

## Samenvatting en Discussie



Infecties zijn binnen de orthopaedie een ernstig en groeiend probleem met een belangrijke fysieke en sociale impact op de patiënt. Met name de introductie van implantaten heeft geresulteerd in een nieuw soort infectie, de gewrichtsprothese gerelateerde infectie. Ondanks de vooruitgang in diagnostiek, de beschikbaarheid van meer effectieve antibiotica en verbeterde chirurgische technieken, blijven infecties een enorme uitdaging. Onze kennis van de pathogenese van infecties schiet tekort; zowel therapie als preventie zijn bij lange na optimaal.

De belangstelling van de auteur voor de infecties binnen de orthopaedie werd gewekt door de diagnostische problemen, de wisselende resultaten van behandeling en met name de heterogeniteit van het probleem van de orthopaedische infecties. Het leidde tot een bestudering van de literatuur (Hoofdstuk 2) en een aantal klinische studies (Hoofdstuk 3 t/m 5). De resultaten van deze studies, samengevat in Hoofdstuk 6, leidden tot een aantal vragenstellingen voor experimentele studies. Deze studies worden gepresenteerd in Hoofdstuk 7 en 8.

Gebaseerd op de thans beschikbare literatuur wordt in *Hoofdstuk 2* een samenvatting gegeven van de huidige kennis over de prothese gerelateerde infecties. Een overzicht wordt gegeven vanuit zowel een klinisch, praktisch en pathogenetisch gezichtspunt. Ook de epidemiologie en classificatie van deze infecties worden beschreven. Ondanks preventieve maatregelen neemt, vanwege een ouder wordende populatie en een daarmee samengaande stijging van het aantal totale heupprothese operaties, de morbiditeit van infectie van orthopaedisch implantaten toe. Dit zal naar verwachting de komende jaren nog verder toenemen. Het kan moeilijk zijn om tot de juiste diagnose van een geïnfecteerde gewrichtsprothese te komen. Alleen de combinatie van klinisch, laboratorium en beeldvormend onderzoek stelt de clinicus in staat om tot de juiste diagnose te komen binnen acceptabele grenzen van zekerheid. In veel gevallen kan een infectie al worden gediagnosticeerd of uitgesloten op basis van een zorgvuldig klinisch onderzoek en bepaling van BSE en/of CRP. Radiologisch onderzoek, nucle-

air geneeskundig onderzoek, aspiratie van vocht rondom het gewricht, evenals peroperatief verrichte onderzoeken, zoals beoordeling van vriescoupes, Grampreparaten en kweken, kunnen aanvullende zekerheid geven. Peroperatief afgenomen kweken zijn het meest nauwkeurig, hoewel ze soms ook fout-positieve of fout-negatieve resultaten kunnen geven. Voor de behandeling en prognose is het van belang te weten wanneer en hoe een infectie zich openbaarde, en bij welke patiënt met zijn of haar specifieke kenmerken. Een classificatiesysteem voor infecties van orthopaedische implantaten werd opgesteld door Coventry en later verbeterd door Fitzgerald. Om de behandeling van de patiënten met een geïnfecteerde heupprothese te vergemakkelijken, ontwikkelde Estrada een nieuwe classificatie (Tabel 2.1). Dit classificatiesysteem is gebaseerd op het tijdstip dat een infectie wordt gediagnostiseerd en hoe het implantaat is geïnfecteerd. Omdat ook andere patiënt-gerelateerde factoren een rol spelen bij de behandeling van infecties van prothesen, heeft deze classificatie zijn beperkingen en moet daarom alleen worden gezien als een grove richtlijn voor de behandeling. Een directe infectie die zich binnen 4 weken na het inbrengen van een primaire heupprothese openbaart, dient te worden behandeld met nettoyage en antibiotica. Ook een acute hematogene infectie dient op deze wijze te worden behandeld. Langer bestaande infecties kunnen worden behandeld met alleen antibiotica, een wisseling van de prothese (in een of twee tempi) of een resectie (Girdlestone) arthroplastiek. Minder vaak gebruikte behandelingen zijn een arthrodesse of een disarticulatie. De keuze van behandeling is afhankelijk van de gezondheid van de patiënt, de nog aanwezige “bone stock”, de kwaliteit van de weke delen, de virulentie van het infecterende micro-organisme en de mentale toestand van de patiënt. In dit hoofdstuk wordt eveneens de onderliggende pathogenese van infecties van implantaten besproken. De adhesie van bacteriën aan het oppervlak van humaan weefsel of aan het oppervlak van een geïmplantieerd biomateriaal is een fase die aan elke orthopaedische infectie vooraf gaat. Op het moment van implantatie zijn er op het oppervlak van een biomateriaal vrije, energetisch geladen plaatsen beschikbaar waar een fysische of chemische binding kan plaatsvinden met omringende eiwitmoleculen en vervolgens of tegelijkertijd

met cellen. De zogenaamde “race for the surface” theorie, opgesteld door Gristina, suggereert een competitie tussen weefselcellen en bacteriën voor binding aan het oppervlak van een implantaat. Succesvolle kolonisatie door een bepaald celtype leidt tot een dominantie van dit celtype en tot uitsluiting van andere cellen. Volgens deze theorie zou, als weefselcellen het eerst het oppervlak van een biomateriaal bereiken en een stevige binding hiermee aangaan, bacteriën worden geconfronteerd met levende geïntegreerde cellen en niet meer in staat zijn om het implantaat te koloniseren. Indien niet getraumatiseerd of veranderd, biedt dit geïntegreerde weefsel een zekere weerstand tegen bacteriële kolonisatie. Als echter eerst bacteriën het oppervlak bereiken en het biomateriaal koloniseren, dan zal er een infectie ontstaan. Een infectie van het biomateriaal voorkomt bijna altijd een succesvolle ingroei van het implantaat. Sommige bacteriestammen produceren na adhesie aan het oppervlak van een implantaat een slijm laag, die hen minder toegankelijk maakt voor de afweer van de gastheer en hun gevoeligheid voor antibiotica aanzienlijk vermindert. Deze bacteriën kunnen dan voor een lange tijd “slappend” blijven op het oppervlak van een biomateriaal. Echter, wanneer omgevingsfactoren veranderen, zoals bij een verminderde weerstand, of bij een slechte ingroei van weefsel rondom een prothese, dan kunnen deze bacteriën een manifeste infectie veroorzaken. Biomaterialen zijn gevoelig voor een infectie wanneer zij niet goed in het weefsel van de patiënt zijn geïntegreerd. Goed geïntegreerde implantaten infecteren minder frequent tenzij er een minder gunstige situatie ontstaat door een verstoorde weerstand, trauma of blootstelling aan een grote hoeveelheid microorganismen.

In *Hoofdstuk 3* wordt de hematogene verspreiding als een belangrijk mechanisme voor orthopaedische infecties benadrukt door een retrospectieve analyse van 28 kinderen met een osteomyelitis. De patiënten werden geëvalueerd door een analyse van statussen, waarbij werd gekeken naar de voorgeschiedenis, anamnese, klinische presentatie, diagnostiek, behandeling en het resultaat. De patiënten hadden een acute of chronische osteomyelitis met een gemiddelde follow-up van respectievelijk 3,7 en 2,7 jaar. Alle kin-

deren werden chirurgisch behandeld: een corticaal luik werd gemaakt, pus werd gedraineerd en necrotisch weefsel werd verwijderd. Positieve kweken werden verkregen in 9 van de 12 en 7 van de 16 kinderen met een acute, respectievelijk chronische osteomyelitis. Na afname van de kweken werden alle patiënten behandeld met intraveneuze, gevolgd door orale antibiotica. Na behandeling waren op één na alle patiënten klinisch genezen en waren de infectie parameters genormaliseerd. Drie patiënten hielden restverschijnselen (ankylose, verminderde functie). Naast chirurgische behandeling blijkt 6 weken antibiotische behandeling voldoende te zijn voor het genezen van zowel een acute als een chronische infectie bij kinderen.

In *Hoofdstuk 4* worden de resultaten van een retrospectieve analyse van 47 patiënten met een geïnfecteerde heupprothese beschreven. De specifieke aandachtspunten van deze analyse waren hoe men tot de diagnose kwam, de resultaten van de kweken, de methode van behandeling en de infectieuze en functionele resultaten van deze behandeling. De diagnose werd gesteld op basis van de klinische presentatie, laboratorium onderzoek, radiologisch onderzoek en eventueel nucleair geneeskundig onderzoek. Twee patiënten overleden als direct gevolg van de infectie. De meeste prothesen werden geïnfecteerd via een directe contaminatie. Bij 5 prothesen (11%) kon een hematogene bron van infectie worden vastgesteld. Op basis van de behandeling werden de patiënten onderverdeeld in 3 groepen. Groep I bevatte 9 patiënten die waren behandeld met een nettoyage en waarbij de prothese niet werd verwijderd. Groep II bevatte 22 patiënten die waren behandeld met een resectiearthroplastiek en groep III bevatte 16 patiënten waarbij de prothese was verwijderd, een nettoyage was verricht en waarbij de behandeling direct ( $n = 4$ ), dan wel in een latere fase ( $n = 12$ ) werd gevolgd door een reïmplantatie. Alle patiënten kregen antibiotica. De infectie werd primair succesvol behandeld bij 35 patiënten (groep I 44%, Groep II 73%, Groep III 94%). Ten tijde van het onderzoek beantwoordden 31 van de 35 nog levende patiënten een vragenlijst over pijn en functie. Patiënten met een prothese *in situ* hadden minder pijn en een grotere actieradius. Ondanks de kleine

populatie, de relatieve korte follow-up en de verschillende wijzen van behandeling van deze populatie, werd geconcludeerd dat de behandeling van een geïnfecteerde heupprothese met uitsluitend het debrideren en toedienen van antibiotica een niet optimale behandeling is. Het verwijderen van de prothese heeft de voorkeur in het kader van de behandeling van de infectie. In het geval dat een nieuwe prothese niet kan worden ingebracht, is het functionele resultaat van deze zogenaamde Girdlestone-situatie slecht. Voor een beter functioneel resultaat is een wisseling van de prothese, indien medisch en psychisch mogelijk, aan te raden.

Een verraderlijke complicatie van een abdominaal infectieus proces, die het bestaan van een hematogeen mechanisme voor een prothese infectie onderschrijft, wordt beschreven in *Hoofdstuk 5*. In dit hoofdstuk wordt in een klinische les de ontwikkeling en het beloop van een hematogeen geïnfecteerde heupprothese beschreven na een abdominale infectie. Bij een 66-jarige vrouw met een totale heupprothese openbaarde zich een acute cholecystitis. Zij werd behandeld door middel van een cholecystectomie waarbij een *Clostridium perfringens* werd gekweekt. Na enkele maanden ontwikkelden zij klachten die een infectie van de heupprothese suggereerden. Uit geaspireerd vocht rondom de heup werd eveneens een *Clostridium perfringens* geïsoleerd. Zij werd met succes behandeld met een “two-stage” revisie procedure van de prothese en antibiotica. Deze casus demonstreerde dat een patiënt met een gewrichtsprothese *in situ* het risico loopt op het ontwikkelen van een late infectie van deze prothese met een micro-organisme vanuit een geïnfecteerde galblaas. Wanneer patiënten met een gewrichtsprothese een bacteriële infectie ontwikkelen in een op afstand gelegen focus, dienen zij onverwijld behandeld te worden met de juiste antibiotica ter voorkoming van een hematogene verspreiding van bacteriën naar de gewrichtsprothese.

Het literatuuroverzicht en de klinische studies zoals beschreven in de hoofdstukken 2 t/m 5, leidden tot een aantal vragen die de basis vormden voor experimenteel onderzoek. In *Hoofdstuk 6* worden de doelstellingen voor deze studies geformuleerd. De basis

voor verder onderzoek in het algemeen was het gebrek aan fundamentele kennis over de pathogenese van implantaatinfecties. Zo is het de vraag of er een verschil bestaat in infectiegevoeligheid tussen de verschillende oppervlakken van gangbare implantaten en hoe zich dat verhoudt tot de biocompatibiliteit. De “race for the surface” theorie impliceert immers dat wanneer cellen het eerst het oppervlak van een biomaterial bereiken na implantatie, het implantaat niet toegankelijk meer is voor bacteriën, terwijl wanneer bacteriën het oppervlak eerder bereiken, weefselintegratie niet meer kan plaatsvinden. Dit werd verder onderzocht in Hoofdstuk 7. Een ander probleem betrof de hematogene infecties, welke een substantieel deel vormen van alle implantaatinfecties. Om meer basaal en klinisch inzicht in de pathogenese van deze infecties te verkrijgen, zijn diermodellen noodzakelijk. Derhalve werd in het onderzoek zoals beschreven in Hoofdstuk 8, een experimenteel diermodel ontwikkeld waarmee hematogene infecties van implantaten nader kunnen worden bestudeerd.

In *Hoofdstuk 7* wordt de vraag betreffende de infectiegevoeligheid van een implantaat in relatie tot de specifieke karakteristieken en biocompatibiliteit van het oppervlak bestudeerd. De belangrijkste vraag was of er een verschil is in infectiegevoeligheid tussen twee gangbare oppervlakken van orthopaedische implantaten, beiden met een verschillende biocompatibiliteit. Is een meer biocompatibel oppervlak inderdaad minder gevoelig voor het ontwikkelen van een infectie, zoals gepostuleerd in de “race for the surface” theorie van Gristina? Hiervoor werden twee klinisch veel gebruikte materialen nader bestudeerd: het ongecoate gezandstraalde Ti6Al4V en het met hydroxyapatiet gecoate Ti6Al4V. Tweeëndertig “New Zealand White” konijnen werden geopereerd. Een met hydroxyapatiet gecoate (HA) of een ongecoat (Ti) Ti6Al4V implantaat werd in beide tibiae van het konijn gebracht. Voor implantatie werd het linker pootje gecontamineerd met een opklimmende concentratie *Staphylococcus aureus* ( $10^2$ – $10^5$  “kolonie vormende eenheden” (CFU)). Vier weken na implantatie werd de helft van het bot naast het implantaat verwijderd voor bacteriologisch onderzoek en telling van het aantal bacteriën. Voor de histologische en histomorfo-

metrische evaluatie werden preparaten van het implantaat met het overblijvende omringende bot semi-kwantitatief histologisch beoordeeld, en werd de hoeveelheid bot in contact met de implantaten, alsmede de hoeveelheid bot rond de implantaten gemeten. De bacteriologische resultaten toonden een significant effect van de inoculum dosis en het implantaatype op de hoeveelheid teruggekweekte bacteriën: meer bacteriën werden teruggekweekt bij de HA implantaten in vergelijking met de ongecoate Ti implantaten. De histologie liet meer infectie zien bij de HA implantaten dan bij de Ti implantaten. De metingen van botcontact en botoppervlak toonden verder aan, in het bijzonder voor de HA implantaten, dat er een relatie bestaat tussen infectie en verlies van botcontact en botoppervlak, dus een relatie tussen infectie en loslating van de prothese. Infecties van biocompatibele, ongecementeerde implantaten zijn gerelateerd aan de dosis van het ingebrachte inoculum. Voorts lieten de meer biocompatibele HA implantaten in deze studie een ernstiger infectie in vergelijking met de Ti implantaten zien. Dit suggereert in ieder geval dat de “race for the surface” theorie heroverwogen zou moeten worden voor de meer complexe *in vivo* situatie.

De ontwikkeling van een experimenteel diermodel om hematogene infecties van ongecementeerde implantaten te bestuderen wordt beschreven in *Hoofdstuk 8*. Tien “New Zealand White” konijnen ondergingen een chirurgische procedure in 2 tempi. Een cilindrisch Ti6Al4V of hydroxyapatiet gecoate Ti6Al4V implantaat werd in de rechter tibia ingebracht. Na een periode van minimaal 4 weken werden de implantaten via de arteria femoralis selectief gecontamineerd met een wisselende dosis *Staphylococcus aureus*. Gedurende de postoperatieve periode werden de dieren dagelijks gecontroleerd en werden er bloedmonsters afgenomen. Na minimaal 1 week werden de dieren opgeofferd en werden er biopten van bot, beenmerg, lever, milt, long en nier gekweekt. Het overblijvende implantaat met omliggend bot werd bewerkt voor histologisch onderzoek. Injectie van  $5 \times 10^8$  CFU veroorzaakte in alle gevallen positieve kweken, met minimale systemische reacties. De histologische preparaten lieten alleen kleine hoeveelheden bacteriën

zien met slechts een milde lokale ontsteking. Er werd geconcludeerd dat dit diermodel bruikbaar is voor verdere bestudering van hematogene infecties, bijvoorbeeld naar het effect van implantaatoppervlak, integratie in bot, follow-up, en verschillende preventieve maatregelen, zoals antibioticaprofylaxe.

De in dit proefschrift beschreven studies leiden niet tot alle antwoorden op de vele vragen over de pathogenese, het beloop en de behandeling van orthopaedische infecties. Verder onderzoek is noodzakelijk, met name omdat dit probleem zo complex is, maar ook omdat het een groeiend probleem is als gevolg van een toenemend gebruik van biomaterialen binnen de orthopaedie. Klinische studies zijn noodzakelijk, maar hebben hun beperkingen. Vele factoren, zoals microbiologische, patiënt gebonden en zelfs emotionele factoren, spelen een rol bij deze infecties. Het aantal patiënten in de klinische studies is vaak te klein om tot betrouwbare conclusies te komen. Daarom blijven experimentele studies belangrijk om een antwoord te kunnen geven op een aantal specifieke vragen binnen het gebied van de orthopaedische infecties. Meer kennis van de pathogenese van de infecties is noodzakelijk. Ook snellere en meer betrouwbare diagnostische instrumenten ("polymerase chain reaction", beeldvormende instrumenten) zijn nodig en zullen moeten worden ontwikkeld. Tenslotte zal het ontwikkelen van verbeterde en meer gestandaardiseerde behandelingsmodaliteiten het doel moeten zijn voor de directe toekomst. De diermodellen die in dit proefschrift werden beschreven en de specifieke experimenten die wij met deze modellen verrichtten zullen een kleine maar hopelijk belangrijke bijdrage leveren aan een beter begrip van deze infecties en de basis zijn voor nieuwe experimentele studies.

