

Rifampicine bij orthopedische infecties

Een historisch overzicht

Henk Scheper, Suzanne van Asten, Robert van der Wal, Mark de Boer

Samenvatting

De behandeling van orthopedische infecties in aanwezigheid van kunstmateriaal is complex. Deze bestaat over het algemeen uit een combinatie van chirurgische interventie en antimicrobiële therapie. Rifampicine wordt in toenemende mate gezien als hoeksteen van antibiotische behandeling bij acuut geïnfecteerde gewrichtsprothesen veroorzaakt door stafylokokken. In dit artikel geven wij een historisch overzicht van en een kritische reflectie op het experimentele dieronderzoek, een gerandomiseerde studie en observationele vervolgstudies die, ondanks beperkte bewijsvoering, geleid hebben tot een centrale rol van rifampicine bij de behandeling van geïnfecteerde gewrichtsprothesen. Daarnaast wordt ingegaan op de praktische aspecten bij gebruik van rifampicine.

Abstract

The treatment of orthopedic infections like prosthetic joint infections is complex. Treatment generally consists of a combination of surgical intervention and antimicrobial therapy. Over the last decades rifampicin has become a cornerstone of antibiotic treatment in acute staphylococcal prosthetic joint infections in many countries. In this article we aim to provide a historical overview and critical reflection of the experimental animal research, a randomized study and observational studies that, despite limited evidence, have led to a central role of rifampicin in the treatment of prosthetic joint infections. In addition, the practical aspects of using rifampicin are discussed.

Introductie

Een geïnfecteerde gewrichtsprothese is een ernstige complicatie die vaak leidt tot lange ziekenhuisopnames, forse beperkingen van de mobiliteit en een verminderde kwaliteit van leven. Van de meer dan 65.000 patiënten in Nederland die

jaarlijks een heup- of knieprothese krijgen, ontwikkelt zo'n 1,5 tot 2 procent een infectie.[1] De behandeling van een geïnfecteerde prothese is complex en bestaat bij acute infecties uit een uitgebreid chirurgisch debridement met wisselen van mobiele protheseonderdelen en een postoperatieve antibiotische nabehandeling (debridement, antibiotics and implant retention, DAIR). Bij een chronische prothese-infectie dient de gehele prothese vervangen te worden. Bij 10 tot 40 procent van de patiënten met een acuut geïnfecteerde gewrichtsprothese wordt na een DAIR geen curatie van de infectie bereikt.[2,3] Een van de oorzaken hiervoor is de aanwezigheid van een persisterende biofilm op het oppervlak van de prothese. Die biofilm bestaat uit een matrix van eiwitten, polysachariden en nucleïnezuren waarin bacteriën kunnen prolifereren, communiceren en ontsnappen aan de activiteit van het immuunsysteem. Binnen de biofilm kunnen sommige bacteriën – ten gevolge van stress en de afwezigheid van nutriënten – een fenotypische switch ondergaan naar metabool inactieve, niet-delende bacteriën, persisters genoemd.[4] Deze subpopulatie persisters overleeft adequate concentraties van antibiotica, die alleen werkzaam zijn tegen metabool actieve, delende bacteriën. Dit verklaart waarom patiënten met biofilmgeassocieerde infecties, zoals lijninfecties, geïnfecteerde pacemakers en kathetergerelateerde urineweginfecties alleen definitief genezen als het kunstmateriaal met daarop de biofilm, verwijderd wordt. Om een

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Interne geneeskunde, drs. H. Scheper, dr. M.G.J. de Boer, internisten-infectioloog; afdeling Medische Microbiologie, dr. S.A.V. van Asten, arts-microbioloog in opleiding; afdeling Orthopedie, drs. R.J.P. van der Wal, orthopedisch chirurg.
Correspondentieadres: h.scheper@lumc.nl

geïnficeerde prothese te behouden dient het debridement, waarbij de biofilm chirurgisch van het oppervlak wordt verwijderd, goed uitgevoerd te zijn. Daarnaast is het belangrijk dat de patiënten adequaat nabehandeld worden met antibiotica. Bij stafylokokkeninfecties adviseren de meeste nationale en internationale richtlijnen een 12-wekelijkse behandeling met rifampicine, meestal gecombineerd met een fluorochinolon.[5-7] In dit artikel willen wij een historisch overzicht en een kritische reflectie geven van het onderzoek dat geleid heeft tot deze centrale rol van rifampicine bij de behandeling van geïnficeerde gewrichtsprothesen.

De ontdekking en naamgeving van rifampicine

Rifampicine heeft haar naam te danken aan Piero Sensi, een Italiaanse wetenschapper die de gewoonte had om nieuw ontdekte middelen bijnamen te geven. In 1957 isoleerde zijn Milanese onderzoeksgroep uit een Frans bodemonmonster een nieuwe klasse antibiotica uit de bacterie *Amycolatopsis rifamycinica* (eerder *Streptomyces mediterranei* en daarna *Nocardio mediterranea* geheten). De nieuwe antibioticumgroep/klasse, rifamycinen, werden vernoemd naar de bij de ontdekkers erg populaire, door Jules Dassin geregisseerde, Franse gangsterfilm *Rififi* (Frans jargon voor 'problemen'). De afkorting van de werkzame stof (N-Amino-N'-MethylPiperazine) maakte de naam compleet. De eerste rifampicine voor

klinisch gebruik, rifampicine SV, werd vervangen door rifampicine vanwege betere biologische beschikbaarheid en effectiviteit, vooral tegen *Mycobacterium tuberculosis*. Later bleek het ook zeer effectief te zijn tegen *Mycobacterium leprae*. De werking van rifampicine berust op de remming van bacteriële RNA-synthese door binding aan de β -subunit van het DNA afhankelijke RNA-polymerase. Rifampicine is uiterst effectief tegen grampositieve en een aantal gramnegatieve bacteriën en heeft ook een bactericide werking bij intracellulaire micro-organismen. Het medicijn kwam in 1968 op de markt, en is nu, ruim 50 jaar later, nog steeds een essentieel onderdeel van de behandeling met tuberculostatica. Juist dankzij die effectiviteit tegen tuberculose ontstond een sterke lobby, aangevoerd door longartsen, om het gebruik van rifampicine bij non-tuberculeuze infecties te ontmoedigen, uit angst voor opkomende resistentie. Deze resistentie treedt vooral op indien rifampicine gebruikt wordt als monotherapie en bij behandeling van infecties met een zeer hoge bacteriële load. Acocella et al. toonden in een artikel in *The Lancet* in 1980 aan dat de incidentie van rifampicine-resistente tuberculosestammen in landen waar rifampicine vrijelijk gebruikt werd in combinatie-therapie voor urineweg- en luchtweginfecties, niet hoger was dan in de landen met een zeer restrictief gebruik van rifampicine en dat die angst dus onterecht leek.[8]

Dierexperimentele studies

Figuur 1. Piero Sensi (helemaal rechts) met collega's in zijn laboratorium in de jaren zeventig.[48]



In 1973 beschreven Mandell et al. dat van 18 geteste antibiotica alleen rifampicine in staat was om intracellulair delende bacteriën in macrofagen te doden die de fagocytose hadden overleefd.[9] Rifampicine doodde in dit *in vitro* onderzoek niet de intracellulaire bacteriën die door afkoeling in metabool inactieve toestand werden gebracht. Dit deed de auteurs vermoeden dat er geen specifiek werkingsmechanisme aan ten grondslag lag, maar vooral goede intracellulaire penetratie. In latere jaren bevestigden meerdere studies de uitstekende penetratie van rifampicine in biofilms, maar bleken persisters niet gedood te kunnen worden met rifampicine.[10,11] In 1983 toonde de groep van Waldvogel (met daarin de nog jonge Werner Zimmerli) in de eerste dierstudie dat rifampicine-monotherapie, indien toegediend drie uur vóór tot twaalf uur ná inoculatie van *S. aureus* in een teflon kooitje dat in de flank van cavia's werd aangebracht, een infectie voorkwam. Als de rifampicine-toediening later dan twaalf uur na inoculatie plaatsvond leidde dit wel altijd tot infectie en groei van rifampicine-resistente *S. aureus*. Sindsdien zijn ten minste zeven dierexperimentele studies bij cavia's met geïmplanteerde teflon kooitjes verricht door de groep van Zimmerli.[12] In deze studies was de tijd van inoculatie tot aan start antibiotica 24 tot maximaal 72 uur en de behandelduur met rifampicine was vier dagen. Bètalactamantibiotica en clindamycine konden niet worden getest omdat dit binnen vier dagen tot ernstig gewichtsverlies leidde bij de cavia's. De curatie bij rifampicine/fluorochinolon-combinatietherapie in de cavia's in deze studies was 88 tot 100 procent. Monotherapie met fluorochinolonen, vancomycine, daptomycine of linezolid resulteerde in een curatie van 0 procent in zes van de zeven studies. Een ander diermodel toonde een ander beeld: in een rattenstudie met geïnfecteerd kunstmateriaal werd een zesdaagse rifampicine-combinatie-behandeling toegediend, 14 dagen na inoculatie van MRSA. Hier was dus een langer bestaande biofilm gevormd, voordat antibiotica werden toegediend. De curatie bij rifampicine-combinatietherapie was hier 0 procent.[13] In al deze dierexperimenten vond geen debridement van het geïnfecteerde kunstmateriaal plaats. Klaarblijkelijk hebben de duur van biofilmvorming op het kunstmateriaal en mogelijk ook het afweersysteem van het soort proefdier een cruciale invloed op de effectiviteit van de antibiotische behandeling.

De trial van Zimmerli

In 1974 maakten Bourret et al. in de *Lyon Medical* voor het eerst melding van een 'zeer bevredigend klinisch effect' gerapporteerd met rifampicine-combinatietherapie voor osteomyelitis veroorzaakt door stafylokokken. In 1979 werden enkele klinische studies samengevat waarin het nut van rifampicine ook bij andere non-tuberculeuze micro-organismen werd beschreven. Vooral voor stafylokokken-infecties leek rifampicine-combinatietherapie veelbelovend.[14]

In een kleine gerandomiseerde prospectieve studie in de jaren 80 werden patiënten met een chronische osteomyelitis door *S. aureus* (dus zónder kunstmateriaal) gerandomiseerd naar nafcilline-monotherapie (genezing vier van de acht patiënten) of nafcilline-rifampicine-combinatie-therapie (genezing acht van de tien patiënten).[15] Een vervolg randomized controlled trial (RCT) bij 101 patiënten met een *S. aureus*-infectie toonde geen voordeel met rifampicine-combinatietherapie aan; in een subgroep van 23 osteomyelitis-patiënten leek rifampicine/oxacilline (of rifampicine/vancomycine) combinatietherapie effectiever.[16] In 1992 verscheen een publicatie waarin voor het eerst rifampicine-combinatietherapie bij 11 patiënten met een orthopedische infectie (waarvan vijf prothese-infecties) werd beschreven met een genezingspercentage van 82 procent.[17] Deze studie was aanleiding voor de RCT van Zimmerli et al. die in 1998 gepubliceerd werd.[18] In deze studie werd bij 33 patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese (n = 15) of osteosynthese (n = 18) het effect van ciprofloxacine-monotherapie vergeleken met ciprofloxacine met rifampicine. Patiënten werden gerandomiseerd tussen enerzijds twee weken bètalactamantibiotica, gevolgd door ciprofloxacine-monotherapie en anderzijds twee weken bètalactamantibiotica met rifampicine (2 dd 450 mg) gevolgd door ciprofloxacine met rifampicine. De rifampicine in de behandelgroep werd direct postoperatief gestart. De behandelduur bedroeg drie maanden (voor heupprothesen en osteosynthese) of drie maanden (voor knieprothesen). Zes van de 18 patiënten in de rifampicine-groep (33 procent) vielen uit. Bij twee patiënten werd de behandelduur met rifampicine verkort of de dosering verlaagd vanwege bijwerkingen. Curatie in de rifampicine-groep was 89 procent, in de placebogroep 60 procent (intention-to-treatanalyse p = 0,10, per

protocolanalyse $p < 0,02$). Dit verschil in uitkomst werd onder andere verklaard door de ontwikkeling van ciprofloxacine-resistente stafylokokken bij vier van de vijf falers in de groep met monotherapie-ciprofloxacine. Helaas werden de uitkomsten niet vermeld per categorie (prothese versus osteosynthese) of verwekker (CNS versus *S. aureus*). Ondanks de methodologische beperkingen van deze trial was het goede effect van rifampicine opvallend en duidelijk verschillend met een aantal kleine cohortstudies uit de jaren negentig waarin het succespercentage van een DAIR bij stafylokokkenprothese-infecties de 40 procent niet had overschreden.[19,20] In 2016 werden op een congres de resultaten van een Zweedse RCT gepresenteerd waarin 48 patiënten met een geïnfecteerde prothese op basis van stafylokokken gerandomiseerd werden tussen rifampicine-combinatietherapie en bètalactam-monotherapie. Het behandelings succes was vergelijkbaar in beide groepen: 72 en 74 procent.[21]

Geïnfecteerde gewrichtsprothesen: observationele studies

De meeste studies waarin de rol van rifampicine geëvalueerd wordt bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen gaan over infecties veroorzaakt door stafylokokken. Sinds 2005 zijn er bij benadering 60 observationele studies verschenen waarin de uitkomsten van DAIR bij geïnfecteerde gewrichtsprothese door stafylokokken beschreven zijn, waarvan 25 studies ook de rol van rifampicine evalueren. Sommige studies, waarin rifampicine-combinatie-therapie vergeleken werd met een behandelstrategie zonder rifampicine, meldden geen positieve associatie tussen rifampicine en behandelings succes[22-29] terwijl andere studies wel een positieve correlatie toonden.[2,30,31] Bij rifampicine gebruik zijn de succespercentages 50 tot 90 procent, terwijl dat bij patiënten zonder rifampicine (beschreven in ongeveer tien studies) varieert tussen 30 en 80 procent. Het genezingspercentage bij geïnfecteerde heupprothesen in deze studies lijkt hoger te liggen dan bij geïnfecteerde knieprothesen. Daarnaast is er een tiental studies waarin het gebruik van rifampicine bij stafylokokkeninfecties niet beschreven wordt en waarbij het genezingspercentage lager is dan in de studies waarin rifampicine wordt gegeven. Met name de studie van Senneville et al. vond een sterke associatie tussen

rifampicine-fluoroquinolon-combinatietherapie en een succesvolle uitkomst; in deze studies werden alleen ook veel patiënten geïncludeerd bij wie het kunstmateriaal verwijderd was.[32] Gerapporteerde succespercentages stijgen geleidelijk over de jaren, maar blijven steken rond de 50 procent in de grootste cohorten met meer dan 150 geïncludeerde patiënten met stafylokokkeninfecties.[34-38] In figuur 1 wordt het behandelings succes in observationele studies na DAIR bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen veroorzaakt door stafylokokken samengevat, afgezet tegen de grootte van de studies. Hierbij valt ook de heterogeniteit in curatie op, voornamelijk bij de kleinere studies (minder dan 100 patiënten) waarin het behandelings succes sterk varieert van 30 tot 90 procent. Daarnaast vermelden niet alle studies duidelijk welke rifampicine-combinatietherapie werd toegepast, terwijl we weten dat de spiegels van bepaalde antibiotica (zoals bijvoorbeeld clindamycine) dalen bij gebruik van rifampicine, wat ook kan leiden tot een slechtere uitkomst. Verschillen in uitkomst kunnen ook verklaard worden door verschil in percentage polymicrobiële infecties, verschil in patiëntenpopulatie, als ook het al dan niet wisselen van mobiele onderdelen van de prothese tijdens een debridement en verschillende definities voor behandelings succes.

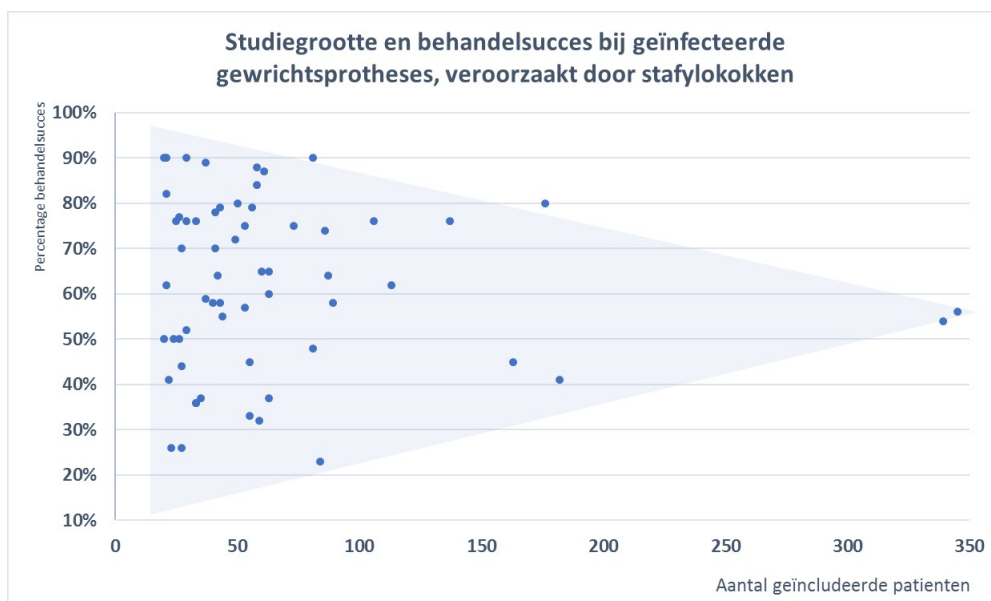
Het effect van monotherapie-antibiotica zonder rifampicine is weinig tot niet onderzocht bij prothesegerelateerde gewrichtsinfecties. Er zijn enkele studies waarin monotherapie met moxifloxacine, flucloxacilline of linezolid redelijke uitkomsten geeft.[21,23,33]

Beperkingen van observationele studies

Selectiebias, *confounding by indication* en survivalbias zijn belangrijke methodologische beperkingen van de hier besproken observationele studies. Selectiebias vindt plaats doordat, door toxiciteit en interacties, rifampicine mogelijk minder voorgeschreven wordt bij kwetsbare patiënten die al een a priori verhoogde kans op een slechtere uitkomst hebben. Daarnaast worden alleen de patiënten met een rifampicine-gevoelige *S. aureus* geselecteerd voor behandeling met rifampicine. Survivalbias vindt plaats doordat rifampicine vaak pas een tot twee weken na het debridement wordt gestart (nadat de wond droog en de gevoeligheid van de stafylokok bekend is).

Alleen de patiënten die deze twee weken

Figuur 2. Overzicht van gerapporteerde uitkomst van DAIR bij patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese veroorzaakt door stafylokokken, uitgezet tegen het aantal geïncludeerde patiënten (*ongepubliceerde data, HS*).



‘overleven’ starten met rifampicine, terwijl alle patiënten die in die periode falen niet aan rifampicine toekomen, wat leidt tot betere uitkomsten in de rifampicine groep.[31,39] Confounding by indication kan optreden doordat bijvoorbeeld specialisten die rifampicine voorschrijven beter op de hoogte zijn van vigerende richtlijnen en ook een grondiger debridement uitvoeren of vaker de mobiele prothese-onderdelen vervangen, wat geassocieerd is met een betere uitkomst. In geen van de observationele studies werd de patiëntengroep met en zonder rifampicine-combinatietherapie met elkaar vergeleken om een indruk te krijgen van confounding variabelen.

Timing en duur van rifampicine-gebruik

Over het algemeen wordt geadviseerd om zo snel mogelijk na een chirurgisch debridement te starten met een rifampicine-bevattende therapie om nieuwe biofilmvorming te voorkomen en om resterende bacteriën in achtergebleven biofilm snel te doden. Als resterende bacteriën in de postoperatieve wond zich gaan hechten aan de prothese, waardoor nieuwe biofilmvorming optreedt, neemt het risico op falen van de behandeling toe. Juist in die vroege postoperatieve periode zou rifampicine essentieel kunnen zijn omdat het snel in weefsels penetreert en bacteriën doodt. Vanwege het veronderstelde risico op selectie van rifampicine-resistente coagulase-negatieve stafylokokken op de huid die via een postoperatieve,

lekkende wond de prothese secundair kunnen infecteren, wachten de meeste behandelaars met de behandeling met rifampicine totdat de wond droog is en de rifampicinegevoeligheid van de stafylokok bekend is. Het lijkt echter niet logisch om een patiënt met een bevestigde infectie een goede empirische therapie te onthouden, vanwege een mogelijk risico op een secundaire infectie met op de huid aanwezige resistente bacteriën. Daarnaast toont in-vitro-onderzoek aan dat rifampicine-resistentie alleen ontstaat bij een hoge bacteriële load en bij rifampicine-monotherapie. Bij een DAIR is de bacteriële load peroperatief fors gereduceerd en er wordt altijd met rifampicine-combinatietherapie gestart. In een cohortstudie met 41 patiënten uit het centrum van de auteurs, bij wie direct postoperatief gestart was met rifampicine werd bij de 11 patiënten bij wie een recidief optrad met dezelfde stafylokok, geen resistentie tegen rifampicine aangetoond.[40] In de al besproken studie van Zimmerli uit 1998 werd overigens ook direct postoperatief gestart met rifampicine, wat niet leidde tot rifampicine-resistente stafylokokken bij patiënten die faalden op therapie.[18] De optimale behandelduur van rifampicine is niet goed onderzocht; de meeste studies rapporteren een duur van 6 tot 12 weken afhankelijk van welk gewricht er is aangedaan. Een kortere behandelduur zou de kans op bijwerkingen kunnen reduceren.

Bijwerkingen en interacties

Bij orale inname wordt rifampicine vrijwel volledig gesorbeerd; het diffundeert goed naar de meeste lichaamsweefsels. De bekendste bijwerking van rifampicine is onschuldig: urine, feces en traanvocht verkleuren oranje-bruin; zachte lensdragers dienen gewaarschuwd te worden dat de lenzen irreversibel verkleuren. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten (met name misselijkheid en braken maar ook diarree) en in mindere mate levertoxiciteit en huidafwijkingen die in studies tot vroegtijdig staken van rifampicine leiden. Voortijdig staken van rifampicine is beschreven bij meer dan 30 procent van het aantal patiënten.[18,41-43]

Rifampicine leidt door inductie van onder andere het cytochroom 450-systeem (waarbij CYP3A4 het sterkst geïnduceerd wordt) tot subtherapeutische plasmaspiegels van veel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die door dit systeem gemetaboliseerd worden, zoals anti-epileptica, immunosuppressiva (bijvoorbeeld prednison, cyclosporine, tacrolimus), statines, vitamine K-antagonisten, proteaseremmers en bepaalde macroliden. Deze enzyminductie houdt aan tot twee weken na het staken van de behandeling. Bij patiënten die rifampicine gebruiken moet daarom de comediatie nauwgezet gecontroleerd worden. Doseringen van comediatie moeten zo nodig aangepast worden en soms is controle van geneesmiddelenpiegels nodig. Vanwege de snelle inductie van antibioticaresistentie bij behandeling met rifampicine-monotherapie zal rifampicine altijd gecombineerd moeten worden met een ander antibioticum (meestal een fluorochinolon).

Conclusies

De uitkomsten van behandeling van geïnfecteerde gewrichtsprothese zijn geleidelijk verbeterd gedurende de afgelopen 20 jaar. De verbeterde uitkomst kan verklaard worden door de introductie van rifampicine, de verbeterde chirurgische aanpak via een grondig debriement en de komst van antibiotic stewardshipbundels. Er is een duidelijke associatie tussen rifampicine en verbeterde uitkomsten bij prothese-infecties door stafylokokken, hoewel de studies beperkt worden door confounding, selectiebias en survivalbias. In een gerandomiseerde studie zou causaliteit van de in observationele studies gevonden associatie tussen rifampicine en genezing kunnen worden aangetoond waarbij patiënten gerandomiseerd

worden tussen rifampicine-combinatietherapie en monotherapie zonder rifampicine. Ook zou het interessant zijn om te onderzoeken of de zes- tot twaalfweekse behandeling met rifampicine-combinatietherapie even goed is als een korte postoperatieve behandeling met rifampicine-combinatietherapie, gevolgd door monotherapie. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening (alleen inclusie van prothese-infecties door stafylokokken) is dat een logistische uitdaging die nationale samenwerking vereist. Dit onderzoek is wel relevant omdat de bijwerkingen van rifampicine aanzienlijk zijn en de in dit artikel besproken data over rifampicine veelvuldig geëxtrapoleerd worden naar andere infecties waarbij kunstmateriaal betrokken is, maar waar het wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van rifampicine zeer beperkt is (zoals bij kunstklependocarditis, geïnfecteerde vaatprothesen of fractuur-gerelateerde infecties).[44]

Multidisciplinair overleg

Momenteel is een door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) benoemde richtlijncommissie het huidige bewijs voor de belangrijkste aspecten van antibiotische behandeling bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen aan het samenvatten, om tot een nationaal, wetenschappelijk onderbouwd advies te komen. Hierin zal ook het gebruik van onder andere rifampicine bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen geëvalueerd worden. In deze commissie zitten afgevaardigden namens de orthopedie en traumachirurgie, internist-infectiologen, artsen-microbioloog en een apotheker. Daarnaast publiceert de Werkgroep Orthopedische Infecties namens de Nederlandse Orthopedische Vereniging (NOV) aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling van prothese-infecties. Gezamenlijke besprekingen over deze complexe infecties met participatie van orthopedisch chirurgen, internisten-infectioloog en artsen-microbioloog is essentieel en worden in steeds meer Nederlandse ziekenhuizen ingevoerd.[45] Nederlandse centra weten elkaar ook in toenemende mate te vinden als het gaat om organisatie van zorg, regionale samenwerking en het opstellen van gezamenlijke behandelprotocollen voor patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese.[46,47]

Acknowledgments

De auteurs danken Leo Visser voor het kritisch meelezen van deze tekst.

Referenties

1. Jaarrapportage Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten 2018. www.lroi-rapportage.nl.
2. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):182-94.
3. Lora-Tamayo J, Senneville E, Ribera A, et al. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1742-52.
4. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:357-72.
5. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017;35(3):189-95.
6. 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.
7. Argenson JN, Arndt M, Babis G, et al. Hip and Knee Section, Treatment, Debridement and Retention of Implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019;34(2S):S399-S419.
8. Acocella G, Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Evidence that rifampicin can be used safely for non-tuberculous diseases. *Thorax*. 1980;35(10):788-91.
9. Lobo MC, Mandell GL. The effect of antibiotics on *Escherichia coli* ingested by macrophages. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1973;142(3):1048-50.
10. Conlon BP, Nakayasu ES, Fleck LE, et al. Activated ClpP kills persisters and eradicates a chronic biofilm infection. *Nature*. 2013;503(7476):365-70.
11. Reiter KC, Sambrano GE, Villa B, Paim TG, de Oliveira CF, d'Azevedo PA. Rifampicin fails to eradicate mature biofilm formed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(4):471-4.
12. Zimmerli W, Sendi P. Role of Rifampin against *Staphylococcal* Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2).
13. Lucet JC, Herrmann M, Rohner P, Auckenthaler R, Waldvogel FA, Lew DP. Treatment of experimental foreign body infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(12):2312-7.
14. Nessi R, Fowst G. Clinical use of rifampicin in combination for non-mycobacterial infections: a survey of published evidence. *J Int Med Res*. 1979;7(3):179-86.
15. Norden CW, Fierer J, Bryant RE. Chronic staphylococcal osteomyelitis: treatment with regimens containing rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;5 Suppl 3:S495-501.
16. Van der Auwera P, Klastersky J, Thys JP, Meunier-Carpentier F, Legrand JC. Double-blind, placebo-controlled study of oxacillin combined with rifampin in the treatment of staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(4):467-72.
17. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6):1251-3.
18. 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;279(19):1537-41.
19. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(6):878-83.
20. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis*. 1997;24(5):914-9.
21. Karlsen E, Borgen P, Bragnes BO, Figved B, Groggaard B, Rydinge J, Sandberg L, Snorrason F, Wangen H, Witso E, Wetsberg M. Rifampicin combination therapy in early staphylococcal prosthetic joint infections: a randomised controlled trial. *Orthopedic Proceedings* 2016;98-B(SUPP_23):72.
22. Chaussade H, Uckay I, Vuagnat A, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;63:37-42.
23. Morata L, Senneville E, Bernard L, et al. A Retrospective Review of the Clinical Experience of Linezolid with or Without Rifampicin in Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Implant Retention. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):235-43.
24. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Infect*. 2018.
25. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(7):1732-9.
26. Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Parreno S, Gil-Guillen V, Lopez-Prats FA. Debridement with prosthesis retention and antibiotic therapy vs. two-stage revision for periprosthetic knee infection within 3 months after arthroplasty: a case-control study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(9):851 e11-7.
27. Bouaziz A, Uckay I, Lustig S, et al. Non-compliance with IDSA guidelines for patients presenting with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection is a risk factor for treatment failure. *Med Mal Infect*. 2018;48(3):207-11.
28. Hirsiger S, Betz M, Stafylakis D, Gotschi T, Lew D, Uckay I. The Benefice of Mobile Parts' Exchange in the Management of Infected Total Joint Arthroplasties with Prosthesis Retention (DAIR Procedure). *J Clin Med*. 2019;8(2).
29. Geurts JA, Janssen DM, Kessels AG, Walenkamp GH. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics. *Acta Orthop*. 2013;84(6):509-16.
30. Holmberg A, Thorhallsdottir VG, Robertsson O, Dahl A, Stefansdottir A. 75 percent success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015:1-6.
31. Vilchez F, Martinez-Pastor JC, Garcia-Ramiro S, 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):439-44.

32. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):334-40.
33. San Juan R, Garcia-Reyne A, Caba P, et al. Safety and efficacy of moxifloxacin monotherapy for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5161-6.
34. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Infect*. 2019;78(1):40-7.
35. Tornero E, Morata L, Martinez-Pastor JC, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(8):786 e9- e17.
36. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):182-94.
37. Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2012;27(6):857-64 e1-4.
38. Lowik CAM, Parvizi J, Jutte PC, et al. Debridement, antibiotics and implant retention is a viable treatment option for early periprosthetic joint infection presenting more than four weeks after index arthroplasty. *Clin Infect Dis*. 2019.
39. Lesens O, Ferry T, Forestier E, et al. Should we expand the indications for the DAIR (debridement, antibiotic therapy, and implant retention) procedure for *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections? A multicenter retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018.
40. Scheper H, van Hooven D, Visser L, et al. Outcome of acute staphylococcal prosthetic joint infection treated with debridement, implant retention and antimicrobial treatment with short duration of rifampicin. *J Infect*. 2018;76:498-500.
41. Ascione T, Pagliano P, Mariconda M, et al. Factors related to outcome of early and delayed prosthetic joint infections. *J Infect*. 2015;70(1):30-6.
42. Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and Debridement with Component Retention for Acute Infection After Hip Arthroplasty: Improved Results with Contemporary Management. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(23):2011-8.
43. Nguyen S, Robineau O, Titecat M, et al. Influence of daily dosage and frequency of administration of rifampicin-levofloxacin therapy on tolerance and effectiveness in 154 patients treated for prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1675-82.
44. Govaert GAM, Termaat MF, Glaudemans A, et al. [Diagnosis and treatment of fracture-related infections]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163.
45. Kuiper JW, Vos S, Burger TJ, Colen S. Variety in diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections in Belgium and the Netherlands. *Acta orthopaedica Belgica*. 2016;82(2):149-60.
46. Website samenwerkende ziekenhuizen regio Leiden/Den Haag. www.protheseinfectie.nl.
47. Scheper H, Wouthuyzen-Bakker M, Veldkamp KE, van der Wal RJP, Vogely HC, de Boer MGJ. [Prosthetic joint infection]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163.
48. Lancini G. In memory of Piero Sensi (1920-2013). *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):609-11.