig, variërend van enkele maanden tot soms meerdere jaren.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de traumachirurgen, orthopedisch chirurgen, plastisch chirurgen, radiologen, nucleair geneeskundigen, internisten en microbiologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van patiënten tijdens een groepsinterview. De belangrijkste knelpunten in de zorg rondom FRI die zijn aangedragen door patiënten, zijn verwerkt in de richtlijn.

Toepassen

Zie het Algoritme behandeling FRI's met osteosynthese bij de aanverwante producten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Ontstekingsparameters bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Uitgangsvraag

1. Wat is de diagnostische waarde van het bepalen van ontstekingsparameters bij een verdenking op een fractuur-gerelateerde infectie (FRI)?
2. Wat is het nut van het bepalen van ontstekingsparameters om het effect van behandeling van een FRI te monitoren?

Aanbeveling

Ontstekingsparameters maken geen deel uit van diagnostische criteria voor FRI.

Ontstekingsparameters die bij aanvang van de behandeling van FRI verhoogd zijn, kunnen gebruikt worden bij het monitoren van de behandeling.

Overwegingen

Al in de 1ste eeuw voor Christus beschreef Celsus (circa 25 voor Chr.) de klassieke klinische verschijnselen van een ontsteking: *dolor, calor, tumor en rubor*. In de 19de eeuw voegde de patholoog Rudolf Virchow een 5de ontstekingskenmerk toe: *functio laesa*. Deze ontstekingsverschijnselen zijn een reactie op schade van weefsels.

Verhoogde inflammatieparameters in de vroege postoperatieve periode kunnen uiting zijn van zowel een normale inflammatoire respons gerelateerd aan de weefselschade ten gevolge van de fractuur, het bijkomende genezingsproces en de verrichte chirurgische procedure als van infectie. Derhalve is de werkgroep van mening dat de waarde van inflammatieparameters beperkt is om te differentiëren tussen wel of geen FRI. Bovendien is het klinisch beeld van een vroege FRI meestal wel duidelijk.

Echter, in de klinische praktijk worden inflammatieparameters als BSE, CRP en leukocytengetal vaak bepaald als onderdeel van het standaard bloedonderzoek bij patiënten met klachten die kunnen passen bij een infectie. In de gewrichtsprothese-infectieliteratuur zijn er potentiële afkapwaarden voor inflammatieparameters beschreven om in de postoperatieve periode te kunnen differentiëren tussen wel of geen infectie (Tande, 2014). De werkgroep is van mening dat er te weinig onderbouwing is om diezelfde afkapwaarden te kunnen toepassen bij een verdenking op een vroege FRI.

Een verhoogde waarde van CRP en BSE is opgenomen als ondersteunend bewijs voor de diagnose gewrichtsprotheseinfectie in verschillende richtlijnen (Parvizi, 2011). De werkgroep is van mening dat bij een verdenking op een FRI een (discrepante) verhoging van de inflammatieparameters in de richting van een infectie wijst, mits eventuele andere oorzaken - zoals een ander focus of auto-immuunziekten - uitgesloten zijn. Lage inflammatieparameters verlagen de a priori kans op een infectie, maar sluiten een infectie niet uit. Immers, in veel gevallen van een FRI zijn er, in tegenstelling tot een wekedeleninfectie, alleen lokale ontstekingsverschijnselen, welke gepaard gaan met een geringe systemische reactie. Klinische symptomen zoals koorts en ernstige sepsis worden in feite maar weinig gezien.

Er is geen literatuur geïdentificeerd waarin de diagnostische accuratesse van inflammatieparameters voor het monitoren van het behandelingsresultaat na een FRI onderzocht is. Klinische symptomen en eventueel beeldvorming zijn leidend in het bepalen of de behandeling voldoende effectief is. Daarnaast is de werkgroep van mening dat inflammatieparameters een rol kunnen spelen. Een daling van inflammatieparameters (danwel een lagere waarde) kan wijzen op een gunstig effect. Een stijging van inflammatieparameters (ofwel onverwacht hoge inflammatieparameters ten opzichte van de postoperatieve termijn) kan wijzen op een onvoldoende gecontroleerde FRI. Daarom acht de werkgroep het bepalen van inflammatieparameters zinvol (zie de module Antimicrobiële therapie) voor het evalueren van de respons op de behandeling van een FRI.

Inleiding

Voor het stellen van de diagnose FRI kan naast klinische symptomen, beeldvormende technieken en microbiologische diagnostiek, gebruik gemaakt worden van de bepaling van ontstekingsparameters. De meest gebruikte ontstekingsparameters zijn het aantal leukocyten, BSE en CRP in serum. Recent is ook procalcitonine beschikbaar gekomen in een aantal ziekenhuizen. De vraag is: welke waarde hebben deze ontstekingsparameters in het differentiëren tussen wel en geen infectie?

Daarnaast zal het effect van de behandeling van een FRI moeten worden gemonitord. De vraag is: welke waarde hebben ontstekingsparameters in het monitoren van het effect van behandeling?

Conclusies

BSE

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat de diagnostische waarde is van een verhoogde bloedbezinkingsnelheid (BSE >30 mm/h) bij het diagnosticeren van FRI. <i>Bronnen (Gittings, 2016; Yang 2016)</i>
-------------------------------------	---

CRP

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat de diagnostische waarde is van een verhoogde CRP-waarde (>1 mg/dL) bij het diagnosticeren van FRI. <i>Bronnen (Gittings, 2016; Yang 2016)</i>
-------------------------------------	---

Leukocytengetal

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat de diagnostische waarde is van het leukocytengetal bij het diagnosticeren van FRI. <i>Bronnen (Yang, 2016)</i>
-------------------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studie

In de literatuuranalyse zijn 2 studies opgenomen. Een retrospectieve cohortstudie van Gittings (2016) met 33 patiënten onderzocht patiënten die conversie ondergingen voor totale heuparthroplastiek. In totaal waren er 6 patiënten (18%) met een infectie van de interne fixatieimplantaten en werden CRP en bezinking (BSE) onderzocht als risicofactoren. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar en de gemiddelde BMI was 27,7 kg/m² (Gittings, 2016).

Yang (2016), onderzocht in een retrospectieve cohort 184 patiënten (130 mannen en 54 vrouwen) tussen de 16 en 79 jaar. Patiënten met een gestoorde botgenezing (malunion, delayed union of non-union) na een osteosynthese van een fractuur werden geïncludeerd. Als referentietest werden klinische criteria gebruikt om infectie aan te tonen. Op basis van deze klinische data en follow-up werden patiënten ingedeeld in de infectiegroep (n=96) of controlegroep (n=88). De follow-up periode bedroeg 6 maanden om potentiële infecties in de controlegroep uit te sluiten.

Het primaire doel van de studie was het bepalen van de diagnostische accuratesse van een bot-scintigrafie in het detecteren van infectie bij een gestoorde botgenezing na interne fixatie. Daarnaast werden bij alle patiënten de volgende lab-bepalingen uitgevoerd: BSE, CRP en leukocytengetal waarvan tevens de diagnostische accuratesse gerapporteerd werd.

Resultaten

Bezinking (BSE)

Gittings (2016) vond dat een verhoogde preoperatieve BSE-waardes (>30 mm/h) significant geassocieerd is met een infectie van de interne fixatieimplantaten (OR: 27,7 (95%CI 1,1 tot 705,9); p=0,04). De oppervlakte onder de ROC-curve (Area Under the ROC Curve of AUC) was 0,89 (95% CI 0,78 tot 1,00), de sensitiviteit was 100% en de specificiteit was 85% (Gittings, 2016).

Yang (2016) beschrijft de diagnostische accuratesse van een BSE-bepaling met een sensitiviteit van 47,9%, specificiteit van 81,8% en een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,69 in het detecteren van infectie.

CRP

Verhoogde preoperatieve CRP-waardes (>1 mg/dL) waren niet significant geassocieerd met een infectie van de interne fixatieimplantaten (OR 3,5 (95%CI 0,2 tot 51,2); p= 0,37). De AUC was 0,89 (95% CI 0,78 tot 1,00), de sensitiviteit voor een verhoogde CRP-waarde van >0,7 mg/dL was 100% en de specificiteit was 81% (Gittings, 2016).

Yang (2016) beschrijft de diagnostische accuratesse van een CRP-bepaling met een sensitiviteit van 68,8%, specificiteit van 81,8% en een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,77 in het detecteren van infectie.

Leukocytengetal

Yang (2016) beschrijft de diagnostische accuratesse van het leukocytengetal met een sensitiviteit van 37,5%, specificiteit van 84,1% en een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,67 in het detecteren van infectie bij gestoorde botgenezing na osteosynthese en het detecteren van infectie bij malunion of nonunion fractures na interne fixatie.

Procalcitonine

Er was geen literatuur beschikbaar over procalcitonine bepalingen voor evaluatie van de diagnostische accuratesse van infectie bij patiënten met een chirurgische en/of antibiotische behandelde FRI.

Bewijskracht van de literatuur

BSE

De bewijskracht voor accuratesse van BSE is gestart als 'hoog'. Echter, gezien de beperkingen in de studieopzet waaronder het ontbreken van een goede referentietest en de aanzienlijke inconsistentie in resultaten tussen de studies, is de bewijskracht met drie niveaus verlaagd naar 'zeer laag'.

CRP

De bewijskracht voor accuratesse van CRP is gestart als 'hoog'. De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (niet-representatieve steekproef), de aanzienlijke inconsistentie in resultaten tussen de studies en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Leukocytengetal

De bewijskracht voor accuratesse is gestart als 'hoog'. De bewijskracht leukocyten is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Welke infectieparameters (bezinking (BSE), C-reactive proteïne (CRP), leucocytose, procalcitonine, interleukines (cytokines) en klinische symptomen voorspellen een FRI?

P: patiënten met een verdenking op een FRI;

I: bezinking (BSE), C-reactive proteïne (CRP), leucocytose, procalcitonine, interleukines (cytokines), klinische symptomen;

C: niet van toepassing;

O: infectie na osteosynthese.

2. Wat is de diagnostische accuratesse van bezinking (BSE), C-reactive proteïne (CRP), het leucocytengetal of het procalcitonine voor het monitoren van het behandeldeffect na een FRI?

P: patiënten met een chirurgische en/of antibiotische behandelde FRIe;

I: bezinking (BSE), C-reactive proteïne (CRP), het leucocytengetal of het procalcitonine;

C: andere infectieparameter of microbiologie of klinische follow-up;

O: diagnosis, wel/geen infectie na FU van één jaar, accuratessematen.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's, vergelijkend observationeel en prognostisch onderzoek gericht op de voorspellers van een infectie na osteosynthese. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 379 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de full-tekst artikelen moesten beschikbaar zijn in het Engels of Nederlands; het moest prognostisch onderzoek, primair (origineel) vergelijkend onderzoek of systematische reviews betreffen; en de artikelen moesten onderzoek beschrijven naar patiënten bij wie infectieparameters en/of klinische symptomen werden beschreven die een infectie voorspellen gerelateerd aan osteosynthesemateriaal overeenkomstig de hiervoor gespecificeerde zoekvraag.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zes studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. (Gittings, 2016; Yang, 2016). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in een evidence-tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias-tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Gittings DJ, Courtney PM, Ashley BS, et al. Diagnosing Infection in Patients Undergoing Conversion of Prior Internal Fixation to Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(1):241-245. doi:10.1016/j.arth.2016.06.047. Epub 2016 Jul 6. PubMed PMID: 27503694.

Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, et al. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):3022-30. PubMed PMID: 21751038.

Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-45. PubMed PMID: 24696437.

Yang F, Yang Z, Feng J, et al. Three phase bone scintigraphy with (99m)Tc-MDP and serological indices in detecting infection after internal fixation in malunion or nonunion traumatic fractures. *Hellenic J Nucl Med*. 2016;19(2):130-4.

Microbiologisch/pathologisch onderzoek bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Uitgangsvraag

Wat is het optimale microbiologische onderzoek voor het vaststellen van een fractuur-gerelateerde infectie (FRI)?

Aanbeveling

Materialen voor microbiologische kweek en de wijzen van afname

Neem de materialen voor microbiologisch onderzoek af onder steriele omstandigheden (tijdens een operatie). Voorkom contaminatie: neem alleen diepe kweken af, gebruik voor elk materiaal apart, schoon instrumentarium en een aparte container.

Kweek geen fisteltrajecten.

Gebruik weefsel of vocht (pus) in een container of spuit als materialen voor microbiologisch onderzoek. Gebruik geen swabs/ kweekstokken.

Neem vijf tot zes materialen af rondom het gecontamineerde osteosynthesemateriaal.

Neem kweken af aan het begin van de operatie, direct na vrijleggen van het beoogd gebied.

Methoden van kweken en sonicatie

Overweeg homogenisatie van weefsels alvorens deze te enten op kweekmedia.

Gebruik verschillende media ten behoeve van kweek: solide agars, vloeibare aankweekmedia en/of bloedkweekflessen.

Incubeer weefselmaterialen (weefsels, vocht, pus) die geënt worden op solide agars volgens de gebruikelijke weefselkweekmethode in het lokale laboratorium (vijf tot zeven dagen).

Incubeer het vloeibare aankweekmedium langer (zeven tot veertien dagen) om traag groeiende bacteriën, zoals *Cutibacterium acnes*, en een mogelijk lagere load na eventueel recent antibioticagebruik niet te missen. Ent - naar gebruikelijke maatstaven - af indien er groei van het aankweekmedium zichtbaar is. Houd er rekening mee dat de duur van incubatie van de solide af-entings-agars voldoende lang moet zijn om eventuele *Cutibacterium acnes* te isoleren.

Incubeer weefselmaterialen (weefsels, vocht, pus) zeven dagen indien bloedkweekflessen als vloeibaar aankweekmedium worden gebruikt.

Overwegingen

Omdat de bewijskracht voor de waarde van microbiologisch onderzoek voor de diagnose een FRI beperkt is, draagt de werkgroep kennis vanuit patiënten met een gewrichtsprothese-infecties ('PJI'), waarbij ook

kunstmateriaal wordt ingebracht in bot, aan ter overweging (Tande, 2014).

1. Welke materialen moeten worden afgenomen voor microbiologisch onderzoek? Bijvoorbeeld weefsel (tissue), pus, gewrichtsvocht, uitstrijk (swabs), van welke locaties.

De Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Consensus Meeting (ICM) en de Musculoskeletal Infection Society (MSIS) doen aanbevelingen over het soort materialen dat afgenomen moet worden voor microbiologisch onderzoek (Parvizi, 2011; Parvizi, 2013; Osmon, 2013). Alle drie de definities gaan ervan uit dat de diagnose gesteld moet worden op basis van peri-prothetisch weefsel of vocht. De microbiologische opbrengst van oppervlakkige kweken komen slechts gedeeltelijk overeen met diepe peroperatieve kweken bij een diepe infectie: er worden micro-organismen gemist door een oppervlakkige uitstrijk, en er worden meer micro-organismen gekweekt dan in de kweken van peroperatieve materialen (Backes, 2018). Recent is een consensusdefinitie gepubliceerd (Metsmakers, 2017). Deze definitie werd opgesteld met steun van de Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Foundation (AO). Hierin staat dat het afnemen van oppervlakkige uitstrijken (swabs) ten behoeve van kweek onacceptabel is en dat infectie alleen kan worden vastgesteld door diepe (dat wil zeggen: onder het niveau van de huid en alleen van het geïnfecteerde gebied in/rondom fractuur en implantaat) weefselkweken af te nemen.

2. Hoe moeten de materialen voor microbiologisch onderzoek worden afgenomen?

De werkgroep is van mening dat de vereiste weefselkweken onder steriele omstandigheden dienen te worden afgenomen. Kweken dienen bij voorkeur aan het begin van de operatie, direct na vrijleggen van het beoogd gebied te worden afgenomen. Afname van weefsel geschiedt rondom het osteosynthesemateriaal wat optisch geïnfecteerd oogt en zonder contact te maken met een chronische wond. Fisteltrajecten worden niet gekweekt in verband met de lage correlatie met de uiteindelijke verwekker (Backes, 2018; MacKowiak, 1978; Zuluaga, 2002). Voor elke kweekafname dient apart, schoon instrumentarium te worden gebruikt en elk afzonderlijk materiaal dient in een aparte container te worden geplaatst, waarop patiënteninformatie, aard en herkomst van het materiaal worden vermeld. Uiteraard moet een zo kort mogelijke transporttijd naar het laboratorium worden nagestreefd.

3. Hoeveel materialen moeten worden ingestuurd voor microbiologisch onderzoek?

De IDSA, de ICM en de MSIS doen aanbevelingen over het aantal peri-prothetische materialen (vocht/weefsel) dat afgenomen moet worden voor microbiologisch onderzoek (Parvizi, 2011; Parvizi, 2013; Osmon, 2013). Alle drie de definities gaan ervan uit dat de diagnose gesteld moet worden op basis van een minimum van drie peri-prothetische materialen (weefsels of vocht) en een maximum van vijf tot zes materialen. Dit is gebaseerd op een prospectieve studie waaruit een uitstekende combinatie van sensitiviteit en specificiteit verkregen werd met vijf tot zes peri-prothetische materialen, wanneer een criterium van twee of meer positieve materialen met dezelfde verwekker als reëel kweekresultaat werd gehanteerd (Atkins, 1998). Bij deze studie werd gekweekt door middel van agars en vloeibare aankweekmedias. Recente studies laten zien dat bij gebruik van bloedkweekflessen als kweekmedium de grootste diagnostische nauwkeurigheid verkregen wordt bij analyse van drie peri-prothetische weefsels. (Peel, 2016; Minassian, 2014).

Materialen te ontvangen voor sonificatie: alle vormen van osteosynthesemateriaal kunnen gesoniceerd worden, mits deze passen in de speciale steriele containers voor sonificatie. Het OSM moet na uitname op de OK direct en onder steriele omstandigheden in de container geplaatst worden. De container moet direct naar het

laboratorium gebracht worden.

4. Welke microbiologische methode levert de beste resultaten op en hoe wordt onderscheid gemaakt tussen verwekkers en contaminanten? Bijvoorbeeld kweek (welke vaste voedingsbodems, duur van incubatie, gebruik van vloeibare aankweek of bloedkweekflessen), sonificatie, PCR.

Peri-prothetische weefsels worden doorgaans gekweekt op agars en invloeibare aankweekmedia. Sonificatie kan mogelijk de gevoeligheid verbeteren, met name bij patiënten met chronische infecties en bij patiënten die recent met antibiotica behandeld zijn (Trampuz, 2007; Holinka, 2011; Puig-Verdié, 2013), maar de werkgroep acht de toegevoegde waarde van sonificatie-vloeistofkweken boven weefselkweken niet bewezen (Cazanave, 2013). Vooraanstaande studies laten een uitstekende specificiteit voor sonificatie zien (Trampuz, 2007; Cazanave, 2013; Gomez, 2012), alhoewel er ook data zijn die dit niet ondersteunen (Janz, 2013). Het is onduidelijk hoe de gehanteerde afkapwaarde voor het toeschrijven van significantie aan groei van sonificatievloeistof kweken de testeigenschappen beïnvloedt. Samengevat is de toegevoegde waarde van sonificatie ten opzichte van de standaard kweekmethoden onduidelijk.

Verscheidene methoden voor weefselhomogenisatie zijn beschikbaar. De werkgroep is niet op de hoogte van het bestaan van studies waarin de toegevoegde waarde van het homogeniseren van weefsel op zich is onderzocht. Recente studies tonen aan dat inoculatie van peri-prothetisch weefsel in bloedkweekflessen een hogere sensitiviteit heeft ten opzichte van conventionele weefselkweken, met behoud van specificiteit. (Peel, 2016). Helaas is er geen subgroepanalyse gedaan naar patiënten die recent antibiotica gebruikten. Opvallend genoeg zijn er geen studies waarin de diagnostische prestatie van kweek van sonificatievloeistof wordt vergeleken met kweken van gehomogeniseerd peri-prothetisch weefsel in bloedkweekflessen.

Een langere incubatieduur wordt nodig geacht om traag groeiende verwekkers van FRI's te kunnen kweken, zoals *Cutibacterium acnes*. Anaerobe laag-virulente micro-organismen (onder andere *Cutibacterium acnes*) zijn beschreven als verwekker van chronische low-grade FRI's (Lebowitz, 2017). Veertien dagen incubatie van vloeibare aankweekmedia draagt bij aan het isoleren van *Cutibacterium acnes* (Butler-Wu, 2011; Schäfer, 2008). Het is onduidelijk of een zogenaamd anaeroob of aeroob aankweekmedium het meest geschikt is. Een combinatie van beide verhoogt uiteraard de sensitiviteit (Butler-Wu, 2011). Nadeel van een langere incubatieduur is dat het aantal fout-positieve bevindingen onvermijdelijk stijgt (Butler-Wu, 2011). In geval van low-grade micro-organismen is het noodzakelijk om onderscheid te maken tussen verwekker of contaminant. Hiertoe kan men nagaan of ook uit andere materialen die zijn afgenomen rondom het osteosynthesemateriaal van dezelfde patiënt hetzelfde micro-organisme geïsoleerd wordt. Vervolgens worden de microbiologische bevindingen gestaafd aan de definitie van FRI zoals genoemd in de inleiding van deze richtlijn.

Het af-enten van vloeibare aankweekmedia (op solide agars) op basis van groei die met het blote oog zichtbaar is, impliceert een zekere mate van subjectiviteit. Daarnaast is de duur van incubatie van solide agars waarop aankweekmedia zijn afgeënt van belang voor de opbrengst van de kweek. Deze duur wordt veelal niet genoemd in studies (Butler-Wu, 2011; Schäfer, 2008). Sonificatie vloeistof geeft in het algemeen een snellere diagnose dan weefselkweek op solide agars en vloeibare aankweekmedia, hoewel mogelijk nog steeds tot twee weken incubatie nodig is om alle anaerobe verwekkers te detecteren (Portillo, 2014). Wanneer peri-prothetisch weefsel

in bloedkweekflessen wordt geënt is een incubatieduur van zeven dagen afdoende (Peel, 2016; Minassian, 2014). Een nadeel van het gebruik van bloedkweekflesjes is dat weefsel eerst gehomogeniseerd moet worden. Voor het kweken van bot zijn bloedkweekflesjes dus niet geschikt.

Het gebruik van PCR-technologie voor het stellen van de diagnose gewrichtsprothese-infectie heeft het aannemelijke voordeel van een hogere gevoeligheid dan van een conventionele kweek bij patiënten die eerder antimicrobiële middelen hebben gebruikt (Bémer, 2014). Hetzelfde geldt wanneer moeilijk kweekbare micro-organismen verwacht worden (zoals *Cutibacterium acnes* of *Brucella melitensis*) (Lévy, 2012). PCR op sonificatie-vloeistof is een mogelijkheid, maar het is de vraag of dit de gevoeligheid van kweken overstijgt; de betreffende studies zijn niet eenduidig (Cazanave, 2013; Gomez, 2012). Er zijn geen studies gepubliceerd waarin de resultaten van PCR op peri-prothetische materialen wordt vergeleken met PCR op sonificatievloeistof.

5. Heeft histopathologisch onderzoek meerwaarde in de diagnostiek van een FRI? Aan welke voorwaarden moet deze diagnostiek voldoen?

In de literatuur wordt histopathologie van weefsels of gewrichtspunctaten genoemd als diagnostisch middel voor het aantonen dan wel uitsluiten van een prothesegeassocieerde infectie. Hierbij wordt met name gekeken naar het aantal leukocyten en het percentage neutrofiële granulocyten.

Er bestaat een grote variatie tussen verschillende beoordelaars en tussen de verschillende locaties van de weefselmonsters. Het is daarom onduidelijk wat de toegevoegde waarde is van pathologisch onderzoek in het diagnosticeren van FRI's en aan welke voorwaarden er moet worden voldaan.

Inleiding

Voor het diagnosticeren van een FRI geldt microbiologisch onderzoek als de gouden standaard. Er is geen eenduidigheid over het meest optimale microbiologische onderzoek voor het vaststellen van FRI. Het is onduidelijk welk materiaal en hoeveel materiaal er afgenomen moet worden. Daarbij is het niet eenduidig of histopathologisch onderzoek een bijdrage levert aan de diagnostiek bij een verdenking van een FRI en aan welke voorwaarden histopathologisch onderzoek moet voldoen. In deze module wordt er aandacht besteed aan onderstaande vragen:

1. Welke materialen moeten worden afgenomen voor microbiologisch onderzoek? Bijvoorbeeld weefsel (tissue), pus, gewrichtsvocht, uitstrijk (swabs), van welke locaties.
2. Hoe moeten de materialen voor microbiologisch onderzoek worden afgenomen? Bijvoorbeeld onder steriele omstandigheden (peroperatief), zonder contact met een chronische wond, elk materiaal met een aparte afnameset, transporttijd naar het laboratorium.
3. Hoeveel materialen moeten worden ingestuurd voor microbiologisch onderzoek?
4. Welke microbiologische methode levert de beste resultaten op en hoe wordt onderscheid gemaakt tussen pathogenen en contaminanten? Bijvoorbeeld kweek (welke vaste voedingsbodems, duur van incubatie, gebruik van vloeibare aankweek of bloedkweek flessen), sonificatie, PCR.
5. Heeft histopathologisch onderzoek meerwaarde in de diagnostiek van een FRI? Aan welke voorwaarden moet deze diagnostiek voldoen?

Conclusies

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is zeer onzeker dat de sensitiviteit voor het diagnosticeren van een FRI significant hoger is voor sonificatie-vloeistofkweken dan voor weefselkweken. Het verschil in sensitiviteit is groter in de subgroep van patiënten die tot aan 14 dagen voorafgaand aan de afname van kweken behandeld waren met antibiotica.</p> <p><i>Bronnen (Yano, 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is zeer onzeker dat er geen significant verschil is in specificiteit voor het diagnosticeren van een FRI tussen weefselkweken en sonificatie-vloeistofkweken.</p> <p><i>Bronnen (Yano, 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is zeer onzeker dat er geen significant verschil in positief voorspellende waarde is voor het diagnosticeren van een FRI tussen weefselkweken en sonificatie-vloeistofkweken.</p> <p><i>Bronnen (Yano, 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is zeer onzeker dat de negatief voorspellende waarde voor het diagnosticeren van een FRI door middel van sonificatie-vloeistofkweken significant hoger is dan voor weefselkweken.</p> <p><i>Bronnen (Yano, 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is zeer onzeker dat de sensitiviteit voor het diagnosticeren van een FRI significant hoger is voor weefselkweken dan voor 16S RNA PCR op een wattenstok.</p> <p><i>Bronnen (Omar, 2016)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is zeer onzeker dat er geen significant verschil is in specificiteit voor het diagnosticeren van een FRI voor weefselkweken versus 16S RNA PCR op een wattenstok.</p> <p><i>Bronnen (Omar, 2016)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is zeer onzeker dat het discriminerend vermogen voor het diagnosticeren van een FRI significant hoger is voor weefselkweken dan voor 16S RNA PCR op een wattenstok.</p> <p><i>Bronnen (Omar, 2016)</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Yano (2014) onderzocht de diagnostische accuratesse van sonificatie en conventionele weefselkweken van periplantaat weefselkweken voor het diagnosticeren van infecties bij gedeeltelijke of complete verwijdering van

interne fixatiehulpmiddelen bij fracturen. Dit was een prospectieve cohortstudie met 180 patiënten. 125 (69,4%) patiënten hadden een FRI. Als referentietest werden de volgende criteria gebruikt: open wond met blootstelling van bot/ fractuur of osteosynthese materiaal met pus en/of peroperatief purulent weefsel en/of een fisteltraject en/of acute inflammatie gedetecteerd met histopathologie. De gemiddelde leeftijd van geïnfecteerde patiënten was 41 jaar en 62,4% was man, de gemiddelde leeftijd van niet-geïnfecteerde patiënten was 37 jaar en 49% was man. Er werden alleen kweken meegenomen met ≥ 1 samples. In deze studie werden ook resultaten voor sensitiviteit gepresenteerd van patiënten die tot minder dan 14 dagen voor verwijdering van het osteosynthesemateriaal (met afname van kweken) nog antibiotica kregen (Yano, 2014). De gebruikte afkapwaarde voor sonificatie-vloeistofkweken was 50 kolonievormende eenheden per plaat. Voor de subgroep van patiënten die in de 14 dagen voor afname van kweken behandeld waren met antibiotica, werd elke vorm van groei als relevant beschouwd.

Omar (2016) onderzocht de diagnostische accuratesse van 16S RNA PCR op een wattenstok en weefselkweken voor het diagnosticeren van infecties in een prospectieve studie met 62 patiënten die een revisieoperatie ondergingen voor een fixatiehulpmiddel bij een fractuur. In totaal hadden 51 (82,3%) patiënten een FRI. Per patiënt werden er 3 weefsels afgenomen, echter het aantal afgenomen uitstrijken met behulp van een wattenstok wordt niet vermeld. Ook wordt de gebruikte kweekmethode niet beschreven. Als referentietest werden de volgende criteria gebruikt: fisteltraject of open wond en/of purulentie en/of ten minste 2 van 3 positieve kweken voor hetzelfde micro-organisme). De gemiddelde leeftijd van geïnfecteerde patiënten was $60 \pm 20,8$ jaar en 53% was man, de gemiddelde leeftijd van niet-geïnfecteerde patiënten was $58 \pm 12,2$ jaar en 33% was man.

Resultaten

Diagnostische accuratesse van kweken van sonificatievloeistof versus peri-prothetische weefsels (Yano, 2014).

Sensitiviteit (Yano, 2014)

Voor het diagnosticeren van een FRI was de sensitiviteit voor sonificatie 90,4% (95% CI 83,9 tot 94,4), dit was significant hoger dan voor de weefselkweken 56,8% (95% CI 47,6 tot 65,3) ($P < 0,001$). In een subgroep van 39 (31%) geïnfecteerde patiënten die antibiotica ontvingen, was de sensitiviteit 82,1% met sonificatie en significant lager met weefselkweken 38,4%, $p < 0,001$ (Yano, 2014).

Bewijskracht van de literatuur (Yano, 2014)

Diagnostische studies waarin de patiënten met verdenking op de aandoening zowel de indextest als de referentietest ondergaan, starten als hoge kwaliteit van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat sensitiviteit sonificatievloeistofkweken versus weefselkweken is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest en niet onafhankelijke indextest) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Specificiteit (Yano, 2014)

Voor het diagnosticeren van een FRI was de specificiteit voor sonificatie 90,9% (95% CI 80,4 tot 96). Dit verschilde niet significant met de specificiteit voor weefselkweken 96,4% (95% CI 87,7 tot 99,6), $p = 0,45$ (Yano, 2014).

Bewijskracht van de literatuur (Yano 2014)

Diagnostische studies waarin de patiënten met verdenking op de aandoening zowel de indextest als de referentietest ondergaan, starten als hoge kwaliteit van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat specificiteit bij sonificatie-vloeistofkweken versus weefselkweken is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest en niet onafhankelijke indextest) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Positief voorspellende waarde (Yano, 2014)

Voor het diagnosticeren van een FRI was de positief voorspellende waarde van sonificatie 95,8 (95%CI 90,6 tot 98,2). Dit was niet significant verschillend van de positief voorspellende waarde voor de kweekculturen 97,3 (95% CI 90,7 tot 99,2).

Bewijskracht van de literatuur (Yano, 2014)

Diagnostische studies waarin de patiënten met verdenking op de aandoening zowel de indextest als de referentietest ondergaan starten als hoge kwaliteit van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat positief voorspellende waarde bij sonificatie versus weefselkweken is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest en niet onafhankelijke indextest) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Negatief voorspellende waarde (Yano, 2014)

Voor het diagnosticeren van een FRI was de negatief voorspellende waarde van sonificatie 80,6 (95% CI 68,2 tot 87,7), dit was significant hoger dan de negatief voorspellende waarde voor de weefselkweken 49,7% (95% CI 41,7 tot 60,1), $p < 0,05$.

Bewijskracht van de literatuur (Yano, 2014)

Diagnostische studies waarin de patiënten met verdenking op de aandoening zowel de indextest als de referentietest ondergaan, starten als hoge kwaliteit van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat negatief voorspellende waarde bij sonificatie versus weefselkweken is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest en niet onafhankelijke indextest) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Diagnostische accuratesse 16S RNA PCR versus weefselkweken (Omar, 2016)

Sensitiviteit (Omar, 2016)

Voor het diagnosticeren van een FRI was de sensitiviteit voor 16S RNA PCR 69% (95% CI 54 tot 80) en voor de weefselkweken 92% (95% CI 81 tot 98) (Omar, 2016).

Bewijskracht van de literatuur (Omar, 2016)

Diagnostische studies waarin de patiënten met verdenking op de aandoening zowel de indextest als de referentietest ondergaan, starten als hoge kwaliteit van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat sensitiviteit bij 16S RNA PCR versus weefselkweken is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest en niet onafhankelijke indextest), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en onduidelijkheid over het aantal afgenomen swabs per patiënt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Specificiteit (Omar, 2016)

Voor het diagnosticeren van een FRI was de specificiteit voor 16S RNA PCR 82% (95% CI 45 tot 100) en voor de weefselkweken 64% (95% CI 29 tot 89) (Omar, 2016).

Bewijskracht van de literatuur (Omar, 2016)

Diagnostische studies waarin de patiënten met verdenking op de aandoening zowel de indextest als de referentietest ondergaan, starten als hoge kwaliteit van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat specificiteit bij 16S RNA PCR versus weefselkweken is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest en niet onafhankelijke indextest), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en onduidelijkheid over het aantal afgenomen swabs per patiënt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Het oppervlakte onder de ROC-curve (Omar, 2016)

Voor het diagnosticeren van een FRI was de AUC voor 16S RNA PCR 0,66 (95% CI 0,46 tot 0,80). Dit was significant lager dan de AUC voor de weefselkweken, die 0,89 bedroeg (95% CI 0,67 tot 0,96), $p=0.03$ (Omar, 2016).

Bewijskracht van de literatuur (Omar 2016)

Diagnostische studies waarin de patiënten met verdenking op de aandoening zowel de indextest als de referentietest ondergaan, starten als hoge kwaliteit van bewijs. De bewijskracht voor de uitkomstmaat AUC bij 16S RNA PCR versus weefselkweken is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (referentietest en niet onafhankelijke indextest), het geringe aantal patiënten (imprecisie) en onduidelijkheid over het aantal afgenomen swabs per patiënt. Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van kweken als microbiologisch of pathologisch onderzoek bij een verdenking op een FRI?

P: patiënten met (een verdenking op) een FRI;

I: kweken;

C: andersoortig microbiologisch of pathologisch onderzoek, kliniek (klinische diagnose);

O: accuratessesmaten, herstel.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van sonificatie als microbiologisch of pathologisch onderzoek bij een verdenking op een FRI?

P: patiënten met (een verdenking op) een FRI;

I: sonificatie;

C: andersoortig microbiologisch of pathologisch onderzoek, kliniek (klinische diagnose);

O: accuratessesmaten, herstel.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van PCR als microbiologisch of pathologisch onderzoek bij een verdenking op een FRI?

P: patiënten met (een verdenking op) een FRI;

I: PCR;

C: andersoortig microbiologisch of pathologisch onderzoek, kliniek (klinische diagnose);

O: accuratessesmaten, herstel.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van grampreparaat als microbiologisch of pathologisch onderzoek bij een verdenking op een FRI?

P: patiënten met (een verdenking op) een FRI;

I: grampreparaat;

C: andersoortig microbiologisch of pathologisch onderzoek, kliniek (klinische diagnose);

O: accuratessesmaten, herstel.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationeel vergelijkend onderzoek naar microbiologische onderzoek voor het vaststellen van een FRI. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1404 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de full-tekst artikelen moesten beschikbaar zijn in het Engels; alleen primair (origineel) vergelijkend onderzoek of systematische reviews werden geselecteerd; en de artikelen moesten onderzoek beschrijven naar patiënten bij wie microbiologisch of pathologisch onderzoek is uitgevoerd bij een verdenking op een FRI overeenkomstig de hiervoor gespecificeerde zoekvragen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeven studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens vijf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Yano, 2014; Omar, 2016). De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, 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(10):2932-9. PubMed PMID: 9738046; PubMed Central PMCID: PMC105090.
- Backes M, Spijkerman IJ, de Muinck-Keizer RO, et al. Determination of Pathogens in Postoperative Wound Infection After Surgically Reduced Calcaneal Fractures and Implications for Prophylaxis and Treatment. *J Foot Ankle Surg.* 2018;57(1):100-103. PubMed PMID: 29268894.
- Bémer P, Plouzeau C, Tande D, et al. Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team. Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection: a prospective multicenter cross-sectional study. *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3583-9. doi: 10.1128/JCM.01459-14. Epub 2014 Jul 23. PubMed PMID: 25056331.
- Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2011;49(7):2490-5. doi: 10.1128/JCM.00450-11. Epub 2011 May 4. PubMed PMID: 21543562; PubMed Central PMCID: PMC3147880.
- Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, et al. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2280-7. doi: 10.1128/JCM.00335-13. Epub 2013 May 8. PubMed PMID: 23658273; PubMed Central PMCID: PMC3697690.
- Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, 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 Apr;29(4):617-22. doi: 10.1002/jor.21286. Epub 2010 Dec 7. PubMed PMID: 21337398.
- Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, et al. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res.* 2011;29(4):617-22. doi: 10.1002/jor.21286. Epub 2010 Dec 7. PubMed PMID: 21337398.
- Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA.* 1978;239(26):2772-5. PubMed PMID: 349185.
- Janz V, Wassilew GI, Hasart O, et al. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2013;37(5):931-6. doi: 10.1007/s00264-013-1853-1. Epub 2013 Mar 24. PubMed PMID: 23525549.
- Lebowitz D, Kressmann B, Gjoni S, et al. Clinical features of anaerobic orthopaedic infections. *Infect Dis (Lond).* 2017 Feb;49(2):137-140. Epub 2016 Aug 31. PubMed PMID: 27581503.
- Lévy PY, Fenollar F. The role of molecular diagnostics in implant-associated bone and joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(12):1168-75. doi: 10.1111/1469-0691.12020. Review. PubMed PMID: 23148447.
- Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury.* 2017 Aug 24. PMID: 28867644.
- Minassian AM, Newnham R, Kalimeris E, et al. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC) for diagnosis of prosthetic joint infections: easy and fast. *BMC Infect Dis.* 2014;14:233. doi: 10.1186/1471-2334-14-233. PubMed PMID: 24885168; PubMed Central PMCID: PMC4101863.
- Omar M, Suero EM, Lioudakis E, et al. Diagnostic performance of swab PCR as an alternative to tissue culture methods for diagnosing infections associated with fracture fixation devices. *Injury.* 2016;47(7):1421-6. doi:10.1016/j.injury.2016.04.038. Epub 2016 Apr 28. PubMed PMID: 27181839.
- 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):e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803. Epub 2012 Dec 6. PubMed PMID: 23223583.
- Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 2013;95-B(11):1450-2. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135. PubMed PMID: 24151261.
- Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, et al. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3022-30. doi: 10.1007/s11999-011-1971-2. PubMed PMID: 21751038; PubMed Central PMCID: PMC3183198.
- Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, et al. Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles. *MBio.* 2016;7(1):e01776-15. doi: 10.1128/mBio.01776-15. PubMed PMID: 26733067; PubMed Central PMCID: PMC4725002.
- Peel TN, Spelman T, Dylla BL, et al. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint

- Infection. *J Clin Microbiol.* 2016;55(1):234-243. doi: 10.1128/JCM.01914-16. Print 2017 Jan. PubMed PMID: 27807152; PubMed Central PMCID: PMC5228235.
- Portillo ME, Salvadó M, Alier A, et al. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect.* 2014;69(1):35-41. doi: 10.1016/j.jinf.2014.03.002. Epub 2014 Mar 12. PubMed PMID: 24631778.
- Puig-Verdié L, Alentorn-Geli E, González-Cuevas A, et al. Implant sonication increases the diagnostic accuracy of infection in patients with delayed, but not early, orthopaedic implant failure. *Bone Joint J.* 2013;95-B(2):244-9. doi: 10.1302/0301-620X.95B2.30486. PubMed PMID: 23365036.
- Schäfer P, Fink B, Sandow D, et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(11):1403-9. doi: 10.1086/592973. PubMed PMID: 18937579.
- Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302-45. doi: 10.1128/CMR.00111-13. Review. PubMed PMID: 24696437; PubMed Central PMCID: PMC3993098.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654-63. PubMed PMID: 17699815.
- Uhl JR, Hanssen AD, Karau MJ, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3501-8. doi: 10.1128/JCM.00834-12. Epub 2012 Aug 15. PubMed PMID: 22895042; PubMed Central PMCID: PMC3486250.
- Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, et al. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonification of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4176-82. doi: 10.1128/JCM.02140-14. Epub 2014 Sep 17. PubMed PMID: 25232155; PubMed Central PMCID: PMC4313283.
- Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, et al. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2002;2:8. PubMed PMID: 12015818; PubMed Central PMCID: PMC115844.

Beeldvormend onderzoek bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Uitgangsvraag

Welke beeldvormende techniek dient gebruikt te worden bij het diagnosticeren van fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)?

Aanbeveling

Voor het aantonen of uitsluiten van een infectie:

- Maak bij een klinische verdenking op een FRI ten minste een conventionele röntgenfoto in 2 richtingen (AP en lateraal).
- Verricht aanvullend nucleair onderzoek bij een klinische verdenking op een FRI, waarbij het lichamelijk onderzoek en conventioneel röntgenonderzoek geen uitsluitsel geven.
 - Eerste keus onderzoek (omwille van hogere diagnostische accuratesse en geen beïnvloeding door recente chirurgie): leukocytenscan + SPECT/CT.
 - Tweede keus onderzoek (bijvoorbeeld omwille van eenvoudigere logistiek): FDG-PET/CT.

Voor het maken van een chirurgisch plan:

- Verricht een CT-scan indien u de stand van de fractuur, de consolidatie en de positie en integriteit van het osteosynthesemateriaal wilt beoordelen.
- Verricht een MRI indien u ook de omliggende weke delen wilt beoordelen inclusief de aanwezigheid van onder andere (subcorticale) abcessen, sequestra, involucrae, cloacae en fistelgangen.
- Verricht nucleair onderzoek (keuze onderzoek: zie hierboven) of een MRI (mits geen recente chirurgie) indien u de uitgebreidheid van de infectie wilt beoordelen.

Overwegingen

Uit het best beschikbare bewijs van de afgelopen zestien jaar (Govaert, 2017) blijkt dat de leukocytenscan (of antigranulocytenscan, AGA-scan) gecombineerd met de SPECT/CT en de FDG-PET/CT de hoogste diagnostische accuratesse heeft. Helaas is er geen hard wetenschappelijk bewijs om voor of de leukocytenscan of voor de FDG-PET/CT te kiezen. De werkgroep geeft de voorkeur aan de leukocytenscan+ SPECT/CT vanwege de hogere sensitiviteit en specificiteit ten opzichte van de CT, MRI en FDG-PET/CT (Govaert, 2017). Bovendien is aangetoond dat het tijdsinterval tussen operatie en scan bij de leukocytenscan geen gevolgen heeft voor de diagnostische accuratesse (Govaert, 2018). Omwille van logistieke overwegingen (1 scanmoment) kan ook voor de FDG-PET/CT gekozen worden.

Ondanks de hogere accuratesse van nucleaire technieken kunnen de radiologische beeldvormende technieken (MRI en CT-scan) ook een belangrijke rol spelen, met name om de chirurgische strategie te bepalen. De in de review gevonden diagnostische accuratesse voor de verschillende modaliteiten is als volgt:

- WBC (or AGA) scintigrafie + SPECT/CT: sensitiviteit 100%, specificiteit varieert tussen 89 -97%;
- FDG-PET/CT: sensitiviteit varieert tussen 86 en 94%, specificiteit tussen 76% en 100%;
- MRI: sensitiviteit varieert tussen 82 en 100%, specificiteit tussen 43 en 60%;

- CT: sensitiviteit 47%, specificiteit 60%.

Het heeft niet altijd de voorkeur om de beeldvormende techniek met de hoogste diagnostische accuratesse te kiezen, soms is het belangrijker om een techniek te kiezen die juist de uitgebreidheid van de infectie en de anatomische kenmerken in beeld brengt. Dit is bijvoorbeeld het geval indien er een evidente infectie is, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van een fistel of blootliggend materiaal. Hieronder worden de kenmerken van de verschillende modaliteiten besproken.

Röntgendiagnostiek:

Bij een patiënt met klinische verdenking op een FRI dient te worden gestart met een conventioneel röntgenonderzoek in twee richtingen (AP en lateraal) waarbij het van belang is dat het volledige osteosynthesemateriaal is afgebeeld in deze twee richtingen en dat hier ook op gecentreerd is vanwege de divergentie van de stralingsbundel.

Bij het beoordelen van de röntgenfoto in het geval van een klinische verdenking op een FRI dient goed gelet te worden op lucentie rondom het osteosynthesemateriaal op de overgang met het bot. In tegenstelling tot aseptische loslating is bij infectie de lucentie vaak slecht afgrensbaar en is er vaak relatief snelle progressie zichtbaar op opeenvolgende opnamen. Ook is er vaker periostreactie zichtbaar. De conventionele röntgenfoto is bovendien het eerste onderzoek van keuze om de stand van de fractuur, de mate van consolidatie, de stabiliteit van de osteosynthese en eventueel materiaal falen te beoordelen.

Computed Tomografie (CT):

Voor het aantonen of uitsluiten van een FRI is de rol van CT beperkt. De aanvullende waarde zit met name in het bepalen van de behandelstrategie bij patiënten met een FRI. Zo is CT een nuttige aanvulling bij het beoordelen van de mate van consolidatie van de fractuur, de stand van de fractuur inclusief eventuele rotatie tussen de fractuurdelen en van de integriteit van het aanwezige osteosynthesemateriaal. Daarnaast kunnen eventuele caviteiten en soms ook sequesters worden aangetoond.

Mocht er een vrije lap nodig zijn voor adequate wekedelenbedekking door de plastisch chirurg, dan kan een CT-angiografie vervaardigd worden voor de vaatanatomie.

Bij het vervaardigen van een CT dient rekening gehouden te worden met zogenaamde 'scattering' door het osteosynthesemateriaal. De meeste moderne CT-scanners hebben beschikking over algoritmen voor metaalartefact-suppressie, onder andere gebaseerd op iteratieve reconstructie in plaats van filtered back-projectie. Eventueel kunnen de scanparameters (kV, mAs, pitch) worden aangepast, dit heeft echter wel negatieve gevolgen voor de stralingsdosis voor de patiënt.

Magnetic Resonance Imaging (MRI):

Behoudens het bot zijn op een MRI ook de omliggende weke delen goed beoordeelbaar. De MRI is dan ook geschikt om de aanwezigheid van onder andere (subcorticale) abscessen, sequestra, involucrae, cloacae en fistelgangen vast te stellen.

Voordeel van MRI is de relatief hoge sensitiviteit voor het aantonen van infecties, de mogelijkheid om de

omliggende weke delen te beoordelen en het gebrek aan ioniserende straling. Men dient er echter op bedacht te zijn dat door de veranderingen in het beenmerg als gevolg van de fractuur, door recente operatie en artefacten door eventueel aanwezig osteosynthesemateriaal de kans bestaat op een foute uitslag. Expertise met betrekking tot FRI bij de betreffende radioloog is derhalve noodzakelijk.

Indien voor de wekedelenbedekking van de wond een vrije lap geplaatst moet worden, kan met behulp van magnetic resonance angiography (MRA) de vasculaire anatomie van de lap in kaart gebracht worden.

Indien gekozen wordt om een MRI te verrichten, dient er gebruikgemaakt te worden van een zogenaamde MARS-protocol (Metal-Artifact Reduction Sequence), waarbij er T1-gewogen opnamen voor en na intraveneus gadolinium en een watergevoelige sequentie met vetsuppressie (bijvoorbeeld STIR) vervaardigd dienen te worden.

Nucleair onderzoek:

Indien gekozen wordt voor een leukocytenscan, dient dit te gebeuren volgens de beschikbare Nederlandse richtlijnen (Glaudemans, 2016). Bij voorkeur wordt gebruikgemaakt van ^{99m}Tc -HMPAO gelabelde leukocyten en worden er ten minste twee opnamen gemaakt (2 tot 4 uur en 20 tot 24 uur na de toediening) met acquisitietijden gecorrigeerd voor het verval van het radionuclide. Toename in intensiteit of grootte in de tijd van de leukocytenstapeling (visueel en/of semi-kwantitatief) betekent dat er een infectie is. Voordeel van de leukocytenscan is dat de betrouwbaarheid niet negatief wordt beïnvloed door recente chirurgie (Govaert, 2018).

Indien een centrum niet de beschikking heeft over een laboratorium om zelf de leukocyten te labelen, of wanneer de logistiek prevaleert boven de diagnostische accuratesse, kan er als alternatief gebruik worden gemaakt van de FDG-PET/CT.

Indien er gekozen wordt voor FDG-PET/CT als beeldvormend onderzoek dient de patiëntenvoorbereiding en acquisitie van de scan plaats te vinden volgens de beschikbare Nederlandse en Europese richtlijnen. Het is een nadeel dat er op dit moment geen duidelijke interpretatiecriteria bestaan om een FDG-PET-scan positief te verklaren voor een FRI.

Inleiding

Essentieel voor de juiste behandeling van een FRI is een prompte en accurate diagnose. Diagnostische medische beeldvorming speelt hierbij een belangrijke rol, zowel om vast te stellen of er sprake is van een FRI als om de uitgebreidheid hiervan te bepalen. Daarnaast kan het voor de behandelend orthopedisch chirurg/traumachirurg belangrijk zijn om specifieke anatomische vragen beantwoord te krijgen, zoals de aan- of afwezigheid van fistulae, sequestra, cloacae en abscessen. In de praktijk worden op dit moment diverse diagnostische beeldvormende strategieën toegepast (Govaert, 2017a).

Bij elke patiënt wordt in het algemeen een oriënterend conventioneel röntgenonderzoek uitgevoerd, vaak gevolgd door ofwel radiologisch ofwel nucleair onderzoek.

In deze module wordt aandacht besteed aan de volgende deelvragen:

1. Welke beeldvormende techniek heeft de hoogste diagnostische accuratesse om een FRI aan te tonen?

2. Welke beeldvormende techniek heeft de trauma-/orthopedisch chirurg nodig om in geval van een FRI een adequaat plan voor de operatie op te stellen?

Conclusies

Accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) van CT-scan

Ze er laag GRADE	Er is zeer laag bewijs over de diagnostische accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) van CT-scan voor het diagnosticeren van FRI's. <i>Bronnen (Govaert, 2017)</i>
-------------------------------------	---

Accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) van MRI-scan

Ze er laag GRADE	Er is zeer laag bewijs over de diagnostische accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) van MRI-scan voor het diagnosticeren van FRI's. <i>Bronnen (Govaert, 2017)</i>
-------------------------------------	--

Accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) van FDG-PET/CT-scan

Ze er laag GRADE	Er is zeer laag bewijs over de diagnostische accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) van FDG-PET/CT voor het diagnosticeren van FRI's. <i>Bronnen (Govaert, 2017)</i>
-------------------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De review van Govaert (2017) voerde een literatuuronderzoek uit via de databases Embase en Pubmed, van 2000 tot 2016. Studies werden overwogen voor inclusie als ze gericht waren op patiënten met een verdenking op een FRI en waarbij de accuratesse van één of meer van de volgende beeldvormende diagnostische onderzoeken was onderzocht: magnetic resonance imaging (MRI), three-phase bone scintigraphy (TPBS), white blood cell (WBC) of antigranulocyte antibody (AGA) scintigraphy, fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) en een gewone computertomografie (CT). De botscan als screenend onderzoek wordt niet als zinvol beschouwd vanwege de het hoge percentage fout-positieve uitslagen (hoge sensitiviteit 89 tot 100%, lage specificiteit 0 tot 10%).

De literatuursearch leverde 3358 studies op, waarvan 10 studies zijn geïnccludeerd in deze review. 4 hiervan waren prospectieve vergelijkende studies, 6 studies waren retrospectief.

Als gouden standaard van het beeldvormend onderzoek is door de studies gebruikgemaakt van microbiologisch of klinisch onderzoek. Studies werden geïnccludeerd als ten minste tien patiënten waren meegenomen in de analyse.

Resultaten CT-scan

In de review van Govaert (2017) is één studie opgenomen (Goebel, 2007) die de accuratesse van een CT-scan onderzocht in vergelijking en vergeleek met microbiologisch onderzoek bij 22 patiënten met (een verdenking op) een FRI.

De technische aspecten van de CT-scan zijn niet beschreven. De sensitiviteit was 0,47 (95% BI 0,23 tot 0,72) en de specificiteit was 0,60 (95% BI 0,15 tot 0,95).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratessematen voor de CT-scan is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias, observationeel vergelijkend onderzoek en de methode van de CT-scan is niet beschreven) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten MRI

In de review van Govaert (2017) zijn twee vergelijkende studies geïncludeerd (Goebel, 2007; Kaim, 2000).

Goebel (2007) voerde een MRI uit bij 18 patiënten met een verdenking op FRI's en vergeleek dit met een microbiologisch onderzoek. De sensitiviteit was 0,82 (95% BI 0,48 tot 0,98) en de specificiteit was 0,43 (95% BI 0,10 tot 0,82).

De studie van Kaim (2000) onderzocht retrospectief de accuratesse van MRI ten opzichte van microbiologisch onderzoek in een zeer selectieve patiëntengroep (de onderzoekspopulatie bestond alleen uit patiënten met een langdurig bestaande FRI zonder osteosynthese materiaal in situ. De sensitiviteit was 1,00 (95% BI 0,66 tot 1,00) en de specificiteit was 0,60 (95% BI 0,26 tot 0,82).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische accuratesse voor MRI is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege een retrospectieve studie en zeer selectieve patiëntengroep) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten leukocytenscan (The WBC scintigraphy and AGA scintigraphy studies)

In de review van Govaert (2017) zijn twee prospectieve studies (Horger, 2003; Meller, 2002) en drie retrospectieve studies (Ballani, 2007; Glaudemans, 2013; Kaim, 2000) opgenomen waarin een leukocytenscan is vergeleken met microbiologisch of klinisch onderzoek (zes maanden na follow-up).

Ballani (2007) vond een sensitiviteit van 1,00 (95% BI 0,59 tot 1,00) en een specificiteit van 0,67 (95% BI 0,09 tot 0,99). Glaudemans vond een sensitiviteit van 1,00 en een specificiteit van 0,97. Het 95% betrouwbaarheidsinterval werd niet gepresenteerd. Horger (2003) vond een sensitiviteit van 1,00 (95% BI 0,83 tot 1,00) en een specificiteit van 0,89 (95% BI 0,52 tot 1,00). Kaim (2000) vond een sensitiviteit van 0,78 (95% BI 0,40 tot 0,97) en een specificiteit van 0,40 (95% BI 0,12 tot 0,74). Meller (2002) vond een sensitiviteit van 0,50 (95% BI 0,07 tot 0,93) en een specificiteit van 0,88 (95% BI 0,64 tot 0,99).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratessematen voor de leukocyten-scan is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege retrospectieve studies en zeer selectieve patiëntengroep (Kaim, 2000) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Resultaten FDG-PET-scan

In de review van Govaert (2017) werden de volgende studies opgenomen waarin de FDG-PET-scan is vergeleken met microbiologisch onderzoek:

Goebel (2007); onderzocht prospectief 48 patiënten met een verdenking op FRI's met FDG-PET-scan vergeleek dit met microbiologisch onderzoek. Deze studie vond een sensitiviteit van 0,92 (0,78 tot 0,98) en een specificiteit van 0,69 (0,39 tot 0,91).

Hartmann (2006); onderzocht prospectief 33 patiënten met een verdenking op FRI met FDG-PET/CT-scan en vergeleek dit met microbiologisch onderzoek. Deze studie vond een sensitiviteit van 1,00 (0,40 tot 1,00) en een specificiteit van (0,60 tot 0,98).

Meller (2002); onderzocht prospectief 30 patiënten met een verdenking op FRI's met FDG-PET/CT-scan en vergeleek dit met microbiologisch onderzoek. Deze studie vond een sensitiviteit van 1,00 (0,40 tot 1,00) en een specificiteit van 0,88 (0,64 tot 0,99).

Schiesser (2003); onderzocht prospectief 17 patiënten met een verdenking op FRI's met FDG-PET/CT-scan en vergeleek dit met microbiologisch onderzoek. Deze studie vond een sensitiviteit van 1,00 (0,40 tot 1,00) en een specificiteit van 0,88 (0,64 tot 0,99).

Shemesh (2015); onderzocht retrospectief 10 patiënten met een verdenking op FRI's in het onderbeen met FDG-PET/CT-scan en vergeleek dit met microbiologisch onderzoek. Deze studie vond een sensitiviteit van 0,86 (0,42 tot 1,00) en een specificiteit van 1,00 (0,29 tot 1,00).

Wenter (2016); onderzocht retrospectief 84 patiënten met een FDG-PET-scan en 131 patiënten met een verdenking op FRI's met een FDG-PET/CT-scan en vergeleek dit met microbiologisch onderzoek. Deze studie vond een sensitiviteit van 0,83 en een specificiteit van 0,51 bij de FDG-PET-scan en sensitiviteit van 0,88 en een specificiteit van 0,76 bij de FDG-PET/CT-scan in (95% betrouwbaarheidsinterval werd niet gepresenteerd).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat accuratessematen voor FDG-PET-scan is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege een aantal retrospectieve studies en zeer selectieve patiëntengroepen) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische accuratesse van verschillende diagnostische modaliteiten (CT, MRI, FDG-PET, leukocyten-scan)?

P: patiënten met (een verdenking op) een FRI;
 I: röntgendiagnostiek/CT/MRI/FDG-PET/leukocyten-scans;
 C: andersoortig(e) beeldvormende techniek/ diagnostisch onderzoek;
 O: accuratessesmaten; sensitiviteit, specificiteit.

Zoeken en selecteren (methode)

Door de werkgroep is besloten geen systematische zoekactie uit te voeren voor deze uitgangsvraag. Er is gebruikgemaakt van een recent (2017) gepubliceerde systematische review naar de accuratesse van beeldvormende technieken voor perifere posttraumatische osteomyelitis (Govaert, 2017b). In deze review zijn alleen patiënten met een FRI meegenomen. Deze studie voldoet aan de door de werkgroep opgestelde PICO's om de uitgangsvraag te beantwoorden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ballani NS, Al-Huda FA, Khan HA, et al. The value of quantitative uptake of (99 m)Tc-MDP and (99 m)Tc-HMPAO white blood cells in detecting osteomyelitis in violated peripheral bones. *Journal of nuclear medicine technology*. 2007;35(2):915.
- EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, Israel O, Martin-Comin J, Signore A. *J Nucl Med* 2013;54:647-658.
- Glaudemans AW, de Vries EF, Vermeulen LE, et al. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with (9)(9)mTc-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(11):17609.
- Goebel M, Rosa F, Tatsch K, et al. Diagnosis of chronic osteitis of the bones in the extremities. Relative value of F-18 FDG-PET. *Der Unfallchirurg*. 2007;110(10): 85966).
- Govaert GAM, Bosch P, Ijpma FFA, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: Results of a large retrospective single-center study. *Injury*. 2018. pii: S0020-1383(18)30130-X. doi: 10.1016/j.injury.2018.03.018. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29625743.
- Govaert GA, Glaudemans AW, Ploegmakers JJ, et al. Diagnostic strategies for posttraumatic osteomyelitis: a survey amongst Dutch medical specialists demonstrates the need for a consensus protocol. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017. PubMed PMID: 28331952.
- Govaert GA, Ijpma FF, McNally M, et al. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral post-traumatic osteomyelitis - a systematic review of the recent literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017B;44(8):1393-1407. PMID: 28451827.
- Guidelines for Leucocyte Scintigraphy. Glaudemans AWJM. Procedure guidelines Nuclear Medicine 2016, Dutch Society of Nuclear Medicine, p.169-175, ISBN 978-90-78876-09-0.
- Guidelines for 18F-FDG PET/CT in Inflammation and Infection Detection. Procedure guidelines Nuclear Medicine 2016, Dutch Society of Nuclear Medicine, p.185-188, ISBN 978-90-78876-09-0.
- Hartmann A, Eid K, Dora C, et al. Diagnostic value of 18 F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(5):70414.
- Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergs C, et al. The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *European journal of nuclear*

medicine and molecular imaging. 2003;30(12):166573.

Kaim A, Ledermann HP, Bongartz G, et al. Chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower extremity: comparison of magnetic resonance imaging and combined bone scintigraphy / immunoscintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies. *Skeletal Radiol.* 2000;29(7):37886.

Meller J, Koster G, Liersch T, et al. Chronic bacterial osteomyelitis: prospective comparison of (18)F FDG imaging with a dual-head coincidence camera and (111)In labelled autologous leucocyte scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2002;29(1):5360.

Schiesser M, Stumpe KD, Trentz O, et al. Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results. *Radiology.* 2003;226(2):3918.

Shemesh S, Kosashvili Y, Groshar D, et al. The value of 18-FDG PET/CT in the diagnosis and management of implant-related infections of the tibia: a case series. *Injury.* 2015;46(7):137782.

Wenter V, Muller JP, Albert NL, et al. The diagnostic value of ((18)F)FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2016;43(4):74961.

Chirurgische behandeling/verwijderen osteosynthesemateriaal bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Uitgangsvraag

1. Wat is de optimale chirurgische behandeling bij patiënten met een fractuur-gerelateerde infectie (FRI)?
2. Wanneer is er een noodzaak om het osteosynthesemateriaal bij patiënten met een FRI te verwijderen?

Aanbeveling

Gebruik het stroomschema uit de module Antimicrobiële therapie als leidraad voor de behandeling.

Voer een chirurgisch debridement uit waarbij alle pus, geïnfecteerd en avitaal weefsel en botsequesters verwijderd worden. Fistelkanalen dienen omsneden en geëxcideerd te worden.

Herhaal het debridement op indicatie.

Spoel ruim met fysiologisch zout onder lage druk (low-flow) tot het operatiegebied macroscopisch schoon is.

Reinig het osteosynthesemateriaal dat in situ blijft grondig en mechanisch.

Verwijder of vervang instabiel osteosynthesemateriaal. Er kan gekozen worden om de fractuur (tijdelijk of definitief) te stabiliseren met behulp van een externe (ring)fixateur.

Gebruik geen gips als vervanging van verwijderd osteosynthesemateriaal, tenzij in aanvulling op (tijdelijke) antibioticahoudende intramedullaire pennen.

Overweeg een one-stage vervanging in plaats van een two-stage vervanging bij acute FRI met een instabiele osteosynthese of bij chronische FRI op basis van wekedelencondities, co-morbiditeit van de patiënt en het type micro-organisme.

Bepaal aan de hand van de infectie, de duur van de infectie, de mate van consolidatie van de fractuur en het micro-organisme of stabiel osteosynthesemateriaal moet worden verwijderd of niet.

De therapeutische waarde van lokale antibioticahoudende resorbeerbare materialen of kralen is niet aangetoond voor de behandeling van FRI.

Gebruik geen drains.

Gebruik alleen negatieve-druktherapie als kortdurende bedekking bij onvoldoende wekedelenbedekking.

Overwegingen

De optimale chirurgische behandeling van een FRI is complex en afhankelijk van de aard en omvang van de infectie. Is er sprake van osteomyelitis? Is er sprake van een botdefect? Hoe verloopt de botgenezing? Is er een stabiele osteosynthese? Hoe is de kwaliteit van de weke delen?

De optimale behandeling moet worden beschouwd als die behandeling die leidt tot volledige botgenezing en behandeling van de infectie met een gesloten huid binnen een zo kort mogelijke periode met optimaal behoud van vorm en functie.

Na een systematische literatuuranalyse konden geen studies worden geselecteerd met voldoende bewijskracht om de vooraf gestelde uitgangsvragen te beantwoorden. De literatuur betreffende gewrichtsprothese-infecties (Periprosthetic Joint Infections, PJI) en spondylodese valt buiten het bestek van deze richtlijn. Echter, op empirische gronden en naar analogie van PJI zijn er aanbevelingen geformuleerd welke de werkgroep ter overweging wil aandragen (Pro Implant, 2017).

Debridement/necrotomie bij FRI

Chirurgisch debridement van FRI bestaat uit het omsnijden van fisteltrajecten, excideren van necrotische wondranden, het draineren van pus, het verwijderen van necrotisch weefsel en bot, en, op indicatie, van het verwijderen van osteosynthesemateriaal. Avitaal spierweefsel is grijs of donkergekleurd en contraheert niet bij knippen met een pincet of bij gebruik van diathermie. Patentblauw kan gebruikt worden om een fisteltraject aan te kleuren en zodoende volledig te kunnen excideren. Hematomen moeten geëvacueerd worden omdat dit een goede voedingsbodem is voor bacteriën. Osteosynthesemateriaal dat in situ blijft moet grondig mechanisch gereinigd worden om de biofilm te verwijderen. Het debridement dient niet beperkt te worden uitgevoerd uit angst voor bot- of weefselverlies (Mouzopoulos, 2011; Trampuz, 2006). Het debridement moet op indicatie herhaald worden.

Lavage bij FRI

Verschillende studies beschrijven het gebruik van lavage na het uitvoeren van een chirurgisch debridement. De wijze waarop de lavage (vloeistof of wijze van toediening) wordt uitgevoerd, wordt niet uitvoerig beschreven; Trebse (2005) benoemt dat het operatiegebied 'meticulously' moet worden gespoeld, Mouzopoulos (2011) spoelt met zout in een hoeveelheid tot 10 liter, Lin (2013) spoelt met 6 tot 9 liter steriel water. De manier waarop gespoeld wordt, zonder druk, met lage of hogedruk, wordt niet nader omschreven. Hogedruk lavage heeft geen meerwaarde over lagedruk lavage (Munoz-Mahamud, 2011). In deze studies waren met name patiënten met PJI geïnccludeerd, slechts 9 van de 79 patiënten hadden een FRI. In de FLOW-studie (FLOW-investigators, 2015) is het effect van pulsed lavage en verschillende vloeistoffen onderzocht bij de behandeling van open fracturen. Spoelen met heel lage druk (met de fles) wordt aanbevolen als een goedkoop en acceptabel alternatief voor het duurdere pulsed lavage. In de groep die met zeepoplossing werd gespoeld waren meer heroperaties dan in de groep die met zout werd gespoeld. De resultaten van de FLOW-studie kunnen niet direct worden geëxtrapoleerd naar patiënten met FRI. Daarnaast beschrijft een studie door Ovaska in 2016 dat hoge druk lavage bij wash-out van open fracturen een risicofactor is voor het ontstaan van infecties in vergelijking met hoog volume lage druk lavage (24 versus 9%, $p = 0.04$).

Op grond van de literatuur is er geen aanbeveling te maken over de uitvoering van lavage bij FRI. De werkgroep adviseert om na het debridement ruim te spoelen met fysiologisch zout onder lage druk, waarbij het

aangeraden wordt met circa 3 tot 6 liter te spoelen tot een macroscopisch schoon operatiegebied bereikt is. De hoeveelheid vloeistof moet daarbij in verhouding staan tot de grootte van het gewricht of wondoppervlak.

Behoud dan wel verwijderen van osteosynthesemateriaal bij FRI

Op grond van de beschikbare literatuur lijkt het gerechtvaardigd om bij een FRI binnen zes weken na operatie het materiaal te behouden, mits er sprake is van een stabiele osteosynthese en goede wekedelenbedekking (zie stroomschema uit de module Antimicrobiële therapie).

In een kleine serie van 24 patiënten met een langdurig geïnfecteerd implantaat, welke werden behandeld met een chirurgisch debridement en 3 maanden antibiotica, konden alle 4 patiënten met osteosynthesemateriaal dit behouden en hadden een goede uitkomst. De overige patiënten (n=20) hadden geïnfecteerde prothesen. In de studie van Aytac (2014) waarbij een drain werd achtergelaten na het chirurgisch debridement teneinde een gecontroleerd fistel te creëren had 89% (n=59) een succesvolle uitkomst met behoud van het osteosynthesemateriaal.

In een retrospectief cohort (Lin, 2013) van 61 FRI's binnen 4 maanden na het plaatsen van het osteosynthesemateriaal werden risicofactoren bepaald voor het falen van een strategie bestaande uit eenmalig chirurgisch debridement, behoud van materiaal en antibiotische therapie. Onafhankelijke voorspellers voor falen van de behandeling waren Orthopaedic Trauma Association (OTA) classificatie B en C-fracturen (OR 2,5; 95% BI 1,1 tot 5,7) en verhoogd CRP bij heropname. Bij 75% van de patiënten met OTA-classificatie A-fracturen (n=20) was de behandeling succesvol.

Tschudin-Sutter (2016) beschrijft een succespercentage van 91% (110/122) voor FRI-behandeling waarbij het implantaat behouden blijft na chirurgisch debridement en langdurige antibiotica. Het behandelalgoritme dat in deze studie gevalideerd werd, hanteerde strikte inclusiecriteria. Alleen patiënten met een FRI binnen 3 weken na operatie, een stabiele osteosynthese, goede weke delen, en een niet-resistente verwekker konden worden geïnccludeerd.

Instabiel osteosynthesemateriaal dient verwijderd dan wel vervangen te worden. Er kan gekozen worden om de fractuur (tijdelijk of definitief) te stabiliseren met behulp van een externe (ring)fixateur. Een tijdelijke stabilisatie met gips heeft niet de voorkeur maar kan aanvullend worden toegepast, bijvoorbeeld in combinatie met een antibiotica-houdende intramedullaire pen.

Bij stabiel osteosynthesemateriaal wordt het beleid ten aanzien van het al dan niet verwijderen van het materiaal bepaald door de uitgebreidheid en duur van de infectie, de mate van consolidatie van de fractuur en het micro-organisme.

Two-stage versus one-stage behandeling

Het ontbreekt in de literatuur aan vergelijkende studies voor two-stage versus one-stage behandeling bij FRI's. Voor de two-stage procedure ontbreken ook retrospectieve cohorten. Naar mening van de werkgroep moet de keuze voor one-stage of two-stage behandeling worden gemaakt op basis van de stabiliteit van de osteosynthese en de kwaliteit van de weke delen. Bij verwijdering van het osteosynthesemateriaal kan worden gekozen voor een externe fixateur of intramedullaire pennen gemaakt van antibiotica cement als tijdelijke

stabilisatie. De definitieve osteosynthese, zo nodig in combinatie met een botgrafting, kan worden uitgevoerd na een antibioticavrije periode waarin er geen aanwijzingen zijn voor persisterende infectie (Leduc, 2007) (Struijs, 2007) (zie stroomschema).

Het gebruik van lokale antibiotica

Het gebruik van lokale antibiotica (veelal op gentamicine gebaseerde resorbeerbare materialen of niet oplosbare antibiotica houdende cementkralen) na een chirurgisch debridement wordt niet ondersteund of afgewezen vanuit de literatuur. Er zijn echter ook geen negatieve effecten bekend op de fractuurgenezing.

Antibioticahoudende collageenvliezen hebben als potentieel nadeel dat ze vervloeien en wondlekkage kunnen veroorzaken. Tevens geven deze hun antibiotica zeer snel vrij, in de eerste uren na implantatie, daar waar een verlengde afgifte aan hoge dosis de voorkeur zou hebben. Antibioticahoudende kralen hebben als nadeel dat ze operatief verwijderd moeten worden. In het specifieke geval van een cavitair botdefect kunnen lokale antibiotica worden toegepast (McNally, 2016; Lindfors, 2017). Overweeg dan een resorbeerbaar carrier materiaal.

Toepassing van drains bij FRI

Enkele studies adviseren het korter of langer gebruik van (vacuüm) drains na een chirurgisch debridement in het kader van FRI. Voorwaarde hierbij is dat de weke delen gesloten kunnen worden. Trebse (2005) beschrijft het gebruik van een drain die na 4 dagen verwijderd wordt. Slechts een minderheid van de patiënten in deze studie had een FRI (4 van de 24 patiënten), de overige een PJI. Aytac (2014) en collega's beschrijven een strategie waarbij in aanvulling op het debridement en antibiotische behandeling een drain wordt achtergelaten met de bedoeling een gecontroleerde fistel te creëren. Het osteosynthesemateriaal werd in situ gelaten. Bij de meerderheid van de patiënten, 53 van de 59, trad consolidatie van de fractuur op na gemiddeld 14,7 (+/- 13,4) maanden.

De werkgroep is echter van mening dat er op grond van het ontbreken van vergelijkende studies naar het langdurig toepassen van drains geen plaats is voor het gebruik hiervan. De overweging is dat gebruik van lichaamsvreemd materiaal in de wond in principe vermeden moet worden. Ook het kortdurend gebruik van drains wordt ontraden.

Wondbehandeling

Het gebruik van negatieve-druktherapie bij patiënten met een FRI wordt alleen aangeraden als tijdelijke bedekking (enkele dagen) bij onvoldoende wekedelenbedekking na een adequaat chirurgisch debridement. Bijvoorbeeld ter overbrugging naar een huid-spierslap of verwijzing naar een gespecialiseerd centrum.

Inleiding

De pijlers waarop de chirurgische behandeling bij een FRI rusten zijn debridement, stabiliteit en wekedelen management. Het is echter onvoldoende duidelijk vanuit de literatuur wat de optimale timing, volgorde en uitvoering is van deze chirurgische pijlers. Een inadequate of onvolledige chirurgische behandeling zal leiden tot uitbreiding van het infectieproces en/of verlenging van de behandeling. Dit kan resulteren in verminderde functionele uitkomsten, vervroegde artrose of uiteindelijke amputatie van het ledemaat. Daarbij is er onduidelijkheid over wanneer de noodzaak bestaat om het osteosynthesemateriaal te verwijderen. Onder welke condities kan een fractuur worden beschermd tegen de infectie, zodat het osteosynthesemateriaal in situ kan blijven tot consolidatie, en in welke gevallen moet het osteosynthesemateriaal worden verwijderd, gewisseld of

vervangen door een alternatief?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van debridement ten opzichte van andere chirurgische behandelopties na een FRI?

P: patiënten met FRI;

I: debridement;

C: andersoortige chirurgische behandelingen;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van necrotectomie ten opzichte van andere chirurgische behandelopties na een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: necrotectomie;

C: andersoortige chirurgische behandelingen;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

3. Wat zijn de (on)gunstige effecten van drainage ten opzichte van andere chirurgische behandelopties na een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: drainage;

C: andersoortige chirurgische behandelingen;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

4. Wat zijn de (on)gunstige effecten van lavage ten opzichte van andere chirurgische behandelopties na een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: lavage;

C: andersoortige chirurgische behandelingen;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

5a: Wat zijn de (on)gunstige effecten van verwijdering van osteosynthesemateriaal ten opzichte van andere chirurgische behandelopties bij een patiënt met een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: verwijdering van osteosynthese materiaal;

C: andersoortige chirurgische behandelingen;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

5b. Wat zijn de (on)gunstige effecten van gipsbehandeling ten opzichte van andere chirurgische stabilisatie na het verwijderen van osteosynthesemateriaal bij patiënten met een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: gipsbehandeling;

C: andersoortige chirurgische stabilisatie;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

6. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een one-stage/ two-stage behandeling ten opzichte van andere chirurgische behandelopties na een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: one-stage/two-stage;

C: andersoortige chirurgische behandelingen;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

7. Wat zijn de (on)gunstige effecten van lokale antibiotica ten opzichte van andere chirurgische behandelopties na een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: chirurgische behandeling met achterlaten van lokale antibiotica;

C: andersoortige chirurgische behandelingen zonder achterlaten van lokale antibiotica;

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

8. Wat zijn de (on)gunstige effecten van negatieve-druktherapie (niet als preventie) ten opzichte van andere chirurgische behandelopties na een FRI?

P: patiënten met FRI;

I: chirurgische behandeling met negatieve-druktherapie (niet als preventie);

C: andersoortige chirurgische behandelingen zonder negatieve-druktherapie (niet als preventie);

O: fractuurgenezing, tijd tot fractuurgenezing, behoud osteosynthesemateriaal, infectie, wekedelenbehoud, aantal (re-)operaties, amputatie, functionele uitkomst, sepsis, osteoartritis, kwaliteit van leven.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is in november 2016 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews (SR), gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) en ander vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld case control, cohortonderzoek) zonder beperking op publicatiedatum. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1732 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de full-tekst artikelen moesten beschikbaar zijn in het Engels; alleen primair (origineel) vergelijkend onderzoek of systematische reviews werden geselecteerd; en de artikelen moesten onderzoek beschrijven naar patiënten met een FRI waarbij er sprake was van een vergelijking tussen twee chirurgische technieken zoals in de hiervoor gespecificeerde zoekvragen. In de artikelen moest tenminste een van de gedefinieerde uitkomstmaten worden gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 64 studies voorgeselecteerd. Een tweede selectie door een tweede beoordelaar op basis van titel en abstract resulteerde in een selectie van 13 studies. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en geen studies definitief geselecteerd.

Er werden geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse en derhalve zijn er geen studiekarakteristieken en resultaten opgenomen in de evidence-tabellen en risk of bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Aytaç S, Schnetzke M, Swartman B, et al. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134(2):159-65. PMID: 24337627.

FLOW Investigators, Bhandari M, Jeray KJ, et al. A Trial of Wound Irrigation in the Initial Management of Open Fracture Wounds. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2629-41. doi: 10.1056/NEJMoa1508502. Epub 2015 Oct 8. PubMed PMID: 26448371.

Leduc S, Ricci WM. Treatment of infection after fracture fixation. Opinion: two-stage protocol: treatment of nonunion after treatment of infection. *J Orthop Trauma.* 2007;21(7):505-6. PubMed PMID: 17762488.

Lin S, Hammerberg EM, Stahel P, and Hak DJ. The success of single debridement and primary closure of acute postoperative infections after open reduction and internal fixation. Volume 24 Number 5 September/October 2013 *Current Orthopaedic Practice*

Lindfors N, Geurts J, Drago L, Arts JJ, Juutilainen V, Hyvonen P, et al. Antibacterial Bioactive Glass, S53P4, for Chronic Bone Infections - A Multinational Study. *Adv Exp Med Biol.* 2017;971:81-92.

McNally MA, Ferguson JY, Lau AC, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *Bone Joint J.* 2016;98-B(9):1289-96. doi: 10.1302/0301-620X.98B9.38057. PubMed PMID: 27587534.

Mouzopoulos G, Kanakaris NK, Kontakis G, et al. Management of bone infections in adults: the surgeon's and microbiologist's perspectives. *Injury.* 2011 Dec;42 Suppl 5:S18-23. PubMed PMID: 22196905.

Munoz-Mahamud E, Garcia S, Bori G, Martinez-Pastor JC, Zumbado JA, Riba J, Mensa J, Soriano A. Comparison of a low-

- pressure and a high-pressure pulsatile lavage during debridement for orthopaedic implant infection. *Arch Orthop Trauma Surg* (2011) 131:1233-1238
- Pocket Guide to Diagnosis and Treatment of implant-associated infections after fracture fixation, *Pro Implant*. January 23, 2017.
- Ovaska MT, Madanat R, Mäkinen TJ (2016) Predictors of postoperative wound necrosis following primary wound closure of open ankle fractures. *Foot Ankle Int* 37:401-406
- Struijs PA, Poolman RW, Bhandari M. Infected nonunion of the long bones. *J Orthop Trauma*. 2007 Aug;21(7):507-11. Review. Erratum in: *J Orthop Trauma*. 2013;27(12):e274. PubMed PMID: 17762489.
- Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*. 2006;37 Suppl 2:S59-66. Review. PubMed PMID: 16651073.
- Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(2):249-56. PubMed PMID: 15736752.
- Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, et al. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):457.e1-9. PubMed PMID: 26806134.

Wekedelenmanagement bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Uitgangsvraag

Hoe dienen weke delen behandeld te worden bij patiënten met een wekedelendefect en een fractuur-gerelateerde infectie (FRI)?

Aanbeveling

Bedek een fractuur en blootliggend osteosynthesemateriaal met adequate weke delen.

Kies het type wekedelenbedekking op basis van de grootte van het defect, de locatie en donor-site morbiditeit in overleg tussen de behandelaar(s) en de patiënt.

Overwegingen

Bij een FRI kan er een wekedelendefect zijn, primair door het trauma of secundair na chirurgisch debridement. Na het debridement is een volledige en vitale wekedelenbedekking van de fractuur en het (stabiele) osteosynthesemateriaal essentieel voor de totstandkoming van consolidatie.

Voor de bedekking kan er gekozen worden uit verschillende lokale, locoregionale en vrije lappen, afhankelijk van de locatie en grootte van het defect. Verder kan er gekozen worden uit fasciocutane en spierlappen, alle met hun eigen voor en nadelen. Tevens bestaat er de optie om een defect tijdelijk te sluiten met negatieve-druktherapie, om vervolgens een definitieve wekedelenbedekking uit te voeren.

Gezien het ontbreken van kwalitatief goede studies die specifiek naar FRI's kijken, kan er geen voorkeur worden uitgesproken ten aanzien van een spier of fasciocutane bedekking. De enkele retrospectieve studies, met een mix van zowel acute trauma als FRI laten tevens geen verschil in complicaties zien tussen spier en fasciocutane lappen (Cho 2018, Paro annals plas surg 2016). Daarom zal er met name gekozen moeten worden op basis van de grootte en de locatie van het defect en de te verwachten donorsite morbiditeit. Deze keuze van bedekking dient gemaakt te worden in overleg tussen de behandelend traumachirurg, orthooped, plastisch chirurg en de patiënt.

Ter overbrugging naar definitieve weke delenbedekking kan men overwegen om kortdurend negatieve-druktherapie toe te passen (zie de module Chirurgische behandeling) (Izadpanah, 2017).

Inleiding

Het is onduidelijk wat de beste methode van wekedelenmanagement is bij FRI's waarbij rekening wordt gehouden met de stabiliteit van de bedekking, fractuurheling, behoud van osteosynthesemateriaal, kwaliteit van leven en functie.

Daarbij is er ook onduidelijkheid wat het effect is van het tijdelijk sluiten van een defect door middel van negatieve-druktherapie voordat definitieve wekedelenbedekking wordt uitgevoerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van negatieve-druktherapie ten opzichte van een conservatieve methode van wekedelenmanagement bij patiënten met een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: negatieve-druktherapie als tijdelijke wondbedekkingen;

C: conservatieve methode van wekedelenmanagement, als (tijdelijke) wondbedekkingen;

O: amputatie, consolidatie van het fractuur, kwaliteit van leven, functie, complicaties, verwijderen osteosynthesemateriaal, falen behandeling/cure, re-operaties.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van weke delenmanagement met behulp van (vrije) spierlappen ten opzichte van (vrije) fasciocutane lappen bij patiënten met een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: spierlap;

C: fasciocutane lap;

O: amputatie, consolidatie van het fractuur, kwaliteit van leven, functie, complicaties, verwijderen osteosynthesemateriaal, falen behandeling/cure, re-operaties.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van wekedelenmanagement met behulp van vrije lappentent opzichte van lokale/locoregionale lappen bij patiënten met een FRI?

P: patiënten met een FRI;

I: vrije lap;

C: lokaal/locoregionale lap;

O: amputatie, consolidatie van het fractuur, kwaliteit van leven, functie, complicaties, verwijderen osteosynthesemateriaal, falen behandeling/cure, re-operaties.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: kwaliteit van leven en functie, proportie amputaties, fractuurheling, behoud van osteosynthesemateriaal.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is in november 2016 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews (SR), gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) en ander vergelijkend onderzoek (bijvoorbeeld case control, cohortonderzoek) zonder beperking op publicatiedatum. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 960 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de full-tekst artikelen moesten beschikbaar zijn in het Engels; alleen primair (origineel) vergelijkend onderzoek of systematische

reviews werden geselecteerd; en de artikelen moesten onderzoek beschrijven naar patiënten met een infectie gerelateerd aan osteosynthesemateriaal en waarbij er sprake was van wekedelenmanagement overeenkomstig de hiervoor gespecificeerde zoekvragen. In de artikelen moest ten minste een van de gedefinieerde uitkomstmaten worden gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 35 studies voorgeselecteerd. Een tweede selectie door een tweede beoordelaar op basis van titel en abstract resulteerde in 9 studies. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen studies geselecteerd om verder uit te werken.

Er werden geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse en derhalve zijn er geen studiekarakteristieken en resultaten opgenomen in de evidence-tabellen en risk of bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Leland HA, Rounds AD, Burtt KE, et al. Soft tissue reconstruction and salvage of infected fixation hardware in lower extremity trauma. *Microsurgery*. 2017.

Izadpanah K, Hansen S, Six-Merker J, et al. Factors influencing treatment success of negative pressure wound therapy in patients with postoperative infections after Osteosynthetic fracture fixation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):247.

Antimicrobiële therapie bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Uitgangsvraag

Welke antimicrobiële therapie (keuze therapie, duur van behandeling) moet gebruikt worden bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)?

Aanbeveling

Onderstaande antibiotica adviezen kunnen per ziekenhuis verschillen (bijvoorbeeld andere dosering of een ander maar bijna identiek betalactam antibioticum). Raadpleeg hiervoor zo nodig uw microbioloog/internist-infectioloog.

Start bij FRI met antibiotica nadat er een grondig debridement/osteosynthesemateriaal verwijdering heeft plaatsgevonden en na afname van adequate kweken, of eerder indien patiënt septisch is.

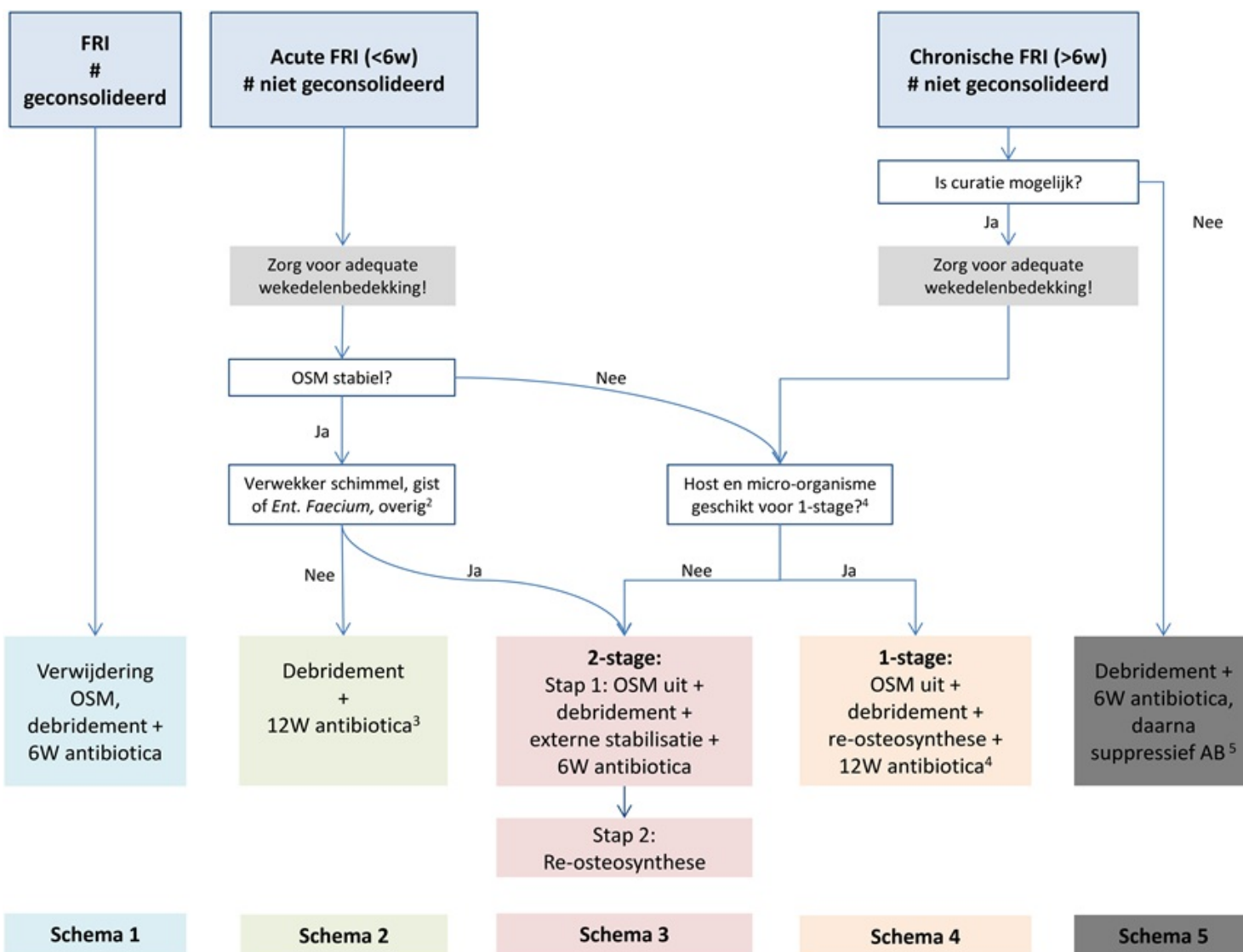
Start bij (verdenking op) FRI postoperatief empirisch met breedspectrum antibiotische therapie

Voeg bij ernstig zieke patiënten of bij patiënten bij wie op grond van de lokale epidemiologie een hoge kans bestaat op gramnegatieve verwekkers een aminoglycoside toe aan de empirische behandeling.

Ga over op gerichte antibiotische therapie als de kweekuitslag bekend is (zie tabel 1 in de overwegingen).

Continueer de intraveneuze behandeling met antibiotica twee weken, waarna geswitcht kan worden naar orale antibiotica.

Figuur 1 Algoritme behandeling FRI's met osteosynthese



Legenda Figuur 1

FRI=Fractuur-gerelateerde infectie. OSM=osteosynthesemateriaal. AB=antibiotica. #=fractuur.

¹ Adequate weke delenbedekking = vitale weke delen die spanningsvrij primair gesloten kunnen worden of door middel van transpositie van weke delen.

² Het betreft geen schimmels, gisten of enterokokken of andere verwekkers waarvoor langdurig toxische therapie gegeven moet worden.

³ Behandel stafylokokken met rifampicine-combinatietherapie als (1) de stafylokok rifampicine-gevoelig is en (2) als de verwachting is dat het OSM langdurig in situ zal blijven (Zie hiervoor antibiotica tabel 1B in de overwegingen). Bij gramnegatieven bij voorkeur fluorochinolonen indien gevoelig.

⁴ Er is geen literatuur over 1-stage procedure bij FRI. Hostfactoren (zoals diabetes, reumatoïde artritis, neutropenie of steroidengebruik) en het type micro-organismen (langdurig intraveneuze of toxische therapie geïndiceerd zoals vancomycine) spelen een belangrijke rol in de afweging. Het verdient de voorkeur deze beslissing te nemen in overleg met een regionaal expertisecentrum. Voor keus antibiotica: zie tekst schema 4.

⁵ Duur suppressieve therapie tenminste 12mnd of tot kort na verwijdering osteosynthese.

6 Het verdient aanbeveling om reimplantatie van osteosynthese indien mogelijk uit te stellen tot 2 weken na staken van de antibiotica, zodat eventueel falen van de voorafgaande behandeling in die periode duidelijk kan worden.

Overwegingen

Keuze van antibiotica

In de besproken studies werden zowel patiënten met prothese infecties als FRI's geïncludeerd. Beide studies waren underpowered, hebben forse methodologische beperkingen. De hieronder staande behandeladviezen zijn daarom grotendeels gebaseerd op expert opinion.

Tabel 1 Antibiotische behandeling FRI

Leeswijzer: Antibiotica voorschrijvingen kunnen per ziekenhuis verschillen (bijvoorbeeld andere dosering of een andere keus antibioticum). Raadpleeg hiervoor zo nodig uw internist-infectioloog/arts-microbioloog.

Start de volgende gerichte therapie zodra de verwekker bekend is en altijd in overleg met de infectioloog/arts-microbioloog:

Tabel 1A: ANTIBIOTISCHE BEHANDELING FRI (zie figuur 1)

Verwekker	Initiële therapie	Orale vervolgbehandeling	Totale duur gerichte therapie
<i>S. aureus</i> (en CNS, indien flucloxacilline gevoelig)	Flucloxacilline minimaal 6 gram/24 uur i.v. ^c	Clindamycine 3dd 600 mg of Cotrimoxazol 2dd960 mg of Flucloxacilline 5dd 1000 mg ^e (alléén na resorptietest ^f)	Na 2 weken ^b kan overgegaan worden op een oraal alternatief op basis van kliniek en antibiogram Totale behandelduur is 12 weken
Coagulase- negatieve stafylokokken MRSA	Vancomycine 15 mg/kg 2 dd ^a , aanpassen dosis op grond van dalspiegel	Afhankelijk van antibiogram	
Streptokokken <i>P.acnes</i>	Penicilline G minimaal 6 milj. E./24 uur [#]	Clindamycine 3dd600 mg of Amoxicilline 3dd1000 mg of Feneticilline 5d1000 mg	
<i>E. coli</i>	Cefuroxim 3dd1500mg ^c of ceftriaxon 1dd2 gram	Cotrimoxazol 2dd960mg of Ciprofloxacin 2dd500mg	
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidim 6 gram / 24 uur ^{c,d}	Ciprofloxacin 2dd750 mg	
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicilline minimaal 6 gram/24 uur ^c	Amoxicilline 3dd1000 mg ^e	

<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycine 15 mg/kg 2 dd ^a , aanpassen dosis op grond van dalspiegel	Afhankelijk van antibiogram
-----------------------------	---	-----------------------------

Tabel 1B: BIOFILM BEHANDELING BIJ SCHEMA 2 (zie voorwaarden in Legenda van figuur 1)

Verwekker	Initiële therapie	Orale vervolgbehandeling	Totale duur gerichte therapie
<i>S. aureus</i> (en CNS, indien flucloxacilline gevoelig)	Flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. ^c + Rifampicine 2dd450 mg p.o.	Rifampicine 2dd450mg + fluorochinolon ⁹	Rifampicine wordt zo snel mogelijk gestart als wond dicht is en gevoeligheid stafylokok bekend is
CNS MRSA	Vancomycine 15 mg/kg 2 dd ^a , aanpassen dosis op grond van spiegels + Rifampicine 2 dd 450 mg p.o.	Rifampicine 2dd450 mg + fluorochinolon ⁹	Na 2 weken ^b switch naar oraal alternatief op basis van kliniek en antibiogram
<i>E. coli</i>	Cefuroxim 4.5 gram per 24 uur ^c	Ciprofloxacine 2dd500 mg alternatief: cotrimoxazol 2dd960mg	Totale behandelduur is 12 weken

- ^a Overweeg bij Vancomycine continue dosering, mede ook gezien het gemak van monitoring voor de toxiciteit
- ^b Er is nog niet gepubliceerde evidence dat er ook na 1 week intraveneuze therapie al geswitcht kan worden naar orale therapie; per centrum kan besloten worden dit al lokaal te implementeren
- ^c Bij voorkeur worden deze middelen per continue infuus toegediend (op grond van een theoretisch gunstiger Pk/Pd profiel waarbij 100% van de tijd een effectieve antibioticumconcentratie wordt bereikt; daarnaast maakt continue infusie monitoring door middel van spiegels makkelijker)
- ^d Deze dosering kan eventueel naar beneden bijgesteld worden in overleg met het Antibiotica-team van het ziekenhuis op grond van de MIC van het micro-organisme en de gemeten ceftazidim serumspiegel
- ^e Flucloxacilline is gecontra-indiceerd indien er géén resorptiestest is verricht voorafgaand aan de start van flucloxacilline
- ^f Resorptiestest flucloxacilline:
 $t=0$ min.: dalspiegel afnemen, hierna inname testdosis van 1 gram flucloxacilline met water.
 $t=45$ min.: $\frac{3}{4}$ uurs waarde afnemen. $t=90$ min.: 1 $\frac{1}{2}$ uurs waarde afnemen, hierna einde test. De patiënt moet 'nuchter' zijn voor de test: dit betekent dat deze vanaf 2 uur voor de test tot 1 uur na de inname van de testdosis geen voedsel of dranken mag gebruiken. Water is wel toegestaan. Overige medicamenten mogen worden ingenomen, dit moet dan wel op de aanvraag genoteerd worden. Exacte tijdstippen van inname en bloedafname op formulier noteren (dus niet de gewenste tijden). Indien patiënt een flucloxacilline perfusor heeft, mag deze tijdens de test gewoon gecontinueerd worden. **Streefconcentratie:** het verschil tussen de dalspiegel ($t=0$ min) en de spiegel op 45 en/of 90 min. moet ten minste 10 mg/L bedragen.
- ^g De meest gebruikte combinaties in de literatuur zijn rifampicine en ciprofloxacin of rifampicine en levofloxacin. Zie ook de overwegingen bij 'de rol van rifampicine'

Antibiotische therapie

De keus voor de antibiotische therapie hangt af van een aantal factoren. Op basis van deze factoren kunnen we de behandeling van patiënten met een FRI in vijf schema's verdelen (zie figuur 1 in de aanbevelingen). Dit schema is gebaseerd op expert opinion vanuit de werkgroep en heeft als doel een praktische hulp te zijn om tot een juiste behandeling te komen.

Richtinggevende vragen bij de keuze van behandeling zijn:

- Is de fractuur geconsolideerd?
- Is de infectie acuut of chronisch?
- Is het osteosynthesemateriaal stabiel of niet-stabiel?
- Is het doel van de behandeling eradicatie van de infectie of alleen onderdrukking van de infectie?
- Zijn er host factoren of micro-organismen betrokken die verwijdering van het osteosynthesemateriaal noodzakelijk maken?

Schema 1

Bij een FRI waarbij de fractuur geconsolideerd is dient de osteosynthese verwijderd te worden en debridement en nettoyage plaats te vinden. De resterende FRI wordt 6 weken behandeld met antibiotica. De empirische therapie wordt hieronder toegelicht. Bij bekend zijn van de kweken wordt geschicht naar gerichte therapie. Er wordt behandeld met een zo smalspectrum mogelijk antibioticum wat geschikt is voor het behandelen van een osteomyelitis (Landersdorfer, 2009). Voor *S.aureus* wordt bij start van de behandeling intraveneuze continue infusie met een betalactam (flucloxacilline) geadviseerd. Bij de switch naar orale therapie kunnen zowel clindamycine, flucloxacilline als cotrimoxazol overwogen worden.

Er zijn geen goede studies gedaan naar het oraal uitbehandelen van FRI (Spellberg, 2012). Farmacologische studies bij mensen tonen een betere botpenetratie van cotrimoxazol en clindamycine ten opzichte van flucloxacilline. De vraag is of dit te extrapoleren is naar patiënten met een botinfectie (Landersdorfer, 2009; Navarro, 2009). Het betreft een niet-representatieve populatie en er is veel variabiliteit in uitkomsten. Het is ook mogelijk om oraal flucloxacilline voor te schrijven (Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid Nederland (SWAB) Behandeladvies bij chronische osteomyelitis op basis van *S. aureus*). Een van de voordelen van clindamycine (driemaal daags) en cotrimoxazol (tweemaal daags) is de hogere therapietrouw door lagere doseringfrequentie. Cotrimoxazol heeft een breder werkingsspectrum dan clindamycine en is geassocieerd met meer toxiciteit. Bij behandeling met oraal flucloxacilline dient altijd eerst een resorptietest verricht te worden omdat 10% van de patiënten het middel niet goed absorbeert waardoor te lage spiegels worden bereikt; in deze gevallen is flucloxacilline gecontra-indiceerd (Dijkmans, 2012). Als er geen resorptietest wordt gedaan dient er dus geen oraal flucloxacilline voorgeschreven te worden. Indien er gekozen wordt voor flucloxacilline per os is duidelijke uitleg naar patiënten essentieel, omdat flucloxacilline vijfmaal per dag gedoseerd dient te worden om voldoende effectief te zijn.

Voor oxacilline-resistente CNS is vancomycine de eerste keus, waarbij op basis van het antibiogram beslist wordt of switch naar een oraal antibioticum mogelijk is. Het advies bij overige verwekkers is te vinden in bijgevoegde tabel 1. Bij persisterende inflammatie en/of klachten tijdens antibiotische therapie dient de oorzaak daarvoor nagegaan en behandeld te worden. Falen van behandeling kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door de aanwezigheid van sequesters, een ander micro-organisme, een resistent micro-organisme of non-compliance van de patiënt.

Schema 2

Bij acute FRI en een nog niet geconsolideerde fractuur wordt er gestreefd naar curatie van de infectie met behoud van het osteosynthesemateriaal. Te allen tijde dient hierbij gezorgd te worden voor adequate weke delenbedekking. Als het osteosynthesemateriaal echter instabiel is of als er micro-organismen betrokken zijn waarbij de kans op falen hoog is (zoals gisten, schimmels, enterokokken) of waarbij alleen toxische therapie mogelijk is, dient het osteosynthesemateriaal verwijderd te worden (schema 3 of 4).

Bij debridement wordt het osteosynthesemateriaal zo goed als mogelijk gereinigd (zie de module Chirurgische behandeling), en het weefsel genettoyeerd, waarna antibiotica wordt gestart. De keuze voor antibiotica is toegelicht onder schema 1, waarbij er bij stafylokokken een belangrijk verschil is in de keus van antibiotica bij schema 2: indien de verwachting is dat het osteosynthesemateriaal niet verwijderd kan worden of langdurig (>3

maanden) in situ moet blijven, is het advies om bij rifampicine-gevoelige stafylokokken te behandelen met rifampicine in combinatie met een fluorochinolon. Dit beleid is gericht op het behandelen van resterende biofilm en voorkomen van nieuwe biofilm-formatie na debridement van het te behouden osteosynthese materiaal (zie ook hieronder 'De rol van rifampicine').

De duur van antibiotische behandeling bedraagt 12 weken. Langer dan 12 weken antibiotica is niet zinvol. Bij persisterende inflammatie en/of klachten is er dan falen van behandeling en dient de oorzaak daarvoor nagegaan en behandeld te worden. Falen van behandeling kan veroorzaakt worden door de aanwezigheid van sequesters, persisterend geïnfecteerd kunstmateriaal, een ander micro-organisme, een resistent-micro-organisme, noncompliance van de patiënt, et cetera.

Schema 3

Bij een niet geconsolideerde chronische FRI of een acute FRI die niet voor schema 2 in aanmerking komt, dient het osteosynthese materiaal verwijderd te worden. Hierbij kan voor zowel een '2-stage' als een '1-stage' vervanging gekozen worden. Een '2-stage' vervanging wordt geadviseerd bij patiënten bij wie de kans op falen van therapie hoog wordt geacht bij het in situ laten van de osteosynthese. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij patiënten met diabetes mellitus, gebruik van corticosteroïden, neutropenie, onvoldoende weke delenbedekking of micro-organismen met een hoge kans op falen (enterokokken, schimmels, gisten). Ook langdurige toxische therapie kan een reden zijn voor een 2-stage vervanging. Zo nodig wordt een fixateur externa aangebracht en gefixeerd buiten het geïnfecteerde gebied.

Na verwijdering van het osteosynthese materiaal volgt antibiotische behandeling van de infectie gedurende zes weken (de keuze van antibiotische therapie is vergelijkbaar met schema 1 en wordt samengevat in tabel 1). Hierna kan, als de kliniek goed is de antibiotica gestaakt worden en, indien er nog geen consolidatie is bereikt, re-osteosynthese plaatsvinden of uitbehandeld worden met een fixateur externa. Het verdient aanbeveling om reimplantatie van osteosynthese materiaal indien mogelijk uit te stellen tot 2 weken na staken van de antibiotica, zodat eventueel falen van de voorafgaande behandeling in die periode duidelijk kan worden. Bij reimplantatie wordt vervolgens de reguliere profylaxe na afname van kweken gegeven ter voorkoming van postoperatieve wondinfecties. Bij een FRI met een kritieke osteosynthese (bijvoorbeeld communiteive fracturen waarbij verwijdering van het materiaal niet mogelijk is) wordt schema 2 gevolgd. Er is geen literatuur beschikbaar om de vraag te beantwoorden of er tijdens re-osteosynthese kweken afgenomen dienen te worden en wat de consequenties van een eventuele positieve kweek zijn. De werkgroep adviseert om wel te kweken en opnieuw als FRI te behandelen als de patiënt op basis van die kweken aan de criteria voor FRI voldoet.

Schema 4

In een geselecteerde groep patiënten met een FRI bij wie nog geen consolidatie is bereikt kan besloten worden tot een zogenaamde 1-stage procedure. Hierbij wordt al het osteosynthesemateriaal verwijderd, vindt grondig debridement plaats (zie de module Chirurgische behandeling) en vindt in dezelfde sessie re-osteosynthese plaats. Essentieel hierbij is dat er adequate weke delenbedekking is. Er is geen literatuur over 1-stage procedures bij FRI. Host factoren (zoals diabetes, reumatoïde artritis, neutropenie of corticosteroïdengebruik) het type micro-organisme en de toxiciteit van de therapie (langdurig intraveneuze of toxische therapie geïndiceerd) spelen een rol in de afweging. Het verdient de voorkeur de beslissing over one –of two-stage behandeling te nemen in overleg met een regionaal expertisecentrum. Het antibioticabeleid is in principe als bij

schema 2. Bij rifampicine-gevoelige stafylokokken is er een theoretisch voordeel voor het gebruik van rifampicine-combinatietherapie bij een 1-stage procedure. Er is echter geen enkele klinische studie verricht naar 1-stage vervanging bij FRI en rifampicine is veel meer dan andere antibiotica geassocieerd met toxiciteit en interacties en leidt tot antibiotische selectiedruk door de combinatie met fluorochinolonen. De werkgroep adviseert daarom om de beslissing tot het al dan niet gebruik van rifampicine (zie hiervoor tabel 1) altijd in multidisciplinair overleg te nemen en/of in overleg met een regionaal expertisecentrum.

Schema 5

Bij patiënten met een chronische FRI zonder consolidatie waarbij er geen curatieve opties meer zijn en patiënt niet geopereerd wil of kan worden is het advies om zo mogelijk een debridement te doen met als doel het reduceren van de bacteriële load, gevolgd door zes weken antibiotica. Hierna kan overgegaan worden op laag gedoseerde chronische suppressieve therapie (zie hieronder: 'Suppressieve antibiotische therapie'). Over de duur van suppressieve therapie bij FRI is geen literatuur beschikbaar. De werkgroep adviseert om tenminste 12 maanden te behandelen met suppressieve therapie. Daarna kan in MDO en in overleg met patiënt het vervolgbeleid besloten worden.

Aandachtspunten bij de antibiotische behandeling

• *Empirische antibiotische therapie na debridement*

De meeste infecties worden veroorzaakt worden door *S. aureus* (Trampuz, 2006), waarvoor intraveneus flucloxacilline geschikt is als therapie. Op grond van Pk/Pd overwegingen heeft het de voorkeur om flucloxacilline per continu infuus voor te schrijven althoewel hier geen evidence voor is in de literatuur. Coagulase-negatieve stafylokokken komen ook vaak voor bij FRI; in de empirische therapie hoeft hier bij schema 1,3 en 5 geen rekening mee gehouden te worden, aangezien de kans op systemische complicaties gering is en er geen kunstmateriaal meer in situ is. Een uitzondering betreft de schema's 2 en 4 waarin het osteosynthesemateriaal mechanisch gereinigd is of waarin nieuwe implantaten geplaatst zijn. In deze gevallen is het essentieel om direct postoperatief met breedspectrum antibiotische therapie te starten om de resterende biofilm te behandelen en nieuwe biofilmvorming te voorkomen. Welke breedspectrum antibiotica precies gestart wordt hangt af van de lokale epidemiologie en resistentie cijfers; dit dient per ziekenhuis(regio) afgesproken te worden. Bij FRI van de enkel/voet heeft het de voorkeur empirisch een aminoglycoside aan de flucloxacilline toe te voegen vanwege het een recent gerapporteerd hoog percentage van Gram-negatieve verwekkers bij enkel- en voetinfecties (Backes, 2018). Ook bij zieke patiënten of bij andere patiënten bij wie op grond van de lokale epidemiologie een hoge kans bestaat op Gram-negatieve verwekkers, is het advies om een aminoglycoside toe te voegen aan de empirische therapie. De aminoglycosiden kunnen binnen 48 uur gestaakt worden als de kweken negatief blijven voor Gram-negatieve micro-organismen. De empirische therapie dient bij bekend worden van de gevoeligheid zo snel mogelijk gewisseld te worden naar gerichte antibiotische therapie.

• *Intraveneuze versus orale antibiotica*

De IDSA-guideline prothese infecties adviseert bij acute infecties om 2 tot 6 weken intraveneus te behandelen, gevolgd door effectieve orale therapie met goede biologische beschikbaarheid (Osmon, 2013). Bij chronische infecties met verwijdering van de prothese is het advies om minimaal 4 tot 6 weken te behandelen met intraveneuze antibiotica of met orale antibiotica met zeer goede biologische beschikbaarheid. In de RCT van Zimmerli (1998) werden patiënten met een FRI of prothese infectie twee weken intraveneus behandeld, waarna geswitcht werd naar orale therapie (Zimmerli, 1998). Het internationale consensus document over behandeling van prothese infecties (Parvizi, 2013) adviseert om met intraveneuze therapie te starten maar geeft niet aan

wanneer geswitcht moet worden naar orale therapie (Parvizi, 2013). In een cohortstudie waarin patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese een 1- of 2-stage vervanging kregen en bij wie na 10 tot 14 dagen geswitcht werd naar orale therapie op geleide van kliniek en CRP was het curatiepercentage 100% (Darley, 2011). In een andere serie waarin bij 61 patiënten met een osteomyelitis na 2 weken geswitcht werd naar orale antibiotica was de cure rate 97% (Babouee Flury, 2014).

In 2017 zijn de data van de OVIVA-trial gepresenteerd (Scarborough, 2017), waarin 1054 patiënten met osteomyelitis (inclusief geïnfecteerde gewrichtsprothesen en FRI) tijdens de eerste 7 dagen intraveneuze antibiotica gerandomiseerd werden tussen 6 weken orale vervolgtherapie of 6 weken intraveneuze vervolgtherapie (Li, 2015). Het was aan het oordeel van de dokter of er daarna nog langer doorbehandeld diende te worden (bij 74% van de patiënten werd er langer doorbehandeld). Behandelfalen (therapiefalen binnen 1 jaar na randomisatie) in de orale groep was 13%, in de IV-groep 14%. Resultaten bleven hetzelfde in de modified intention-to-treat analyse en de per protocol analyse.

Bij het schrijven van dit protocol is de POvIV studie gaande, waarbij in een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde studie in de VS-patiënten met postoperatieve wondinfecties na fracturen waarvoor interne fixatie of artrodese is verricht, gerandomiseerd worden tussen orale en intraveneuze antibiotica. Dit wordt de eerste studie waarin de veiligheid en effectiviteit van orale antibiotica bij FRI's wordt onderzocht. De eerste resultaten worden nog verwacht (Obremskey, 2017).

Op basis van de nog niet gepubliceerde resultaten van de OVIVA-studie lijkt het mogelijk om eerder dan de nu gebruikelijke 2 weken te switchen naar orale therapie. In afwachting van de officiële publicaties van de genoemde studies is het raadzaam om dergelijke beslissingen altijd in MDO te nemen.

• *De rol van rifampicine*

In de meeste cohortstudies over prothese infecties waarbij het doel is de prothese te behouden, wordt bij *S. aureus* of coagulase-negatieve stafylokokken (CNS) gekozen voor rifampicine in combinatie met een fluorochinolon. Dit beleid is gebaseerd op de reeds genoemde RCT van Zimmerli (1998) waarin de patiëntenpopulatie uit zowel geïnfecteerde gewrichtsprothesen als FRI's bestond (Zimmerli, 1998). De toegevoegde waarde van rifampicine bij stafylokokken prothese infecties is na deze trial beschreven in meerdere retrospectieve cohortstudies. De achterliggende gedachte van het gebruik van rifampicine is dat na debridement en mechanische reiniging van de prothese voorkomen moet worden dat er een nieuwe biofilm groeit op de prothese door de nog aanwezige bacteriën zo snel mogelijk te eradiceren. Rifampicine penetreert goed in een biofilm en is effectief tegen stafylokokken. Vanwege snelle resistentie-ontwikkeling bij monotherapie (<72uur) (Kadurugamuwa, 2004) dient rifampicine altijd gecombineerd te worden met een tweede antibioticum, meestal een fluorochinolon. De meeste klinische gegevens zijn bekend over de combinatie rifampicine/ciprofloxacine en rifampicine/levofloxacine bij prothese infecties. Bij moxifloxacine en ook cotrimoxazol zijn significante interacties beschreven wat deze combinaties mogelijk minder geschikt maakt of een verhoging van de fluorochinolon noodzakelijk maakt (Nijland CID 2007, Weiner AAC 2007; Ribera, 2001). Van de fluoroquinolonen lijkt levofloxacine op grond van Pk/Pd overwegingen het meest geschikt omdat deze niet via cytochroom P450 gemetaboliseerd wordt en dus geen interactie met rifampicine heeft. De combinatie rifampicine en clindamycine leidt via CYP3A4 interactie tot verlaagde spiegels van clindamycine; dit heeft in klinische studies overigens niet geleid tot slechtere uitkomsten (Perlroth, 2008; Bernard, 2015; Leijtens, 2017).

De waarde van rifampicine bij FRI is nog onvoldoende onderzocht. Anders dan bij een gewrichtsprothese kan geen goed debridement worden uitgevoerd van osteosynthesemateriaal (schroeven, platen, intramedullaire pennen kunnen niet gedebrideerd worden). Het advies van de werkgroep is dan ook om de indicatie van rifampicine te beperken tot schema 2 en alleen als aan de volgende criteria voldaan wordt: (a) de stafylokok is rifampicine-gevoelig en (b) de verwachting is dat het OSM langdurig (>3 maanden) in situ zal blijven. Er is dus geen indicatie voor rifampicine in schema 1 en 3 (waar het kunstmateriaal verwijderd wordt) en schema 5 (niet meer streven naar curatie maar naar onderdrukking van de infectie of tot aan verwijdering osteosynthese). Bij schema 4 adviseert de werkgroep om het al dan niet gebruik van rifampicine altijd in MDO te bespreken en/of in overleg met een regionaal expertisecentrum, zie ook de uitleg bij schema 4 hiervoor. De rifampicine dient zo snel mogelijk postoperatief gestart te worden met als doel het voorkomen van nieuwe biofilmvorming door achtergebleven bacteriën na het chirurgisch debridement. Wel dient de wond dicht en de gevoeligheid van de stafylokok bekend te zijn.

• *Antibiotische behandeling van FRI veroorzaakt door gramnegatieven*

Bij Gram-negatieve FRI is de keus afhankelijk van de specifieke verwekker en het antibiogram. Over het algemeen zal bij betalactam-gevoelige gramnegatieven gestart worden met intraveneus betalactam, waarbij na bekend worden van de gevoeligheid geswitcht kan worden naar een oraal alternatief. Hierbij hebben ciprofloxacin en cotrimoxazol de voorkeur, omdat deze het bot goed penetreren. Bij schema 2 en 4 hebben fluorochinolonen (indien gevoelig) de voorkeur boven cotrimoxazol.

• *De duur van antibiotische therapie*

Er zijn geen artikelen gevonden waarin de duur van antibiotica vergeleken wordt bij patiënten met een FRI. De adviezen zijn daarom expert-based en deels afgeleid van de evidence die bestaat voor geïnfecteerde gewrichtsprothesen. De IDSA-guideline (CID 2013) adviseert om bij acute stafylokokken protheseinfectie 2 tot 6 weken intraveneus te behandelen, waarna therapie oraal gecontinueerd wordt, vaak gedurende 3 tot 6 maanden (bij geïnfecteerde heupprothesen) of 6 maanden (bij geïnfecteerde knieprothesen). De duur van behandeling is gebaseerd op de reeds besproken trial van Zimmerli (1998). Cohortstudies na die tijd laten een curatiepercentage zien van 60 tot 90% met dit beleid bij acute prothese infecties (Berdal, 2005; Barberan, 2006; Soriano, 2006; Aboltins, 2007; Byren, 2009; Cobo, 2011; Vilchez, 2011; Lora-Tamayo, 2013; Peel, 2013; Ascione, 2015, Holmberg, 2015). Deze behandelduur was tot voor kort echter nooit vergeleken met een kortere behandelduur. Er zijn één RCT en vier observationele studies gepubliceerd waarin met een kortere behandelduur even goede cure rates werden gehaald als bij langere behandelduur:

- In een cohortstudie werden 132 patiënten 12 weken (bij geïnfecteerde knieprothese) of 8 weken (voor geïnfecteerde heupprothesen) behandeld, waarbij de kans op curatie gelijk was aan een historische controlegroep (Puhto, 2011).
- In een andere grote multicenter Studie over MSSA en MRSA-prothese infecties die behandeld werden met DAIR bleek de kans op falen even groot in de groep die minder dan 8 weken behandeld waren vergeleken met de groep die 8 tot 12 weken of >12 weken behandeld waren met antibiotica (Lora-Tamayo, 2013).
- In een andere cohortstudie was er geen verschil in curatie tussen patiënten met een geïnfecteerde prothese die 6 weken versus 12 weken met antibiotica werden behandeld na DAIR of 2-stage exchange (Bernard, 2010).

- In een retrospectief cohortonderzoek uit Parijs werden 50 patiënten met een (meestal chronische) PJI behandeld met een one-stage procedure gevolgd door 6 weken antibiotica en een follow-up van tenminste 1 jaar. Het behandelingsucces was 90% (Chieffo, 2017).
- Recent is een RCT verschenen (Lora-Tamayo, 2016) waarin patiënten met een acute hematogene of postoperatieve rothese infectie gerandomiseerd werd tussen 8 weken rifampicine + fluorochinolon of 12 (heup) tot 24 (knie) weken rifampicine + fluorochinolon. In de per protocolanalyse bleek de korte behandelduur niet inferieur aan de lange behandelduur (Lora-Tamayo, 2016).

Het betreft hier wel (op de RCT na) cohortstudies met hun beperkingen waarbij de groepen door selectiebias niet goed te vergelijken zijn.

Overwegende dat dezelfde chirurgische principes gebruikt worden bij debridement van een FRI valt op grond van bovenstaande literatuur een kortere behandelduur dan de nu vaak geadviseerde behandelduur van 12 weken te overwegen. De werkgroep is echter van mening dat de bewijskracht van de literatuur nog beperkt is en adviseert – in afwachting van betere studies - derhalve om in principe 12 weken met antibiotica te behandelen. Langer dan 12 weken antibiotica is echter niet zinvol (behalve bij schema 5, waarbij geen curatie wordt nagestreefd en vervolgd wordt met chronisch suppressieve therapie). Na 12 weken behandeling zijn er de volgende uitkomsten: (a) de osteomyelitis is gecureerd en antibiotica kan gestopt worden of (b) de fracture related infection persisteert en chirurgische revisie is noodzakelijk.

• *Suppressieve antibiotische therapie*

Er zijn geen cohorten of vergelijkende studies waarin het effect van chronische suppressieve therapie beschreven wordt bij patiënten met een FRI. Er is wel literatuur over chronisch suppressieve therapie bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen (Segreti, 1998; Keller, 2016; Pradier, 2017; Prendki, 2017; Wouthuyzen-Bakker, 2017). De literatuur hiervan wordt in deze richtlijn niet gereviewd. De hieronder gegeven adviezen zijn vooral expert-based.

Er worden voor 'suppressieve therapie' verschillende definities in de literatuur gebruikt. In deze richtlijn definiëren wij suppressieve therapie als het chronisch gebruik van laag gedoseerde antibiotica bij een persisterende FRI, waarbij het doel niet meer is om te genezen maar om opvlamming van de infectie vanuit de biofilm op het osteosynthese materiaal te voorkomen. Dit kan daarom met lagere antibiotische doseringen dan de normale doseringen die gelden voor osteomyelitis behandeling. Van belang is te beseffen dat er met suppressieve therapie dus geen weefselinfectie of osteomyelitis meer wordt behandeld. Er wordt daarom pas gestart met (lager gedoseerde) suppressieve therapie nadat eerst de FRI gedurende 6 weken behandeld is met therapeutische doseringen antibiotica. Meerdere antibiotica kunnen gegeven worden als suppressieve therapie, overleg hierbij altijd met uw internist-infectioloog/arts-microbioloog). De suppressieve therapie kan gestaakt worden indien het osteosynthesemateriaal alsnog verwijderd wordt. Het is niet bekend of bij een chronische FRI zonder verwijdering van het OSM na lange tijd kan worden gestopt met chronisch suppressieve therapie. Dit dient in MDO besloten te worden.

• *Antibiotica bij open wonden na debridement*

Het gebruik van antibiotica bij patiënten met een FRI bij wie wondsluiting na het debridement niet mogelijk is, is erg riskant. Door selectiedruk is de kans op kolonisatie van de wond met resistente micro-organismen groot alsmede het ontstaan van secundaire infecties met andere verwekkers. Er dient daarom te allen tijde gezorgd

worden voor adequate weke delenbedekking en sluiten van de wond.

Inleiding

Momenteel zijn er geen evidencebased richtlijnen waarin beschreven wordt wat de beste empirische en gerichte antimicrobiële therapie is voor FRI, wanneer er geswitcht kan worden van intraveneuze naar orale therapie, of wat de optimale duur van antibiotische therapie is. Het gebrek aan richtlijnen leidt tot onduidelijkheid, overmatig antibioticagebruik (door onzekerheid over de optimale behandelduur) en wellicht ook tot langere intraveneuze behandeling dan strikt noodzakelijk. Dit alles leidt tot meer antibioticagebruik, langere opnameduur, toename kosten in de gezondheidszorg en ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

Het doel is om op basis van beschikbare literatuur een behandeladvies te geven waarin de keus van antibiotica, duur van antibiotische therapie en manier van toediening (oraal of intraveneus) wordt vastgesteld, wat moet leiden tot meer uniformiteit van werken, een betere evaluatie van de behandeling, minder voorschrijven van (onnodige) antibiotica, hogere genezingspercentages en een verbeterde kwaliteit van leven voor patiënten met geïnfecteerd osteosynthesemateriaal.

Conclusies

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onzeker of er een verschil is in curatie van infectie na behandeling met betalactam antibiotica gevolgd door ciprofloxacine monotherapie in vergelijking met gecombineerde therapie (betalactam antibiotica + rifampicine gevolgd door ciprofloxacine + rifampicine) bij patiënten met FRI's.</p> <p><i>Bronnen (Zimmerli, 1998 (1))</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onzeker of er een verschil is in curatie van infectie na orale behandeling met rifampicine + fusidinezuur in vergelijking tot orale behandeling met rifampicine + ofloxacin bij patiënten met FRI's.</p> <p><i>Bronnen (Drancourt, 1997 (2))</i></p>

Samenvatting literatuur

1. Vergelijkingen tussen behandeling met verschillende soorten intraveneuze antibiotica

Beschrijving studies

Uit de literatuuranalyse kwamen geen studies naar voren die deze vergelijking beschreven.

2. Vergelijkingen tussen behandeling met verschillende soorten orale antibiotica

Beschrijving studies

Twee studies werden geïncludeerd (1, 2). De studie van Zimmerli (1998) onderzocht het effect van behandeling met ciprofloxacine + rifampicine in vergelijking tot ciprofloxacine + placebo op curatie van infectie bij patiënten met een prothese of FRI's (1). De patiënten werden gerandomiseerd tussen enerzijds 2 weken betalactamantibiotica + rifampicine (2dd450mg) gevolgd door ciprofloxacine + rifampicine (interventiegroep)

en anderzijds 2 weken betalactamantibiotica, gevolgd door ciprofloxacine + placebo (controlegroep). De totale behandelduur bedroeg 12 weken (heup infecties en FRI) of 6 maanden (knie infecties). In deze RCT zijn in totaal 33 patiënten geïncludeerd, waarvan 15 patiënten met knie- of heupprothese en 18 patiënten met FRI's. Resultaten werden niet apart beschreven voor deze patiëntengroepen. Randomisatie werd vroegtijdig beëindigd door een externe studie-monitor vanwege het falen van behandeling bij patiënten in de placebogroep. Er werd een drop-out van 33% in de rifampicinegroep en 20% in de placebogroep gerapporteerd. In de intention-to-treat analyse werden geen significante verschillen gerapporteerd met een curatie van infectie in 89% van de patiënten in de rifampicine groep en 60% van de patiënten in de placebogroep (logrank-toets $P=0.10$). Volgens de per-protocol analyse werd curatie van infectie bij 100% van de patiënten in de rifampicinegroep ($n=12$) en 58% van de patiënten in de placebogroep ($n=12$) waargenomen (logrank-toets $p<0,02$). De therapie in de controle arm met ciprofloxacine monotherapie was niet optimaal, omdat ciprofloxacine niet als optimale behandeling voor stafylokokken-infecties beschouwd wordt. Tenslotte werden de resultaten niet apart geanalyseerd voor prothese infecties en FRI.

In de niet gerandomiseerde studie van Drancourt (1997) werd het effect van twee combinaties orale antimicrobiële therapie onderzocht, namelijk behandeling met rifampicine + fusidinezuur versus behandeling met rifampicine + ofloxacine bij patiënten met zowel FRI als prothese geassocieerde infectie (2). In deze quasi-RCT werden in totaal 52 patiënten geïncludeerd. Van de 46 patiënten beschikbaar voor analyse, hadden 19 patiënten een prothese infectie en 17 patiënten een FRI. Patiënten werden 12 weken (heup) of 6 maanden (knie) behandeld met verwijdering van kunstmateriaal rond het einde van de behandeling. Resultaten werden niet apart beschreven voor deze patiëntengroepen. Beloop van infectie werd beschreven in 42 patiënten, waarvan curatie van infectie bij 55% van de patiënten in de rifampicine + fusidinezuur groep en bij 50% van de patiënten werd waargenomen. Dit verschil was niet significant. Verklaringen voor de hoge kans op falen waren de late timing van debridement bij los kunstmateriaal en de enkel orale antibiotische therapie. Daarnaast kent de studie forse methodologische beperkingen (underpowered, geen concealment of allocation, geen goede randomisatie, niet geblindeerd).

De overige uitkomstmaten werden niet in de literatuur gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor curatie is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de studieopzet (risk of bias; twee niveaus) en het geringe aantal patiënten (imprecisie; één niveau). Het niveau van de bewijskracht komt uit op GRADE 'zeer laag'.

3. Lokale toepassing van antibiotica

Beschrijving studies

Uit de literatuuranalyse kwamen geen studies naar voren die deze vergelijking beschreven.

4. Vergelijkende studies naar effect van chronische, suppressieve antibiotische therapie

Beschrijving studies

Uit de literatuuranalyse kwamen geen studies naar voren die deze vergelijking beschreven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van intraveneuze antibiotica ten opzichte van andere antimicrobiële therapieën of geen antibiotica bij patiënten met FRI's?

P: patiënten met FRI's;

I: IV-antibioticatherapie;

C: andersoortige antimicrobiële therapie, geen antibiotica (afwachtend beleid);

O: curatie infectie, genezing, tijd tot falen behandeling, kwaliteit van leven, mortaliteit, botconsolidatie, functionele uitkomsten, recidief infectie

Wat zijn de (on)gunstige effecten van orale antibiotica ten opzichte van andere antimicrobiële therapieën of geen antibiotica bij patiënten met fractuurgerelateerde infecties?

P: patiënten met FRI's;

I: orale therapie;

C: andersoortige antimicrobiële therapie, geen antibiotica (afwachtend beleid);

O: curatie infectie, genezing, tijd tot falen behandeling, kwaliteit van leven, mortaliteit, botconsolidatie, functionele uitkomsten, recidief infectie.

Wat zijn de (on)gunstige effecten van lokale antibiotica ten opzichte van andere antimicrobiële therapieën of geen antibiotica bij patiënten met FRI's?

P: patiënten met FRI's;

I: lokale therapie;

C: andersoortige antimicrobiële therapie, geen antibiotica (afwachtend beleid);

O: curatie infectie, genezing, tijd tot falen behandeling, kwaliteit van leven, mortaliteit, botconsolidatie, functionele uitkomsten, recidief infectie

Wat zijn de (on)gunstige effecten van chronische suppressieve therapie ten opzichte van andere antimicrobiële therapieën of geen antibiotica bij patiënten met FRI's?

P: patiënten met FRI's;

I: chronische suppressieve therapie;

C: andersoortige antimicrobiële therapie, geen antibiotica (afwachtend beleid)

O: curatie infectie, genezing, tijd tot falen behandeling, kwaliteit van leven, mortaliteit, botconsolidatie, functionele uitkomsten, recidief infectie

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en vergelijkend observationeel onderzoek gezocht naar FRI's en de behandeling met antimicrobiële therapie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1404 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: full-tekst artikelen beschikbaar in het Nederlands of Engels, primair (origineel) vergelijkend onderzoek, systematische reviews, beschrijving van antimicrobiële therapie overeenkomstig minimaal één van de bovengenoemde uitkomstmaten.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 7 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Er zijn twee (quasi) randomized controlled trials (RCT's) opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias-tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Aboltins CA, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007;13(6):586-591.

Ascione T, et al. Factors related to outcome of early and delayed prosthetic joint infections. *J. Infect.* 2015;70(1):30-36.

Babouee Flury B, et al. Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? *BMC Infect Dis.* 2014;14:p. 226.

Backes M, et al. Determination of Pathogens in Postoperative Wound Infection After Surgically Reduced Calcaneal Fractures and Implications for Prophylaxis and Treatment. *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* 2018;57(1):100-103.

Barberan J, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am. J. Med.* 2006;119(11): 993-10.

Berdal JE, et al. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005;11(10):843-845.

Bernard L, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect.* 2010;61(2):125-32.

Byren I, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009;63(6):1264-1271.

Chieffo G, et al. Successful treatment of six weeks of antibiotics in hip and knee periprosthetic joint infection after one-stage replacement arthroplasty: a French cohort study. *Bone & Joint Journal Orthopaedic Proceedings Supplement.* 2017;99-B(SUPP 22):88-88.

Cobo J, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011;17(11):1632-1637.

Darley ES, et al. Role of early intravenous to oral antibiotic switch therapy in the management of prosthetic hip infection treated with one- or two-stage replacement. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(10):2405-8.

Dijkmans AC, et al. A simplified oral flucloxacillin absorption test for patients requiring long-term treatment. *Ther Drug*

Monit. 2012;34(3):356-8.

Drancourt M, et al. Oral treatment of Staphylococcus spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(2):235-40.

Holmberg A, et al. 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 2015:1-6.

Kadurugamuwa JL, et al. Noninvasive optical imaging method to evaluate postantibiotic effects on biofilm infection in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(6):2283-2287.

Keller SC, et al. Role of Suppressive Oral Antibiotics in Orthopedic Hardware Infections for Those Not Undergoing Two-Stage Replacement Surgery. *Open Forum Infectious Diseases,* 2016;3(4):ofw176-ofw176.

Landersdorfer CB, et al. Penetration of Antibacterials into Bone. *Clinical Pharmacokinetics.* 2009;48(2):89-124.

Li HK, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for bone and joint infections (OVIVA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16:p. 583.

Lora-Tamayo J, 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):182-194.

Lora-Tamayo 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 Antimicrob Agents.* 2016;48(3):310-6.

Navarro AS. Relevance of Antibacterial Distribution. *Clinical Pharmacokinetics.* 2009;48(2):129-130.

Obremskey WT, et al. A Prospective Randomized Trial to Assess Oral Versus Intravenous Antibiotics for the Treatment of Postoperative Wound Infection After Extremity Fractures (POvIV Study). *J Orthop Trauma.* 2017;31 Suppl 1:S32-s38.

Osmon DR, 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):e1-e25.

Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 2013;95-B(11):1450-1452.

Peel TN, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57(1):350-355.

Pradier M, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection.* 2017.

Prendki V, et al. Prolonged suppressive antibiotic therapy for prosthetic joint infection in the elderly: a national multicentre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(9):1577-1585.

Puhto AP, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(11):1143-8.

Scarborough M, Li HK, Rombach I, et al. Oral versus intravenous antibiotics for the treatment of bone and joint infection (OVIVA): A multicentre randomised controlled trial *Orthopaedic Proceedings.* 2017;99-B:SUPP_22, 42-42.

Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis.* 1998;27(4): 711-3.

Soriano A, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006;12(9):930-933.

Spellberg B, Lipsky BA. Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;54(3):393-407.

Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid Nederland (SWAB) Behandeladvies bij chronische osteomyelitis op basis van S aureus. <https://swabid.nl/node/6571>.

Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury.* 2006;37.Suppl 2:S59-66.

Vilchez F, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus treated with debridement. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011;17(3):439-444.

Wouthuyzen-Bakker M, et al. Efficacy of Antibiotic Suppressive Therapy in Patients with a Prosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(2):77-83.

Zimmerli W, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998;279(19):1537-1541.

Organisatie van zorg bij fractuur-gerelateerde infecties (FRI's)

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg rondom patiënten met een fractuur-gerelateerde infectie (FRI) georganiseerd te worden?

Aanbeveling

Maak laagdrempelig afspraken in uw ROAZ-regio over de behandeling, doorverwijzing en/of terugverwijzing van patiënten met een FRI naar een gespecialiseerd regionaal centrum.

Een gespecialiseerd regionaal centrum dient te beschikken over een inzichtelijk georganiseerd multidisciplinair team met een duidelijk zorgpad en registratiesysteem voor patiënten met een FRI.

Inleiding

De organisatie van de zorg rond de patiënt met een FRI is cruciaal; een optimale ketenzorg en multidisciplinaire afspraken zowel in het ziekenhuis als met name regionaal zijn van groot belang. Er zijn knelpunten te verwachten op verschillende organisatorische niveaus bij de behandeling van FRI: de wisselende presentatie en verschillende lokalisaties. In deze module wordt een beleid voorgesteld om de zorg rondom patiënten met FRI te organiseren en de patiënt zo goed mogelijk te kunnen helpen.

Classificatie

Voor een heldere communicatie over de patiënt is het van belang de classificatie eenduidig af te spreken. De werkgroep is van mening dat FRI de gebruikte term moet zijn voor dit ziektebeeld. Daarbij wordt een onderverdeling gemaakt in een acute FRI (<6 weken) en een chronische FRI(>6 weken).

Voor de volledige definities wordt verwezen naar de inleiding.

Doorverwijzingscriteria

De behandeling van patiënten met een FRI is een complexe multidisciplinaire behandeling en stelt hoge eisen aan de beschikbaarheid van personeel en middelen. Deze richtlijn is bedoeld om de diagnostiek en behandeling te structureren en daardoor te verbeteren. Ondanks dat een poging is gedaan om de richtlijn te schrijven voor alle patiënten met een FRI, realiseert de commissie zich dat in voorkomende gevallen de richtlijn niet gevolgd kan worden. Geadviseerd wordt om met deze patiëntengroep te overleggen en laagdrempelig te verwijzen naar een gespecialiseerd regionaal centrum. Hierbij geldt dat het verwijzende centrum of de verwijzende specialist zelf de inschatting maakt of de zorg voor de patiënt lokaal adequaat geleverd kan worden of dat doorverwijzing noodzakelijk is. Aangeraden wordt om afspraken te maken over eventueel terugverwijzen.

Indien de zorg niet geleverd kan worden, overleg dan laagdrempelig met een ziekenhuis met een multidisciplinair team waar de expertise voor de behandeling van deze categorie patiënten aanwezig is. Er dienen afspraken binnen de eigen Regionaal Overleg Acute Zorgregio (ROAZ-regio) gemaakt te worden over doorverwijzingen naar een centrum dat de zorg kan leveren volgens deze richtlijn. Een mogelijkheid is ook om expertise naar het ziekenhuis toe te laten komen.

Documentatie

Als er een verdenking is op een FRI wordt een uitgebreide documentatie geadviseerd. De minimale eisen van de documentatie zijn:

- Patiëntkarakteristieken:
 - demografisch (leeftijd, geslacht, BMI);
 - co-morbiditeit(DM);
 - intoxicaties (roken, alcohol, drugs).
- Behandelingen en beloop tot nu toe:
 - primaire fractuur (eventueel AO/OTA-classificatie);
 - open fractuur (Gustillo gradering);
 - operatieverslagen.
- Diagnostische gegevens:
 - kweekuitslagen;
 - labuitslagen;
 - beeldvorming.

Eisen aan gespecialiseerd centrum

Er kunnen verschillende redenen zijn om patiënten door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum. De eisen aan het ontvangende centrum zijn dan ook afhankelijk van de vraag.

Een gespecialiseerd centrum dient te beschikken over een multidisciplinair team waarin de expertise voor de behandeling van deze categorie patiënten aanwezig is. In dit centrum spelen de volgende specialismen een structurele rol bij de behandeling van een FRI: traumachirurgie, orthopedische chirurgie, plastische chirurgie, medische microbiologie, radiologie, nucleaire geneeskunde, verpleegkundigen, fysiotherapie, diëetiek, revalidatiegeneeskunde, infectieziekten, maatschappelijk werk en medische psychologie.

In een gespecialiseerd centrum is een traumachirurg, orthopaedisch chirurg, plastisch chirurg, medisch microbioloog en een specialist op het gebied van infectieziekten aanwezig.

Er dient een uitgewerkt zorgpad aanwezig te zijn met aandacht voor het proces, de planning en de organisatie. Het zorgpad is gebaseerd op de meeste recente richtlijnen. Tevens vindt er een registratie plaats ten behoeve van beleidsvorming, wetenschappelijk onderzoek en kwaliteitsbewaking.

Organisatie verantwoordelijkheid zorg

Patiënten met FRI hebben te maken met veel verschillende hulp- en zorgverleners, waarbij verantwoordelijkheden en taakherschikking een belangrijke rol spelen. Deze taakherschikking helpt bij efficiënte ketenzorg en het inspelen op de behoeftes van patiënten, maar vereist wel kennis en helderheid over (eind)verantwoordelijkheden en taakafbakening om verantwoorde zorg te kunnen leveren (Handreiking, 2010).

De werkgroep is derhalve van mening dat er in elk ziekenhuis duidelijke afspraken gemaakt moeten worden over hoe de verschillende verantwoordelijkheden verdeeld worden (zie richtlijn Complexe wondzorg, in ontwikkeling). Ziekenhuizen dienen de infrastructuur voor deze categorie patiënten gereed te hebben staan, zodat bij de presentatie van een patiënt de meest optimale zorg onmiddellijk geleverd kan worden. Een duidelijk informatievoorziening naar de patient toe met voorlichting en heldere communicatie is essentieel aangezien het behandeltraject veelal langdurig is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 14-12-2018

Laatst geautoriseerd : 14-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg. Januari 2010. Beschikbaar op: <http://knmg.artsennet.nl/Publicaties/KNMGpublicatie/Handreiking-verantwoordelijkheidsverdeling-bijsamenwerking-in-de-zorg-2010.htm>.