

Regionaal Protocol

Behandeling Geïnfecteerde Gewrichtsprothese

Versie 4.0

Januari 2016

Auteurs:

werkgroep 'behandeling geïnfecteerde gewrichtsprothese'

een samenwerkingsverband tussen LUMC, Alrijne Ziekenhuis, MCH-Bronovo en Haga ziekenhuis.

Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep	3
Samenvatting protocol	4
1.0 Algemene overwegingen	8
2.0 Behandeltraject(en) van een geïnfecteerde gewrichtsprothese_	9
2.1 Differentiatie tussen acuut- en chronisch geïnfecteerde prothese	10
2.2 Differentiatie tussen een protheseinfectie en een oppervlakkige wondinfectie	11
3.0 Behandeling van een acuut geïnfecteerde gewrichtsprothese	12
3.1 Operatieve behandeling acute prothese infectie (met behoud van prothese)	12
3.2 Antimicrobiële behandeling acute prothese infectie	13
3.2.1 Moment van start, en keuze <i>empirische</i> antimicrobiële behandeling	13
3.2.2 Eerste keus gerichte antimicrobiële behandeling per micro-organisme	14
3.2.3 Keuze van de toedieningsweg van antibiotica	15
3.2.4 Duur van de behandeling met antibiotica	16
4.0 Behandeling van een chronisch geïnfecteerde gewrichtsprothese	17
4.1 Operatieve behandeling van een chronische prothese infectie	17
4.2 Antimicrobiële behandeling chronische prothese infectie	18
4.2.1 Start en keuze empirische antimicrobiële behandeling	18
4.2.2 Eerste keus gerichte antimicrobiële behandeling per micro-organisme	19
4.2.3 Keuze van toedieningsweg antibiotica	19
4.2.4 Duur van de behandeling met antibiotica	19
4.3 Suppressieve therapie bij in situ blijvende prothese	20
4.4 Antibiotica na resectie-artroplastiek, artrodese of amputatie	20
5.0 Monitoring laboratorium	21
6.0 Postoperatieve wondlekkage	22
7.0 Uitzonderlijke situaties en tekortkomingen richtlijn	23
Referenties	24

Samenstelling Regionaal Protocol Behandeling geïnfekteerde Gewrichtsprothese.

De inhoud van dit protocol is tot stand gekomen door consensus in de regionale werkgroep geïnfekteerde gewrichtsprothese. Als 1^e basisdocument werd gebruikt een concept protocol van het Rijnland Ziekenhuis (Dr. Delfos, drs. Mahdad en Dr Geerts). In de werkgroep zijn zowel orthopeden, internist-infectiologen als microbiologen vertegenwoordigd.

Deelnemende ziekenhuizen

Alrijne Ziekenhuis (Leiderdorp, Leiden), Medisch Centrum Haaglanden – Bronovo (Den Haag), Haga ziekenhuis (Den Haag), Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Samenstelling werkgroep

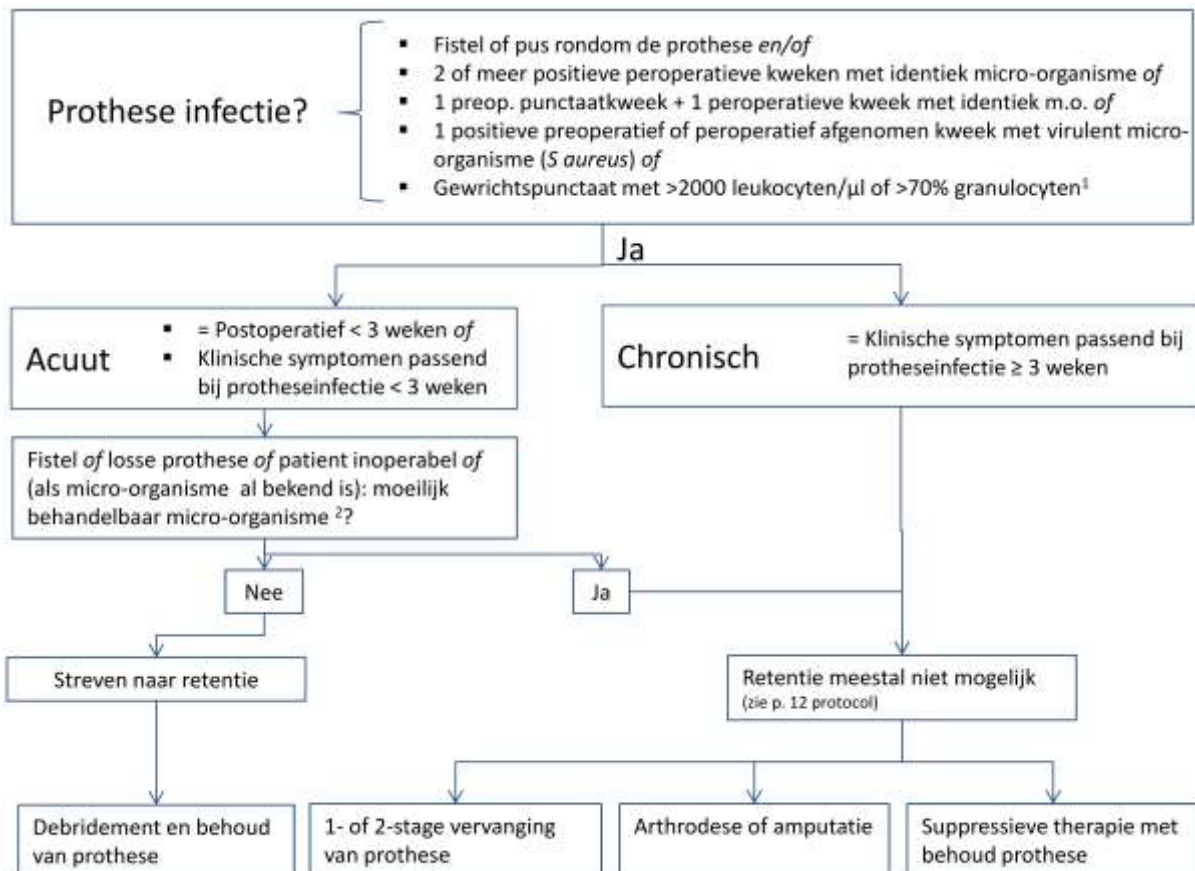
Mark de Boer, internist-internist-infectioloog, LUMC
Nathalie van Burgel, arts-microbioloog, Haga Ziekenhuis
Ruud Deijkers, orthopedisch chirurg, Haga ziekenhuis
Nathalie Delfos, internist-internist-infectioloog, Alrijne Ziekenhuis
Sander Dijkstra, orthopedisch chirurg, LUMC
Erika van Elzaker, arts-microbioloog, Haga Ziekenhuis
Luc Gelinck, internist-internist-infectioloog, MCH Westeinde
Hans-Erik Henkus, orthopedisch chirurg, Haga Ziekenhuis
Stefan Keizer, MCH, orthopedisch chirurg, MCH Haaglanden
Maurine Leverstein-Hall, arts-microbioloog, Bronovo Ziekenhuis
Enrike van der Linden, orthopedisch chirurg, LUMC
Rachid Mahdad, orthopedisch chirurg, Alrijne ziekenhuis
Rob Nelissen, orthopedisch chirurg, LUMC
Michiel van de Sande, orthopedisch chirurg, LUMC
Henk Scheper, internist-internist-infectioloog i.o., LUMC
Emile Schippers, internist-internist-infectioloog, Haga ziekenhuis
Hans Schuller, orthopedisch chirurg, Alrijne ziekenhuis
Karin Veltkamp, arts-microbioloog, LUMC
Leo Visser, internist-internist-infectioloog, LUMC
Saskia Wiersma, orthopedisch chirurg, Alrijne ziekenhuis
Jan van 't Wout, internist-internist-infectioloog, Bronovo ziekenhuis

Samenvatting protocol

Stappenplan:

1. Onderscheid acute/chronisch PJI en bepalen chirurgische strategie
2. Empirisch antibiotisch beleid
3. Gerichte therapie op basis van kweekuitslagen

Stap 1: Onderscheid acute/chronisch PJI en bepalen chirurgische strategie



¹ Moeilijk behandelbare micro-organismen: rifampicine-resistente staphylococci, ciprofloxacine resistente gramnegatieven, Candida spp., amoxicilline-resistente enterococci

² Celftelling minder betrouwbaar bij: reumatoïde artritis, infectie < 6 weken postoperatief, periprosthetische fractuur, neutropenie, gebruik immuunsuppressiva

Stap 2: Empirisch antibiotisch beleid

Empirische therapie bij acute PJI (ter ondersteuning debridement)	
Antibioticum	Bijzonderheden
Flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. continue (opladen met 1 gram) + Gentamicine of tobramycine eenmalig [†] 6 mg/kg i.v. + Rifampicine [§] 2 maal daags 600 mg p.o. gedurende 5 dagen (<50kg: 2 maal daags 450mg)	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicine alléén toedienen als er géén grampositieve kokken in het Gram-preparaat worden gezien (van de peroperatieve diepe kweek of preoperatieve diepe punctie) of als het Gram-preparaat nog niet bekend is Cave interacties rifampicine met andere medicatie
[†] volgende gift afhankelijk van kweek en gram. Bij BMI > 30 doseren gentamicine/tobramycine op ABW (= adjusted body weight, te berekenen met online calculator)	
[§] De rifampicine wordt direct postoperatief gestart	
NB: Vóór start antibiotica kweken afnemen (2x bloedkweek bij T>38.3; gewrichtspunctaat 1x, en/of perioperatieve bot- en weefselkweken 5 a 6x) (tenzij patiënt septisch ziek is en met antibiotica niet gewacht kan worden)	
NB: Ceftazidim (3dd 1000mg bij eGFR > 50ml/min) kan als alternatief gebruikt worden als gentamicine gecontra-indiceerd is	

Empirische therapie bij chronische PJI (zonder debridement)	
Antibioticum	Bijzonderheden
Als acute PJI maar dan zonder rifampicine	

Stap 3: Gerichte therapie op basis van kweekuitslagen

Verwekker	Behandeling	Duur behandeling	Opmerking
<i>Bij debridement en behoud van prothese of bij 1-stage procedure</i>			
<i>S aureus</i> (en CNS, indien flucloxacilline gevoelig)	Flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. continue + Rifampicine 2 maal daags 600 mg p.o. gedurende 5 dagen	Tenminste 6 weken vanaf de laatste datum waarop er een positieve gewrichtskweekuitslag is (mede o.g.v. kliniek en bezinking; stopmoment wordt in MDO besproken) Maximale behandelduur is 3 maanden	Na 2 weken wissel [†] naar oraal flucloxacilline 5dd 1000mg als resorptietest adequaat is. Alternatief: clindamycine 3dd 600mg
CNS MRSA	Vancomycine 4dd 10 mg/kg iv + + Rifampicine 2 maal daags 600 mg p.o. gedurende 5 dagen		Na 2 weken wissel naar oraal alternatief o.b.v. antibiogram. Indien dit alternatief er niet is: Vancomycine continueren (dosering aanpassen bij eGFR < 100ml/min)
Streptokokken <i>P. acnes</i>	Penicilline G 6 milj. E./24 uur iv. + Rifampicine 2 maal daags 600 mg p.o. gedurende 5 dagen		Na 2 weken wissel [†] naar oraal amoxicilline 5dd 1000mg of clindamycine 3d600mg of feneticilline 5dd 1000mg (bij feneticilline eerst resorptietest)
Enterobacteriaceae / overig	In overleg met internist-infectioloog of arts-microbioloog		
<i>Bij 2-stage vervanging</i>			
Verwekker	Behandeling	Duur behandeling	Opmerking
<i>S aureus</i> (en CNS, indien flucloxacilline gevoelig)	flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. continue	Tenminste 6 weken vanaf de laatste datum waarop er een positieve gewrichtskweekuitslag is (mede o.g.v. kliniek en bezinking; stopmoment wordt in MDO besproken) Maximale behandelduur is 3 maanden	Na 2 weken i.v. antibiotica wissel [†] naar orale therapie o.g.v. antibiogram, patiëntkenmerken en goede resorptietest
CNS, MRSA	vancomycine 4dd 10 mg/kg iv		2 weken voor re-implantatie antibiotica staken om adequate kweken peroperatief te kunnen afnemen
Streptokokken <i>P. acnes</i>	penicilline G 6 milj. E./24 uur iv.		Vancomycine dosering aanpassen bij eGFR < 100ml/min)
Enterobacteriaceae / overig	In overleg met internist-infectioloog of arts-microbioloog		
<i>Conservatieve behandeling gevolgd door chronisch suppressieve therapie[†]</i>			

Verwekker	Behandeling	Duur behandeling	Opmerking
<i>S aureus</i> (en CNS, indien flucloxacilline gevoelig)	Flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. continue	Tenminste 6 weken, daarna langdurig suppressieve therapie	Na 2 weken wissel* naar oraal flucloxacilline 5dd 1000mg mits resorptietest adequaat is. Alternatief: clindamycine 3dd 600mg (zie par. 4.3)
CNS MRSA	vancomycine 4dd 10 mg/kg iv	Tenminste 6 weken, daarna langdurig suppressieve therapie	dosering aanpassen bij eGFR < 100ml/min Na 2 weken kan overgegaan worden op een oraal alternatief in lagere dosering (zie par. 4.3)
Streptokokken <i>P.acnes</i>	penicilline G 6 milj. E./24 uur iv.	Tenminste 6 weken, daarna langdurig suppressieve therapie	Na 2 weken kan overgegaan worden op oraal alternatief in lagere dosering (zie par. 4.3)
Enterobacteriaceae / overig	In overleg met internist-infectioloog/arts-microbioloog	Tenminste 6 weken, daarna langdurig suppressieve therapie	
<i>Bij artrodese of amputatie</i>			
Verwekker	Behandeling	Duur behandeling	Opmerking
<i>S aureus</i>	flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. continue	Indien volledige resectie: antibiotica postoperatief staken na 48 uur Indien partiële resectie of arthrodese tot minimaal 6 weken postoperatief	Indient twijfel over volledigheid resectie infectie: kweek uit resterend weefsel afnemen en antibiotica continueren in afwachting van deze kweken
CNS MRSA	vancomycine 4dd 10 mg/kg iv		
Streptokokken <i>P. acnes</i>	penicilline G 6 milj. E./24 uur iv.		
Enterobacteriaceae / overig	In overleg met internist-infectioloog/arts-microbioloog		
[†] Na een zeer lange periode (>2-5 jaar) kan overwogen worden, met risico op recidief (kans onbekend) deze antibiotica op proef te staken. *Na twee weken intraveneuze antimicrobiële therapie kan bij goede kliniek en dalende inflammatie parameters gewisseld worden naar orale therapie			

1.0 Algemene overwegingen

Het protocol gaat uit van de situatie waarbij de (werk-)diagnose 'geïnfecteerde gewrichtsprothese reeds gesteld is, en behandelt niet of zeer summier het diagnostische of differentiaal diagnostische traject.

De in deze richtlijn aangegeven schema's en adviezen hebben tot doel te komen tot een uniforme en rationele behandeling van een patiënt met een geïnfecteerde gewrichtsprothese. Echter hier kan op grond van individuele patiëntkenmerken in overleg (MDO) van worden afgeweken.

Indien bij presentatie sprake is van een sepsis vanuit het (verdachte-) focus 'geïnfecteerde gewrichtsprothese' wordt de patiënt eerst volgens het geldende sepsisprotocol behandeld.

2.0 Behandeling van een geïnfecteerde gewrichtsprothese

Het doel van een behandeling is steeds een eindstadium waarin de patiënt zonder pijn beschikt over een zoveel mogelijk functionele extremiteit.

Ondanks onderzoek blijven belangrijke vraagstukken met betrekking tot de chirurgische en antibiotische behandeling tot heden onbeantwoord. Het huidige protocol is deels gebaseerd op de eind 2013 verschenen richtlijn van de Infectious Disease Society of America (IDSA)[1] en de Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection[2]. Daarnaast bouwt het in belangrijke mate voort op de in de afgelopen jaren verkregen ervaring met de antimicrobiële behandeling en in de regio toegepaste techniek ten aanzien van debridement.

Initieel moet gekozen worden tussen de volgende behandeltrajecten, op volgorde van voorkeur:

- I. Behoud van de prothese (Debridement, Antibiotics and Implant Retention, DAIR)
- II. De zogenaamde ‘two-stage’ behandeling (na debridement en verwijdering van de prothese wordt na enige tijd een nieuwe prothese ingebracht). Indien hier ervaring mee bestaat kan ook de ‘one-stage’ behandeling worden toegepast.
- III. Behoud van de prothese d.m.v. debridement met langdurige suppressieve antimicrobiële behandeling.
- IV. Verwijdering van de prothese (resectiearthroplastiek), arthrodesse of amputatie.

In alle trajecten, m.u.v. amputatie, speelt de behandeling met gerichte antimicrobiële middelen van de osteomyelitis component en het geïnfecteerde peri-prothetisch weefsel een belangrijke rol.

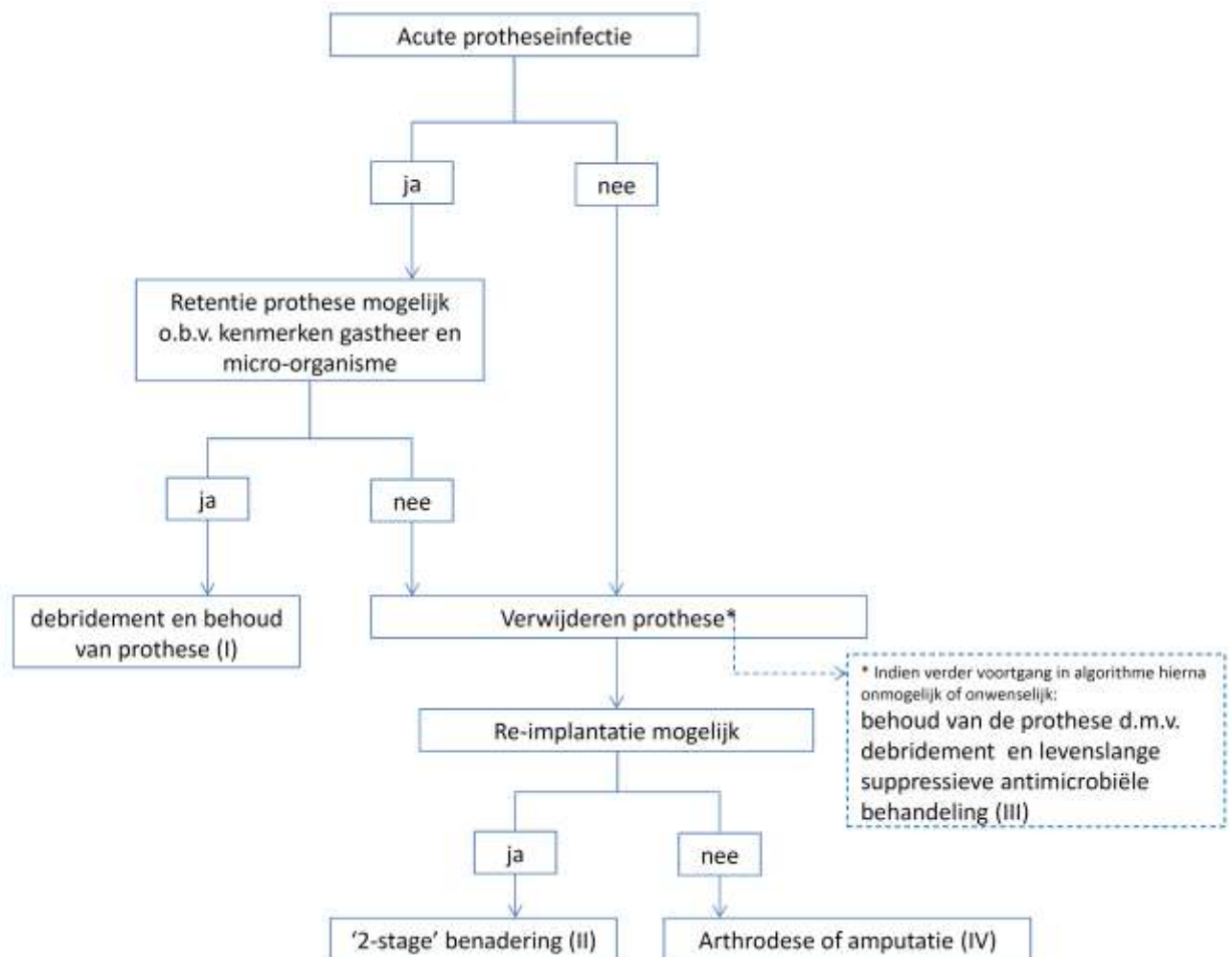
Twee belangrijke onderdelen bij het beoordelen van een patiënt met een geïnfecteerde prothese bepalen de keuze(mogelijkheid) voor een van de vier behandeltrajecten:

1. De geschatte duur van de infectie (zie hieronder “Differentiëren tussen een acuut en chronisch geïnfecteerde prothese”)
2. De gastheertoestand & verwekker (o.a. immunosuppressiva, operabiliteit, co-morbiditeit, voorbehandeling, stabiliteit prothese, micro-organisme)

Zie het algoritme in *figuur 1* op de navolgende pagina. Met nadruk moet erop worden gewezen dat het protocol een handvat biedt bij de eerste behandeling. Bij falen kan alsnog worden gekozen voor een ander vervolgtraject (meestal II, III of IV).

Van vooropstaand belang is de multidisciplinaire samenwerking (tussen orthopeden, internist-infectiologen en microbiologen) bij de behandeling van de vaak complexe medische problematiek. De toepassing van het algoritme in complexe situaties, en het nemen van afwijkende beslissingen vindt plaats in een regulier (of indien nodig ad-hoc) multidisciplinair overleg.

Figuur 1. Algoritme keuze initiële behandelstrategie geïnficeerde gewrichtsprothese



2.1 Differentiatie tussen een acut en chronisch geïnficeerde gewrichtsprothese

Indien er sprake is van een geïnficeerde prothese is dient er een onderscheid te worden gemaakt tussen een acute infectie of een chronische infectie. Dit is van belang omdat uit onderzoek blijkt dat bij het reeds langer bestaan van een infectie de kans op behoud van een functionele prothese d.m.v. DAIR en behandeling met antibiotica klein is[3, 4].

Men neemt aan dat dit wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van een complete biofilm waarin een deel van de bacterie-populatie niet met antibiotica kan worden bestreden omdat zij zich in een metabool inactieve fase bevinden[5]. Na het eindigen van de antibioticabehandeling zal in dergelijke situatie, ook na lange tijd, een recidief van de infectie optreden.

De vroege gebruikte Fitzgerald stadiering (uitgaande van het moment van implantatie: 'early' 0-3 maanden, 'delayed' 3-12 maanden, en 'late' >12 maanden na implantatie) is inmiddels verlaten. Groot nadeel is dat in deze traditionele indeling de duur van de symptomen onvoldoende meegewogen werd. Een ander nadeel is dat het onderscheid tussen de mechanismen van infectie niet 'scherp' is. Een 'delayed' prothese-infectie kan ook zijn veroorzaakt via de hematogene route. Om deze reden wordt in de IDSA richtlijn '*Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection*'[1] uitgegaan van de duur van de symptomen (zie tabel 1).

Tabel 1

Indeling prothese infectie	Criteria
Acuut	Postoperatief: < 3 weken <i>of</i> Klinische symptomen passend bij prothese infectie < 3 weken
Chronisch	Klinische symptomen passend bij prothese infectie ≥ 3 weken

Definitie prothese infectie : zie samenvatting p. 4

2.2 Differentiatie tussen een geïnfecteerde gewrichtsprothese en een oppervlakkige wondinfectie

Bij een postoperatieve wondinfectie na een protheseplaatsing is, gezien de aanwezigheid van hechtingen en de recente operatie de kans op een geïnfecteerde prothese met secundaire cellulitis van de huid dusdanig veel groter, dat deze beschouwd moet worden als een prothese-infectie tot het tegendeel bewezen is. Er dient in zulke gevallen een debridement met afname van kweken plaats te vinden zoals beschreven in dit protocol. Het afnemen van wonduitstrijken of het empirisch behandelen van een wondinfectie wordt afgeraden, mede ook gezien het feit dat bij langer wachten met adequate therapie de kans op behoud van de prothese steeds kleiner wordt.

3.0 Behandeling van een acute prothese infectie

Bij de behandeling van een acute prothese infectie gaat de voorkeur uit naar het streven tot behoud van de prothese (behandeltraject I, DAIR). In bepaalde gevallen kan bij een patiënt met een acute prothese infectie besloten worden niet te streven naar behoud van de prothese en dient een ander behandeltraject te worden gekozen:

- Inoperabiliteit/evt. andere patiënt-gerelateerde factoren (geen informed consent, geen adequate weke delen bedekking etc)
- Een loszittende prothese
- Een fistel naar de prothese
- Een pan- of multiresistent micro-organisme niet gevoelig voor bactericide antibiotische therapie in combinatie met biofilmpenetrerende antibiotica (rifampicine), zoals rifampicine-resistente stafylokokken, ciprofloxacin-resistente gramnegatieven, candida spp of amoxicilline-resistente enterokokken

Indien de patiënt klachten heeft die meer dan 3 weken bestaan maar geen van bovenstaande criteria heeft, leert de ervaring dat vaak toch besloten om te streven naar retentie van de prothese. Beslissingen hiertoe dienen altijd in MDO besproken te worden aangezien de literatuur aangeeft dat de kansen op succes veel kleiner zijn bij langere duur van symptomen.

De onderstaande paragrafen beschrijven achtereenvolgens de (voorkeurs-) operatieve (3.1) en antimicrobiële behandeling (3.2) behorende bij behandeltraject I. De beschrijving van behandeltraject II (de 'two-stage approach' bij een chronisch geïnfecteerde gewrichtsprothese wordt weergegeven in hoofdstuk 4.1 en 4.2., een toelichting op de behandeltrajecten III en IV volgt in hoofdstuk 5.1

3.1 Operatieve behandeling acute prothese infectie: Debridement, Antibiotica en Retentie van Prothese (DAIR) *(Zie eerder genoemde voorwaarden: voldoet aan definitie acute prothese infectie, stabiele prothese, geen sinus(fistel), goede antibiotische behandeling mogelijk).*

De operatieve behandeling door middel van debridement is een essentieel onderdeel van de therapie. Operatieve behandeling van een acute prothese infectie uitgaande van bovenstaande voorwaarden dient bij voorkeur binnen 24 uur na de diagnose te starten. De operatie verloopt volgens onderstaand stappenplan:

1. Voorbereiding en protocol op OK als bij prothese implantatie; De antibiotische profylaxe tegen postoperatieve wondinfecties wordt uitgesteld tot na afname van de kweken.
2. Altijd een open arthrotomie. Het verrichten van een arthroscopie bij een acute prothese infectie met als doel behoud van prothese is gecontra-indiceerd
3. Alvorens te starten met debridement en antibiotica worden 5-6 diepe kweken afgenomen op de plaats waar de infectie zich bevindt (vocht, weefsel, kapsel, synovia en bot, met name bij de interfase). Het afnemen van subcutane weefselkweken of wonduitstrijken is dus niet geïndiceerd. Kweken worden 14 dagen ingezet [6].
 - a. Materiaal voor kweken moet vanuit de patiënt direct in een steriel potje geplaatst worden en punctaatvocht in een bloedkweekflesje (niet eerst aan instrumenterende op een gaas afgeven om contaminatie te voorkomen). Per kweek een ander pincet gebruiken.
 - b. Punctaat gewricht in potje en in een pediatrisch bloedkweekflesje.
 - c. Afgenomen kweken moeten zo snel mogelijk op het klinisch microbiologisch laboratorium zijn.

4. Na afname van kweken vindt uitgebreid debridement plaats met excisie van al het “verdachte” c.q. necrotische weefsel en zo mogelijk een ruime synovectomie. Verwisselbare prothese onderdelen worden verwijderd om het gewricht goed te kunnen nettoyeren (alleen als dit geen risico geeft op schade aan de prothese) en vervangen door nieuwe onderdelen (zie hieronder). (Wissel polyethyleen lager bij TKP en polyethyleen lager en kop bij THP).[7-10]
5. Vervolgens wordt de prothese in situ met minimaal 6 L NaCl en pulsavac gespoeld, waarbij met een nat gaas de prothese onderdelen “gepoetst” worden om de gevormde glycoalyx macroscopisch zoveel mogelijk te verwijderen. Na 3-4 liter spoelen met pulsavac en povidonjood, waarna de laatste liters spoelen met NaCl pulsavac.
6. Er is geen evidence voor de toegevoegde waarde van gentakralen of gentamatjes; deze worden in principe niet achtergelaten (uitzonderingen kunnen voorkomen bij grote oncologische chirurgie). [11].
7. Bij de lagerwissel wordt de wond eerst volledig gedebrideerd en gespoeld. Daarna, handschoen wissel, desinfectie huid met chloorhexidine, afdekken met schoon afdek materiaal en schone instrumenten voor inbrengen prothese onderdelen, en sluiten wond.
8. Er worden in principe geen drains achtergelaten

Afhankelijk van de kliniek (persisterende lekkende of rode wond en niet verbeterende laboratorium uitslagen (CRP/BSE/Leucocyten) kan (na MDO) besloten worden opnieuw een debridement te verrichten, waarbij bovenstaand stappenplan opnieuw wordt afgewerkt. Een eventueel vervolg debridement wordt maximaal 2 x verricht, binnen 3 weken na de initiële DAIR procedure.

3.2 Antimicrobiële behandeling acute prothese infectie (in combinatie met DAIR)

De behandeling met antibiotica dient ter ondersteuning van de operatieve behandeling en is gericht tegen de resterende micro-organismen in het weefsel rond de prothese (diepe weefselinfectie) en in het aangetaste deel van het bot (osteomyelitis). Bij een effectief debridement als boven beschreven is de bacteriële load in het gewricht sterk gereduceerd en is de biofilm verstoord. Teneinde nieuwe biofilmvorming te voorkomen en achtergebleven ‘restbiofilm’ te behandelen wordt bij bepaalde verwekkers *direct* postoperatief gestart met rifampicine voor 5 dagen, altijd in combinatie met andere antibiotica. De duur van de behandeling is, in alle situaties, tenminste 6 weken. De onderstaande paragrafen gaan in op het moment van start en keuze van de empirische antimicrobiële behandeling (3.2.1), de 1^e keus gerichte antibiotische behandeling per micro-organisme (3.2.2.), keuze van de toedieningsweg (3.3.3) en de duur van de behandeling (3.3.4).

3.2.1 Moment van start, en keuze van de *empirische* antimicrobiële behandeling acute prothese infectie.

De empirische behandeling hangt mede af van het gekozen behandeltraject. Alleen indien wordt gekozen voor een curatief traject met behoud van de prothese wordt direct postoperatief rifampicine toegevoegd in afwachting van de kweek en gevoeligheid. De empirische behandeling is gericht op de meest voorkomende verwekkers, zie schema A.

Antibioticaschema A: Empirische behandeling acute prothese infectie ter ondersteuning DAIR

Antibioticum	Toedieningsweg	Dosering	Bijzonderheden
Flucloxacilline	Intraveneus, per continue infuus	6 gram/24 uur (opladen met 1 gram)	

Gentamicine of tobramycine	Intraveneus	eenmalig 6 mg/kg (volgende gift afhankelijk van kweek en gram) Bij BMI > 30 doseren op ABW (=adjusted body weight, te berekenen met online calculator)	Gentamicine alléén toedienen als er géén grampositieve kokken in het Gram-preparaat worden gezien (van de peroperatieve kweek of preoperatieve punctie) <i>of</i> als het Gram-preparaat nog niet bekend is Ceftazidim(3dd1000mg) kan als alternatief gebruikt worden als gentamicine gecontra-indiceerd is
Rifampicine	Per os	2 maal daags 600 mg Indien gewicht <50kg: 2 maal daags 450mg	Patiënt waarschuwen voor rode verkleuring lichaamsvloeistoffen en irreversibele verkleuring lenzen Cave interacties met andere medicatie!

NB: Voordat kan worden gestart met empirische behandeling met antibiotica worden kweken afgenomen (bij T>38.3 2x bloedkweek; een gewrichtspunctaat, 5-6 perioperatieve bot- en weefselkweken). Indien de patiënt niet septisch ziek is wordt gewacht met behandeling tot de lokale kweken zijn afgenomen, d.w.z. gewrichtspunctaat of bot- en weefselkweken. Hierna moet direct worden gestart.

Empirische therapie wordt bij negatief Gram-preparaat in afwachting van de kweken voor tenminste 14 dagen[6] voortgezet. Het gebruik van 16S PCR is weinig sensitief en wordt niet standaard verricht . In een dergelijke situatie wordt de behandeling met gentamicine voor maximaal 72 uur gegeven. De duur van de behandeling met rifampicine bedraagt 5 dagen gerekend vanaf debridement. Bij rifampicine-ongevoelige verwekkers wordt de rifampicine eerder gestaakt. Bij bekend worden van de kweek dient er te worden overlegd tussen de betrokken specialismen ter versmalling van de antibiotica naar een optimale (1^e keus) gerichte behandeling.

Bij aanwezige absolute en relatieve contra-indicaties (verminderd gehoor, allergie etc.) voor de 1^e keus antibiotica wordt overlegd tussen hoofdbehandelaar, internist-internist-infectioloog en arts-microbioloog.

3.2.2. Eerste keus gerichte antibiotische behandeling per micro-organisme

Na bekend worden van de kweken kan worden gewisseld naar een gerichte behandeling:

Antibioticaschema B: Gerichte behandeling acute prothese-infectie ter ondersteuning DAIR

Verwekker	Antibioticum	Duur behandeling	Bijzonderheden
-----------	--------------	------------------	----------------

<i>S. aureus</i> (en Coagulase-negatieve staphylokokken, die flucloxacilline gevoelig zijn)	flucloxacilline 6 gram/24 uur iv + rifampicine 2 dd 600 mg per os gedurende de eerste 5 dagen van de behandeling	Tenminste 6 weken vanaf de laatste datum waarop er een positieve gewrichtskweekuitslag is (mede o.g.v. kliniek en bezinking; stopmoment wordt in MDO besproken) Maximale behandelduur: 3 maanden.	Tenminste 2 weken intraveneus behandelen. Op grond van antibiogram, patiëntkenmerken kan hierna worden overgegaan op oraal flucloxacilline 5 dd 1gram of clindamycine 3 dd 600mg (zie ook §3.2.3) Bij een Type 1 allergie voor flucloxacilline is vancomycine het alternatieve middel van keuze
Coagulase-negatieve staphylokokken MRSA	vancomycine 4dd 10 mg/kg iv + rifampicine 2 dd 600 mg per os gedurende de eerste 5 dagen van de behandeling Indien flucloxacilline gevoelig dan vancomycine vervangen door flucloxacilline 6 gram/24 uur iv	idem	Tenminste 2 weken intraveneus behandelen. Na 2 weken wissel naar oraal alternatief o.b.v. antibiogram. Indien dit alternatief er niet is: vancomycine continueren (dosering aanpassen bij eGFR <100ml/min) Vancomycine kan ook per continue infuus in zelfde dosering toegediend worden wat praktische voordelen biedt voor thuissituatie (wel spiegels controleren)
Streptokokken <i>P. acnes</i>	penicilline G 6 milj. E./24 uur iv. + rifampicine 2 dd 600 per os gedurende de eerste 5 dagen van de behandeling	idem	Na 2 weken o.g.v. antibiogram wissel naar amoxicilline 5dd 1000mg of clindamycine 3dd 600mg of oraal feneticilline 5dd 1000mg (indien feneticilline: als resorptietest adequaat is)
Enterobacteracea / overig	In overleg met internist-infectioloog/arts-microbioloog	idem	

3.2.3 Keuze van de toedieningsweg van antibiotica

Bij aanvang van de behandeling wordt altijd gekozen voor intraveneuze toediening van de antibiotica. De reden hiervoor is dat de meest geschikte antibiotica niet, of minder goed, in de tractus digestivus geabsorbeerd worden. Hierdoor is ook het bereiken van adequate concentraties van het antibioticum op de plaats van de infectie onvoldoende zeker. Uitzondering hierop is rifampicine, dit antibioticum kent een goede orale resorptie en kan dus oraal toegediend worden. In een latere fase waarin alle informatie over de verwekker beschikbaar is (identificatie, antibiogram/ MIC), en ten gevolge van debridement en voorgaande therapie de bacteriële load in grote mate is gereduceerd, kan het gebruik van orale antibiotica overwogen worden. Dit moment is tenminste 2 weken na aanvang van behandeling.

Het orale alternatief van flucloxacilline 6 gram intraveneus/dag is 4-5 maal daags 1 gram per os. Altijd dient bij het gebruik van feneticilline of flucloxacilline een orale resorptietest te worden uitgevoerd. In geval van verwekkers die hiervoor gevoelig zijn kan behandeling met clindamycine 3 dd 600mg of doxycycline 1dd 100mg, of eventueel andere orale antibiotica een optie zijn. Tot het gebruik hiervan dient in multidisciplinair overleg te worden besloten.

3.2.4 Duur van de behandeling met antibiotica.

In alle situaties bedraagt de behandelduur van een acuut geïnficeerde gewrichtsprothese tenminste 6 weken postoperatief vanaf het starten van adequate antibiotische therapie na de arthrotomie. De behandeling bedraagt niet meer dan 3 maanden.

De combinatie van kliniek en het beloop van ontstekingswaarden (CRP, BSE) in het bloed bepalen hierna het meest optimale moment van stoppen van de behandeling. Er is geen ideale cut-off waarde van ontstekingswaarden die het ideale moment van stoppen met antibiotica betrouwbaar voorspelt. In de praktijk kan na 6 weken het staken van antibiotica overwogen worden indien patiënt dan klachtenvrij is en de ontstekingsparameters genormaliseerd zijn. Als het CRP normaliseert maar de BSE nog te hoog is wordt de antibiotica meestal gecontinueerd zolang de BSE blijft dalen. Als bij een genormaliseerd CRP en goede kliniek gedurende een tussenliggende periode van minimaal 2 weken de BSE gelijk blijft kan er bij goede kliniek ook gestopt worden met antibiotica.

4.0 Behandeling van een chronische prothese infectie

Indien behoud van de oorspronkelijke prothese niet mogelijk is, zal meestal worden gekozen voor een 'two-stage procedure' (behandeltraject II). Als patiënt geen slechte weefselkwaliteit, fistel, moeilijk behandelbaar micro-organisme of multipale revisies heeft ondergaan kan ook een one-stage revisie verricht worden. Indien deze opties niet mogelijk zijn of falen, zijn in laatste instantie 'levenslange' suppressieve behandeling met antibiotica of een resectie arthroplastiek, arthrodese of amputatie mogelijke behandelopties.

4.1 Chirurgische behandeling chronische prothese infectie

Doel: Resectie van necrotische weefsel, volledige synovectomie en verwijderen van de prothese met als doel het verminderen van de bacteriële belasting en het "vitaliseren" van het wondbed.

- Streven naar revisie in twee tempi.
- Identificatie van patiënten met risicofactoren voor falen van een revisie in twee tempi.
 - Immuun gecompromitteerd, slechte doorbloeding huid (Fontaine); roken, DM
- Bij sterk immuungecompromitteerde patiënt of hoge ASA score patiënt, overweeg:
 - Resectie arthroplastiek)
 - arthrodese (knie, pols, elleboog etc)
 - suppressief behandelen (patiënt kan of wil geen enkele operatie meer ondergaan)
 - amputatie

Stappenplan Operatie bij chronische infectie:

1. Voorbereiding en protocol op OK als bij prothese implantatie; De antibiotische profylaxe tegen postoperatieve wondinfecties wordt uitgesteld tot na afname van de kweken.
2. Alvorens de prothese verwijderd wordt minimaal 3 en liefst 5-6 diepe kweken afgenomen op de plaats waar de infectie zich bevindt (vocht, weefsel, kapsel, synovia en bot, met name bij de interfase). Het afnemen van subcutane weefselkweken of wonduitstrijken is dus niet geïndiceerd. Kweken worden 14 dagen ingezet.
 - a. Materiaal voor kweken moet vanuit de patiënt direct in een steriel potje geplaatst worden en punctaatvocht in een bloedkweekflesje (niet eerst aan instrumenterende op een gaas afgeven om contaminatie te voorkomen). Per kweek een ander pincet gebruiken.
 - b. Afgenomen kweken moeten zo snel mogelijk op het klinisch microbiologisch laboratorium zijn.
3. Na afname van kweken wordt de prothese in toto verwijderd en vindt uitgebreid uitgebreide synovectomie en resectie van necrotisch weefsel (weke delen en bot) plaats. Vervolgens wordt de wond met Pulsavac lavage 3 liter Povidon jood/NaCl oplossing gespoeld en nagespoeld met 2 liter NaCl.
4. In voorkomende gevallen wordt een spacer geplaatst in de knie.
5. Er is geen evidence voor de toegevoegde waarde van gentakralen of gentamatjes; deze worden in principe niet achtergelaten (uitzonderingen kunnen voorkomen bij grote oncologische chirurgie). [11].

6. Er worden in principe geen drains geplaatst.

4.2 Antimicrobiële behandeling chronische prothese infectie

4.2.1 Moment van start, en keuze van de *empirische* antimicrobiële behandeling chronische prothese infectie.

Ongeacht de keuze van het chirurgisch behandeltraject moeten voordat kan worden gestart met empirische behandeling met antibiotica kweken worden afgenomen (bij T>38.3 bloed 2x; en/of gewrichtspunctaat 1x, en perioperatieve bot- en weefselkweken 5 a 6x). Indien de patiënt niet septisch ziek is wordt gewacht met behandeling tot de lokale kweken zijn afgenomen, d.w.z. gewrichtspunctaat of bot- en weefselkweken. Hierna moet direct worden gestart.

De empirische behandeling is gericht op de meest voorkomende verwekkers: *Staphylococcus aureus* en andere Grampositieve micro-organismen. Als er géén grampositieve kokken in het Gram-preparaat worden gezien of als het Gram-preparaat nog niet bekend is gentamicine 1 dd 6mg/ kg i.v. toevoegen (*Salmonella spp*, enterobacteriaceae). De volgende gift gentamicine dient afhankelijk van de kweek en gram te worden geven.

Antibioticaschema C: empirische behandeling chronische prothese infectie of acute infectie zonder streven naar DAIR (behandeltraject II, III of IV)

Antibioticum	Toedieningsweg	Dosering	Bijzonderheden
Flucloxacilline	Intraveneus, per continue infuus	6 gram/24 uur (opladen met 1 gram)	
Gentamicine of tobramycine	Intraveneus	eenmalig 6 mg/kg (volgende gift afhankelijk van kweek en gram) Bij BMI > 30 doseren op ABW (=adjusted body weight, te berekenen met online calculator)	Gentamicine alléén toedienen als er géén grampositieve kokken in het Gram-preparaat worden gezien (van de preoperatieve kweek of preoperatieve punctie) of als het Gram-preparaat nog niet bekend is Ceftazidim (3dd1000mg) kan als alternatief gebruikt worden als gentamicine gecontra-indiceerd is
NB1: Empirische therapie wordt bij negatief Gram-preparaat in afwachting van de kweken voor <u>tenminste</u> 14 dagen[6] voortgezet. NB2: De behandeling met gentamicine wordt voor maximaal 72 uur gegeven. Bij bekend worden van kweek dient er te worden overlegd voor aanpassing van de antibiotica aan het gekweekte micro-organisme.			

4.2.2 Eerste keus gerichte antimicrobiële behandeling bij chronische prothese infectie

Antibioticascema D: gerichte behandeling chronische prothese infectie ter ondersteuning debridement en protheseverwijdering

Verwekker	Antibioticum	Duur behandeling	Bijzonderheden
<i>S. aureus</i> (en Coagulase-negatieve staphylokokken, die flucloxacilline gevoelig zijn)	flucloxacilline 6 gram/24 uur iv	Tenminste 6 weken vanaf de laatste datum waarop er een positieve gewrichtskweekuitslag is (mede o.g.v. kliniek en bezinking; stopmoment wordt in MDO besproken)	Op grond van het antibiogram, patiëntkenmerken en eventueel orale resorptietesten kan na 2 weken overgegaan worden op orale behandeling met flucloxacilline 5 dd 1gram of clindamycine 3 dd 600mg* Bij een Type 1 allergie voor flucloxacilline is vancomycine het alternatieve middel van keuze
Coagulase-negatieve staphylokokken MRSA	vancomycine 4dd 10 mg/kg iv	idem	Bij eGFR<100 dosering aanpassen vancomycine kan ook per continue infuus in zelfde dosering toegediend worden wat praktische voordelen biedt voor thuissituatie (wel spiegels controleren)
Streptokokken <i>P. acnes</i>	penicilline G 6 milj. E./24 uur iv.	idem	Na 2 weken o.g.v. antibiogram wissel naar amoxicilline 5dd 1000mg of clindamycine 3dd 600mg of oraal feneticilline 5dd 1000mg (indien feneticilline: als resorptietest adequaat is)
Enterobacteriaceae / overig	In overleg met internist-infectioloog/arts-microbioloog	idem	

*Na twee weken intraveneuze antimicrobiële therapie kan bij goede kliniek en dalende inflammatie parameters gewisseld worden naar orale therapie

4.2.3 Keuze van de toedieningsweg van antibiotica

Hierin verschilt de behandeling van een chronische prothese infectie niet van de acute infectie, met als enige uitzondering dat er geen rifampicine gebruikt wordt (zie hoofdstuk 3.2.2).

4.2.4 Duur van de behandeling met antibiotica bij chronisch geïnfecteerde gewrichtsprothese en een 2-stage vervanging.

In alle situaties bedraagt de behandelduur van een chronisch geïnfecteerde gewrichtsprothese tenminste tot 6 weken postoperatief na de laatste positieve kweken. Bij een goede kliniek en genormaliseerde ontstekingsparameters kunnen de antibiotica gestaakt worden; in andere gevallen wordt de antibiotica langer gecontinueerd.

Na staken van de antibiotica wordt een revisie met re-implantatie pas minimaal 2 weken na staken van de antibiotica ingepland. In deze 2 weken zonder antibiotica kan de kliniek en laboratoriumwaarden vervolgd worden en kan een eventueel sluimerende, zonder antibiotica weer opvlammende infectie worden opgespoord, waardoor een nieuwe prothese plaatsing in een geïnfecteerd gebied voorkomen wordt. Er zit dus minimaal 6 + 2 = 8 weken tussen de prothese verwijdering en de revisie met re-implantatie. Dankzij de 2 weken wachttijd zonder antibiotica kunnen ook goed beoordeelbare peroperatieve kweken afgenomen worden tijdens de revisie.

Bij twijfel of er nog sprake kan zijn van een laaggradige infectie (op basis van kliniek, ontstekingswaarden, spacer nog in situ), kan - altijd tijdens een MDO - besloten worden om alvorens een nieuwe prothese te plaatsen eerst nieuwe biopten af te nemen.

4.3 Duur van de suppressieve behandeling met antibiotica bij in situ blijvende geïnfecteerde gewrichtsprothese

In geval van accepteren van een geïnfecteerde prothese met levenslange suppressieve behandeling wordt de initiële behandeling van het geïnfecteerde periprothetische bot en weefsel pas gestaakt na tenminste 6 weken adequate behandeling en bij normalisatie van ontstekingswaarden in het bloed (BSE).

In geval van een geïnfecteerde prothese welke in situ blijft, en waar arthrodesse of amputatie geen goede opties zijn kan mits functionaliteit en goede hechting van de prothese een in principe levenslange suppressieve behandeling gestart worden. De keuze van de behandeling hangt altijd af van patiëntkenmerken (allergie, nierfunctie etc) en de kenmerken van het micro-organisme.

Behandeling en nacontrole monitoring vindt plaats in multidisciplinair overleg.

Suppressieve doseringen van enkele veel gebruikte en hiervoor geschikte antibiotica:

- Clindamycine: 600 mg 3dd per os, eventueel te verlagen naar 1-3dd 300 mg
- Flucloxacilline 500mg 3dd per os, eventueel te verlagen naar 2dd 500 mg per os
- Amoxicilline 500mg 3dd per os, eventueel te verlagen naar 2dd 500 mg per os
- Doxycycline 100mg 1dd per os
- Co-trimoxazol 960 mg 2dd per os, eventueel te verlagen naar 1dd 960 of 480 mg

Voor het moment van verlagen van de suppressieve therapie is geen literatuur. Als vuistregel kan aangehouden worden dat na 3 maanden suppressieve therapie, goede kliniek en volledig genormaliseerde ontstekingsparameters de dosering verlaagd kan worden.

Na een zeer lange periode (>2-5 jaar) kan overwogen worden, met risico op recidief (kans onbekend) deze antibiotica op proef te staken.

Quinolonen lenen zich minder goed voor langdurige suppressieve behandeling in verband met het bijwerkingenprofiel, maar kunnen in uitzonderlijke situaties wel worden toegepast.

4.4 Antimicrobiële behandeling na resectie-arthroplastiek, arthrodesse of amputatie van het geïnfecteerde gewricht.

Primair wordt de behandeling bepaald door het eventueel na de ingreep achterblijven van geïnfecteerd bot/periarticulair weefsel. In principe wordt er vanuit gegaan dat in deze situatie lokaal geen vreemd lichaamsmateriaal achterblijft (incl. cementbrokken, kralen etc.)

In geval van volledige resectie kunnen de antibiotica postoperatief vrijwel direct gestaakt worden (0-48 uur), of in geval van twijfel totdat kweken afgenomen van op het oog gezonde demarcatielijnen negatief blijven na 5 dagen. Het gaat hier dan vnl. om pathogene micro-organismen in de afwezigheid van kunstmateriaal (en niet *P. acnes* e.d.).

In geval van partiële resectie of arthrodesse wordt de behandeling voortgezet tot tenminste 6 weken postoperatief, ter behandeling van de lokale chronische osteomyelitis. De totale duur van de behandeling is hierna gelijk een osteomyelitis zonder aanwezigheid van kunstmateriaal (op geleide van ontstekingsparameters en klinisch beloop).

5.0 Monitoring laboratorium tijdens behandeling

Laboratorium bepalingen:

- Initieel: Hb /Ht/Leuco/+differentiatie/trombo's/nierfunctie/kalium/leverenzymen/BSE/CRP
 - Week 0 t/m 2 2 maal per week BSE / CRP / nierfunctie / kalium
 - Week 4 t/m 6 om de week BSE / CRP / Hb / Ht / leuco + differentiatie / trombo's
- (CAVE hypokaliëmie bij hooggedoseerd flucloxacilline)

6.0 Postoperatieve wondlekkage

Iedere patiënt die ontslagen wordt na protheseplaatsing wordt na 5 dagen klinisch of poliklinisch gecontroleerd ter beoordeling van de wond (rubor, dolor, calor, tumor, pus, lekkage). Indien er sprake is van een wondinfectie wordt de prothese beschouwd als geïnfecteerd tot het tegendeel bewezen is (zie §2.2) en als zodanig behandeld. Het afnemen van een wondkweek of blind starten met antibiotica wordt daarom afgeraden. Bij alleen wondlekkage wordt het volgende stappenplan doorlopen (grotendeels gebaseerd op stappenplan zoals beschreven in proefschrift "Detection, prevention and direct post-operative intervention in orthopaedic implant infection" (Dr Maathuis, thesis UMCG 2007).

Bij onderstaand stappenplan wordt uitgegaan van een proactieve benadering van postoperatieve wondlekkage, omdat een 2 weken lekkende wond vaak de uiting is van onderliggende infectie. Gezien het doel (behoud van prothese) accepteren we daarmee dat er soms bij een lekkende wond een debridement wordt gedaan waarbij er geen sprake van infectie blijkt te zijn.

Beleid bij wondlekkage na plaatsing nieuwe prothese

- Wondlekkage 5 dagen na plaatsing prothese of na DAIR:
 - Beoordeling aspect van de wond en wondvocht:
 - Verdenking infectie → DAIR
 - Geen verdenking infectie: Uitgangs lab bepalen (CPR/BSE/leukocyten); na 5 dagen herbeoordelen
- Na 10-14 dagen persisterende wondlekkage: werkdiagnose acute prothese infectie. Beleid: debridement, zoals beschreven onder par. 3.1

7.0 Uitzonderlijke situaties en tekortkomingen protocol

Dit protocol beoogt praktische en werkbare handvatten voor het dagelijkse medisch handelen te geven. De in dit protocol opgenomen adviezen zijn deels expert-based omdat er in de huidige literatuur geen systematisch onderzoek naar verricht is.

Voorbeelden hiervan zijn:

- In de praktijk lijken BSE en CRP geschikt om de infectie te monitoren naast het vervolgen van de kliniek. Er is echter geen literatuur die dit ondersteunt.
- Er is geen vergelijkend onderzoek gedaan naar debridement en behoud van bijvoorbeeld gramnegatieve prothese-infecties. In de praktijk wordt er bij een acute infectie toch gepoogd ook deze infecties met debridement en behoud van prothese te genezen.
- Het huidige protocol beschrijft niet de infrastructuur voor een multidisciplinair overleg, maar gaat er wel vanuit dat de afdelingen orthopedie, infectieziekten en medische microbiologie op regelmatige basis multidisciplinair overleg voeren over patiënten met prothese infecties.
- Het huidige protocol focust op de behandeling van prothese infecties en beschrijft slechts summier de criteria die gelden voor de diagnose acute prothese-infectie. Waar nodig wordt verwezen naar de IDSA Guideline uit 2013 over prothese-infecties[1]. Er wordt momenteel gewerkt aan een protocol diagnostiek van prothese infecties
- Over situaties waarin dit protocol niet voorziet kan tijdens een MDO een besluit genomen worden

Reference List

- (1) 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 Jan**; 56(1):e1-e25.
- (2) Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* **2013 Nov**; 95-B(11):1450-2.
- (3) Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* **2004 Oct 14**; 351(16):1645-54.
- (4) Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* **1998 May 20**; 279(19):1537-41.
- (5) Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* **2012 Jul**; 65(2):158-68.
- (6) Schafer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* **2008 Dec 1**; 47(11):1403-9.
- (7) Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene revisie for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty* **2012 Jun**; 27(6):857-64.
- (8) Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* **2006 Feb 15**; 42(4):471-8.
- (9) Sukeik M, Patel S, Haddad FS. Aggressive early debridement for treatment of acutely infected cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* **2012 Nov**; 470(11):3164-70.
- (10) Westberg M, Groggaard B, Snorrason F. Early prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention: 38 primary hip arthroplasties prospectively recorded and followed for median 4 years. *Acta Orthop* **2012 Jun**; 83(3):227-32.
- (11) Barth RE, Vogely HC, Hoepelman AI, Peters EJ. 'To bead or not to bead?' Treatment of osteomyelitis and prosthetic joint-associated infections with gentamicin bead chains. *Int J Antimicrob Agents* **2011 Nov**; 38(5):371-5.
- (12) Berbari EF, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2007 Nov 1; 45(9):1113-9.
- (13) Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res* 2010 Aug; 468(8):2039-45.
- (14) "Detection, prevention and direct post-operative intervention in orthopaedic implant infection" (Dr Maathuis, thesis UMCG 2007)