



NEDERLANDSE
ORTHOPAEDISCHE
VERENIGING | NOV

Standpunt NOV

WERKWIJZE DIAGNOSTIEK EN CLASSIFICATIE VAN PROTHESE INFECTIES

Opgesteld door de Werkgroep Orthopedische Infecties

© 2016 's-Hertogenbosch, DATUM Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de NOV.

Uitgegeven door: Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) Bruistensingel 216, 5242 AD 's-Hertogenbosch,
T +31 (0)73 700 34 10, nov@orthopeden.org, www.orthopeden.org www.zorgvoorbeweging.nl

1. Inleiding

Diagnostiek van geïnfecteerde orthopedische prothesen omvat vele mogelijke testen, elk met de eigen specifieke voor/nadelen en voorspellende waarde. Dit maakt diagnostiek van prothese infecties geregeld uitdagend, complex en de aanleiding voor de Werkgroep Orthopedische Infecties (WOI) van de NOV om huidig document op te stellen. Hierbij wordt dan ook de aanbeveling voor de werkwijze bij de diagnostiek van prothese infecties (Periprosthetic Joint Infection, PJI) gepresenteerd.

Dit document geldt als een aanbeveling en is derhalve geen verplichting. Er zou dus om gegronde en gemotiveerde redenen afgeweken kunnen worden van deze aanbeveling.

Dit document is zorgvuldig samengesteld door de WOI. De meest recente versie is constant stap voor stap besproken. Alle aanwezigen op de WOI vergaderingen hebben suggesties kunnen inbrengen, die over het algemeen werden verwerkt in het document. Het definitieve document is officieel goedgekeurd tijdens de vergadering dd. 20 september 2016 te Utrecht door de aanwezigen. Het bestuur van de NOV heeft dit advies overgenomen en het is daarmee een NOV standpunt geworden.

2. Overwegingen

Een eerste aspect alvorens tot diagnostiek van een potentiële prothese infecties over te gaan is het besef dat klinische beoordeling essentieel blijft in de diagnostiek van prothese infecties. Zoals verder toegelicht in hoofdstuk 4 en 5 is er immers nog steeds geen ideale diagnostische test of algoritme op prothese infectie. Hierdoor blijft het diagnostisch proces een constante (af)weging van diverse parameters op basis waarvan een waarschijnlijkheid (laag/hog) op infectie wordt gededuceerd. Dit diagnostisch proces vergt uitgebreide kennis van de diverse diagnostische modaliteiten inclusief de voor/nadelen ervan (zoals wisselende sensitiviteit/ specificiteit, stralingsbelasting, kans op contaminatie, aspiratie/biopsie technieken). Derhalve wordt geadviseerd dit in elk ziekenhuis door de afdeling Orthopedie in multidisciplinaire setting te doen (zie hoofdstuk 3 van NOV document "Werkwijze behandeling prothese infecties"). In elk geval wordt geadviseerd de mogelijkheid te hebben tot laagdrempelig (multidisciplinair) overleg met een betrokken/relevante collega specialist met kennis van prothese infecties (microbiologie, klinische chemie, nucleaire geneeskunde, radiologie). Tevens is het aan te bevelen actief kennis te vergaren rond het diagnostisch proces van infecties en het diagnostisch traject af te stemmen in overleg met een orthopedisch chirurg met gespecialiseerde ervaring rond prothese infectie diagnostiek en behandeling, binnen dan wel buiten de eigen kliniek.

Daarnaast variëren de normaalwaarden van bepaalde diagnostische parameters met de tijd na prothese plaatsing. Hierbij is < 6 weken na plaatsing versus > 6 weken na plaatsing een veel gehanteerde indeling. Deze parameters omvatten bloedwaarden (CRP en bezinking) alsmede synoviaal vocht parameters (leukocyten telling en percentage polymorfonucleaire neutrofiële granulocyten). Ook dient rekening te worden gehouden met andere factoren, zoals reumatoïde artritis.

Tot slot, dit document is gericht op heup-, en knieprothesen en omvat electieve/primaire prothesiologie tenzij anders vermeld. De gehanteerde principes zijn echter ook van toepassing op andere gewrichten.

3. Classificatie

Alvorens tot behandeling van prothese infecties over te kunnen gaan dient een PJI te worden geclassificeerd aangezien dit de opties en prognose van behandeling bepaalt (zie aanbeveling werkwijze Behandeling PJI). Ook de patiënt zelf is een belangrijke graadmeter voor de keuze van behandeling, bv co-morbiditeit, leeftijd, lokale wekedelen en eerder antibiotica gebruik.

In dit document wordt met PJI een diepe infectie van een prothese bedoeld. Een veel beschreven en in onze ogen praktische onderverdeling is het onderscheid tussen een “acute en vroege” PJI enerzijds en “late en chronische” PJI anderzijds, aangezien kans op prothese behoud alleen in eerste genoemde categorie reëel is. Deze classificatie is analoog aan het WOI document ‘Aanbeveling werkwijze behandeling prothese infecties orthopedie’.

Een vroege PJI wordt gedefinieerd als < 3 maanden na prothese plaatsing. Een acute PJI wordt omschreven als acute klachten na aan een klachtenvrij interval waarbij de acute klachten < 4-6 weken spelen. Dit betreft meestal een acuut hematogene PJI maar kan ook optreden in een acute-on-chronic PJI. Bij een chronische PJI, gedefinieerd als > 3 maanden na prothese plaatsing, ontstaan de klachten meer geleidelijk en eventueel na een bepaalde periode zonder klachten. Hierbij bestaan er klinisch veelal geen duidelijke tekenen op PJI (klinisch en/of radiologisch).

Een late PJI wordt gedefinieerd als acute klachten na aan een klachtenvrij interval waarbij de acute klachten > 4-6 weken spelen. Dit kan een hematogene dan wel acute-on-chronic PJI omvatten.

Waarschijnlijk is het succes van prothese behoud echter van veel meer factoren afhankelijk dan louter het tijdstip van optreden van de infectie, zoals virulentie van het pathogeen en systemische en lokale host factoren.

4. Definitie

De werkgroep orthopedische infecties adviseert momenteel een PJI te definiëren volgens de meest recente MSIS definitie, d.w.z. met de modificatie volgens de International Consensus Meeting on PJI 2013 [Zmistowski 2014, Parvizi 2013]. Deze MSIS definitie stelt dat er sprake is van een PJI in geval van:

1. Twee positieve periprothetische kweken met fenotypisch dezelfde organisme(n), *of*
2. Een fistel (sinus tract) die communiceert met het gewricht, *of*
3. Drie van de volgende kleinere (“minor”) criteria (voor afkapwaarden zie hoofdstuk 6):
 - Verhoogd serum CRP (C-reactief proteïne) en BSE (bezinkingsnelheid erythrocyten)
 - Verhoogd synoviaal vocht leukocyten telling *of* een ++ verandering op leukocyte esterase strip
 - Verhoogd synoviaal vocht polymorfonucleaire neutrofiële granulocyten percentage (PMN%)
 - Positieve histologische analyse van periprothetische weefsel (voor afkapwaarden zie hoofdstuk 6)
 - Een enkele positieve kweek

Opmerking: Een PJI kan echter klinisch ook aanwezig zijn zonder dat aan bovenstaande criteria wordt voldaan, zoals bij minder virulente organismes (bv *Propionibacterium acnes*) [Zmistowski 2014] of een “culture-negative PJI” [Choi 2013, Parvizi 2014, Huang 2012]. Bij deze laatste categorie kan geen pathogeen worden geïsoleerd ondanks uitgebreide punctie/biopsie diagnostiek maar waarbij er wel andere parameters (minor criteria) zijn die duiden op een PJI.

5. Diagnostische modaliteiten

De vele beschikbare diagnostische modaliteiten kunnen worden samengevat in onderstaande 5 categorieën. De van belang geachte parameters worden vervolgens bij elk van de categorieën aangegeven.

1. Kliniek
2. Röntgenfoto
3. Bloed onderzoek
4. Gewricht punctie/biopsie
5. Nucleaire imaging

5.1 Kliniek

Een “hogere waarschijnlijkheid op infectie” (“higher clinical probability for infection”) dient te worden overwogen indien een patiënt klachten heeft van persisterende pijn of stijfheid en een of meerdere van de volgende factoren [Zmistowski 2014]:

- Pijn zonder pijnvrij interval na prothese plaatsing, belastingafhankelijk en later pijn van constanter karakter (evt nachtpijn) en vaak toenemende pijnlijk beperkte beweeglijkheid van het gewricht;
- Klinische tekenen die suggestief zijn voor PJI zijn wond dehiscentie, warmte gewricht, roodheid en/of zwelling;
- Radiologische tekenen die suggestief zijn voor PJI (zie 5.2).;
- Voorgeschiedenis van recente bacteriëmie, multiële operaties rond gewricht, eerdere PJI of oppervlakkige infectie (superficial surgical site infection, SSSI), co-morbiditeit die predisponeert voor immunocompromittatie (bv. diabetes mellitus, inflammatoire artropathie, corticosteroïd gebruik, of malnutritie) en/of factoren die voor verhoogd risico zorgen op penetratie van de huid barrière penetratie (e.g. IV drugs, slechte wond conditie, psoriasis, chronisch veneuze stase of huid ulcus).

5.2 Röntgenfoto

Suggestieve tekenen van PJI op conventionele röntgenfoto diagnostiek zijn doorgaans afwezig. Indien toch aanwezig (**Tabel 2**) dan worden deze eigenlijk alleen gevonden bij chronische PJI [Brown 2006] en is differentiatie tussen septische en aseptische oorzaak veelal lastig [Mandalia 2008, Miller 2005, Tigges 1994]. Aangezien radiologische veranderingen bij een PJI veel sneller ontstaan is de dynamica van sequentiële röntgenfoto's in deze behulpzaam, d.w.z. een snelle migratie (minimaal 2 mm binnen 6-12 maanden) of snelle (binnen eerste 5 jaar na plaatsing) progressie en/of irregulaire osteolyse zijn beschreven als suggestief voor PJI maar met lage specificiteit [Stumpe 2004, Zimmerli 2006, Parvizi 2013]. In de praktijk is echter een trend punctie te doen bij elke prothese loslating, ongeacht de snelheid van loslating, omdat het onderscheid tussen septische en aseptische loslating zo lastig is.

Loslatingstekenen van voorheen goed gefixeerde componenten, m.n. indien snel ontstaand (binnen 5 jaar na operatie)
Osteolyse of botresorptie rond prothese component(en), m.n. indien snel ontstaand (binnen 5 jaar na operatie)
Periostale reactie
Transcorticale fistel (sinus tract)

Tabel 2. Conventionele röntgenfoto tekenen die suggestief zijn voor periprothetische infectie, uit: Zmistowski 2014.

5.3 Bloed onderzoek (serum)

Omvat bepaling van CRP en BSE en wordt sterk geadviseerd routinematig te bepalen bij elke patiënt die zich presenteert met een pijnlijk gewricht. Bij PJI blijkt het CRP sensitiever en vaker verhoogd dan de BSE [Zmistowski 2014, Diaz-Ledezma 2014, Yi 2014, Berbari 2010]. De sensitiviteit en specificiteit maken echter dat bloed serologie (CRP en BSE) volledig normaal kan zijn ondanks een aanwezige PJI, met name in geval van laaggradige pathogenen zoals *Propionibacterium* en Coagulase Negatieve Stafylococci [McArthur 2015, Parvizi 2008, Costa 2012, Johnson 2011]. Een normaal CRP en/of BSE sluit derhalve een PJI niet uit [Zmistowski 2014]. Er zijn factoren waardoor CRP en/of BSE verhoogd kunnen zijn, zoals een actieve reumatoïde artritis of andere inflammatoire aandoeningen. Aanwezigheid van verhoogd CRP en/of BSE bij een inflammatoire aandoening sluit een PJI echter niet uit. Het verrichten van serum leukocyten (+/- differentiatie) heeft geen meerwaarde. Zie hoofdstuk 6 voor beschrijving advies rond afkapwaarden.

5.4 Gewrichtspunctie/biopsie

Omvat aspiratie van zoveel mogelijk synoviaal vocht en/of weefselbiopten. De patiënt dient minimaal 2 weken zonder antibiotica te zijn om een betrouwbare adequate analyse mogelijk te maken [Zmistowski 2014]. Het is aan te bevelen een routinematige kweekduur van 14 dagen te hanteren om zo ook de langzaam groeiende verwekker (zoals bijvoorbeeld een *Propionibacterium*) te kunnen identificeren. Het geven van antibiotica na een punctie wordt afgeraden. Over het geven van antibiotica na een biopsie procedure werd geen consensus bereikt binnen de werkgroep.

Gewrichtspunctie: dient steriel te gebeuren, bij voorkeur op een operatiekamer. Indien deze aspiraties poliklinisch worden gedaan, dan in een toegewezen “aspiratie kamer” en niet op een algemene spreek- of onderzoekskamer (hoger infectie risico). Heup aspiratie vergt beeldversterking, overige gewrichten in principe niet. Voor optimale procedure is het advies deze aspiratie, net als biopsie (zie onder), te laten verrichten door een orthopedisch chirurg met ervaring in deze procedure(s).

Vocht analyse omvat verdeling van vocht over een enkele buizen: 1x EDTA buis (1-2 mL, direct rustig 5x zwenken om stolling te voorkomen) ter synoviale leukocytentelling en differentiatie alsmede 3 kweekbuizen (1x kweekbuis zonder additieven, 1x anaerobe en 1x aerobe bloedkweekbuis) [Zmistowski 2014]. Vocht wordt verdeeld in volgende prioriteit (ook in geval van klein volume): kweekbuis zonder additieven, EDTA-buis en dan bloedkweek buizen. Afhankelijk van afspraken binnen ziekenhuizen (orthopedie-microbiologie) rond de verdeling van het vocht over de diverse kweken kan al dan niet worden overeengekomen de verdeling van vocht over de kweekmedia door het microbiologisch lab te laten doen. In geval van een dry tap (geen vocht bij aspiratie) wordt verwezen naar de informatie beschreven in hoofdstuk 7.

Optionele analyse: leuko-esterase strip test (1-2 druppels synoviaal vocht) [Parvizi 2012, Wetters 2012, Parvizi 2013, Ghanem 2008, Aggerwal 2013], biomarker tests (meestal 1-3 druppels synoviaal vocht, bv. alpha-Defensin) [Springer 2015, Deirmengian 2010, Deirmengian 2014, Deirmengian 2015, Bingham 2014, Wyatt 2016], en/of Nucleic Acid Test (NAT) technieken (bv PCR, vergt separate buis zonder toevoegingen, voor selectieve indicaties zoals small colony variant diagnostiek of bij patiënten onder (eerder) AB gebruik). Met name biomarker en NAT testen kennen diverse kanttekeningen. Voorlopig is de werkgroep derhalve van mening biomarker en NAT testen niet routinematig te gebruiken, dit in afwachting van meer wetenschappelijke onderbouwing.

Gewrichtsbipten: kweken van synoviale biopsieën blijken superieur ten opzichte van kweken van synoviaal vocht zoals verkregen via aspiratie, de nauwkeurigheid neemt in deze toe van 89% naar 98,6% [Fink 2008]. Wat ook blijkt is dat de kans op pathogeen detectie toeneemt bij afname van meerdere bipten [Atkins 1998]. De werkgroep adviseert derhalve voldoende bipten te nemen om 5-6 afzonderlijke kweekbuizen met een redelijk hoeveelheid materiaal te vullen [Atkins 1998]. Geadviseerd wordt biopsieën te nemen van het synovium en bij voorkeur dichtbij het implantaat (bot-cement regio).

De bipten kunnen scopisch, open of bij heup ook per naaldbipten (Yamshidi) worden afgenomen. In het microbiologie lab dienen de kweken direct te worden verwerkt zoals beschreven in diverse studies [Virolainen 2002, Steinbrink 1995, Gollwitzer 2006, Ince 2004]. Materiaal kan ook voor PA worden gestuurd [Tsaras 2012], maar dit vergt een ervaren patholoog en goede logistiek, welke niet immer voorhanden is, zie verder Hoofdstuk 6.

Opmerkingen: bij revisies, in bijzonder septische revisies, dienen drie tot zes weefselkweken van verschillende representatieve locaties te worden genomen, bij voorkeur de interface alsmede ook het synovium, telkens met een schoon instrument volgens “no touch” techniek (bipten de huid niet laten raken om zo huidcontaminatie te voorkomen). Wattenstaafjes als kweekmethode van (aanhoudend lekkende) wonden of peri-articulair weefsel wordt sterk afgeraden. Kweekduur dient tussen de 5 en 14 dagen te zijn, consensus advies is 14 dagen.. Bij revisies met een hoge verdenking op PJI waar geen oorzakelijk pathogeen kon worden gedetecteerd (via punctie/biptions) wordt geadviseerd antibiotica te starten na de laatste diepe weefselkweek.

5.5 Nucleaire imaging

Nucleair onderzoek betreft immer een indirecte “meting” op infectie (met behulp van tracers), waarbij tevens immer een bepaalde mate van subjectiviteit blijft. Het aantonen van een pathogeen (via punctie of biopsie) blijft vooralsnog de enige directe manier om een infectie te bevestigen. Imaging technieken zoals nucleaire beeldvorming hebben mede hierdoor volgens de International Consensus Meeting [Zmistowski 2014, Parvizi 2013] geen directe (aanvullende) rol in de diagnostiek van PJI. In de VS wordt weinig gebruikt gemaakt van nucleaire technieken. Er zijn echter ook andere visies op deze stelling met name in Europa [Jutte 2014, Leone 2010, Savarino 2009, Glaudemans 2016, Gemmel 2012]. Nucleaire diagnostiek kan via Technetium botscounting (botscan) of Leukocytenscan een bijdrage leveren in de PJI diagnostiek van met name de chronische PJI en dus een rol hebben in het diagnostisch arsenaal (zie figuur flowchart Nucleaire diagnostiek). Dit is wel afhankelijk van de lokale expertise. Zo kan een botscan fysiologisch positief (verhoogde activiteit) zijn/blijven in de eerste 2 jaar na een THP en eerste 5 jaar na een TKP. In deze eerste jaren kan dan beter een Leukocytenscan gemaakt worden als nucleair diagnostische modaliteit. Hierbij worden leukocyten van de patiënt gelabeld en teruggeplaatst en uitgelezen. Vroeger werd de leukocytenscan gebruikt als momentopname, tegenwoordig zijn er nieuwe scan algoritmes waarbij de scan door metingen op 3 momenten kan differentiëren tussen inflammatie en infectie.

6. Normaalwaarden bloed serologie, synoviaal vocht en PA

Ondanks de veelvoud aan literatuur rond PJI blijft het lastig de ware afkapwaarden te bepalen van parameters wat betreft bloed serologie alsmede van de synoviaal vocht. Deze variëren haast per origineel artikel en gewricht (heup vs. knie), zie opmerkingen. Momenteel adviseert de werkgroep de onderstaande afkapwaarden (**Tabel 3**) [Zmistowski 2014]. Pathologische analyse (PA) van biopt materiaal is mogelijk [Tsaras 2012] maar is zeer afhankelijk van adequate logistiek (met name in geval van vriescoupe om peroperatieve uitslag te kunnen krijgen, zoals PA analyse meestal wordt ingezet) en vooral een ervaren patholoog, welke niet overal voorhanden of mogelijk is. Indien PA wordt gebruikt lijkt een maximale weefselconcentratie van 5-10 PMN per high power field de beste diagnostische prestatie te geven [Zmistowski 2014]. PA diagnostiek is mogelijk via vriescoupe mits de logistieke randvoorwaarden dit mogelijk maakt.

	< 6 weken na plaatsing	> 6 weken na plaatsing
CRP	> 100 mg/L (knie/heup)	> 10 mg/L (knie/heup)
BSE	geen afkapwaarde bekend	> 30 mm/uur
Synoviale leukocyten telling	> 10.000 cellen/ μ L	> 3.000 cellen/ μ L
Synoviale PMN%	> 90%	> 80%

Tabel 3. Normaalwaarden bloedserologie en synoviaal vocht parameters, uit: Zmistowski 2014. Zie opmerkingen onder.

Opmerkingen:

1. Bij inflammatoire arthropathie zouden dezelfde bovenstaande afkapwaarden kunnen worden gehanteerd [Parvizi13, Zmistowski14]. Dit is echter gestoeld op zeer beperkte literatuur en vereist verder onderzoek om deze aanbeveling te bevestigen.
2. Men dient te beseffen dat er meerdere visies bestaan betreft de CRP en BSE afkapwaarden [Greidanus 2007, Alijanipour 2013, Yi 2014, Cipriano 2012], waaronder de suggestie dat deze waarden hoger zouden moeten zijn bij chronische PJI en dat er een verschil is betreft CRP afkapwaarde voor chronische PJI van heupen vergeleken met knieën [Alijanipour 2013]. Vooral bij mogelijke chronische PJI kan het nuttig zijn om tijdens het diagnostisch traject meerdere CRP waardes in de tijd te bepalen.
3. Dezelfde discussie rond afkapwaarden geldt ook voor de leukocytentelling en PMN%. Hier bestaan verschillende visies op, zoals die van Trampuz et al. 2004 (afkapwaarden: Leukocyten telling 1700 cellen/ μ L en PMN% 65%) en anderen [Dinneen 2013, Schinsky 2008]. Teneinde de variatie van synoviale leukocytentelling te verminderen wordt manuele telling geadviseerd in geval van Metal-on-Metal protheses en correctie toe te passen voor erythrocyten in geval van traumatische aspiraties [Zmistowski 2014].

7. Algoritme bij diagnostiek prothese infecties

Algoritmes kunnen denkprocessen expliciet maken op een gestructureerde wijze op gebieden waar geen consensus en/of eenduidig diagnosticum bestaat. En dit is het geval bij PJI diagnostiek, in het bijzonder van chronische PJI. Van belang is echter wel dat geen algoritme of test kan prevaleren boven klinische beoordeling. De beschikbare algoritmes zijn onder te verdelen in de meer “aspiratie/biopsie” gerichte algoritmes [DellaValle 2010, Zmistowski 2014] en de meer “nucleair imaging” gerichte algoritmes [Jutte 2014, Leone 2010, Savarino 2009].

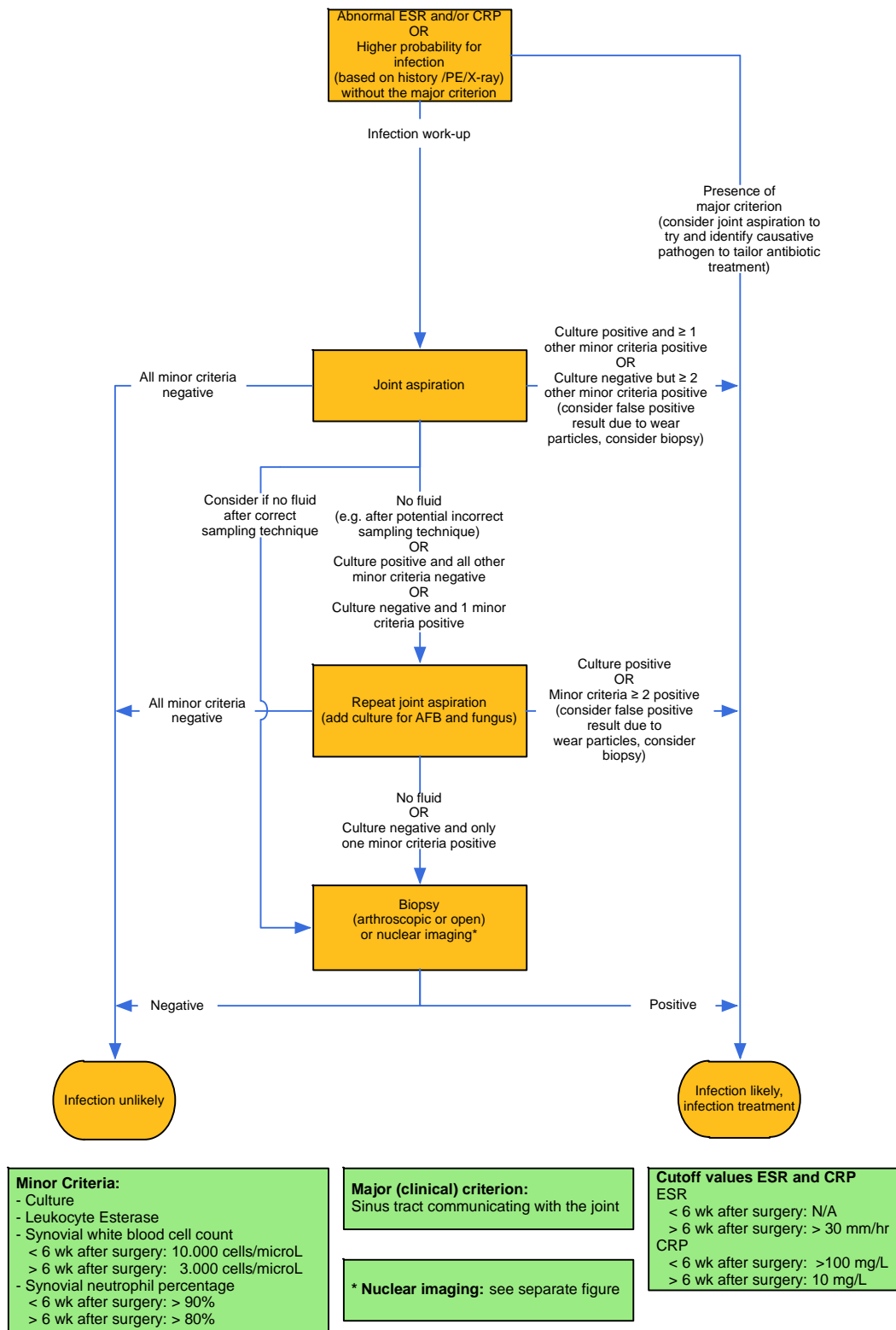
Een algoritme dat is gericht op het aantonen van een pathogeen lijkt het meest logisch aangezien dit de enige directe parameter is op bestaan van een PJI en pathogeen detectie de preoperatieve besluitvorming kan beïnvloeden (bv. wel/niet difficult-to-treat en hiermee wel/niet one-stage septische revisie als optie). In dit opzicht biedt een recent algoritme rond PJI, zoals geformuleerd tijdens de International consensus meeting 2013, een

eenduidige logische methodiek met acceptabele criteria [Zmistowski 2014] (**Figuur 1**). Dit algoritme is een evolutie van het algoritme van de American Academy of Orthopedic Surgery uit 2010 [DellaValle 2010]. Het is gestoeld op inclusie op basis van kliniek (anamnese, lichamelijk onderzoek en röntgenfoto, zie hoofdstuk 5 en 6) en afwijkend lab (verhoogd CRP of BSE, waarbij CRP belangrijker dan BSE). Dit algoritme omvat analyse middels (een tot tweemaal) aspiratie van synoviaal vocht (zie hoofdstuk 5.4) en weefsel biopsieën in geval van blijvende onduidelijkheid (scopisch of (mini-) open).

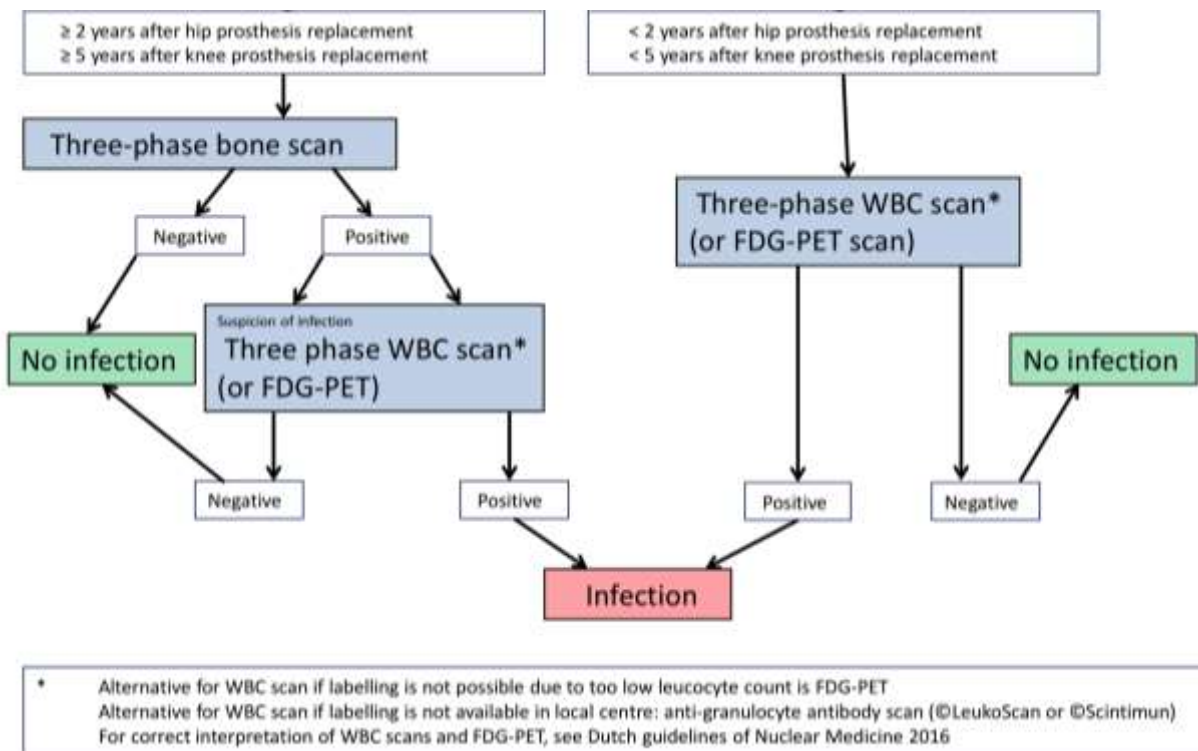
Het algoritme stelt dat in geval van een dry tap een 2^e aspiratie sessie dient plaats te vinden. Bij een dry tap kan wel worden overwogen om vloeistof (NaCl 0.9%) in te spuiten en dit vocht vervolgens opnieuw te aspireren en dit materiaal voor kweken op te sturen. Het is echter niet aangetoond dat hiermee de kans hoger wordt op aantonen van pathogenen in de kweken [Zmistowski 2014]. Een negatieve kweek uitslag sluit hierin een PJI dus zeker niet uit. Daarnaast is leukocyten telling en PMN% analyse niet mogelijk, de verdunning maakt bepaling namelijk onbetrouwbaar [Zmistowski 2014]. De werkgroep leden zijn van mening dat in geval van dry tap, zoals vaker voorkomt bij heupprothesen dan knieprothesen, weefsel biopsieën wel de voorkeur hebben boven een 2^e aspiratie sessie (uit tijdefficiëntie oogpunt). Mocht de behandelaar deze techniek(en) niet machtig zijn of prefereren, dan is nucleaire diagnostiek wellicht een alternatief om een PJI aan te tonen dan wel uit te sluiten. In deze adviseert de werkgroep een methodiek te hanteren naar Jutte 2014 met modificatie voor Nederlandse situatie (**Figuur 2**). De behandelaar dient dan wel te beseffen dat hiermee wordt overgegaan naar indirecte infectie diagnostiek en dat hiermee een one-stage septische revisie volgens de huidige werkgroep adviezen wordt ontraden bij ontbreken van oorzakelijke pathogeen detectie (zie NOV document “Werkwijze behandeling prothese infecties”).

8. Samenvatting

Diagnostiek van periprothetische infecties (PJI) is uitdagend, vooral van chronische PJI. Aangezien een eenduidig absoluut bewijzend diagnosticum ontbreekt adviseert de werkgroep een algoritmische benadering welke de huidige internationale werkwijze grotendeels volgt en voornamelijk gestoeld is op pathogeen detectie via vochtaspiratie en/of weefselbiopsie. Geen enkel algoritme of test kan echter prevaleren boven klinische beoordeling/blik. Verdachte anamnesticke tekenen zijn aanhoudende pijn of stijfheid en in de voorgeschiedenis een risicofactor zoals werd beschreven. Bij lichamelijk onderzoek is wond dehiscentie en/of gewricht roodheid/warmte/zwelling zijn louter verdacht maar niet bewijzend voor een PJI. Een sinus tract is daarentegen het enige pathognomonische symptoom op een PJI. Conventionele röntgenfoto toont normaliter geen afwijkingen in geval van een PJI. Indien wel aanwezig dan is een snelle (binnen 5 jaar na plaatsing) loslating of osteolyse rond eerder goed gefixeerde componenten, subperiosteale reactie of een transcorticale sinus tract verdacht voor PJI. Nucleaire diagnostiek heeft vooralsnog een onderschikte rol ten opzichte van pathogeen detectie via aspiratie/biopsie. Hoofdreden hiervoor is dat nucleaire diagnostiek, naast onderhevig te zijn aan interpretatie problematiek, een indirecte meting van PJI blijft. Hierdoor is direct gerichte antibiotische behandeling rond septische revisie, alsmede ook een one-stage septische revisie, niet mogelijk (vergt pre-operatieve pathogeen detectie).



Figuur 1. Diagnostisch algoritme voor periprosthetische infectie. Uit: Zmistowski 2014, met een enkele aanpassing d.w.z. een pijl van 1^e aspiratie naar biopsie in geval van dry tap ondanks adequate afname techniek.



Figuur 2. Nucleaire diagnostiek algoritme (zie Figuur 1 voor indicatie), gemodificeerd uit Jutte 2014.

9. Referenties

1. Aggerwal VK, Tischler E, Ghanem E, Parvizi J (2013). Leukocyte esterase from synovial fluid aspirate: a technical note. *J Arthroplasty* 28(1):193-195
2. Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J (2013). Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. *Clin Orthop Relat Res* Oct;471(10):3186-3195
3. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR (1998). Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol* 36(10):2932-2939
4. Barbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D (2010). Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 92(11):2102-2109
5. Brown III EC, Clarke HD, Scuderi GR (2006). The painful total knee arthroplasty: diagnosis and management. *Orthopedics* 29(2):129-138
6. Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H (2013). Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty* 28(6):899-903
7. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ (2012). Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am* Apr 4;94(7):594-600
8. Costa CR, Johnson AJ, Naziri Q, Maralunda GA, Delanois RE, Mont MA. Efficacy of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in determining periprosthetic hip infections. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012 Apr;41(4):160-5.
9. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, Spangehl M, Watters WC 3rd, Keith M, Turkelson CM,

- Wies JL, Sluka P, Hitchcock K (2010). Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 18:760-770
10. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, Della Valle C, Jacobs JJ, Lonner J, Booth RE Jr (2010). Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* Aug;468(8):2017-23
 11. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J (2014). Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res* 472(11):3254-62
 12. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE Jr, Parvizi J (2015). The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res* 473(1):198-203
 13. Diaz-Ledezma C, Lichstein PM, Dolan JG, Parvizi J (2014). Diagnosis of periprosthetic joint infection in medicare patients: multicriteria decision analysis. *Clin Orthop Relat Res* 472(11):3275-3284
 14. Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013 Apr;95-B(4):554-7.
 15. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L (2008). The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br* 90:874-878
 16. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ (2012). Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(5):892-909
 17. Ghanem E, Houssock C, Pulido L, Han S, Jaber FM, Parvizi J (2008). Determining "True" leukocytosis in bloody joint aspiration. *J Arthroplasty* 23(2):182-187
 18. Gollwitzer H, Diehl P, Gerdsmeyer L, Mittelmeier W (2006). Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee: a review of the literature and current recommendations. *Orthopade* 35:904-906 (in German)
 19. Glaudemans AW, Jutte PC, Petrosillo N, Erba PA, Lazzeri E, Signore A (2016). Comment on: "Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Role of Nuclear Medicine May Be Overestimated" by Claudio Diaz-Ledezma, Courtney Lamberton, Paul Lichtstein and Javad Parvizi. *J Arthroplasty* 31(2):551-2.
 20. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP (2007). Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* Jul;89(7):1409-1416
 21. Huang R, Hu CC, Adeli B, Mortazavi J, Parvizi J (2012). Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control. *Clin Orthop Relat Res* 470(10):2717-2723
 22. Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Löhr JF (2004). Is "aseptic" loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low- grade infection? *Clin Infect Dis* 39:1599-603
 23. Johnson AJ, Zywiell MG, Stroh A, Marker DR, Mont MA. Serological markers can lead to false negative diagnoses of periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011 Nov;35(11):1621-6.
 24. Jutte P, Lazzeri E, Sconfienza LM, Cassar-Pullicino V, Trampuz A, Petrosillo N, Signore A (2014). Diagnostic flowcharts in osteomyelitis, spondylodiscitis and prosthetic joint infection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 58(1):2-19
 25. Leone S, Borré S, d'Arminio Monforte A, Mordente G, Petrosillo N et al. (2010). Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis* 14;Suppl 4:S67-77
 26. Mandalia V, Eyres K, Schranz P, Toms AD (2008). Evaluation of patients with a painful total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 90:265-271
 27. McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Joint J.* 2015 Jul;97-B(7):939-44.

28. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection. Outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;403:8–15
29. Miller TT (2005). Imaging of knee arthroplasty. *Eur J Radiol* 54:164–177
30. Morello JA, Matushek SM, Dunn WM, Hinds DB (1991). Performance of a BACTEC non- radiometric medium for pediatric blood cultures. *J Clin Microbiol* 29:359-362
31. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E (2012). Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am* 93(24):2242-2248
32. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF (2013). Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J* 95-B:1450–1452
33. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ (2014). Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 96(5):430-36
34. Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, et al. Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:2628–33.
35. Savarino L, Tigani D, Baldini N, Bochicchio V, Giunti A (2009). Pre-operative diagnosis of infection in total knee arthroplasty: an algorithm. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 17:667–75
36. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Sep;90(9):1869-75.
37. Steinbrink K, Frommelt L (1995). Treatment of periprosthetic infection of the hip using one-stage exchange surgery. *Orthopade* 24:335-43 (in German)
38. Stumpe KD, Notzli HP, Zanetti M et al (2004). FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology* 231(2):333-341
39. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR (1994). Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *Am J Radiol* 1 63:377-80
40. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al.: Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004, 117:556–62.
41. Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, Montori VM, West CP, Osmon DR, Berbari EF (2012). Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 19;94(18):1700-1711
42. Virolainen P, Lähteenmäki H, Hiltunen A, et al (2002). The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg* 91:178-181
43. Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW (2016). The Alpha-Defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am* 15;98(12):992-1000.
44. Yi PH, Cross MB, Moric M, Sporer SM, Berger RA, Della Valle CJ. The 2013 Frank Stinchfield Award: Diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Feb;472(2):424-429
45. Zimmerli W (2006). Prosthetic-joint-associated infections. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 20(6):1045-1063
46. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, Booth RE, Choong P, Deirmengian C, Ehrlich GD, Gambir A, Huang R, Kissin Y, Kobayashi H, Kobayashi N, Krenn V, Lorenzo D, Marston SB, Meermans G, Perez J, Ploegmakers JJ, Rosenberg A, Simpendorfer C, Thomas P, Tohtz S, Villafuerte JA, Wahl P, Wagenaar FC, Witzo E (2014). Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 29 (Suppl 1):77–83