

## Peroperativ vævsprøvetagning ved mistanke om infektioner relateret til osteosynteser og alloplastikker

Revision af den tidligere KKR fra 2017

Der foreligger en KKR for vævprøvetagning fra 2017 som udløber i år (2022). Vi har derfor valgt at opdatere retningslinjen med en søgning i litteraturen indenfor de sidste 4 år. Søgningen blev lavet d. 08-03-2022.

Søgestreng: ((sampl\*) OR biops\* OR "pathogen isolation") AND (((microbiol\*) OR bacteria\*) OR septic\* OR infection\*) AND (((((Arthroplast\*) OR "Arthroplasty"[Mesh]) OR "Orthopedic Fixation Devices"[Mesh]) OR (orthopedic AND fixation) OR ("fracture related infection") OR ("device-related infection") OR ("fracture-related infection")))) AND (("2017/08/04"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

Titler: 934. Relevante abstracts: 73. Gennemlæste studier: 16. Inkluderede studier: 12

Frakturerelateret infektioner (FRI)	Systematiske reviews	1
	Kliniske primær studier	2
	Expert opinions	4
Alloplastik relaterede infektioner (PJI)	Systematiske reviews	0
	Kliniske primær studier	2
	Expert opinions	3

Reviews og ekspert opinions af lav kvalitet er sorteret fra i den endelige gennemgang.

### Artikler omhandlende FRI:

Der var to systematiske Reviews (1,2), dog blev det ene ekskluderet da det omhandlede PCR og sonikering (2). Derudover var der to primære studier, som ikke var inkluderet i det systematiske review (3,4) samt fire artikler med ekspert opinions af høj kvalitet (5,6,7,8).

### Artikler omhandlende PJI:

Der var ingen nye systematiske Reviews. Der blev fundet to primære studier (9,10) og derudover tre ekspert opinion artikler af høj kvalitet (11, 12,13).

### Kort baggrund for den kliniske problemstilling ved vævprøvetagning

Tidlig og præcis diagnostik er afgørende for at patienter med mulig infektion i relation til et ortopædisk implantat (alloplastik, osteosyntesemateriale) får den rette kirurgiske og medicinske behandling. I forhold til pus, podning og bloddyrkning anses dybe vævsbiopsier for at have den højeste sensitivitet og specificitet (14, 15).

Der synes dog ikke at være klare evidens for hvor, hvordan og hvor mange vævsprøver, man bør tage for at opnå en mikrobiologisk diagnose.

På alloplastik-området er der tradition for at tage multiple vævsprøver ad modum Kamme og Lindberg, når dyb infektion ikke kan udelukkes (16-19). For alle øvrige ortopædiske implantater har der derimod ikke været konsensus for den mikrobiologiske prøvetagning.

## Udformning af fokuseret spørgsmål (PIRO)

### P – Population:

Patienter, som skal have foretaget revision på mistanke om dyb infektion i relation til ortopædisk implantat enten ledprotese (PJI) eller intern osteosyntesemateriale(FRI)).

### I – Index test:

Antallet af peroperative **vævsprøver**

### R – Reference standard for infektion:

Multikriterie-definition formulert ved EBJIS for FRI og PJI <https://ebjis.org/guides/fri-consensus-meeting-2018>

### O – Outcome:

Primært outcome: Antallet af biopsier nødvendigt for at opnå sikker infektions diagnose

Sekundært outcome: Optimalt prøvested og metode

Formålet med nærværende KKR er at gennemgå evidensen for antallet af vævsprøver som primært outcome og som sekundært outcomes hvor og hvordan vævsprøver der bør tages til mikrobiologisk diagnostik ifm. revision af alloplastik eller osteosyntese, hvor infektion er mistænkt.

Arbejdsgruppen har ikke søgt at belyse indikationer for ortopædisk revisionskirurgi eller prøvehåndtering og tolkning i klinisk mikrobiologisk afdeling, behandlingsstrategi ved dyb implantat-relateret infektion eller de afgivne sundhedsøkonomiske aspekter heraf. Vi har heller ikke undersøgt forhold vedrørende sonikering af implantater, da denne metode endnu kun er sparsomt tilgængelig i Danmark.

## Resume af anbefalinger

- Primært outcome: Hvor mange vævsprøver? (Moderat evidens)
  - o 4-6 separate vævsprøver, højt antal er særligt anbefalet ved svage inflammationstegn eller mistanke om lav-virulent bakteriologi (↑)
- Sekundært outcome: Hvor tages vævsprøver? (Moderat evidens)
  - o Så tæt på vævs-implantat overgangen som muligt (↑)
  - o Ikke fra huddefekt/fistelgang (↓)
- Sekundært outcome: Hvordan tages vævsprøver? (Lav evidens)
  - o Så tidligt i operationen som muligt, dvs. før skylling og bløddelsrevision (↓)
  - o Så store biopsier som muligt mhp. undgå henfald/udtørring (↓)
  - o Med separate, hidtil ubrugte instrumenter, skalpel og pincet/pean (↓)
  - o Overføres direkte til separate spidsglas uden kontaminering (↓)

## Vurdering af evidensen

### Eksisterende guidelines (AGREE II instrument)

Der var i 2017 identificeret to internationale guidelines, som begge udelukkende vedrørte dyb alloplastik-relateret infektioner(PJI). Siden da har to internationale konsensusgrupper gennemgået litteraturen i forbindelse med ortopædkirurgiske infektioner. De første to punkter nedenfor beskriver guidelines fra før 2017 og efterfølgende beskrives de guidelines som er lavet efter 2017.

1. En amerikansk guideline fra en bred arbejdsgruppe af eksperter udpeget af American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), som på 272 sider systematisk gennemgår litteraturen vedrørende diagnostik af dyb alloplastik infektion frem til 2010 (19). Dog behandles de praktiske forhold vedrørende mikrobiologisk vævsprøvetagning ikke, hvorfor der IKKE er foretaget AGREE II evaluering.
2. En international guideline fra en bred arbejdsgruppe af internationale eksperter udpeget af det amerikanske Musculoskeletal Infection Society (MSIS) og samlet ved International Consensus Meeting i Philadelphia 2013 (20-21). I rapportens 362 sider gennemgås litteraturen for en lang række forhold vedrørende dyb alloplastik infektion og surgical site infektion (SSI), hvorpå anbefalingerne blev vedtaget ved afstemning efter Delphi-metoden. Se flg. Eksempler fra kapitel 7 vedr. diagnostik af dyb alloplastik infektion:
  - a. Question 7A: How many intraoperative tissue samples should be sent for culture in suspected PJI cases and cases of suspected aseptic failure?

Consensus: In most revision procedures, more than 3 but not more than 6 distinct intraoperative tissue samples should be sent for aerobic and anaerobic culture.  
Delegate Vote: Agree: 88%, Disagree: 10%, Abstain: 2% (Strong Consensus)
  - b. Question 7B: How should culture samples be obtained?

Consensus: Tissue or fluid samples from representative area should be taken, preferably from the interface, each sample taken with an unused instrument. We strongly recommend against swab cultures from wound or periarticular tissues.  
Delegate Vote: Agree: 97%, Disagree: 2%, Abstain: 1% (Strong Consensus)

*Arbejdsgruppens forbehold efter AGREE II evaluering:* Metode til systematisk litteratursøgning, selektion, evaluering og ekstraktion er ikke tilstrækkeligt belyst (Domæne 3).
3. En international arbejdsgruppe for AO Foundation og The European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) har foreslået en konsensus definition for FRI: EBJIS short Guide (5). Ud over ekspertgruppen var prominente ortopædkirurgiske hospitaler og akademiske centre involveret i udarbejdelsen og havde special interesse i og kliniske arbejde med FRI(6). Efter gennemgang af litteratur, videokonferencer og face-to-face konsensus møder kom de frem til diagnostiske kriterier for FRI. Guidelinen blev udgivet i 2018. Et af diagnostiske kriterier er patogener identificeret ved dyrkning fra minimum to separate dybe vævsprøver/implantater inkl sonikeringsvæske perioperativt. Hver prøve bør tages med rene instrumenter (ikke overfladiske eller fra fistelgang). Hvis ledvæske ønskes benyttet skal det foregå i steril procedure og her er en enkel prøve nok. I denne guideline anbefales det at der tages >3 vævsprøver  
*Arbejdsgruppens forbehold efter AGREE II evaluering:* Metode til systematisk litteratursøgning, selektion, evaluering og ekstraktion er ikke tilstrækkeligt belyst (Domæne 3).
4. En international arbejdsgruppe for AO Foundation, EBJIS, Orthopaedic Trauma Association og PRO Implant Foundation har i 2020 lavet et review med opdatering og gennemgang af diagnostiske kriterier for FRI(6). De foreslår tillæg af to diagnostiske kriterier: MR som tillæg til radiologi (og/eller) samt histologi (>5 polymorphonuclear neutrophils (PMNs) per high-power ( $\cdot 400$ )) ved kroniske/sen debut (fx non-union frakturer) som konfirmatorisk kriterie. I henhold til vævsprøver anbefales fem eller flere prøver taget fra overgangen mellem implantat og knogle.  
*Arbejdsgruppens forbehold efter AGREE II evaluering:* Metode til systematisk litteratursøgning, selektion, evaluering og ekstraktion er ikke tilstrækkeligt belyst (Domæne 3).

5. I 2016 blev en bred arbejdsgruppe af internationale eksperter udpeget af International Consensus Group. Der var eksperter indenfor 8 subspecialer (Hofte- og knæalloplastik, fod- og ankelalloplastik, onkologi, pædiatri, skulder- og albuekirurgi, rygkirurgi, idrætskirurgi samt traumatologi). Delphi-metoden blev anvendt under hele processen (6). Eksperterne blev udvalgt ud fra deres publikationer og anseelse. De skulle herefter indsende hvad de, indenfor deres felt, vurderede var relevante problemstillinger indenfor infektionskirurgi. I tiden frem skulle de gennemgå den kendte litteratur og i juli 2018 blev The second International Consensus Meeting afholdt i Philadelphia (7,8,11,12,13). Anbefalinger blev vedtaget ved afstemning. Nedenfor gennemgås hvert subspeciales anbefalinger vedrørende vævsprøvetagning.

- a. Generelt(264 s):
  - i. Hver vævsprøver bør tages med separate sterile instrumenter og overføres direkte til transportmedie og videre til laboratoriet hurtigst muligt.
  - ii.  $>3 - \leq 5$  vævsprøver bør tages intraoperativt, periprostetisk.
  - iii. Vævsprøverne bør tages fra implant-bone interface hvis muligt. Podepinde bør undgås.
  - iv. Synovialvæske bør også tages fra og overføres til bloddyrkningsskolber hvis muligt.

LEVEL OF EVIDENCE: Moderate DELEGATE VOTE: Agree: 96%, Disagree: 4%, Abstain: 0%

(Unanimous, Strongest Consensus)

- b. Traumatologi (80 s):
  - i. Henholder sig til definition og anbefalerne fra FRI consensus group (AA).
  - ii. Derudover anbefales det at biopsierne bliver taget fra synovial overgang og vævet omkring osteosyntesematerialet hvor væv med tegn på inflammation eller abnormt væv er at foretrække. Derudover anbefales det at tage membranøst væv ved implant-bone interface.
- c. Hofte- og knæalloplastik (250 s):
  - i. Minimum 3 prøver bør tages ved revisioner (sensitivitet:  $>3: 72\% \text{ vs } <3: 62\%$ ).
  - ii. Ved 2-stage revisioner bør der tages multiple vævsprøver inden reimplantation (direkte korrelation mellem resultatet succesfuld outcome og antallet af vævsprøver)
- d. Fod- og ankelalloplastik (56 s):
  - i. Ingen evidens specifik til subspecialet. Henholder sig til generel.
- e. Skulder- og albuekirurgi (112 s)+ (22 s):
  - i. Et foreslag til diagnostiske kriterier for infektion i en skulderalloplastik bliver foreslået.
  - ii. Det anbefales at tage fem vævsprøver. Prøverne skal være taget fra forskellige steder fx kapsel, humeral marv og periprostetiske membraner. Podepind skal undgås. Nye instrumenter ved hver prøve direkte ned i steril beholder.
  - iii. Det anbefales at der tages vævsprøver fra ved mistanke om infektion ved revisioner.
  - iv. Det anbefales at der tages vævsprøver ved udtømning af hæmatomer dannet efter primær eller revisionsalloplastik.
  - v. Det er muligtvis indiceret at tage vævpøver ved overgang fra non-alloplastik kirurgi til alloplastik. Skal vurderes fra case til case.
- f. Rygkirurgi (62 s):
  - i. Det anbefales at tage 3-5 vævsprøver ved mistanke om infektion
  - ii. Det anbefales at benytte "additional techniques", som vortexing and sonikering
- g. Idrætskirurgi (28 s):
  - i. Det anbefales at tage minimum 3 prøver ved mistanke om infektion under artroskopi

- ii. Prøverne skal tages fra forskellige lokationer, men ikke specifiseret hvor
- h. Onkologi (60 s) og Pædiatri (22 s):
  - i. Ingen anbefalinger omkring vævshåndtering.

### Systematiske reviews og meta-analyser (AMSTAR tool)

Der blev fundet en diagnostisk metaanalyse fra 2021 som sammenligner vævsdyrkninger med sornikering hos patienter mistænkt for FRI(1). De har inkluderet 13 diagnostiske studier, 9 prospektive og 4 retrospektive.

Sample size varierede fra 27 til 317 og 57 % var kvinder. De finder lav risiko for bias angående deres sensitivitets og specificitetestimater samt en høj heterogenesitet. Det poolede estimat for sensitivitet, specificitet og diagnostic odds ratio (DOR) for vævsdyrkninger var 98% (95% CI, 92% to 99%), 38% (95% CI, 23% to 56%) og 25 (4 to 154). De finder en højere sensitivitet ved vævsdyrkninger (98 %) sammenlignet med sornikering (86 %), men en lav specificitet på 38 % sammenlignet med sornikering på 98%. De anbefaler begge modaliteter anvendes hvis muligt.

*Arbejdsgruppens vurdering efter AMSTAR evaluering:* Jævnfør metodehåndbogen: "Det er ikke altid tilrådeligt at lave en meta-analyse til at vurdere sensitivitet og specificitet. Observationelle studier er ofte mere uensartede end randomiserede forsøg, og variationen mellem estimatorne fra de indgående studier vil oftere være så stor, at det ikke giver mening at sammenfatte dem i en meta-analyse. "

Med metodehåndbogens advarsler i mente har vi lavet en AMSTAR vurdering. Vi finder en klar PIRO-definition med dog begrænset beskrivelse af de udvalgte populationer. De har fulgt PRISMA og vurderet risk of bias med QUADAS-2 samt lave en kvantitativ beregning for risk of bias med Deeks funnel plot asymmetry test ( $P = 0.64$ ). De har vurderes deres risk of bias som lav trods flere studier med problematiske studiedesigns og delelementer med høj risiko for bias uden diskussion af dette i den endelige vurdering af resultaterne. Vi vurderer at der er moderat risiko for bias. Der er fundet høj heterogenitet hvilket sætte spørgsmålstege ved den eksterne validitet som heller ikke adresseres i artiklen. Metaanalysen vurderes samlet med en moderat kvalitet og med moderat risiko for bias.

### Primaere diagnostiske studier (QUADAS-2)

#### Prøveantal:

Der var i 2017 fundet to klinisk diagnostiske studier, som evaluerede det optimale antal vævsprøver ved mistanke om dyb alloplastik-relateret infektion. Begge studier fandt frem til at fire vævsprøver gav tilfredsstillende udgangspunkt for mikrobiologisk undersøgelse. Siden 2017 er der fundet to relevante primær studier for PJI samt to primær studier for FRI. For Kheir et al var konklusionen at fem vævsprøver var optimalt og for Gandhi et al var fire vævsprøver nok, hvis specificiteten skulle holdes oppe.

1. Det første PJI-studie er et prospektivt multicentrestudie fra Frankrig, hvor syv universitetshospitaler i løbet 15 mdr. inkluderede 264 patienter med mistænkt dyb protese-relateret infektion jf. fælles protokol og infektionsdefinition (22).

*Arbejdsgruppens vurdering efter QUADAS-2 evaluering:* Lav risiko for bias relateret til patientselektion, dog usikkert om de inkluderede patienter afdækker hele målgruppen. Lav risiko for bias relateret til index test, reference standard, samt flow og timing.

2. Det andet PJI-studie er et amerikansk studie fra Mayo-klinikken i Rochester, hvor man i løbet af 9 mdr. inkluderede 499 alloplastik-revisioner, heraf 111 med dyb infektion (23).

*Arbejdsgruppens vurdering efter QUADAS-2 evaluering:* Lav risiko for selektionsbias pba. Klare in- og eksklusionskriterier. Høj risiko for målebias pba. Svingende vævsprøveantal. Uklarhed vedr. risiko for misklassifikation og verifikationsbias pba. Inkonsekvent anvendelse af reference standard.

3. Det tredje PJI-studie er et amerikansk studie fra Thomas Jefferson University i Philadelphia, Pennsylvania, hvor man i løbet af 14 år (2000-2014) inkluderede 2676 alloplastik-vævsprøver fra 711 mistænkte PJI ud fra MSIS kriterier (9).

*Arbejdsgruppens vurdering efter QUADAS-2 evaluering:* Høj risiko for selektionsbias pba. Uklar beskrivelse af populationen. Lav risiko for bias ifm. Flow og timing, index test og reference standard, som er klart beskrevet.

4. Det fjerde PJI-studie er et amerikansk studie fra Department of orthopaedic Surgery i Philadelphia, Pennsylvania, hvor man i løbet af 2 år (2014-2016) inkluderede 74 fortløbende alloplastik-vævsprøver fra patienter der mødte kriteriet for MSIS definition for PJI (10).

*Arbejdsgruppens vurdering efter QUADAS-2 evaluering:* Høj risiko for selektionsbias pba. uklar beskrivelse af populationen. Lav risiko for bias ifm. flow og timing, index test og reference standard, som er klart beskrevet.

#### **Prøvetagningssted:**

To kliniske, diagnostiske studier evaluerer forhold vedrørende prøvetagningssted. Selvom begge studier kun evaluerer dyb alloplastik infektion, finder vi det overvejende sandsynligt at samme forhold vedrørende prøvetagningssted gør sig gældende ved mistanke om osteosyntese-relateret infektion:

1. Et prospektivt studie evaluerer dyrkning af multiple vævsbiopsier ved revision for alloplastik-løsning i en konsekutiv cohorte af 54 patienter med THA eller TKA (24)

Et af evalueringspunkterne er prøvetagningsstedet, idet man standardiseret tog to vævsbiopsier fra ledkapslens inderside og tre vævsbiopsier fra interface membranen mellem knogle og implantat.

Forekomsten af dyrknings-positive resultater pr. antal biopsier var signifikant højere ved prøvetagning fra interface membranen uanset om der var anvendt Gentamycin-holdig cement.

*Arbejdsgruppens vurdering efter QUADAS-2 evaluering:* Patientselektionen og klassifikation, samt flow og timing er uklart defineret, mens index test og reference standard er klart beskrevet.

2. Et andet prospektivt studie sammenligner dyrkningsresultater af vævsbiopsier med podning fra sårdefekt eller fistelgang ved knæ- og hoftealloplastik i en cohorte af 55 patienter med THA eller TKA (25)

*Arbejdsgruppens vurdering efter QUADAS-2 evaluering:* Elementer af uklarhed relateret til alle 4 domæner vedr. patientselektion, index test, reference standard, samt flow og timing.

#### **Prøvetagningsmetode:**

Et klinisk, prospektivt cohorte studie bestående af en historisk præimplementerings cohorte sammenlignet en post implementeringscohorte af patienter mistænkt for FRI(4). Patienterne var fra et single center Level-1 trauma center I Holland. Præ-implementerings cohorten var prøver indsamlet fra et tidligere studie i perioden fra

januar til december 2014. Postimplementerings kohorten blev indsamlet prospektivt fra juli 2017 til december 2017. Den standardiserede protokol bestod af et minimum af fem dybe vævsprøver indsamlet intraoperativt forudgået af to ugers pause fra antibiotika. Derudover blev prøverne indsamlet i separate sterile prøveglas fra vævet mistænk for infektion tættest på frakturen, helst fra implant-bone interfacen.

*Arbejdsgruppens vurdering efter ROBINS-I evaluering:* Betydelig risiko for bias i studiet grundet studiets opbygning som case-kontrol med historisk cohorte samt høj risiko for bias ved kontrol for confounding, cointerventions og selection of participants into study. Vi fandt moderat risiko for bias angående missing data, measurement of outcome. Lav risiko for bias i klassifikation of intervention og selektion of the reported results. Overordnet findes en høj risiko for bias. Anbefalingerne i nærværende KKR vil primært baseres på ekspertudtalelser og konsensusrapporterne fra 2013 og 2018 (7,8,11-13,20,21)

**Samlet risk of bias vurdering med QUADAS-2 tool:**

Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTI ON	INDEX TEST	REFEREN CE STANDAR D	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTIO N	INDEX TEST	REFEREN CE STANDAR D
Study (22)	😊	😊	😊	😊	?	😊	😊
Study (23)	😊	😢	?	?	?	😢	😊
Study (9)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Study (10)	😊	😊	😊	😊	😢	😊	😊
Study (24)	?	😊	😊	?	?	😊	😊
Study (25)	?	?	?	?	?	?	?

Legend:  
😊 Low Risk  
 😢 High Risk  
 ? Unclear Risk

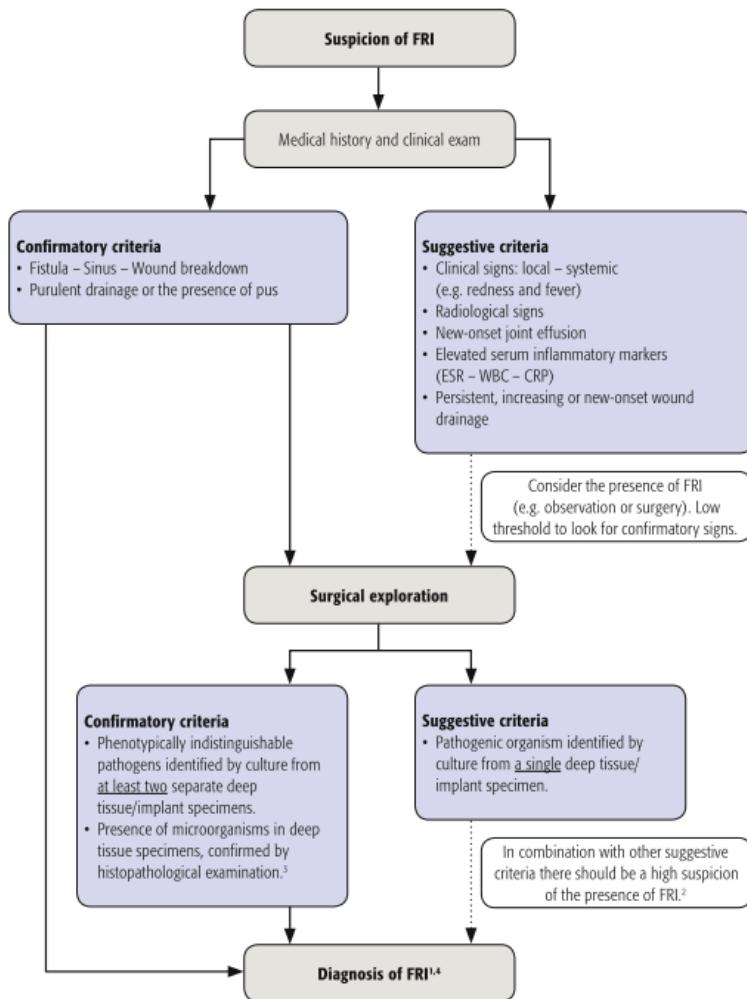
### Implementering og monitorering

Nærværende KKR må betragtes som vejledende klinisk standard, idet man i den specifikke prøvetagningssituation ofte må tage højde for flere forskellige forhold.

Evidensen for infektionsdiagnostik pba. Sonikering af implantater er under kraftig udvikling i litteraturen, men metoden er endnu ikke implementeret i hele Danmark. Således vil arbejdsgruppen indenfor fem år foretage revision af nærværende KKR samt anbefale at der laves en separat KKR der vil undersøge sonikeringsvæskedyrkning til peroperativ prøvetagning ved mistanke om implantatrelateret infektion.

## Appendix

### Appendix I: EBJIS definition af FRI (5)



<sup>1</sup> In cases of purulent drainage or fistula/sinus/wound breakdown, the presence of pathogens identified by culture is not an absolute requirement (e.g. in the case of chronic antibiotic suppression).

<sup>2</sup> If the positive culture is from sonication fluid, it is highly likely that FRI is present. This is especially true when virulent bacteria (i.e. *Staphylococcus aureus*) are present.

<sup>3</sup> The presence of microorganisms is confirmed by using specific staining techniques for bacteria and fungi.

<sup>4</sup> Future research is required on the following criteria: acute inflammatory cell infiltrate on histopathological examination (e.g. PMN count), molecular diagnostics (e.g. PCR) and nuclear imaging (e.g. WBC scintigraphy).

Fig. 1. Descriptive flow chart of FRI.

### Appendix 2: Definition af PJI af The International consensus Group (21)

-----  
Definition of Periprosthetic Joint Infection According to the International Consensus Group. This Is An Adaptation of the Musculoskeletal Infection Society Definition of PJI.

PJI Is Present When One of the Major Criteria Exists or Three Out of Five Minor Criteria Exist

Major Criteria	Two positive periprosthetic cultures with phenotypically identical organisms, <b>OR</b> A sinus tract communicating with the joint, <b>OR</b>
Minor Criteria	1) Elevated serum C-reactive protein (CRP) <b>AND</b> erythrocyte sedimentation rate (ESR) 2) Elevated synovial fluid white blood cell (WBC) count <b>OR</b> + +change on leukocyte esterase test strip 3) Elevated synovial fluid polymorphonuclear neutrophil percentage (PMN%) 4) Positive histological analysis of periprosthetic tissue 5) A single positive culture

Declaration: The consensus group wishes to state that PJI may be present without meeting these criteria, specifically in the case of less virulent organisms (e.g. *Propionibacterium acnes*). Thus, the clinicians are urged to exercise their judgment and clinical acumen in reaching the diagnosis of PJI.

## Referencer

1. Ahmed E A, Almutairi M K, Alkaseb A T. Accuracy of Tissue and Sonication Fluid Sampling for the Diagnosis of Fracture-Related Infection: Diagnostic Meta-Analysis. *Cureus* 2021; 13(5): e14925. DOI 10.7759/cureus.14925
2. Onsea, Depypere M, Govaert G, Kuehl R, Vandendriessche T, Morgenstern M, et al. Accuracy of Tissue and Sonication Fluid Sampling for the Diagnosis of Fracture-Related Infection: A Systematic Review and Critical Appraisal. *JBJI* 2018; 3(4): 173-181. doi: 10.7150/jbji.27840
3. Dudareva M, Barrett L.K, Morgenstern M, Atkins B.L, Brent A.J and McNally M.A. Providing an Evidence Base for Tissue Sampling and Culture Interpretation in Suspected Fracture-Related Infection. *Journal of Bone and Joint Infection* 2018; 3(4): 173 -181. doi: 10.7150/jbji.27840
4. Hellebrekers P, Rentenaar R.J, McNally M.A, Hietbrink F, Houwert R.M, L.P.H. Leenen, et al. Getting it right first time: The importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections. *Injury* 50 (2019) 1649–1655
5. Metsemakers W.J, Morgenstern M, McNally M.A, Moriarty T.F, McFadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury, Int. J. Care Injured* 49 (2018) 505–510
6. Govaert G.A, Kuehl R, Atkins B.L, Trampuz A, Morgenstern M, Obremskey W.T, et al. Diagnosing Fracture-Related Infection: Current Concepts and Recommendations. *J Orthop Trauma* 2020 Jan;34(1):8-17
7. Obremskey W.T, Metsemakers W.J, Schlatterer D.R, Tetsworth K, Egol K, Kates S, et al. Musculoskeletal Infection in Orthopaedic Trauma Assessment of the 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;00:e1(1-9)
8. Ascione T, Barrack R, Benito N, Blevis K, Brause B, Cornu O, et al. General Assembly, Diagnosis, Pathogen Isolation - Cultures Matters: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *The Journal of Arthroplasty* xxx (2018) 1-10
9. Kheir M, Tan T.L, Ackerman C.T, Modi R, Foltz C, Parvizi J. Culturing Periprosthetic Joint Infection: Number of Samples, Growth Duration, and Organisms . *The Journal of Arthroplasty* 33 (2018) 3531e3536
10. Gandhi R, Silverman E, Courtney P.M, Lee G-C. How Many Cultures Are Necessary to Identify Pathogens in the Management of Total Hip and Knee Arthroplasty Infections? *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2825-2828.
11. Abdel M.P, Akgün D, Akin G, Akinola B, Alencar P, Amanatullah D.F, et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Pathogen Isolation, Culture: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019 Feb;34(2S):S361-S367.
12. Garrigues G.E, Zmistowski B, Cooper A.M, Green A, ICM Shoulder Group. Proceedings from the 2018 International Consensus Meeting on Orthopedic Infections: evaluation of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019 Jun;28(6S):S32-S66.
13. Tanaka Y, Aiyer A, Iwata E, Yamamoto Y and Mijares M.R. What Is the Optimal Number of Samples for Culture in Patients Undergoing Surgery for Foot and Ankle Infections? 2018. *Foot & Ankle. International* 40(1S)
14. Ochsner P, Borens O, Bodler P-M, Broger I, Eich G, Hefti F, et al. Infections of the musculoskeletal system. 1st ed. Grandvaux, Switzerland: Swiss Orthopaedics in-house publisher; 2014. 260 p.
15. Society DO. Reference Programme, Total Hip Arthroplasty. 2006.
16. Kamme C, Lindberg L. Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening. *Clin Orthop Relat Res.* 1981(154):201-7.
17. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* 1998;36(10):2932-9.

18. Mikkelsen DB, Pedersen C, Hojbjerg T, Schonheyder HC. Culture of multiple peroperative biopsies and diagnosis of infected knee arthroplasties. *APMIS*. 2006;114(6):449-52.
19. American Academy of Orthopaedic Surgeons A. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee - Guideline and Evidence Report. 2010.
20. Gehrke T, Parvizi J, editors. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection; 2013; Philadelphia.
21. Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint I. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014;29(7):1331.
22. Bemer P, Leger J, Tande D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al. How Many Samples and How Many Culture Media To Diagnose a Prosthetic Joint Infection: a Clinical and Microbiological Prospective Multicenter Study. *J Clin Microbiol*. 2016;54(2):385-91.
23. Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol*. 2017;55(1):234-43.
24. Bjerkan G, Witso E, Nor A, Viset T, Loseth K, Lydersen S, et al. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 4):572-81.
25. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal VK, Moric M, Segreti J, Huddleston JI, 3rd, et al. Should draining wounds and sinuses associated with hip and knee arthroplasties be cultured? *J Arthroplasty*. 2013;28(8 Suppl):133-6.

## **HØRING**

Høringssvar: Ingen høringssvar indkommet .

Forfattergruppens svar: Efter høring på DOS hjemmeside i 6 uger er der ikke indkommet høringssvar, og der er ikke gjort nogen ændringer i forhold til den oprindelige version.

Med venlig hilsen Forfattergruppen

Evt. ændring i KKR: Ingen