Christen Ravn og Tine Nymark
Dansk Selskab for Ortopædisk Infektionskirurgi

Peroperativ vævsprøvetagning ved mistanke om infektion relateret til osteosyntese og alloplastik

Kort baggrund for den kliniske problemstilling

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 (1, 2). Der synes dog ikke at være klare retningslinjer 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 (2-5). For alle øvrige ortopædiske implantater foreligger der derimod ikke konsensus for den mikrobiologiske prøvetagning.

Formålet med nærværende KKR er at gennemgå evidensen for hvor, hvordan og hvor mange vævsprøver der bør tages til mikrobiologisk diagnostik ifm. revision af alloplastik eller osteosyntese, hvor infektion ikke kan udelukkes. Det vil for eksempel være tilfælde med

- Lokal rødme, varme, hævelse
- Blottet implantat eller fistelgang
- Manglende sårheling med/uden sivning
- Lokale smerter og forhøjet CRP
- Antibiotisk behandling, pågående eller nylig ifm. sårinfektion
- Radiologisk mistanke om absces, implantatløsning eller pseudoartrose
- Peroperativ mistanke om pus eller bløddelsinfektion

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 afledte 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

- Hvor tages vævsprøver? (Moderat evidens)
  - Så tæt på væv-implantat overgangen som muligt (↑)
  - Ikke fra huddefekt/fistelgang (√)
- Hvordan tages vævsprøver? (Meget lav evidens)
  - Så tidligt i operationen som muligt, dvs. før skylning og bløddelsrevision (√)
  - Så store biopsier som muligt mhp. undgå henfald/udtørring (√)
  - Med separate, hidtil ubrugte instrumenter, skalpel og pincet/pean (√)
  - Overføres direkte til separate spidsglas uden kontaminering (√)
- Hvor mange vævsprøver? (Moderat evidens)
  - 3-6 separate vævsprøver, højt antal er særligt anbefalet ved svage inflammationstegn eller mistanke om lav-virulent bakteriologi (↑)

UDKAST

Udformning af fokuseret spørgsmål (PIRO)

P – Population:

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

I – Index test:

Peroperative vævsprøver

R – Reference standard for infektion:

Dyb infektion kan ikke afgøres ved en enkelt parameter og kendetegnes i litteraturen ved multikriterie definition (se eks. i appendix).

O – Outcome:

Optimalt prøvested, metode og antal vævsprøver til mikrobiologisk undersøgelse ifm. revisionskirurgi med ortopædisk alloplastik eller osteosyntesemateriale

Litteratursøgning

I PubMed databasen er der 6. marts og 4. august 2017 foretaget systematisk litteratursøgning med bibliotekar-vejledning efter følgende søgestreng:
Search (((sampl*) OR biops*) AND ((((microbiol*) OR bacteria*) OR septic*) OR infection*) AND ((((Arthroplast*) OR "Arthroplasty"[Mesh]) OR "Orthopedic Fixation Devices"[Mesh]) OR (orthopedic AND fixation))
I Cochrane database er der 25. maj 2017 foretaget systematisk litteratursøgning på kombinationen af følgende MeSH-terms: ”Orthopedic equipment” [Mesh] AND ”Infection” [Mesh]

Vurdering af evidensen

Eksisterende guidelines (AGREE II instrument)

Der er identificeret to internationale guidelines, som begge udelukkende vedrører dyb alloplastik-relateret infektion:

1. 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 (6). Dog behandles de praktiske forhold vedrørende mikrobiologisk vævsprøvetagning ikke, hvorfor der IKKE er foretaget AGREE II evaluering.

2. 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 (7). I rapportens 362 sider gennemgås litteraturen for en lang række forhold vedrørende dyb alloplastik infektion, hvorpå anbefalingerne blev vedtaget ved afstemning efter Delphi-metoden. Se flg. eksempler fra kapitel 7 vedr. diagnostik af dyb alloplastik infektion:

UDKAST

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).

Systematiske reviews og meta-analyser (AMSTAR tool)

Der er ikke identificeret systematiske reviews vedrørende peroperativ vævsprøvetagning ved mistanke om implantatrelateret infektion. Dog foreligger et dansk litteraturstudie:

3. Litteraturgennemgang med fokus på mikrobiologisk prøvehåndtering, som på trods af systematisk litteratursøgning ikke foretager systematisk review, idet man konkluderer at
   Few studies did fulfil basic criteria for a systematic review. The most pertinent problems were lack of a gold standard and independent evaluation of results (8).

Primære diagnostiske studier (QUADAS-2)

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:

4. Et prospektivt studie evaluerer dyrkning af multiple vævsbiopsier ved revision for alloplastik-løsning i en konsekutiv kohorte af 54 patienter med THA eller TKA (9)
   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.

5. Et andet prospektivt studie sammenligner dyrkningsresultater af vævsbiopsier med podning fra sårdefekt eller fistelgang ved knæ- og hoftealloplastik i en kohorte af 55 patienter med THA eller TKA (10)
   Arbejdsgruppens vurdering efter QUADAS-2 evaluering: Elementer af uklarhed relateret til alle 4 domæner vedr. patientselektion, index test, reference standard, samt flow og timing.

UDKAST

Prøvetagningsmetode:
Litteratursøgningen fandt ikke klinisk diagnostiske studier, der evaluerer selve metoden for vævsprøvetagning til mikrobiologisk diagnostik ifm. revisionskirurgi. Anbefalingerne i nærværende KKR baseres således på ekspert udtalelser og konsensusrapporten fra 2013 (1, 7).

Prøveantal:
Der er fundet to klinisk diagnostiske studier, som evaluerer det optimale antal vævsprøver ved mistanke om dyb alloplastik-relateret infektion. Begge studier finder frem til at 4 vævsprøver giver tilfredsstillende udgangspunkt for mikrobiologisk undersøgelse. Det er usikkert om det samme antal vævsprøver er nødvendigt ved mistanke om osteosyntese-relateret infektion, men vi finder det relevant at anbefale multiple vævsprøver mhp. at sikre og differentiere den mikrobiologiske diagnose.

6. Det første er et prospektivt multicentrestudie fra Frankrig, hvor 7 universitetshospitaler i løbet 15 mdr. inkluderede 264 patienter med mistænkt dyb protese-relateret infektion jf. fælles protokol og infektionsdefinition (11).
   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.

7. Det andet 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 (12).
   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.

Samlet risk of bias vurdering med QUADAS-2 tool:

Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Study 4	?	☺	☺	?	?	☺	☺
Study 5	?	?	?	?	?	?	?
Study 6	☺	☺	☺	☺	?	☺	☺
Study 7	☺	☹	?	?	?	☹	☺

☺ Low Risk ☹ High Risk ? Unclear Risk

UDKAST

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 Danmark. Således vil arbejdsgruppen indenfor to år foretage revision af nærværende KKR og samtidig undersøge rationalet for at overveje sonikeringsvæske-dyrkning til peroperativ prøvetagning ved mistanke om implantatrelateret infektion.

Appendix

Eksempler på reference standard ved dyb implantat-relateret infektion:

Ingen test eller kombination af analyser kan præcist skelne mellem infektiøse og ikke-infektiøse tilstande under revision af ortopædkirurgiske implantater, hvorfor egentlig diagnostisk guldstandard ikke kan etableres (13-15). I stedet anvendes typisk multikriterie reference standard jf. nedenstående eksempler:

Alloplastik (16):

- Major kriterier (én af følgende er typisk definitorisk for dyb infektion):
    - Fistel eller blottet implantat
    - Multiple dyrkningssvar fra vævsbiopsier med samme bakteriefund
- Minor kriterier (3 af følgende er typisk definitorisk for dyb infektion):
    - Enkelt, positivt dyrkningssvar fra vævs biopsi
    - Forhøjet C-reaktiv protein (CRP) og sænkningsreaktion
    - Positiv histologisk undersøgelse af væv fra implantatområdet
    - Forhøjet antal leukocytter i ledvæske
    - Forhøjet andel af neutrofile leukocytter i ledvæske

Osteosyntese (17):

- Fistel eller blottet implantat
- Multiple dyrkningssvar med samme bakteriefund
- Positiv histologisk undersøgelse af væv fra implantatområdet

UDKAST

Referencer

1. Ochsner P, Borens O, Bodler P-M, Broger I, Eich G, Hefti F, et al. Infections of the musculoskeletal system. 1st ed. Grandvaux, Switzeralnd: Swiss Orthopaedics in-house publisher; 2014. 260 p.
2. Society DO. Reference Programme, Total Hip Arthroplasty. 2006.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. American Academy of Orthopaedic Surgeons A. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee - Guideline and Evidence Report. 2010.
7. Gehrke T, Parvizi J, editors. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection; 2013; Philadelphia.
8. Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schonheyder HC. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. J Med Microbiol. 2012;61(Pt 3):309-16.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Beaule PE, Shea B, Abedlbary H, Ahmadzai N, Skidmore B, Mallick R, et al. A protocol for a systematic review of the diagnostic accuracy of blood markers, synovial fluid, and tissue testing in periprosthetic joint infections (PJI). Syst Rev. 2015;4:148.
14. Reitsma JB, Rutjes AW, Khan KS, Coomarasamy A, Bossuyt PM. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. J Clin Epidemiol. 2009;62(8):797-806.
15. Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012;65(2):158-68.
16. Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint I. Definition of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty. 2014;29(7):1331.
17. Renz N, Feihl S, Dlaska CE, Schutz MA, Trampuz A. [Osteosynthesis-associated infections : Epidemiology, definition and diagnosis]. Unfallchirurg. 2017.

UDKAST