

# Protocol Gewrichtsprothese infecties (PJI) bij volwassenen

## REGIONAAL PROTOCOL NINJA

*(Northern Infection Network Joint Arthroplasty)*

**November 2024**



### **Coördinerende centra:**

Isala Klinieken

Martini Ziekenhuis Groningen / Certe Medische Diagnostiek & Advies

Medisch Centrum Leeuwarden / Izore Centrum Infectieziekten Friesland

Universitair Medisch Centrum Groningen

### **Deelnemende specialismen:**

Orthopedisch chirurgen, internist-infectiologen, artsen-microbioloog, ziekenhuisapothekers

Verantwoordelijken UMCG: Marjan Wouthuyzen-Bakker (internist-infectioloog), Anna Boef en Geesje Roo (artsen-microbioloog) Joris Ploegmakers en Paul Jutte (orthopedisch chirurgen), Marlous Toren-Wielema (ziekenhuisapotheker).

## INHOUDSOPGAVE

<b>Voorwoord</b> .....	2
<b>Klinische aspecten</b> .....	3
<i>Vroege, post-operatieve infectie</i> .....	3
<i>Laat acute, hematogene infectie</i> .....	3
<i>Laat, chronische infectie</i> .....	3
<b>Diagnostiek</b>	
<i>Definitie geïnfecteerde gewrichtsprothese</i> .....	4
<i>Diagnostische work-up vroege en laat acute infectie</i> .....	6
<i>Diagnostische work-up laat chronische infectie</i> .....	7
<i>Diagnostiek pre- en peroperatieve biopten</i> .....	8
<b>Chirurgie</b> .....	9
<b>Antimicrobiële therapie</b> .....	11
<i>Empirische therapie</i> .....	11
<i>Behandelduur</i> .....	11
<i>Toelichting antibiotica bij een two-stage revisie</i> .....	11
<i>Toelichting intermitterend of continue infusie</i> .....	14
<i>Aandachtspunten bijwerkingen, contra-indicaties en monitoring antibiotica</i> .....	15
<i>Spiegel bepalingen antibiotica</i> .....	17
<b>Follow-up</b> .....	18
<b>Referenties</b> .....	19

**Inhoudelijk wijzigingen ten opzichte van versie 2022 en argumentatie waarom evt. wordt afgeweken van de landelijke SWAB richtlijn PJI:**

Empirisch antibiotica beleid:

- Vroeg postoperatieve PJI: overgenomen conform SWAB advies:: cefuroxim/vancomycine is vervangen voor ceftriaxon (2dd 2 gram als hogere dosering om betere *S. aureus* dekking te geven) plus vancomycine.
- Laat acuut (hematogene) PJI: overgenomen vanuit SWAB advies: flucloxacilline monotherapie, plus ceftriaxon indien klinische verdenking op UWI of abdominaal focus. In het geval van sepsis: ceftriaxon 2dd 2 gram conform SWAB sepsis e.c.i.
- Chronische PJI wv one-stage revisie: overgenomen conform SWAB advies: ceftriaxon/vancomycine is vervangen voor vancomycine monotherapie. In het oorspronkelijk advies is ceftriaxon empirisch gekozen om *C. acnes* direct adequaat te behandelen, dit wordt nu empirisch mee gedekt met vancomycine monotherapie. Benadrukt dient te worden dat het streven is om voor revisie chirurgie de verwekker(s) preoperatief vast te stellen zodat idealiter direct gerichte therapie gegeven kan worden.
- Chronische PJI wv two-stage revisie: overgenomen vanuit het SWAB advies om bij een two-stage revisie zonder pre-operatieve verwekker niets te starten, maar dit op geleide van de kweken te doen. Mede omdat ook lokale antibiotica wordt afgegeven door de cement spacer gedurende de eerste dagen.

Dosering antibiotica:

- In de landelijke SWAB wordt bij de meeste middelen de IV als ook de orale antibiotica in een lagere dosering geadviseerd. NINJA is van mening om bij moeilijk te behandelen infecties waarbij adequate botpenetratie en werkzaamheid in biofilm cruciaal is, standaard de hogere dosering te kiezen. Er zijn geen vergelijkende klinische studies tussen hoog versus laag doseren, dus deze keuze is gemaakt op theoretische gronden met hierbij een relatief laag bijwerkingen profiel.
- Conform EUCAST aanbeveling en gebruiksgemak is de cotrimoxazol dosering gewijzigd van 3dd 960mg naar 2dd 1440mg.
- Continue dosering van 35 mg/kg vancomycine niet overgenomen, maar gelaten op 30mg/kg, omdat in onze ervaring de oudere orthopedische patiënt vaak goed uitkomt met de continue dosering van 30mg/kg.

Targeted antibiotica:

- Moxifloxacin naast levofloxacin in de NINJA richtlijn als optie gehouden als co-drug voor rifampicine voor de behandeling van stafylokokken. Dit omdat de NINJA ook veel voordelen ziet van moxifloxacin (lage MIC, geen aanpassing in dosering nodig bij nierinsufficiëntie, gebruikers vriendelijk vanwege 1x daags te doseren). Tevens hebben wij goede uitkomsten gerapporteerd die vergelijkbaar zijn met levofloxacin.

- Conform SWAB overgenomen dat de eerste keuze bij de orale behandeling van *C. acnes* amoxicilline is (in eerdere versie stond amoxicilline gelijkwaardig aan clindamycine).
- Rifampicine als optie bij streptokokken infecties uit NINJA richtlijn verwijderd conform SWAB advies (te weinig data om dit te ondersteunen).
- Duotherapie bij enterokokken handhaven (wordt ook als optie genoemd in landelijk SWAB advies). Bij gentamicine toegevoegd dat gehoortesten voor start van gentamicine moeten worden gedaan met nadien wekelijk een hoofd-schud test. De 4 weken IV therapie is verlaagd naar 2 weken IV therapie conform SWAB.
- Gezien de effectievere werking van echinocandinen op biofilm, heeft de NINJA de voorkeur echinocandines in de eerste fase van de behandeling te handhaven en niet te kiezen voor fluconazol als monotherapie in de eerste fase. Aangezien fluconazol wel beter in synoviaal vocht komt in vergelijking met echinocandinen, besloten om in de eerste twee weken van de behandeling duotherapie met beide middelen te geven alvorens over te gaan op fluconazol monotherapie in fluconazol gevoelige Candida. Deze duotherapie in de eerste twee weken van de behandeling doorgetrokken naar fluconazol resistente Candida (echinocandine plus liposomaal amfo-B).
- Conform SWAB hoeft niet gewacht te worden met het starten van rifampicine totdat de wond droog is. Wel moet adequate load reductie bereikt zijn met chirurgisch debridement en enkele dagen IV-antibiotica. In de praktijk betekent dit meestal dat gestart kan worden zodra het antibiogram bekend is (ongeveer 3-5 dagen na DAIR).

#### Duur van de behandeling:

- Conform SWAB advies overgenomen om acute PJIs die behandeld worden middels DAIR 3 maanden antibiotisch te behandelen, maar patiënten die revisie chirurgie hebben ondergaan 6 weken (tenzij klinisch redenen om langer te behandelen; hiervoor zijn een aantal indicaties opgenomen in de gereviseerde versie).

#### Overige wijzigingen (los van SWAB):

- Histologie gewijzigd van 2 biopten naar 1 biopt
- Een opmerking toegevoegd wanneer empirische antibiotica gestopt kan worden
- Aantal zinnen toegevoegd ter verduidelijking
- Follow-up schema aangepast op basis van behandelduur.

## ***Voorwoord***

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

## 1. KLINISCHE ASPECTEN

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

### 1. *Vroege, post-operatieve infectie:*

- $\leq 3$  maanden na het plaatsen van de gewrichtsprothese.
- Meestal veroorzaakt door intra-operatieve of post-operatieve kolonisatie van bacteriën via de wond.
- Kan zich acuut presenteren met koorts, forse wondlekkage en een persisterend hoog CRP. Deze acute presentatie wordt meestal veroorzaakt door virulente micro-organismen (m.n. *S. aureus* en Gram-negatieve staven). De infectie kan zich ook chronisch presenteren met een laag CRP en minimale maar persisterende wondlekkage. Deze chronische presentatie wordt meestal veroorzaakt door laag virulente micro-organismen (m.n. coagulase negatieve stafylokokken [stafylokokken anders dan *S. aureus*] en enterokokken).

### 2. *Laat acute, hematogene infectie:*

- Kan in ieder stadium optreden, maar meestal  $> 3$  maanden na het plaatsen van de gewrichtsprothese.
- Hematogeen veroorzaakt door een infectiebron elders, bijvoorbeeld vanuit een cellulitis of urineweginfectie die een bacteriëmie hebben veroorzaakt. Hierbij raakt de gewrichtsprothese secundair geïnfecteerd.
- Kenmerkt zich door acute pijn en zwelling van het gewricht, met of zonder de aanwezigheid van koorts, in een voorheen asymptomatisch gewricht. Over het algemeen veroorzaakt door virulente micro-organismen (m.n. *S. aureus*, streptokokken en Gram-negatieve staven).

### 3. *Laat chronische infectie:*

- $> 3$  maanden na het plaatsen van de gewrichtsprothese.
- Meestal veroorzaakt door intra-operatieve of post-operatieve kolonisatie van bacteriën via de wond.
- Kenmerkt zich door chronische, persisterende pijn ter plaatse van de gewrichtsprothese met of zonder loslating van de gewrichtsprothese. Over het algemeen veroorzaakt door laag virulente micro-organismen (m.n. coagulase-negatieve stafylokokken, *Corynebacterium* species en/of *Cutibacterium acnes*).

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

## 2. DIAGNOSTIEK

### **Definitie geïnfecteerde gewrichtsprothese**

Er zijn verschillende diagnostische criteria opgesteld om de diagnose geïnfecteerde gewrichtsprothese (PJI) te stellen, waaronder die van de Muskuloskeletal Infection Society (MSIS) [2-3], deze stelt de diagnose PJI met een zeer hoge specificiteit o.b.v. de volgende bevindingen:

1. Een fistel die met de prothese communiceert *OF*
2. Minimaal twee positieve kweken van peri-prothetisch weefsel, synoviaal vocht en/of sonicaat met een identiek micro-organisme (met hetzelfde resistentiepatroon) *OF*
3. Minimaal vier minor criteria uit onderstaande;
  - a. BSE > 30 mm/uur en een CRP > 10 mg/L;
  - b. Leukocyten in gewrichtsvocht > 3000 x 10<sup>6</sup>/L;
  - c. Neutrofiële granulocyten in synoviaal vocht > 80%;
  - d. 1 positieve kweek van peri-prothetisch weefsel, synoviaal vocht en/of sonicaat;
  - e. Neutrofielen influx van het peri-prothetische weefsel bij histopathologisch onderzoek (> 5 neutrofielen per gezichtsveld bij 400x vergroting).

Bij het hebben van slechts 1 positieve kweek, dient een infectie ook te worden overwogen bij het kweken van virulente microorganismen (bv. *S. aureus*, *S. lugdunensis*, Gram-negatieve staven, enterokokken, Candida), met name indien de histologie tevens aanwijzingen laat zien voor een infectie.

We weten dat met het toepassen van bovenstaande diagnostische criteria zeer laaggradige infecties kunnen worden gemist. Dit is de reden dat er in afgelopen jaren sensitievere criteria zijn ontwikkeld door de *Internationale Consensus Meeting* (ICM 2018) [30] en door de *European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS) [31]. In deze definities krijgen de minor criteria een belangrijker rol toegekend om zo min mogelijk infecties te missen. Het gebruik van deze definities heeft als keerzijde dat infecties zullen worden over-gediagnosticeerd. In deze gevallen zijn de volgende overwegingen van belang:

- i) Zijn er alternatieve verklaringen voor positieve minor criteria (bv. metallose, jicht, actieve reumatoïde artritis)?
- ii) Zijn maximale inspanningen gedaan om de kweekopbrengst te vergroten (bv. zijn er voldoende biopten afgenomen en zijn kweken voldoende lang geïncubeerd)?

Indien na het beantwoorden van bovenstaande vragen de verdenking op een infectie nog steeds hoog is, dan dienen maximale diagnostische inspanningen gedaan te worden om de verwekker te vinden (bv. middels moleculaire en serologische diagnostiek). De eventuele behandeling van deze infecties dient multidisciplinair te worden besloten.

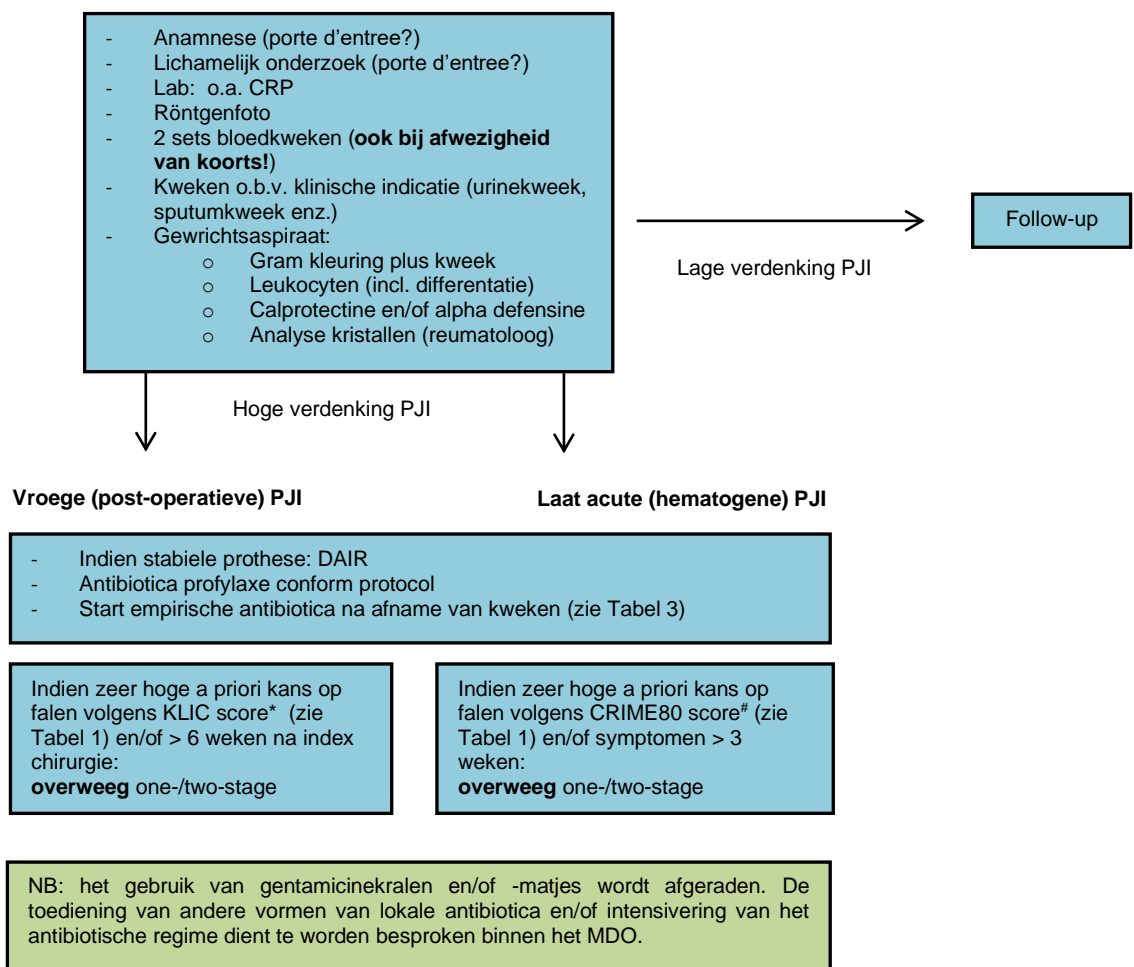
NB: De afkapwaarden van de minor criteria kunnen alleen worden gebruikt indien bepaald > 6 weken na de indexoperatie. De biomarkers (zoals alpha-defensine [7,8] & calprotectine [9]) maken geen onderdeel uit van de bovenstaande diagnostische criteria, maar kunnen wel in de besluitvorming worden meegenomen (zie diagnostische flow-charts). Een laag calprotectine in synoviaalvocht heeft bv. een zeer hoge negatief voorspellende waarde en kan worden gebruikt om een chronische PJI voor

revisiechirurgie uit te sluiten. Een positieve alpha-defensine heeft een zeer hoog positief voorspellende waarde, en kan gebruikt worden om de diagnose PJI te ondersteunen.

**Diagnostische work-up**

De onderstaande flowcharts dienen te worden toegepast bij patiënten met een verdenking op een vroege (post-operatieve) of laat acute (hematogene) prothese infectie (Figuur 1) en laat chronische prothese infectie (Figuur 2). Voor exacte definities zie: ‘klinische aspecten’.

**VERDENKING VROEGE (post-operatieve) OF LAAT ACUTE (hematogene) PJI**



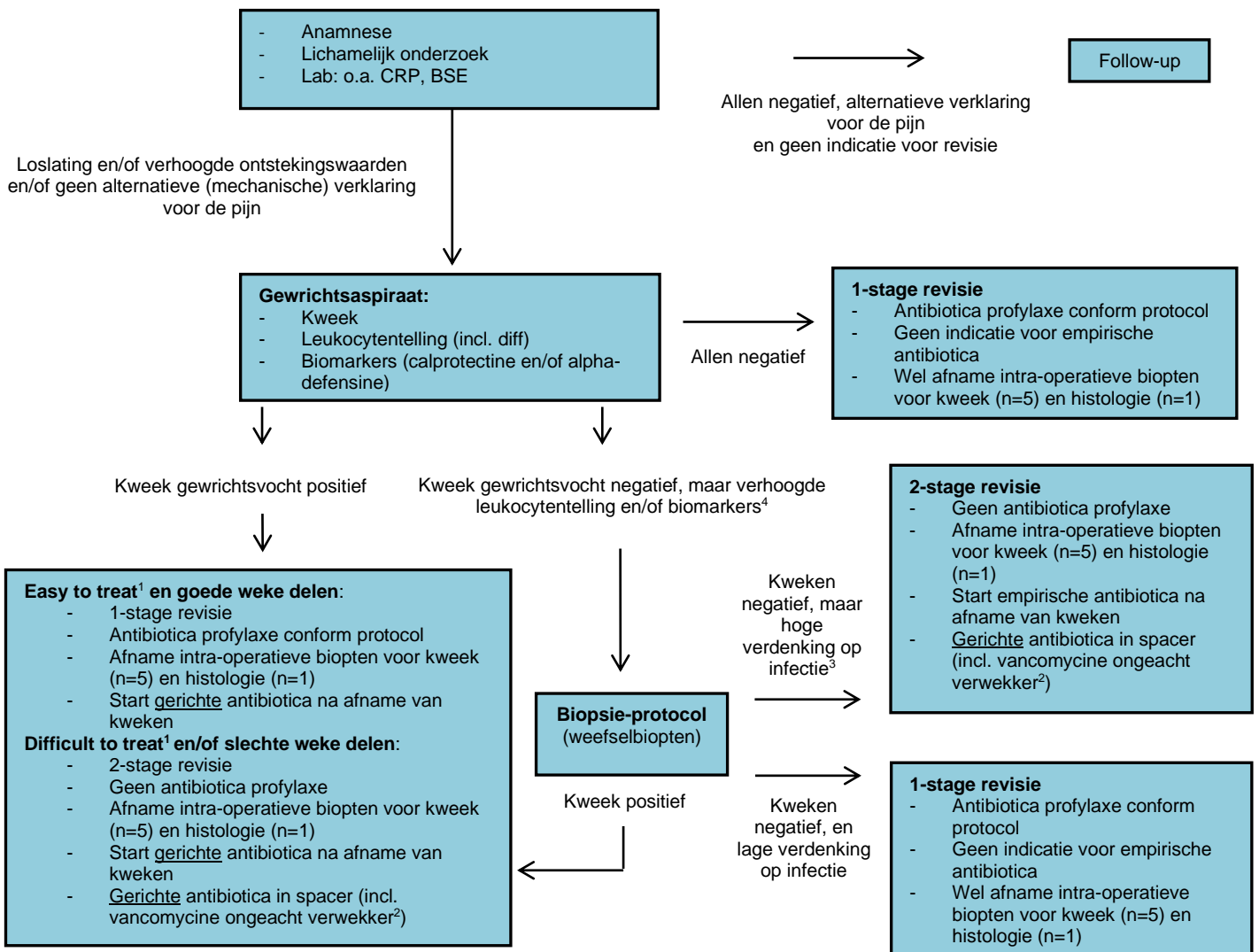
**Figuur 1. Flowchart verdenking vroege (post-operatieve) of laat acute (hematogene) PJI.**

\*KLIC: Kidney, Liver cirrhosis, Index surgery, C-reactive protein en Cemented prosthesis (zie Tabel 1) [10, 19].

#CRIME80: Chronic obstructive pulmonary disease, Rheumatoid arthritis, Index surgery, Male gender, Exchange of mobile components en age > 80 years (zie Tabel 1) [11].



## VERDENKING LAAT CHRONISCHE PJI



**Figuur 2. Flowchart verdenking laat chronische PJI.**

<sup>1</sup>*Difficult to treat*: chinolon-resistente Gram-negatieve staven, rifampicine resistente stafylokokken, enterokokken en schimmels. <sup>2</sup>Dit om secundaire spacer-infecties met coagulase-negatieve stafylokokken te voorkomen [32]. Voor doseringen zie legenda figuur 3. <sup>3</sup>Bv. bij positieve histologie. <sup>4</sup>Overweeg als tussenstap een botscan en/of leucocyten-scan. Een botscan dient als eerste stap te worden verricht indien > 5 jaren na de index operatie voor knieën en > 2 jaren na de indexoperatie voor heupen. Indien de botscan voordien wordt verricht is de kans groot dat de botscan nog fysiologische opname laat zien, en is om deze reden niet van toegevoegde waarde, in dit geval kan de leucocyten-scan het beste als eerste stap worden gedaan. Indien de botscan negatief is, dan is een infectie nagenoeg uitgesloten en hoeft geen aanvullend onderzoek plaats te vinden. Indien de botscan positief is, dan dient een leucocyten-scan te worden verricht die specifiek is voor het aantonen van een infectie. Indien deze negatief is, dan is een infectie nagenoeg uitgesloten. Indien deze positief is, dan dient een punctie protocol te worden verricht conform bovenstaand flow-diagram.

### **Diagnostiek pre- en/of intra-operatieve biopten**

Alle kweken dienen bij voorkeur te worden afgenomen zonder antibiotica (behalve antibiotica profylaxe, zie hieronder). Indien de patiënt reeds wordt behandeld met antibiotica, dienen deze, indien de kliniek het toelaat, minimaal twee weken te zijn gestaakt alvorens kweken af te nemen.

In het geval van sepsis (m.n. van toepassing bij laat acute (hematogene) infecties) dient eerder gestart te worden met antibiotica aangezien in het geval van hemodynamische instabiliteit niet gewacht kan worden tot chirurgie. Echter, antibiotica pas starten na afname van 2 sets bloedkweken en idealiter nadat een gewrichtspunctie is verricht voor kweek en biochemie.

Voorafgaand aan chirurgische incisie dient wel antibiotische profylaxe gegeven te worden, aangezien dit nauwelijks invloed heeft op de kweekopbrengst en tijdige profylaxe van belang is ter voorkoming van (secundaire) infecties [20]. Een uitzondering hierop betreft verwijdering van de prothese bij de eerste operatie van een two-stage waarbij pre-operatief nog geen verwekker bekend is (zie Figuur 1 en 2).

Bij het afnemen van intra-operatieve kweken dienen 5 weefselbiopten rondom de gewrichtsprothese en synoviaal vocht te worden afgenomen [12] en 1 weefselbiopt afgenomen voor histologie. Indien beschikbaar, dient al het verwijderde prothesemateriaal aangeboden te worden voor sonicatie [13] (incl. kop/polyethyleen in het geval van een DAIR en spacer in het geval van een 2-stage revisie).

Bij een chronische infectie is het streven de verwekker preoperatief vast te stellen. Aangezien de specificiteit van een positieve kweek van synoviaal vocht 95% is [14], kan met redelijke zekerheid worden gesteld dat dit de verwekker is van de protheseinfectie (tenzij er een fistel bestaat met hoge kans op een polymicrobiële infectie). Bij twijfel en/of bij een negatieve kweek van synoviaalvocht kan preoperatief een biopsie-protocol worden verricht. Hierbij wordt bij de patiënt onder spinaal of algehele anesthesie door de orthopedisch chirurg op OK synoviaalvocht en 5 peri-prothetische weefselbiopten afgenomen voor kweek en 1 peri-prothetische weefselbiopt voor histologie. Deze benadering levert bij ongeveer 10% v/d patiënten met een negatieve kweek van synoviaal vocht alsnog een verwekker op [18].

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

A.

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

## B.

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

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

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

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

## 3. CHIRURGIE

De indicaties voor een DAIR, one-stage revisie of two-stage revisie staan weergegeven in Figuur 1 en 2. Over het algemeen worden acute infecties chirurgisch behandeld met débridement, antibiotica en implant retentie (DAIR). Er zijn echter diverse factoren die de kans van slagen van débridement met het behouden van de prothese bij een acute infectie verlagen. Deze bestaan uit preoperatieve factoren (zie tabel 1), de duur van de klachten, het type micro-organisme en intra-operatieve factoren (bv indien de mobiele componenten niet vervangen (kunnen) worden leidt dit tot een slechtere uitkomst). Indien de a priori-kans van slagen zeer laag is volgens de preoperatieve risicoscore (Tabel 1), kan worden overwogen een one- of two-stage revisie te verrichten. Dit dient te worden besproken binnen het MDO en met de patiënt.

### Operatief stappen plan DAIR:

1. Time-out en set-up als primaire protheseimplantatie. Antibiotische profylaxe wordt in principe vóór chirurgische incisie gegeven, ter bescherming van de prothese voor (secundaire) infecties.
2. Open artrotomie. Overweeg litteken-excisie. Het verrichten van artroscopie is gecontra-indiceerd, omdat het leidt tot inferieure uitkomsten.
3. Alleen oppervlakkig spoelen wordt afgeraden; bij een macroscopisch gesloten fascie wordt geadviseerd een volledige DAIR te verrichten.
4. Neem minimaal 5 diepe weefselkweken op de plaats waar de infectie zich bevindt (vocht, periprothetisch weefsel, kapsel, *interface*-weefsel, zo nodig bot). Per kweek een ander pincet gebruiken. Subcutane kweken, wonduitstrijken, of fistel-kweken zijn niet geïndiceerd.
5. Verricht uitgebreid débridement, met excisie van al het “verdachte” c.q. necrotische weefsel en een zo ruim mogelijke synovectomie. Verwisselbare protheseonderdelen worden verwijderd om het gewricht goed te kunnen nettoeren (alleen als dit geen risico geeft op schade aan de prothese). Het niet wisselen van mobiele componenten is geassocieerd met hogere kans op DAIR-falen.
6. De overige delen van de prothese worden gepoetst met een nat gaas of een schrob spons om

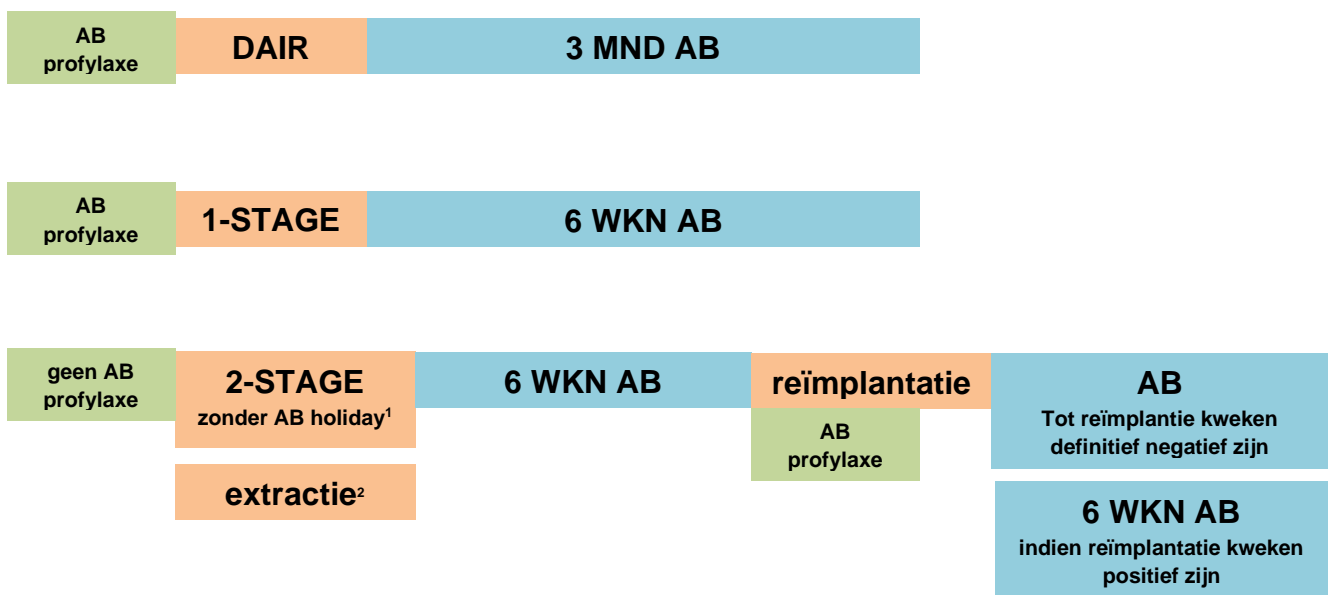
de gevormde biofilm macroscopisch zoveel mogelijk te verwijderen. Gebruik hiervoor een povidon-jood oplossing gedurende 2-3 min., en spoel met minimaal 6 liter NaCl met pulse-lavage.

7. In principe worden geen gentakralen of gentamatjes achtergelaten.
8. Na het débridement vindt handschoen-wissel plaats en worden met schoon instrumentarium de nieuwe mobiele prothese-componenten geplaatst (kopje en evt. polyethyleen-liner van de THP, insert van de TKP). De wond wordt in lagen gesloten. In principe worden geen drains achtergelaten.

Bij het falen van de DAIR, kan een tweede DAIR worden verricht indien de weke delen intact zijn, maar het lijkt niet zinvol als deze vervolgens weer faalt, een derde DAIR te verrichten. De prothese zal dan verwijderd moeten worden.

Over het algemeen wordt bij een chronische infectie een two-stage- boven een one-stage revisie verkozen bij een onbekende verwekker, *difficult to treat* micro-organisme of slechte weke delen (bv. aanwezigheid van fistel, status na radiotherapie enz.). In principe vindt bij een two-stage revisie, de reïmplantatie 6 weken na extractie plaats onder antibiotische therapie, tenzij anders wordt besloten in het MDO.

**Figuur 3. Chirurgische strategie in relatie tot de duur van de antibiotica.**



<sup>1</sup>In principe verdient 2-stage zonder *antibiotic holiday* de voorkeur. Zie tekst "antimicrobiële therapie" voor uitleg. <sup>2</sup>Gerichte antibiotica in spacer (incl. vancomycine ongeacht verwekker). Indien de verwekker niet bekend is, is het meest gebruikte regime: gentamicine en vancomycine. Bij geprefabriceerde spacers zit standaard gentamicine en clindamycine in het cement; eerdere studies hebben aangetoond dat met het bijvoegen van vancomycine (2 gram per 40 gram cement) de kans op secundaire spacer infecties met coagulase-negatieve stafylokokken daalt. Daarom wordt aanbevolen vancomycine toe te voegen. In het algemeen dient rekening gehouden te worden met het feit dat de stabiliteit van het cement negatief beïnvloedt wordt indien meer dan 10% antibiotica aan het cement wordt toegevoegd (=4 gram antibiotica per 40 gram cement). Dit is met name belangrijk bij fixatie-cement (en minder bij het gebruik van tijdelijke cementspacers). <sup>3</sup>Mits reïmplantatie-kweken negatief zijn.

## 4. ANTIMICROBIËLE THERAPIE

### ***Empirische therapie***

Tabel 3 (empirische therapie bij nog onbekende verwekker) en tabel 4 (therapie bij bekende verwekker) geven een leidraad voor het te kiezen antibioticum. De keuze dient altijd in overleg te gebeuren met de arts-microbioloog en/of internist-infectioloog. De gevoeligheid van het micro-organisme dient bekend te zijn vóór het starten van gerichte behandeling. Indien bij verdenking op een acute infectie de kweken na 7 dagen nog steeds negatief zijn, dan kan de antibiotica worden gestaakt. Bij een chronische infectie dient de antibiotica gecontinueerd te worden totdat de kweken definitief zijn afgerond (dit kan per centrum verschillen, maar in de regel ligt dit tussen de 9 en 14 dagen), dit omdat bij chronische infecties rekening gehouden moet worden met *C. acnes*, een micro-organisme dat trager groeit.

### ***Behandelduur***

In de regel wordt gestart met hoog gedoseerd intraveneuze antibiotica voor de behandeling van de planktonische bacteriën. Dit wordt gegeven voor een periode van 7-14 dagen. Bij een goed klinisch herstel met vlot dalend CRP en de mogelijkheid voor een oraal antibioticum met goede biologische beschikbaarheid kan gekozen worden voor 7 dagen IV therapie. Enterokokken, streptokokken en Candida infecties behoeven altijd een totale IV behandelduur van 2 weken, alvorens geswitcht kan worden naar een oraal beleid (dit heeft als reden dat de biologische beschikbaarheid en/of antibiofilm effect van de orale middelen over het algemeen beperkt is).

Het orale antibiotica regime betreft behandeling gericht tegen bacteriën die zich bevinden in de stationaire fase (in een biofilm). De behandelduur voor acute PJIs behandeld met DAIR is conform de DATIPO studie in totaal 12 weken (incl. IV therapie). Dit betreft de behandelduur voor zowel knieën als heupen. Voor chronische infecties waarbij revisie chirurgie plaatsvindt, volstaat een behandelduur van 6 weken (mede op basis van de resultaten van de DATIPO studie, waarbij na stratificatie voor chirurgische techniek geen verschil werd gevonden in uitkomst tussen 6 weken versus 3 maanden behandelen). Een langere therapieduur dan 6 weken kan eventueel multidisciplinair worden overwogen, bv. indien tijdens de revisie veel cement is achtergebleven en/of patiënt postoperatief een gecompliceerd beloop laat zien.

### ***Toelichting antibiotica bij een two-stage revisie***

Bij een 2-stage revisie wordt bij een gunstig klinisch beloop in principe na 6 weken antibiotische behandeling de prothese gereïmplanteerd (onder orale antibiotische behandeling en standaard antibiotica profylaxe), en nog aansluitend antibiotisch behandeld totdat de reïmplantatie kweken definitief negatief zijn. Indien de peroperatieve kweken bij reïmplantatie (nog) positief zijn, wordt een behandelduur geadviseerd van nog aansluitend 6 weken. Het antibiotisch beleid rondom reïmplantatie dient te worden afgestemd binnen het MDO.

**Tabel 3. Empirische antibiotica therapie**

Type infectie	Antibioticum	Dosering <sup>1</sup>
<b>Vroeg (postoperatief)</b>	Ceftriaxon	2dd 2000 mg IV of 2.000 mg opladen, daarna 4.000 mg/24u continue infusie IV
	<i>Plus</i> Vancomycine	20 mg/kg opladen, daarna 30 mg/kg/24u continue infusie IV (aanpassen op geleide van spiegels)
<b>Laat acuut (hematogeen)</b>	Flucloxacilline	2.000 mg opladen, daarna 12.000 mg/24u continue infusie IV
	Indien verdenking UWI en/of abdominaal focus, toevoegen:	
	Ceftriaxon	2dd 2000 mg IV of 2.000 mg opladen, daarna 4000 mg/24u continue infusie IV
	<i>Bij sepsis:</i>	<a href="#">sepsis - onbekende verwekker / onbekend focus   UMCG (antibiotica.app)</a>
<b>Laat chronisch</b>		
Bij one-stage revisie <sup>2</sup> :	Vancomycine	20 mg/kg opladen, daarna 30 mg/kg/24u continue infusie IV (aanpassen op geleiden van spiegels)
Bij two-stage revisie <sup>2</sup> :	Op geleide van kweken.	Indien een cement spacer wordt geplaatst, dan antibiotica houdend cement gebruiken met clindamycine plus gentamicine, plus handmatig bijmengen met vancomycine.

<sup>1</sup> Doseringen gaan uit van een goede nierfunctie en een normaal gewicht/BMI. Neem in geval van afwijkende waarden contact op met de ziekenhuisapotheker voor doseeradvies.

<sup>2</sup> Er wordt maximaal gestreefd naar het isoleren van de verwekker(s) pre-operatief om direct een gericht antibiotisch beleid te kunnen starten (zie Figuur 2).

**Tabel 4. Antimicrobiële therapie gericht op de verwekker**

Micro-organisme	Antibioticum	Dosering <sup>1</sup>	Duur (DAIR) <sup>3</sup>	Duur (revisie) <sup>3</sup>
<b>S. aureus of flucloxacilline gevoelige coagulase negatieve stafylokokken (CoNS)</b>	Flucloxacilline	2.000 mg opladen, daarna 12.000 mg/24u continue infusie IV	1 week	1 week
	<i>plus</i> Rifampicine <sup>2</sup>	2dd 450 mg oraal	1 week	1 week
	<i>gevolgd door:</i> Moxifloxacin of Levofloxacin	1dd 400 mg oraal 2dd 500 mg oraal	11 weken	5 weken
	<i>plus</i> Rifampicine <sup>2</sup>	2dd 450 mg oraal	11 weken	5 weken
	<i>Bij resistentie voor chinolonen:</i>  Clindamycine of Minocycline of Co-trimoxazol	3dd 600 mg oraal 2dd 100 mg (eerste gift 200 mg) oraal 2dd 1440 mg oraal	11 weken 11 weken 11 weken	5 weken 5 weken 5 weken
	Allen in combinatie met Rifampicine <sup>2</sup>	2dd 450 mg oraal	11 weken	5 weken
	<i>of</i>  Linezolid	2dd 600 mg oraal	max. 6 weken, daarna over op alternatief	max. 6 weken, daarna over op alternatief
<b>Methicilline resistente S. aureus of flucloxacilline coagulase negatieve stafylokokken (CoNS)</b>	Vancomycine	20 mg/kg opladen , daarna 30 mg/kg/24u continue infusie IV (aanpassen op geleiden van spiegels)	1 week	1 week
	<i>plus</i> Rifampicine <sup>2</sup>	2dd 450 mg oraal	11 week	1 week
	<i>gevolgd door:</i> Moxifloxacin of Levofloxacin	1dd 400 mg oraal 2dd 500 mg oraal	11 weken 11 weken	5 weken 5 weken
	<i>plus</i> Rifampicine <sup>2</sup>	2dd 450 mg oraal	11 weken	5 weken
	<i>Bij resistentie voor chinolonen:</i>  Clindamycine of Minocycline of Co-trimoxazol	3dd 600 mg oraal 2dd 100 mg (eerste gift 200 mg) oraal 2dd 1440 mg oraal	11 weken 11 weken 11 weken	5 weken 5 weken 5 weken
	Allen in combinatie met Rifampicine <sup>2</sup>	2dd 450 mg oraal	11 weken	5 weken
	<i>of</i>  Linezolid	2dd 600 mg oraal	max. 6 weken, daarna over op alternatief	max. 6 weken, daarna over op alternatief
<b>Streptokokken</b>	Benzylpenicilline	2 milj EH opladen, daarna 12 milj EH/24u continue infusie IV	2 weken	1 week
	<i>of in geval van allergie:</i>  Ceftriaxon	1dd 2.000 mg IV of 2.000 mg opladen, daarna 2.000	2 weken	1 week

Micro-organisme	Antibioticum	Dosering <sup>1</sup>	Duur (DAIR) <sup>3</sup>	Duur (revisie) <sup>3</sup>
		mg/24u continue infusie IV		
	<i>gevolgd door:</i> Amoxicilline	3dd 750-1000 mg oraal	10 weken	5 weken
	<i>of in geval van allergie:</i>			
	Clindamycine	3dd 600 mg oraal	10 weken	5 weken
<b>Enterokokken (amoxicilline gevoelig)</b>	Amoxicilline	2.000 mg opladen, daarna 12.000 mg/24u continue infusie IV	2 weken	1 week
	<i>plus</i> Ceftriaxon	2dd 2.000 mg IV <i>of</i> 2.000 mg opladen, daarna 4.000 mg/24u continue infusie IV	2 weken	1 week
	<i>gevolgd door:</i> Amoxicilline	3dd 750-1000 mg oraal	10 weken	5 weken
<b>Enterokokken (amoxicilline resistent)</b>	Vancomycine	20 mg/kg opladen, daarna 30 mg/kg/24u continue infusie IV (aanpassen op geleiden van spiegels)	6 weken	1 week
	<i>plus</i> Gentamicine <sup>#</sup>	Startdosering 1dd 3 mg/kg IV (aanpassen op geleide van spiegels)	2 weken	1 week
	<i>gevolgd door:</i> Linezolid <sup>4</sup>	2dd 600 mg oraal (bij voorkeur vervolgen met spiegel controle voor monitoring toxiciteit).	6 weken	5 weken
	<i>Of</i> Dalbavancine	1500 mg IV op dag 1 en 8 en 43 <a href="https://umcg.zenya.work/portal/#/document/eed0e34e-de12-48ce-b50a-a1d851c1a739">https://umcg.zenya.work/portal/#/document/eed0e34e-de12-48ce-b50a-a1d851c1a739</a>	± 12 weken werkzaam	
<b>Enterobacteriaceae (bv E. coli, Klebsiella, Proteus)</b>	Ceftriaxon	1dd 2.000 mg IV <i>of</i> 2.000 mg opladen, daarna 2.000 mg/24u continue infusie IV	1 week	1 week
	<i>gevolgd door:</i>			
	Ciprofloxacin	2dd 750 mg oraal	11 weken	5 weken
	Bij resistentie tegen ciprofloxacin:			
<b>Nonfermenters (bv Pseudomonas aeruginosa)</b>	Cotrimoxazol	2 dd 1440 mg oraal	11 weken	5 weken
	Ceftazidim	3dd 2.000 mg IV <i>of</i> 2.000 mg opladen, daarna 6.000 mg/24u continue infusie IV	1 week	1 week
	<i>plus</i> Ciprofloxacin	3dd 400 mg IV (of direct 2dd 750 mg oraal indien patiënt oraal kan belasten)	1 week	1 week
	<i>gevolgd door:</i> Ciprofloxacin	2dd 750 mg oraal	11 weken	5 weken
<b>Cutibacterium acnes)</b>	Benzylpenicilline	2 milj EH opladen, daarna 12 milj EH/24u continue infusie IV	1 week	1 week
	<i>of, in geval van allergie:</i> Ceftriaxon	1dd 2.000 mg IV <i>of</i> 2.000 mg opladen, daarna 2.000 mg/24u continue infusie IV	1 week	1 week
	<i>gevolgd door:</i> Amoxicilline	3dd 750-1000 mg oraal	11 weken	5 weken



Micro-organisme	Antibioticum	Dosering <sup>1</sup>	Duur (DAIR) <sup>3</sup>	Duur (revisie) <sup>3</sup>
<b>Corynebacterium species</b>	<i>of, in geval van allergie:</i>			
	Clindamycine	3dd 600 mg oraal	11 weken	5 weken
	Vancomycine	20 mg/kg opladen , daarna 30 mg/kg/24u continue infusie IV (aanpassen op geleiden van spiegels)	1 week	1 week
	<i>gevolgd door:</i>			
	Cotrimoxazol <i>of</i> Clindamycine <i>of</i> Minocycline	2dd 1440mg oraal  3dd 600mg oraal  200mg oplaaddosis, gevolgd door 2dd 100mg oraal	11 weken  11 weken  11 weken	5 weken  5 weken  5 weken
	Indien resistent voor bovenstaande orale opties:  Dalbavancine	1500 mg IV op dag 1 en 8 en 43 <a href="https://umcg.zenya.work/portal/#/document/eed0e34e-de12-48ce-b50a-a1d851c1a739">https://umcg.zenya.work/portal/#/document/eed0e34e-de12-48ce-b50a-a1d851c1a739</a>	Op dag 1, 8 en 43  ± 12 weken werkzaam	Op dag 1 en 8  ± 6 weken werkzaam
<b>Candida species (fluconazol gevoelig)</b>	Caspofungine	Gewicht <80 kg: 70 mg IV opladen, daarna 1dd 50 mg IV Gewicht >80 kg: 1dd 70 mg IV	2 weken	2 weken
	<i>plus</i>  Fluconazol	800 mg opladen, gevolgd door 1dd 400 mg oraal <sup>6</sup>  In het geval van 2-stage revisie: 200 mg liposomaal amfotericine B in de cement spacer toevoegen <sup>5</sup>	22 weken of SAT	22 weken
<b>Candida species (fluconazol ongevoelig)</b>	Caspofungine	Gewicht <80 kg: eenmalig opladen met 70 mg IV, daarna 1dd 50 mg IV. Gewicht >80 kg: 1dd 70 mg IV	2 weken	2 weken
	<i>plus</i>  Voriconazol <sup>7</sup>	2dd 6 mg/kg opladen op dag 1, gevolgd door 2dd 4 mg/kg mg oraal (aanpassen op geleide van spiegels)  In het geval van 2-stage revisie: 200mg liposomaal amfotericine B in de cement spacer toevoegen <sup>5</sup>	22 weken of SAT	22 weken
<b>Candida species (fluconazol en voriconazol ongevoelig)</b>	Liposomaal amfotericine B	1dd 3 mg/kg/dag IV	2 weken	2 weken
	<i>plus</i>  Caspofungine	1dd 70 mg IV opladen, daarna 1dd 50 mg indien <80 kg, 1dd 70 mg continueren indien >80 kg.  In het geval van 2-stage revisie: 200 mg liposomaal amfotericine B in de cement spacer toevoegen <sup>5</sup>	22 weken	22 weken

<sup>1</sup> Bovenstaande doseringen gaan uit van een goede nierfunctie en een normaal gewicht/BMI. Neem in geval van afwijkende waarden contact op met de ziekenhuisapotheker voor doseeradvies.

<sup>2</sup> Pas starten na chirurgisch debridement en bij bewezen gevoeligheid (in de regel na enkele dagen IV-inductie therapie). In het geval de prothese verwijderd is, dan is er geen indicatie voor rifampicine en verdient de voorkeur een ander middel te kiezen dan een chinolon.

<sup>3</sup> Zie tekst voor voorwaarden orale switch en voorwaarden 6 weken behandeling na revisie chirurgie.

<sup>4</sup> Onder wekelijkse monitoring van bloedbeeld, indien ontwikkeling van trombopenie, overwegen therapie te staken.

<sup>5</sup> Deze dosering mag alleen worden gebruikt in de tijdelijke cement spacer en niet in het fixatie cement (er zijn onvoldoende klinische gegevens om de stabiliteit van het cement te garanderen).

<sup>6</sup> Spiegelcontrole via apotheek.

<sup>7</sup> Let op: Met name bij *Candida glabrata* kan resistentie optreden onder therapie met voriconazol. Klinische monitoring is daarom essentieel en is het advies om laagdrempelig bij klinische stagnatie een gewrichtspunctie te verrichten voor kweek.

### **Toelichting intermitterend of continue infusie**

$\beta$ -lactam antibiotica kunnen middels intermitterende toediening of continue infusie worden gegeven. Bij het toepassen van continue infusie dient een oplaaddosis te worden gegeven om snel adequate spiegels te bereiken. Er zijn geen studies waaruit blijkt dat continue infusie tot betere uitkomsten leidt bij patiënten met PJI, maar o.b.v. het gegeven dat  $T > MIC$  de effectieve PK/PD parameter is voor  $\beta$ -lactam antibiotica geeft continue infusie de meest gunstige blootstelling. Voor benzylpenicilline en flucloxacilline wordt vanwege de zeer korte eliminatiehalfwaardetijd alleen continue infusie (en geen 6dd toediening) geadviseerd. Daarentegen kan voor ceftriaxon veelal worden volstaan met intermitterende toediening vanwege de langere eliminatiehalfwaardetijd. Continue infusie kan het praktische en economische voordeel bieden dat de benodigde tijd voor het klaarmaken van preparaten en hiermee samenhangende kosten geringer kunnen zijn, afhankelijk van de stabiliteit en houdbaarheid van het antibioticum. Potentiële nadelen van continue infusie zijn het beschikbaar moeten zijn van continue gezeekerde intraveneuze toegang en een verminderde mobiliteit van patiënten (hoewel er diverse draagbare toedieningsvormen bestaan die toepasbaar zijn in de thuissituatie). Voor toediening in de thuissituatie (OPAT - outpatient parenteral antimicrobial therapy) heeft continue infusie van  $\beta$ -lactam antibiotica de voorkeur.[24]  
[4, 15-17, 21-23].

**Tabel 5. Aandachtspunten bijwerkingen, contra-indicaties en monitoring antibiotica.**

<b>Antibiotica</b>	<b>Bijwerkingen†</b>	<b>Contra-indicaties†</b>	<b>Monitoring (klinisch)</b>
<b>Penicillines (B-lactam)</b> <b>Amoxicilline</b> <b>Amoxicilline/clavulaanzuur</b> Flucloxacilline Benzylpenicilline Piperacilline/tazobactam	Diarree, misselijkheid/braken, hepatitis (m.n. amox/clav), bloedbeeldafwijkingen, interstitiële glomerulonefritis, insulten (bij hoge doses), hypokaliëmie (hoge doses)	Allergie voor penicillines, type 1 of andere ernstige allergische reactie op andere $\beta$ - lactams	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF (bij amox/clav 2x/week)
<b>Cefalosporines (B-lactam)</b> <b>Cefazoline</b> <b>Ceftazidim</b> <b>Ceftriaxon</b> Cefuroxim	Neutropenie, Coombs + hemolyse, trombocytose, leverenzymafwijkingen, diarree, galssludge (ceftriaxon)	Allergie voor cefalosporines, type 1 of andere ernstige allergische reactie op andere $\beta$ - lactams	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
<b>Lincosamides</b> Clindamycine	Diarree, oesophagitis, neutropenie, leverenzymafwijkingen	Overgevoeligheid voor clindamycine	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
<b>Glycopeptides</b> Vancomycine Dalbavancine	Leverenzymafwijkingen, neutropenie	Overgevoeligheid voor glycopeptides	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF - spiegels <sup>a</sup>

Antibiotica	Bijwerkingen†	Contra-indicaties†	Monitoring (klinisch)
<b>Fluorochinolonen</b> Ciprofloxacin Moxifloxacin Levofloxacin	Diarree, misselijkheid/braken, leverenzymafwijkingen, leukopenie, interstitiële nefritis, insulien, hoofdpijn, duizeligheid, tendinitis, verlengde QTc-tijd, fotosensibiliteit. In verschillende studies is er meer kans op hartklepinsufficiëntie, aorta-aneurysma en -dissectie waargenomen na behandeling met fluorochinolonen.	Overgevoeligheid voor chinolonen, epilepsie, cerebrale aandoeningen, ernstige leverfunctie st.n., verlengde QTc, myasthenia gravis  <b>NB:</b> Orale opname wordt significant verlaagd bij gelijktijdige inname met bismut, Fe-, Ca-, Al- en Mg-houdende medicamenten; er dient een tijdsinterval te worden aangehouden tussen inname van het chinolon en het interacterende middel. Orale opname van ciprofloxacin en levofloxacin wordt tevens beïnvloed door sondevoeding (opname van moxifloxacin niet); ook hierbij dient een tijdsinterval te worden aangehouden.	1x/week: - BB diff - NF + electr. 2x/week: - LF  Voor start moxifloxacin: ECG, 1 week na start: controle ECG
<b>Oxazolidinonen</b> Linezolid	Diarree/constipatie, misselijkheid/braken, rash, hoofdpijn, myelosuppressie, orale Candida, leverenzymafwijkingen, perifere neuropathie*, N. opticus neuropathie*  *: vrijwel alleen bij toepassing > 4 weken	Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of SSRI's  <b>NB:</b> linezolid is geregistreerd voor een behandelingsduur van max. 4 weken. Bij voorkeur wordt therapie gemonitord middels spiegelcontrole, met name indien een langere therapieduur onoverkomelijk is bij gebrek aan alternatieven <sup>a</sup> .	2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
<b>Aminoglycosides</b> Gentamicine Tobramycine	Nierfunctiestoornissen, ototoxiciteit	Overgevoeligheid voor aminoglycosides of sulfiet, ernstige nierf. st.n., myasthenia gravis, M. Parkinson	2x/week: - NF + electr. - spiegels <sup>a</sup> Overweeg controle KNO voor start en na 1 week voor monitoring gehoor
<b>Tetracyclines</b> Doxycycline Minocycline	Misselijkheid/braken, diarree, leverenzymafwijkingen, Fotosensibiliteit, draaiduizeligheid (minocycline, m.n. bij ♀)	Overgevoeligheid voor tetracyclines. ernstige leverf. st.n., ernstige nierf. st.n. (i.v.)  <b>NB:</b> Opname wordt significant verlaagd bij inname met bismut, Fe-, Ca-, Al- en Mg-houdende medicamenten en door sondevoeding. De combinatie van doxycycline met ijzer dient in geheel te worden vermeden; voor overige middelen en sondevoeding dient een tijdsinterval te worden aangehouden rondom inname van het tetracycline.	1x/week: - BB diff - LF
<b>Overige</b> Rifampicine	Misselijkheid/braken, oranje lichaamsvloeistoffen, leverenzymafwijkingen/hepatitis, trombopenie/hemolyse, interstitiële nefritis, rash, Immuno-allergische reactie (na 3-6 maanden therapie, m.n. na onderbreking en hervatten van therapie)	Geelzucht of ernstige leverenzymafwijkingen, acute nierinsufficiëntie, trombopenie, hemolytische anemie.  Let op interacties met andere geneesmiddelen.	2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF

Antibiotica	Bijwerkingen†	Contra-indicaties†	Monitoring (klinisch)
		<b>NB:</b> Zachte contactlenzen (verkleuren, moeten uit!)	
<b>Overige</b> Metronidazol	Misselijkheid/braken, metaalsmaak, hoofdpijn, polyneuropathie (irreversibel), pancreatitis, alcohol-intolerantie, neutropenie/trombopenie	Overgevoeligheid voor nitroimidazolderivaten, gelijktijdig alcoholgebruik, organische neurologische aandoeningen	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF - amylase
<b>Overige</b> Co-trimoxazol <sup>b</sup>	Steve Johnson syndroom, misselijkheid/braken, myelosuppressie, leverenzymafwijkingen/Levernecrose, nierfunctiestoornissen, kristalurie, fotosensibiliteit	Overgevoeligheid voor sulfonamiden en/of trimethoprim, ernstige levercelbeschadiging, nierinsufficiëntie, ernstige bloedbeeldafwijkingen	2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
<b>Overige</b> Daptomycine	Hoofdpijn, eosinofiele pneumonie, Misselijkheid/braken/diarree/constipatie, spierpijn/myositis/verhoogd CPK <sup>c</sup> , leverenzym-afwijkingen, anemie / trombopenie, hyperglykemie	Overgevoeligheid voor daptomycine. Wegens nog beperkte ervaring is voorzichtigheid geboden bij toepassing bij ernstige nierfunctie- en leverfunctiestoornissen	<i>Bij aanvang en 1x/week</i> <sup>d</sup> - BB diff - NF + electr. - LF - CPK

† Voor de volledige informatie t.a.v. bijwerkingen en contra-indicaties: raadpleeg het Farmacotherapeutisch Kompas ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)). Aanvullende interacties met overige geneesmiddelen zijn niet expliciet benoemd; de te ondernemen actie is veelal individueel, neem bij vragen contact op met de ziekenhuisapotheker.

Afkortingen: BB: bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, trombocyten), CPK: creatinine-fosfokinase, Diff: leukocytendifferentiatie, NF: kreatinine, ureum, Electr.: natrium, kalium, LF: leverenzymen (AF, ALAT, LDH, totaal en direct bilirubine), SJS: Stevens-Johnson Syndroom (ernstig huidbeeld met blaarvorming op de huid en/of van de mucosa).

<sup>a</sup>Voor spiegelbepaling: zie tabel 6.

<sup>b</sup>Combinatiepreparaat van trimethoprim en sulfamethoxazol.

<sup>c</sup>Bij klachten van spieren met een CPK >5x normaalwaarde wordt geadviseerd de toediening te staken.

<sup>d</sup>Bij klaring <30 ml/min of bij gelijktijdige toediening van medicatie die eveneens myopathie kunnen geven dient CPK minimaal 2x/week te worden bepaald.

**Tabel 6. Spiegelbepaling van antibiotica**

Middel	Type spiegel <sup>a</sup>	Tijdstip van monstername	Referentiewaarde <sup>b</sup>	Opmerkingen
Gentamicine [25]	Topspiegel	0,5 uur na inlopen van de gift	8-12 mg/L	Spiegelbepalingen bij voorkeur direct na de eerste gift t.b.v. snelle dosisoptimalisatie en bepaling van het doseerinterval. Er bestaat geen prospectief onderzoek naar de optimale topspiegel van gentamicine in het kader van synergisme. Op basis van de 'normale' farmacokinetische parameters past bij een dosering van 1dd 3 mg/kg een topspiegel van 8-12 mg/L. Herhaling van de topspiegel bij een adequaat gemeten waarde is in principe niet geïndiceerd, tenzij op advies van de ziekenhuisapotheker. Een dalspiegel dient wel herhaaldelijk te worden gemeten t.b.v. het bepalen van de juiste doseerfrequentie ter preventie van toxiciteit.
	<i>én</i>			
	Midspiegel	6 - 12 uur na de gift	-	
	<i>of</i>			
	Dalspiegel	Vlak voor de gift	<0,5 - 1 mg/L	
Tobramycine [26]	Topspiegel	0,5 uur na inlopen van de gift	15-20 mg/L	Spiegelbepalingen bij voorkeur direct na de eerste gift t.b.v. snelle dosisoptimalisatie en bepaling van het doseerinterval.
	<i>én</i>			
	Midspiegel	6 - 12 uur na de gift	-	
	<i>of</i>			
	Dalspiegel	Vlak voor de gift	<0,5 - 1 mg/L	

Vancomycine [27]	-	12 - 24 uur na start continue infusie (bij voorkeur samenvallend met een regulier afnamemoment)	20-25 mg/L	Spiegelbepaling bij voorkeur binnen 24 uur na start van de therapie t.b.v. snelle dosisoptimalisatie/voorkomen van toxiciteit. Streefwaarde overeenkomend met AUC <sub>0-24u</sub> 400-600 mg*h/L (gebaseerd op <i>S. aureus</i> met een MIC van max. 1 mg/L).
Linezolid <sup>c</sup> [28,29]	Dalspiegel	Vlak voor de gift	2-8 mg/L	Spiegelbepaling is mogelijk vanaf de 3 <sup>de</sup> gift (steady state). De topspiegel wordt bepaald om samen met de dalspiegel een AUC te schatten. Streefwaarde voor de AUC is gebaseerd op enterokokken en stafylokokken met een MIC van max. 2 mg/L.
	Topspiegel	2 uur na de gift (orale toediening)	AUC <sub>0-24u</sub> >160-200 mg*h/L	

<sup>a</sup> Dosisaanpassing en herhaling van de spiegelaanvraag op advies van de ziekenhuisapotheker.

<sup>b</sup> Zie voor meer informatie de [UMCG Bepalingenwijzer](#).

<sup>c</sup> [Bepaling van linezolid spiegels kan worden uitgevoerd door het UMCG](#). Vermeld bij de aanvraag dat het om toepassing bij een gewrichtsprothese infecties incl. het verzoek om een AUC te schatten (indien het eigen centrum daartoe geen mogelijkheid heeft).

#### 4. POLIKLINISCHE FOLLOW-UP

Tabel 7. Poliklinische follow-up.

DAIR					
	OK	6 WKN NA OK	± 3 MND NA OK (2 wkn na staken AB)	1 JAAR NA OK	2 JAAR NA OK
DATUM	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....
		Polikliniek: X-foto Inf. lab (1) Tox. lab (2)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)

ONE-STAGE REVISIE					
	OK	4 WKN NA OK	3 MND NA OK	1 JAAR NA OK	2 JAAR NA OK
DATUM	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....
		Polikliniek: X-foto Inf. lab (1) Tox. lab (2)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)
		<b>Besluit of antibiotica stop kan na 6 weken behandeling</b>			

TWO-STAGE REVISIE						
	OK EXTRACTIE	4 WKN NA OK	6 WKN NA EXTRACTIE REIMPLANTATIE	3 MND NA REIMPLANTATIE	1 JAAR NA REIMPLANTATIE	2 JAAR NA REIMPLANTATIE
DATUM	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....
		Polikliniek: X-foto Inf. lab (1) Tox. lab (2)		Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)	Polikliniek: X-foto Inf. lab (1)

<b>ANTIBIOTISCHE SUPPRESSIE THERAPIE (AST) (controle bij internist-infectioloog)</b>					
	<b>START AST</b>	<b>6 WKN NA START</b>	<b>3 MND NA START</b>	<b>1 JAAR NA START</b>	<b>2 JAAR NA START</b>
<b>DATUM</b>	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....
		Polikliniek: Inf. lab (1) Tox. lab (2)	Polikliniek: Inf. lab (1) Tox. lab (2)	Polikliniek: Inf. lab (1) Tox. lab (2)	Polikliniek: Inf. lab (1) Tox. lab (2)

<p><b>1) Inf. (infectie) lab:</b> CRP, BSE, leucocyten (incl. differentiatie)</p> <p><b>2) Tox. (toxicologie) lab:</b> Hb, HT, trombocyten, leucocyten, (incl., differentiatie), creatinine, ureum, natrium, kalium, ALAT, ASAT, GGT, AF, LDH, totaal en direct bilirubine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij metronidazol: tevens amylase.</li> <li>• Bij linezolid: <u>wekelijks</u> Hb, trombocyten, leucocyten en creatinine.</li> <li>• Bij moxifloxacin: bij start behandeling ECG, indien na 1 week geen verlenging QTc-tijd t.o.v. uitgangswaarde, dan niet meer verder vervolgen</li> </ul>	<p><b>Contact met hoofdbehandelaar (orthopeed) indien:</b> &gt; 25% stijging van CRP / &gt; 15% stijging BSE / Hb &lt; 5</p> <p><b>Contact met behandelend infectioloog indien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leucocyten &lt; 3</li> <li>- trombocyten &lt; 100</li> <li>- creatinestijging &gt; 15% t.o.v. uitgangswaarde</li> <li>- ALAT en/of ASAT &gt; 100</li> <li>- GGT, AF, LDH en/of bilirubine &gt; 3 x v/d normaalwaarde</li> <li>- Amylase &gt; 3 x v/d normaalwaarde</li> <li>- ECG: cQTc &gt; 480 ms</li> <li>- Beoordeling linezolid spiegels</li> </ul>
<p><b>NB: Bovenstaande poliklinische controles zijn ontworpen voor patiënten die vanaf ontslag starten met orale antibiotica en reeds de intraveneuze behandeling hebben afgerond</b></p>	

## REFERENTIES

1. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. J Antimicrob Chemother 2014; 69:25-7.
2. Parvizi J and Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty 2014; 29(7):1331.
3. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. 2011. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res 469:2992–2994.
4. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2013; 56(1):1-25.
5. Sendi P, Zimmerli W. The use of rifampin in staphylococcal orthopaedic-device-related infections. Clin Microbiol Inf. 2017; 23:349-50.
6. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. Int J Antimicrobial Agents 2016; 48:310-316.
7. Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. J Knee Surg. 2014; 27(4):259-65.
8. Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M et al. How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study. Clin Orthop Relat Res. 2017; 475(2): 408-415.
9. Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Ottink K et al. Synovial Calprotectin: An Inexpensive Biomarker to Exclude a Chronic Prosthetic Joint Infection. J Arthroplasty. 2017 Nov 13. [Epub ahead of print]
10. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with débridement, implant retention and antibiotics. Clin Microbiol Infect. 2015;21(8):e786.e9-786.e17.

11. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with débridement and implant retention. 2017; under review.
12. Peel TN, Spelman T, Dylla BL et al. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol*. 2016; 28;55(1):234-243.
13. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. 2007. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 357(7):654-663.
14. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L, Liu G, Liu X, Wang W, Li H, Zhang X, Zhu Z, Dai K.. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51(11):3830-3834.
15. Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera et al. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(12):1742-1752.
16. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a débridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(11):O911-9.
17. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA et al. A large multicenter study of methicillin susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis* 2013; 56(2):182-94.
18. Ottink K, Wouthuyzen-Bakker M, Kampinga G et al. Puncture protocol in the diagnostic work-up of a suspected chronic prosthetic joint infection of the hip. *J Arthroplasty* 2018; in press
19. Löwik CAM, Jutte PC, Tornero E et al. Predicting failure in early acute prosthetic joint infection treated with débridement, antibiotics and implant retention: external validation of the KLIC score. *J Arthroplasty* 2018; Aug;33(8):2582-2587.
20. Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The effect of preoperative antimicrobial prophylaxis on intraoperative culture results in patients with a suspected or confirmed prosthetic joint infection: a systematic review. *J Clin Microbiol* 2017; 55(9):2765-2774.
21. Tornero E, Senneville E, Euba G et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multi-national study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(11):1219-24.
22. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(2): 302-345.
23. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35(3): 189-195.
24. Praktijkgids 'Implementatie van een OPAT-programma in het ziekenhuis', versie 10-11-2020. Online geraadpleegd via <https://swab.nl/nl/de-opat-praktijkgids> op 21-12-2020.
25. Commissie Analyse & Toxicologie, NVZA. TDM monografie Gentamicine. Online geraadpleegd via <https://tdm-monografie.org/monografie/gentamicine> op 21-12-2020.
26. Commissie Analyse & Toxicologie, NVZA. TDM monografie Tobramycine. Online geraadpleegd via <https://tdm-monografie.org/monografie/tobramycine> op 21-12-2020.
27. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of

- America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864.
28. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug;67(8):2034-42.
  29. Cojutti P, Pai MP, Pea F. Population Pharmacokinetics and Dosing Considerations for the Use of Linezolid in Overweight and Obese Adult Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Aug;57(8):989-1000.
  30. Parvizi J, Tan TL, Goswami, K et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee Infection: an evidence-based and validated criteria. 2018; 33(5): 1309-1314.
  31. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M et al. The EBJS-definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2021; 103-B(1):18-25.
  32. Wouthuyzen-Bakker M, Kheir MM, Moya I et al. Failure after 2-stage exchange arthroplasty for treatment of periprosthetic joint infection: the role of antibiotics in the cement spacer. *Clin Infect Dis* 2019; 68(12):2087-2093.
  33. Talsma DT, Ploegmakers JJW, Jutte PC, Kampinga G, Wouthuyzen-Bakker M. Time to positivity of acute and chronic periprosthetic joint infection cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;99(1):115178. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115178. Epub 2020 Aug 14. PMID: 33017799.
  34. Tarabichi S, Goh GS, Zanna L, Qadiri QS, Baker CM, Gehrke T, Citak M, Parvizi J. Time to Positivity of Cultures Obtained for Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2023 Jan 18;105(2):107-112. doi: 10.2106/JBJS.22.00766. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36574630.



