

Woord vooraf

Dit afdelingsprotocol is opgesteld door vertegenwoordigers van de afdelingen orthopedie, medische microbiologie en infectiologie. Het is specifiek van toepassing op de patientenpopulatie van de afdeling orthopedie en hun infectieproblematiek.

Het gaat hier om specialistische infectiebehandeling waarvoor specialistische kennis nodig is. Het gebruik van dit protocol dient daarom beperkt te blijven tot deze patientenpopulatie en mag niet worden gebruikt voor patiënten die daarbuiten vallen. Het protocol dient alleen na overleg met een geconsulteerde orthopedisch chirurg, arts-microbioloog en/of internist-infectioloog toegepast te worden.

Opstellers

Drs. S. van Assen, internist-infectioloog

Dr. G. Kampinga, arts-microbioloog

Tabel 1. Behandeling (mogelijk) geïnfecteerde gewrichtsprothesen bij onbekende verwekker

- Probeer bij verdenking op een infectie altijd zoveel mogelijk al materiaal te verkrijgen voor kweek vóór starten van antibiotica, bij voorkeur per operatief of per punctie afgenomen. Alleen bij een hemodynamisch instabiele patiënt is in principe acute behandeling geïndiceerd (wel voorafgaande aan toediening antibiotica dan 2 sets bloedkweken afnemen!)
- Per operatief of per punctie afgenomen materiaal bij klinisch hoge verdenking op infectie aankondigen bij arts-microbioloog (Greetje Kampinga pieper 77838; bij geen respons bellen naar dienstdoende arts-microbioloog pieper 77856).
- Indien er bij een gewrichtspunctie voldoende vocht kan worden verkregen wordt aanbevolen tevens wat materiaal te versturen naar de klinische chemie voor een leukocytentelling.
- Voor het maken van onderscheid tussen een aseptische loslating of een low-grade infectie wordt aanbevolen tevens materiaal naar de PA te sturen.
- Bepaal voorafgaande aan de behandeling en OK altijd leukocytenaantal, CRP en nierfunctie (kreatinine en ureum).
- Voor te verrichten controles zie tabel "Monitoring, bijwerkingen en contra-indicaties voor veel gebruikte antibiotica".

Ziektebeeld	Waarschijnlijke verwekkers	Antibioticum	Dosis	Route
<p><i>Niet acuut ziek, low-grade infectie meest waarschijnlijk</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • licht verhoogd CRP en/of BSE en/of vroege loslating van prothese • geen roodheid lokaal • geen koorts • bij re-OK geen tekenen van acute infectie (niet evident pus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulase negatieve stafylokok • Propionibacterium 	<p><i>profylaxe bij OK (pas geven na afname van kweken):</i> Cefazoline <i>Aansluitend aan OK starten met behandeling:</i> Amoxicilline-clavulaanzuur Op geleide van kweek aanpassen</p>	<p>3 x 1000 mg</p> <p>4 x 1200 mg</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>
<p><i>Meer acuut ziektebeeld</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • roodheid wond of • koorts of subfebril of • evident pus bij operatie of • klachten ontstaan na een koortsend ziektebeeld (hematogeen) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus species</i> • Zelden <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> 	<p><i>Profylaxe bij OK (pas geven na afname van kweken):</i> Cefazoline <i>Aansluitend aan OK starten met behandeling:</i> Cefuroxim Zonodig aanpassen op geleide van Gram-preparaat</p>	<p>1 x 1000 mg</p> <p>3 x 1500 mg</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>
<p><i>Sepsis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • hemodynamisch instabiel of • ontwikkeling nierfunctiestoornissen of verminderde diurese 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus species</i> • <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> 	<p><i>Direct starten met behandeling na afname van 2 sets bloedkweken</i> Cefuroxim plus tobramycine^a Zonodig aanpassen op geleide van Gram-preparaat</p>	<p>3 x 1500 mg 5 mg/kg</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>
<p><i>Bij een positief Grampreparaat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gram-positieve kokken in tros • Gram-positieve kokken in ketens • Gram-negatieve staven 	<ul style="list-style-type: none"> • Stafylokokken • Streptokokken of enterokokken • <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> 	<p>Flucloxacilline Amoxicilline Ceftazidime</p>	<p>6 x 2000 mg^b 6 x 2000 mg^b 3 x 2000 mg^b</p>	<p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>

IV: intraveneus

- Dalspiegel direct voor tweede gift, topspiegel 30 minuten na infusie van de tweede gift afnemen. Daarna in principe 2x per week of op geleide van advies van de apotheek dal- en topspiegel afnemen.
- De totale dagdosis mag ook worden gegeven als continu infuus over 24 uur.
- Gangbare *Enterobacteriaceae* zijn: *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* en *Morganella* spp

Tabel 2. Behandeling infecties geïnficeerde gewrichtsprothesen bij een bekende verwekker

- De gevoeligheid van het micro-organisme moet bekend zijn vóór start van gerichte behandeling. Bij nog onbekende verwekker zie tabel “Behandeling (mogelijke) geïnficeerd gewrichtsprothese bij onbekende verwekker”.
- Voor te verrichten controles zie tabel “Monitoring, bijwerkingen en contra-indicaties voor veel gebruikte antibiotica”.

Microorganisme	Antibioticum ^a	Dosis ^b	Route	
<i>Staphylococcus aureus</i> of coagulase-negatieve stafylokokken Flucloxacilline gevoelig	Flucloxacilline ^c plus	6 x 2000 mg ^e	IV	
	Rifampicine ^d gedurende 2 wkn <i>gevolgd door:</i>	2 x 450 mg	PO of IV	
	Moxifloxacin plus	1 x 400 mg	PO	
	Rifampicine ^d	2 x 450 mg	PO	
	Flucloxacilline resistent	Vancomycine plus	2 x 1000 mg	IV
		Rifampicine gedurende 2 wkn <i>gevolgd door:</i>	2 x 450 mg	PO of IV
		Rifampicine ^d plus	2 x 450 mg	PO
		Moxifloxacin	1 x 400 mg	PO
		<i>Bij resistentie voor chinolonen:</i>		
		Teicoplanine of	1 x 400 mg (op dag 1 800 mg)	IV of IM
Minocycline of		2 x 100 mg	PO	
<i>Streptococcus</i> species (behalve <i>Streptococcus agalactiae</i> = hemolytische streptokok groep B)	Clindamycine of	3 x 600 mg	PO	
	Co-trimoxazol	3 x 960 mg	PO	
	Penicilline G of	6 x 2 miljoen E ^e	IV	
	Ceftriaxon gedurende 4 wkn <i>gevolgd door:</i>	1 x 2000 mg	IV	
<i>Enterococcus</i> species (amoxicilline gevoelig) en <i>Streptococcus agalactiae</i> = hemolytische streptokok groep B	Amoxicilline	3 x 1000 mg	PO	
	Amoxicilline plus	6 x 2000 mg	IV	
	Gentamicine gedurende 4 wkn <i>gevolgd door:</i>	1 x 3 mg/kg ^h	IV	
<i>Enterobacteriaceae</i> ^f	Amoxicilline	3 x 1000 mg	PO	
	Ceftriaxon gedurende 2 wkn	1 x 2000 mg	IV	
	<i>Bij resistentie voor ceftriaxon:</i> Ciprofloxacin gedurende 1-2 wkn <i>Gevolgd door</i>	3 x 400 mg	IV	
Nonfermenters (bijv <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	PO	
	Ceftazidim plus	3 x 2000 mg ^e	IV	
	Tobramycine gedurende 2 wkn, <i>gevolgd door:</i>	5 mg/kg ⁱ	IV	
Anaeroben ^g	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	PO	
	Clindamycine gedurende 2 wkn, <i>gevolgd door</i>	4 x 600 mg	IV	
	Clindamycine	3 x 600 mg	PO	

IV: intraveneus; PO: per os; IM: intramusculair.

- a De aangegeven duur voor intraveneuze therapie is de geadviseerde minimale duur. De totale duur van behandeling bij patiënten met retentie van de prothese of met een one-stage revisie is in principe 3 maanden bij een heupprothese en 6 maanden bij een knieprothese.

- b De opgegeven dosis geldt voor volwassenen met een normale klaring via de nieren en de lever. Bij nierfunctie-stoornissen dient de dosering te worden aangepast (m.u.v. de dosering voor clindamycine, ceftriaxon en rifampicine; bij flucloxacilline alleen bij een klaring <10 ml/min)
- c Alternatief bij een patiënt met een vertraagde overgevoeligheid voor penicillines: cefazoline 3 x 2000 mg, IV. Bij patiënten met een ernstige overgevoeligheid (bijv. Quinckes oedeem, anafylaxie): vancomycine 2 x 1000 mg, IV.
- d Pas als vastgesteld is dat een stam rifampicine gevoelig is, rifampicine toevoegen als nog vreemd lichaam in situ is.
- e De totale dagdosis mag ook worden gegeven als continu infuus over 24 uur.
- f Gangbare *Enterobacteriaceae* zijn: *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* en *Morganella* spp.
- g Alternatief: bij Gram-positieve anaeroben (bijv. *Propionibacterium acnes*): penicilline G (benzylpenicilline) 6 x 2 miljoen E IV of ceftriaxon 1 x 2000 mg IV; bij Gram-negatieve anaeroben (bijv. *Bacteroides* species): metronidazol 3 x 500 mg IV of PO.
- h Gentamicine wordt toegevoegd voor synergisme om bactericide werking te verkrijgen. Alleen dalpiegels hoeven te worden bepaald. NB: meldt expliciet op de aanvraag voor de apotheek dat het om synergisme gaat!
- i Dalspiegel direct voor tweede gift, topspiegel 30 minuten na infusie van de tweede gift afnemen. Daarna in principe 2x per week of op geleide van advies van de apotheek dal- en topspiegel afnemen.

Tabel 3. Bijwerkingen van, contra-indicaties voor en monitoring van veelgebruikte antibiotica.

Antibiotica	Frequente bijwerkingen	Contra-indicaties	Monitoring (kliniek)
B-lactams			
Penicillines Amoxicilline Amoxicilline/clavulaanzuur Flucloxacilline Penicilline G Piperacilline Piperacilline/tazobactam	Allergische reactie Diarree Nausea/vomitus Hepatitis (m.n. amox/clav) Bloedbeeldafwijkingen Interstitiele/glomerulonefritis Insulten (hoge doses) Hypokaliemie (hoge doses)	Allergie voor penicillines type 1 of andere ernstige allergische reactie op andere β -lactams	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF NB: bij amox/clavz. LF 2x/week
Cefalosporines Cefazoline Ceftazidim Ceftriaxon Cefuroxim	Allergische reactie Neutropenie, Coombs+, trombocytose Leverenzymafwijkingen Diarree Galsludge (ceftriaxon)	Allergie voor cefalosporines, type 1 of andere ernstige allergische reactie op andere β -lactams	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Lincosamines Clindamycine	Allergische reactie Diarree Neutropenie Leverenzymafwijkingen	Overgevoeligheid voor clindamycine	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Glycopeptides Vancomycine Teicoplanin	Allergische reactie Leverenzymafwijkingen Neutropenie	Overgevoeligheid voor glycopeptides	1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF
Fluorochinolonen Ciprofloxacin Moxifloxacin	Allergische reactie Diarree Nausea/vomitus Leverenzymafwijkingen Leukopenie Interstitiele nefritis Insulten Hoofdpijn, duizeligheid Tendinitis Verlengde QTc-tijd (moxi) Fotosensibiliteit	Overgevoeligheid voor chinolonen Epilepsie, cerebrale aandoeningen Ernstige leverfunctie st.n. Verlengde QTc (moxi) NB: Opname wordt significant verlaagd bij inname met bismut, Fe-, Ca- , Al- en Mg-houdende medicamenten	1x/week: - BB diff - NF + electr. 2x/week: - LF Voor start moxi: ECG, daarna 1x/week ECG
Oxazolidones Linezolid	Diarree/constipatie Nausea/vomitus Rash	Gelijktijdig gebruik van MOA-remmers	2x/week: - BB diff - NF + electr.

<p>Aminoglycosides Gentamicine Tobramycine</p>	<p>Hoofdpijn Myelosuppressie Leverenzymafwijkingen Perifere neuropathie* N. opticus neuropathie*</p> <p>Nierfunctiestoornissen Ototoxiciteit</p>	<p>NB: middel is geregistreerd voor een behandelingsduur van max. 4 weken. *: vrijwel alleen bij toepassing >4 weken</p> <p>Overgevoeligheid voor aminoglycosides of sulfiet Ernstige nierf. st.n. Myasthenia gravis M. Parkinson</p>	<p>- LF</p> <p>NB: ook poliklin. 1x/week BB diff</p> <p>2x/week: - NF + electr. - Dal- (+ evt. top-) spiegel, vanaf 2^{de} gift^a</p>
<p>Tetracyclines Doxycycline Minocycline</p>	<p>Allergische reactie Nausea/vomitus Diarree Leverenzymafwijkingen Fotosensibiliteit Draaiduizeligheid (minocycline, m.n. bij ♀)</p>	<p>Overgevoeligheid voor tetracyclines. Ernstige leverf. st.n. Ernstige nierf. st.n. (i.v.)</p> <p>NB: Opname wordt significant verlaagd bij inname met bismut, Fe-, Ca-, Al- en Mg-houdende medicamenten</p>	<p>1x/week: - BB diff - LF</p>
<p>Overige Rifampicine</p>	<p>Nausea/vomitus Oranje lichaamsvloeistoffen Leverenzymafwijkingen/hepatitis Trombopenie/hemolyse Interstitiele nefritis Rash Immuno-allergische reactie (na 3-6 maanden therapie, m.n. na onderbreking en hervatten van therapie)</p>	<p>Geelzucht of ernstige leverenzymafwijkingen Acute nierinsufficiëntie Trombocytopenie of hemolytische anemie bij rifampicine</p> <p>NB: Zachte contactlenzen (verkleuren, moeten uit!)</p>	<p>2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF</p>
<p>Metronidazol</p>	<p>Nausea/vomitus Metaalsmaak Hoofdpijn Polyneuropathie (irreversibel) Pancreatitis Alcohol-intolerantie Neutropenie/trombopenie</p>	<p>Overgevoeligheid voor nitro-imidazolderivaten Gelijktijdig alcoholgebruik Organische neurol. aandoeningen</p>	<p>1x/week: - BB diff - NF + electr. - LF - amylase</p>
<p>Co-trimoxazol^b</p>	<p>Allergische reactie (CAVE SJS) Nausea/vomitus Myelosuppressie Leverenzymafwijkingen/ levernecrose Nierfunctiestoornissen./kristalurie Fotosensibiliteit</p>	<p>Ernstige levercelbeschadiging. Nierinsufficiëntie/oligurie Ernstige afwijkingen in het bloedbeeld. Overgevoeligheid voor sulfonamiden en/of trimethoprim</p>	<p>2x/week: - BB diff - NF + electr. - LF</p>

Daptomycine	Hoofdpijn Nausea/vomitus/diarree/constipatie Spierpijn/myositis/verhoogd CPK ^c Leverenzymafwijkingen Anemie / trombopenie Hyperglykemie	Overgevoeligheid voor daptomycine. Wegens nog beperkte ervaring is voorzichtigheid geboden bij toepassing bij ernstige nierfunctie- en leverfunctiestoornissen	<i>Bij aanvang en 1x/week^d</i> - BB diff - NF + electr. - LF - CPK
-------------	---	---	---

Afkortingen:

BB: bloedbeeld (Hb, Ht, leukocyten, trombocyten)

CPK: creatininesfosfokinase

Diff: leukocytendifferentiatie

NF: kreatinine, ureum

Electr.: natrium, kalium

LF: leverenzymen (AF, ALAT, LDH, totaal en direct bilirubine)

SJS: Stevens-Johnson Syndrome (ernstig huidbeeld met blaarvorming op de huid en/of van de mucosa)

- a. Dalspiegel direct voor tweede gift, topspiegel 30 minuten na infusie van de tweede gift afnemen. Daarna in principe 2x per week of op geleide van advies van de apotheek dal- en topspiegel afnemen.
- b. Combinatiepreparaat van trimethoprim en sulfamethoxazol.
- c. Bij klachten van spieren met een CPK >5x normaalwaarde wordt geadviseerd de toediening te staken.
- d. Bij klaring <30 ml/min of bij gelijktijdige toediening van medicatie die eveneens myopathie kunnen geven dient CPK minimaal 2x/week te worden bepaald.

Tabel 4. Synoniemenlijst van veel gebruikte antibiotica en groepsnamen van antibiotica

Stofnaam	Merknaam ^a	Groepsnaam ^b
Amoxicilline	Clamoxyl	β -lactam, penicilline
Amoxicilline/clavulaanzuur	Augmentin	β -lactam, penicilline
Cefazoline	Kefzol	β -lactam, cefalosporine
Ceftazidim	Fortum	β -lactam, cefalosporine
Ceftriaxon	Rocephin	β -lactam, cefalosporine
Cefuroxim	Zinacef	β -lactam, cefalosporine
Ciprofloxacin	Ciproxin	Chinolon
Clindamycine	Dalacin	Lincosamide
Co-trimoxazol ^c	Bactrimel	Overige (foliumzuursynthese remmer)
Daptomycine	Cubicin	Overige (lipopeptide)
Flucloxacilline	Floxapen	β -lactam, penicilline
Gentamicine		Aminoglycoside
Linezolid	Zyvoxid	Oxazolidone
Metronidazol	Flagyl	Overige
Minocycline		Tetracycline
Moxifloxacin	Avelox	Chinolon
Penicilline G = benzylpenicilline		β -lactam, penicilline
Piperacilline/tazobactam	Tazocin	β -lactam, penicilline
Rifampicine	Rifadin	Overige
Teicoplanine	Targocid	Glycopeptide
Tobramycine		Aminoglycoside
Vancomycine		Glycopeptide

Merknaam	Stofnaam	Groepsnaam ^b
Augmentin	Amoxicilline/clavulaanzuur	β -lactam, penicilline
Avelox	Minocycline	Tetracycline
Bactrimel	Co-trimoxazol ^c	Overige (foliumzuursynthese remmer)
Clamoxyl	Amoxicilline	β -lactam, penicilline
Ciproxin	Ciprofloxacin	Chinolon
Cubicin	Daptomycine	Overige (lipopeptide)
Dalacin	Clindamycine	Lincosamide
Flagyl	Metronidazol	Overig
Floxapen	Flucloxacilline	β -lactam, penicilline
Fortum	Ceftazidim	β -lactam, cefalosporine
Kefzol	Cefazoline	β -lactam, cefalosporine
Rifadin	Rifampicine	Overig
Rocephin	Ceftriaxon	β -lactam, cefalosporine
Targocid	Teicoplanine	Glycopeptide
Tazocin	Piperacilline/tazobactam	β -lactam, penicilline
Zinacef	Cefuroxim	β -lactam, cefalosporine
Zyvoxid	Linezolid	Oxazolidone

a Van sommige antibiotica wordt meestal alleen de stofnaam gebruikt en is daarom geen merknaam vermeld.

- b Antibiotica die tot een zelfde groep behoren kunnen kruisovergevoeligheid vertonen en hebben vaak dezelfde bijwerkingen. Onderstreept zijn de kenmerken in de naam waaraan men de groep kan herkennen. Aminoglycosiden eindigen op -mycine of -micine (NB niet verwarren met de macroliden die altijd eindigen op -thromycine. bijv. erythromycine en met clindamycine). Clavulaanzuur en tazobactam zijn β -lactamase remmers (dit zijn enzymen die β -lactam antibiotica kunnen afbreken). Het risico op kruisallergie tussen penicillines en cefalosporines is $\leq 10\%$. Bij anamnese van Quinckes oedeem of shock dienen alle β -lactam vermeden te worden.
- c Combinatiepreparaat van trimethoprim en sulfamethoxazol.