

Het antibiotisch beleid bij geïnfecteerde gewrichtsprotheses is afgeleid van het

Regionaal Protocol

Diagnostiek en behandeling geïnfecteerde gewrichtsprothese

<https://www.protheseinfectie.nl/>



Januari 2025

Het huidige beleid wijkt af van het landelijke protocol

[The Dutch Working Party on Antibiotic Policy \(SWAB\) Guideline for the Antimicrobial Treatment of Periprosthetic Joint Infections](#)

Inhoudsopgave

- 1 Classificatie PJI en bepaling initiële strategie
- 2 Empirische antimicrobiële therapie bij PJI
- 3 Gerichte antimicrobiële therapie o.b.v. kweekuitslagen
- 4 Achtergrond antimicrobiële therapie
- 5 Chronische suppressieve therapie
- 6 Aandachtspunten bij gebruik antibiotica

1: Classificatie PJI en bepaling initiële strategie

	Vroeg postoperatieve PJI	Hematogene PJI (laat, acuut)	Chronische PJI
Aanloop:	<2-3 maanden na plaatsing prothese	≤ 3 weken klachten	>3 maanden-jaren
Ontstaan:	Peroperatieve inoculatie	Exogeen (via bacteriëmie) of aanliggend focus (na cellulitis)	Vanuit nabijgelegen focus of peroperatieve inoculatie
Kliniek:	Verslechtering van de wond met zwelling, warmte, wondlekkage, koorts en persistent verhoogde CRP-concentratie	Acute artritis, met of zonder koorts	Chronische pijn, loslating prothese, fistel
Belangrijkste verwekkers:	<i>Staphylococcus aureus</i> , Gram-negatieven, coagulase-negatieve stafylokokken, enterokokken, enterobacterales	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptokokken, Gram-negatieven	Coagulase-negatieve stafylokokken, <i>Corynebacterium</i>
Chirurgische behandeling:	DAIR	DAIR	1SR of 2SR. Soms Girdlestone

1SR: 1-stage revision; 2SR: 2-stage revision; DAIR: Debridement, Antibiotics and Implant Retention; PJI: prosthetic joint infection

- ➔ Bij verdenking **acute PJI**: z.s.m. DAIR
- ➔ Bij **twijfel over verdenking acute PJI**: diagnostische punctie
- ➔ Bij verdenking **chronische PJI**: eerst diagnostische punctie, daarna bepalen chirurgische strategie

2: Empirische antimicrobiële therapie PJI

Acute postoperatieve PJI, DAIR ivm (o.h.a. < 2-3m na plaatsing) ²	
Start direct na DAIR: vancomycine 35 mg/kg/dag cont. iv. (oplaaddosis 20 mg/kg) ³ + gentamicine 6 mg/kg eenmalig ⁴ + rifampicine 2dd 600 mg p.o. gedurende 5 dagen (<50kg: rifampicine 2dd 450mg) ⁵	
Hematogene PJI (laat, acuut, ≤ 3 weken klachten) waarvoor DAIR ²	
Start direct na DAIR: flucloxacilline 6g ³ + gentamicine eenmalig ⁴ + rifampicine 2dd 600 mg p.o. gedurende 5 dagen (<50kg: rifampicine 2dd 450mg) ⁵	
(verdenking op) Chronische PJI	
Geen. In principe eerst diagnostische gewrichtspunctie gevolgd door chirurgisch plan per MDO	
Onverwachtse verdenking infectie tijdens electieve revisiechirurgie	
Voorkeur: geen implantatie kunstmateriaal, kweken afnemen, chirurgisch debridement en geen antibiotica starten.	Alternatief: Indien toch implantatie kunstmateriaal en persisterende verdenking op PJI: na afname kweken start vancomycine 35 mg/kg/dag cont. iv. (oplaaddosis 20 mg/kg) ³ + rifampicine 2 dd 600 mg p.o. gedurende 5 dagen
¹ Bij septisch zieke patiënt: behandel als sepsis direct na afname bloedkweken. In alle andere gevallen: antibiotica starten ná DAIR (2x bloedkweek bij T>38.3; peroperatief gewrichtspunctaat + 5 peroperatieve bot- en weefselkweken) ² Exact onderscheid tussen vroeg postoperatieve en chronische PJI is arbitrair en aan de beoordeling van de klinici/MDO. Daarom interval van een maand opgenomen in definitie. ³ Dosering vancomycine al aanpassen bij eGFR < 80 ml/min. Maximaal 3000mg per dag continue toediening. Spiegel bij continue toediening: na 24 uur. Tenminste wekelijks serum creatinine en audiogram volgens schema. ⁴ 2^e gift gentamicine alleen indien Gram-negatief m.o. in kweek + antibiogram nog niet bekend. Bij BMI > 30 doseren aminoglycoside op ABW (= adjusted body weight, te berekenen met online calculator). Indien contra-indicatie voor aminoglycoside: ceftazidim (6 gram/24uur) als alternatief ⁵ Cave interacties rifampicine met andere medicatie. Indien 2e DAIR nodig is: opnieuw toevoegen van rifampicine 2 dd 600 mg gedurende 5 dagen. <i>Geen</i> rifampicine starten als bij DAIR al duidelijk is dat er geen curatie nagestreefd wordt.	

3: Gerichte therapie op basis van kweekuitslagen

Verwekker	Intraveneuze behandeling	Duur behandeling	Orale behandeling / opmerking
Na DAIR of na 1-stage revisie (1SR)			
Meticilline-gevoelige stafylokokken	flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. continue + rifampicine 2 dd 600 mg p.o. gedurende 5 dagen	iv-orale switch na 1-2 weken, afhankelijk van kliniek en dalend CRP	clindamycine 3dd 600mg of flucloxacilline 4dd 1000mg (als resorptietest adequaat) <i>Alternatieven:</i> cotrimoxazol 2dd960mg of doxycycline 2dd100mg
Meticilline-resistente stafylokokken	vancomycine 35 mg/kg/dag cont. iv. (oplaaddosis 20 mg/kg)* + + Rifampicine 2 dd 600 mg p.o. gedurende 5 dagen		Oraal alternatief o.b.v. antibiogram. Indien geen oraal alternatief: vancomycine continueren
Streptokokken <i>C. acnes</i>	penicilline G 6 milj. E./24 uur iv.	Duur maximaal 3 maanden	clindamycine 3d600mg of amoxicilline 3-4dd 1000mg
<i>E. coli</i>	cefuroxim 3dd 1500 mg iv.		ciprofloxacin 2dd500mg of cotrimoxazol 2dd960mg
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidim 6gr/24uur cont. iv.		ciprofloxacin 2dd750mg
<i>E. faecalis</i>	amoxicilline 6gr/24uur i.v. continue	iv-orale switch na 2 weken	amoxicilline 3-4dd 1000mg
<i>E. faecium</i>	vancomycine 35 mg/kg/dag cont. iv. (oplaaddosis 20 mg/kg)*	Duur ≥6 weken vanaf DAIR/1SR. Stopmoment in MDO bespreken. Duur maximaal 3 maanden	Afhankelijk van antibiogram, meestal continueren vancomycine. Alternatief linezolid 2dd600mg. Offlabel gebruik van linezolid voor deze indicatie met patient bespreken. Bij linezolid controle bloedbeeld
Candida species	caspofungin 1dd 50mg i.v. (opladen met 70mg i.v.). Indien > 80kg dagdosis 70 mg.	Tenminste 3 maanden	<i>Een Candida infecties is een indicatie voor verwijderen prothese.</i> Na 2 weken wissel naar orale therapie o.g.v. gevoeligheid en patiëntkenmerken. Fluconazol 400mg 1dd p.o. (na oplaaddosis 800mg)
* Dosering vancomycine al aanpassen bij eGFR < 80 ml/min. Maximaal 3000mg per dag continue toediening. Spiegel bij continue toediening: na 24 uur. Tenminste wekelijks serum creatinine en audiogram volgens schema.			

Na explantatie prothese in kader van 2-stage vervanging (2SR)			
Verwekker	Intraveneuze behandeling	Duur behandeling	Orale behandeling / opmerking
<i>S. aureus</i> (en CNS, indien flucloxacilline gevoelig)	flucloxacilline 6 gram/24 uur i.v. continue	Iv-orale switch na 1-2 weken afhankelijk van kliniek en dalend CRP Duur behandeling i.p. 6 weken vanaf explantatie.	clindamycine 3dd 600mg of flucloxacilline 4dd 1000mg (als resorptietest adequaat) <i>Alternatieven:</i> cotrimoxazol 2dd960mg of doxycycline 2dd100mg
CNS, MRSA	vancomycine 35 mg/kg/dag cont. iv. (oplaaddosis 20 mg/kg)*		O.g.v. antibiogram, patiëntkenmerken en goede resorptietest
Streptokokken <i>C. acnes</i>	penicilline G 6 milj. E./24 uur iv.		clindamycine 3dd600mg of amoxicilline 3-4dd 1000mg
<i>Enterococcus faecalis</i>	amoxicilline 6gr/24uur i.v. continue		Amoxicilline 4dd 1000mg
<i>Enterococcus faecium</i>	vancomycine 35 mg/kg/dag cont. iv. (oplaaddosis 20 mg/kg)*		Continueren vancomycine. Alternatief linezolid 2dd600mg
<i>E. coli</i>	cefuroxim 3dd 1500 mg iv		ciprofloxacin 2dd500mg of cotrimoxazol 2dd960mg
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidim 6gr/24uur cont. iv.		Ciprofloxacin 2dd750mg
Candida species	caspofungin 1dd 50mg i.v. (opladen met 70mg i.v.). Indien > 80kg dagdosis 70 mg.	Tenminste 3-6 maanden behandelen	Na 1-2 weken wissel naar orale therapie o.g.v. gevoeligheid en patiëntkenmerken Fluconazol 400mg 1dd p.o. (na oplaaddosis 800mg)
* Dosering vancomycine al aanpassen bij eGFR < 80 ml/min. Maximaal 3000mg per dag continue toediening. Spiegelbepaling bij continue toediening: na 24 uur. Tenminste wekelijks serum creatinine en audiogram volgens schema.			

4.1. Achtergrond empirische antimicrobiële therapie

Na DAIR: vancomycine + gentamicine + rifampicine. De behandeling met antibiotica dient ter ondersteuning van de operatieve behandeling en is gericht tegen de resterende micro-organismen in het weefsel rond de prothese (diepe weefselinfectie) en in het aangetaste deel van het bot (osteomyelitis). De empirische behandeling bestaat uit vancomycine en gentamicine en is gericht op de meest voorkomende verwekkers. Daarnaast wordt in de eerste 5 dagen na de DAIR rifampicine toegevoegd aan de behandeling. De empirische therapie wordt op basis van de kweken versmald naar gerichte therapie.

Rationale achter empirische start vancomycine en aminoglycoside

In de regio Zuid Holland zijn over 5 jaar alle data verzameld van patiënten met een PJI. Hieruit bleek dat veel van de PJIs die een DAIR kregen in de vroeg postoperatieve periode veroorzaakt werden door coagulase-negatieve stafylokokken (27%) en enterokokken (22%) naast *S. aureus* en *S. lugdunensis* (3%), streptokokken (15%) en Gram-negatieven (27%). Dit was reden om ons empirisch beleid na DAIR voor vroeg postoperatieve PJI te verbreden met ook empirische dekking voor enterokokken. De stafylokokken zijn al adequaat meegenomen doordat ook empirisch al rifampicine wordt gegeven. De keuze voor de eenmalige gift aminoglycoside in plaats van ceftriaxon (advies SWAB) is het relatief hoge percentage pseudomonalen en Enterobacters (percentages zijn ongepubliceerde data). Toxiciteit treedt zelden op bij 1 gift en de vervolghandeling kan aangepast worden o.b.v. Gram-kleuring en kweek.

Rationale van het empirisch starten met rifampicine direct aansluitend aan de DAIR.

Indien het doel van de DAIR is om curatie na te streven wordt direct postoperatief rifampicine toegevoegd in afwachting van de kweek en gevoeligheid. De rationale hierachter is dat bij een effectief debridement de bacteriële load sterk gereduceerd is en de biofilm zoveel mogelijk chirurgisch verwijderd. Als er vervolgens een vertraging optreedt in de start van effectieve cide therapie zoals rifampicine verhoogt dit theoretisch het risico op nieuwe biofilmvorming en daarmee kans op falen van de behandeling. Het doel van directe start van rifampicine is om precies dat te voorkomen. Bij andere verwekkers dan stafylokokken of rifampicine-ongevoelige stafylokokken wordt de rifampicine eerder gestaakt. De duur van de behandeling met rifampicine bedraagt maximaal 5 dagen gerekend vanaf debridement. Dit wijkt af van het landelijke SWAB protocol met als argument dat de bewijslast in het landelijk protocol als erg laag wordt beschouwd en op grond van gepubliceerde data uit de regio waar bij direct postoperatieve start en kortdurende behandeling met rifampicine (5 dagen) even effectief blijkt te zijn.

Na 1-stage revisie: gerichte therapie op geleide antibiogram. Bij de patiënten die een 1-stage revisie krijgen is de verwekker o.h.a. al bekend omdat het type verwekker van belang was bij het bepalen van de strategie voor 1-stage of 2-stage revisie. Bij een 1-stage revisie wordt nieuw kunstmateriaal geïmplant. Dit is de reden dat bij stafylokokken direct postoperatief voor 5 dagen met rifampicine wordt behandeld in combinatie met gerichte therapie.

Na 2-stage revisie: géén empirische therapie of alléén gericht therapie op geleide antibiogram of flucloxacilline 6g/24uur Hier is empirische therapie vaak niet nodig omdat de prothese geheel verwijderd wordt en de verwekker vaak al bekend is; er kan dan direct met gerichte therapie gestart worden volgens stap 2. Rifampicine heeft geen plaats bij deze categorie patiënten. Indien de prothese verwijderd wordt en de verwekker nog niet bekend is kan op basis van de kliniek (bijvoorbeeld bij veel inflammatie) besloten welk middel gestart wordt en kan eventueel flucloxacilline 6g/24uur toegediend worden om de meest voorkomende verwekkers te behandelen. Meer laaggradige verwekkers zoals coagulase-negatieve stafylokokken kunnen ook de oorzaak zijn van de prothese infecties bij 2-stage revisies maar gezien de toxiciteit van vancomycine en de lage pathogeniciteit is het niet nodig deze empirisch al mee te behandelen

Bij onverwachtse verdenking op PJI tijdens revisie operatie. Het heeft de voorkeur om bij verdenking op een infectie de revisie uit te stellen en alleen een debridement doen en de kweken af te wachten. Indien de verdenking niet hoog is, de revisie wel plaatsvindt, maar een chronische infectie wel als mogelijkheid wordt overwogen door de operateur dan is het advies om debridement uit te voeren zoals beschreven bij DAIR en na afname van 5 peroperatieve kweken empirisch met vancomycine + rifampicine te starten (vanwege de implantatie van het nieuwe kunstmateriaal)

4.2 Gerichte antibiotische therapie

Bij bekend worden van de kweken worden de antibiotica versmald naar een optimale gerichte behandeling. De keus voor gerichte behandeling vindt plaats in overleg met de infectioloog/microbioloog. Bij verwekkers die niet in het schema voorkomen of bij resistentie vindt overleg plaats tussen behandelaar en de consulent over het te voeren beleid.

Rationale gerichte orale vervolgbehandeling met flucloxacilline of monotherapie zonder rifampicine (wordt slechts zijdelings genoemd in SWAB 2024 richtlijn): combinatie van nagenoeg afwezige hoogwaardige vergelijkende studies tussen verschillende orale behandelregimes en gepubliceerde data uit onze regio waarin flucloxacilline een vergelijkbare effectiviteit heeft ten opzichte van clindamycine of rifampicine/ciprofloxacin.

4.3 iv-orale switch

Bij aanvang van de behandeling wordt altijd gekozen voor intraveneuze toediening van de antibiotica. De reden hiervoor is dat de meest geschikte antibiotica niet, of minder goed, in de tractus digestivus geabsorbeerd worden. Hierdoor is ook het bereiken van adequate concentraties van het antibioticum op de plaats van de infectie onvoldoende zeker. Uitzondering hierop is rifampicine, dit antibioticum kent een goede orale resorptie en kan dus oraal toegediend worden. Na 1 week kan bij goede kliniek en dalende ontstekingsparameters geswitcht worden naar orale therapie.

Redenen om de iv-orale switch uit te stellen tot 2 weken na de DAIR:

- Enterokokken infecties
- Infecties met grote tumorprothesen met een te verwachten groot anatomisch gebied waarin antibiotica moeilijk komen.
- Een nog lekkende wond of niet volgens verwachting dalende ontstekingsparameters → dit kan ook reden zijn om een nieuw debridement te verrichten

4.4 Duur van de antibiotische behandeling

In alle situaties bedraagt de behandelduur van een acuut geïnfecteerde gewrichtsprothese tenminste 6 en maximaal 12 weken na de arthrotomie. De combinatie van kliniek en het beloop van ontstekingswaarden (CRP, BSE) in het bloed bepalen hierna het meest optimale moment van stoppen van de behandeling. Er is geen ideale cut-off waarde van ontstekingswaarden die het ideale moment van stoppen met antibiotica betrouwbaar voorspelt. In de praktijk kan na 6 weken het staken van antibiotica overwogen worden indien patiënt dan klachtenvrij is en het CRP genormaliseerd zijn. De BSE is geen goede maat om hiervoor vanwege de over het algemeen langzame daling van BSE bij ook klinisch goede patiënten. De in de NEJM gepubliceerde DATIPO trial heeft als uitkomst dat 12 weken behandeling bij zowel DAIR, 1SR als 2SR superieur is ten opzichte van 6 weken behandeling maar in deze studie werden patiënten vanaf start behandeling gerandomiseerd. Veel observationele studies tonen aan dat 6 weken even effectief is als 12 weken, reden waarom de keus voor 6 weken behandeling bij goede kliniek nog steeds goed verdedigbaar is. Deze overweging wordt ook genoemd in het landelijke SWAB protocol en wij zien daarom ruimte om op grond van kliniek en laboratorium ook na 6 weken al te kunnen besluiten of de behandeling al dan niet afgerond is.

4.5 Monitoring tijdens behandeling

Wondlekkage na een DAIR kan een reden zijn om een tweede DAIR te verrichten. Dit hoeft niet altijd falen van de behandeling te zijn maar kan ook voorkomen vanwege nog forse inflammatie en necrose bij een verder adequaat behandelde infectie (vaak bij streptokokken PJI).

In de praktijk lijkt het CRP het meest geschikt om de infectie te monitoren naast het vervolgen van de kliniek. Er is echter geen literatuur die dit ondersteunt. Een nog verhoogde BSE komt veel voor bij adequaat behandelde infecties en is daarom geen argument om antibiotica langer te continueren als de kliniek goed is en CRP genormaliseerd

Laboratoriumbepalingen ter F/U infectie:

- Initieel: Hb/Ht/Leuco/+differentiatie/trombo's/nierfunctie/kalium/leverenzymen/BSE/CRP
- Week 0 t/m 2: 2x per week CRP / nierfunctie / kalium
- Week 4 t/m 6: om de week CRP / Hb / Ht / leuco + differentiatie / trombo's

Voor overige lab en aanvullende bepalingen: zie H6. Aandachtspunten.

5 Chronische suppressieve therapie

In geval van een niet te cureren geïnfecteerde prothese (omdat bijvoorbeeld bij een chronische PJI de prothese niet verwijderd kan worden) wordt de initiële behandeling van het geïnfecteerde periprosthetische bot en weefsel pas gestaakt na tenminste 6 weken adequate behandeling en bij normalisatie van ontstekingswaarden in het bloed (BSE). Daarna kan lager gedoseerde suppressieve behandeling gestart worden. De keuze van de behandeling hangt altijd af van patiëntkenmerken (allergie, nierfunctie etc) en de kenmerken van het micro-organisme. Behandeling en nacontrole monitoring vindt plaats in multidisciplinair overleg.

Suppressieve doseringen van enkele veel gebruikte en hiervoor geschikte antibiotica:

- Clindamycine: 600 mg 2dd per os, eventueel te verlagen naar 2dd 300 mg
- Flucloxacilline 1000mg 2dd per os
- Amoxicilline 1000mg 2dd per os
- Doxycycline 100mg 1dd per os
- Co-trimoxazol 960 mg 1dd per os, eventueel te verlagen naar 1dd 480 mg

Na een periode van 2 jaar kan bij goede kliniek en lage ontstekingsparameters overwogen worden om de antibiotica te staken vanwege de lage kans dat er dan nog een persisterende infectie aanwezig is.

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

6 Aandachtspunten bij gebruik antibiotica

Medicatie/ Algemeen	Instructies en Controle
Altijd	- Bij ernstige aanhoudende diarree de diagnose <i>Clostridioides difficile</i> infecties overwegen. - De patiënt instrueren de bijsluiter goed te lezen en bijwerkingen te melden.
Rifampicine	- multipele interacties met medicatie die via CYP3A4 gemetaboliseerd worden - Patiënt informeren over bijwerkingen: misselijkheid, braken, buikpijn, opgeblazen gevoel.- Waarschuwen voor roodverkleuring lichaamsvloeistoffen en permanente verkleuring van zachte contactlenzen. - Initieel bilirubine bepalen. - Leverenzymen en bilirubine: eerste maand wekelijks, daarna maandelijks. Bij koorts, braken of icterus direct controleren.
Vancomycine	- Bij gebruik >2 weken en leeftijd >50 jaar: screening audiogram. - Frequentie audiogram: start, na 1 week, elke 4 weken en 2 weken na stoppen. - Regelmatig vragen naar gehoorverlies, oorsuizen of duizeligheid. - Om de week nierfunctie controleren. - Bij thuisbehandeling: iv toediening instellen in overleg met apotheek.
Gentamicine	- Bij gebruik >2 weken: wekelijks audiogram. - Regelmatig vragen naar gehoorverlies, oorsuizen of duizeligheid.
Clindamycine	- Informeren over maagdarmklachten en metaalsmaak in de mond.
Amoxicilline/ Augmentin	- Patiënt instrueren acuut gegeneraliseerd exantheem met pustels of urticaria direct te melden.
(Lev)ofloxacin/ Ciprofloxacin	- Bij gebruik met antacida, sucralfaat, ijzer- of zinkzouten: minimaal 2 uur interval. - Informeren over pijnklachten (tendinitis/neuropathie) en blootstelling aan zonlicht vermijden. - CAVE relatieve contra-indicatie bij aneurysmata.
Cotrimoxazol	- Foliumzuursuppletie: 1 dd 0,5 mg.
Doxycycline	- Informeren over risico superinfecties van slijmvliezen met Candida. - Blootstelling aan zonlicht vermijden. - Tablet met voldoende water innemen om oesophagusirritatie te voorkomen. - Om de week nier- en leverfuncties controleren.
Linezolid	- Informeren over visusklachten of perifere neuropathie: direct melden. - Maximaal 4 weken behandelen. - Wekelijks volledig bloedbeeld bepalen.