

NERASS najaarscongres 2012: Infecties in (kunst)gewrichten Over de schutting kijken en samenwerken

Op 23 november 2012 kwamen in het Slot Zeist reumatologen, orthopeden, plastisch chirurgen en revalidatieartsen bij elkaar om te spreken over een onderwerp dat iedereen vreest: infecties in gewrichten of kunstgewrichten. Het onderwerp werd van alle kanten belicht door de orthopedisch chirurg, de nucleair geneeskundige, de kaakchirurg, de infectioloog, de medisch microbioloog en de reumatoloog. Zoals altijd was er weer een levendige discussie tijdens de voordrachten. En dat maakt de NERASS congressen altijd zo boeiend. De verschillende specialisten kijken in elkaars keuken, leren van elkaar en worden gestimuleerd om samen te werken.

Nucleaire diagnostiek voor de reumatoloog en orthopeed

Met nucleaire diagnostiek is het mogelijk radioactieve tracers heel gevoelig ontsteking vast te stellen, zo betoogde nucleair geneeskundige Emile Comans (VUMC). Tracers zijn radioactieve moleculen die aan receptoren van cellen binden en een relatie hebben met een bepaalde ziekte. Hierdoor kunnen o.a. ontstekingen en tumoren opgespoord en abnormale activiteit in bot zichtbaar gemaakt worden. Voor de orthopedie en reumatologie betekent dat door nucleaire diagnostiek artritis, artrose, osteïitis en prothese loslating opgespoord worden. Er worden steeds nieuwe tracers ontwikkeld. In het VU Medisch Centrum is de tracer PK11195 ontwikkeld. Dit radioactieve molecuul wordt door de benzodiazepine receptor op macrofagen gebonden. Omdat de macrofaag één van de centrale mediators bij synovitis en schade is bij RA kan met deze tracer heel gevoelig synovitis worden opgespoord, al voordat de symptomen klinisch zichtbaar zijn. Hoe verfijnd de nucleaire diagnostiek ook is, voor een juiste diagnose volstaat de techniek toch niet. Patroonherkenning in combinatie met het klinische beeld, de a priori kans en de techniek maakt het mogelijk om te differentiëren tussen mogelijke aandoeningen. Om optimaal gebruik te maken van de mogelijkheden van nucleaire diagnostiek pleitte Comans voor multidisciplinaire besprekingen met de nucleair geneeskundige, radioloog en klinisch specialisten. Samenwerking en over de schutting heen kijken is zijn devies.

Artritis en infecties

Treffende overeenkomsten tussen reumatoïde artritis (RA) en parodontitis

Tandarts Willem Nesse keek bij zijn promotieonderzoek uitvoerig over de schutting. Parodontitis is eigenlijk een vorm van artritis als je beschouwt dat de verbinding tussen de tand/kies met de kaak eigenlijk een spijkergewicht is. Parodontitis heeft opvallende gelijkenis met RA. Dezelfde cytokines spelen een rol, zoals TNF- α en IL-6, en er is een vergelijkbare associatie met HLA-DR4, roken en de vorming van gecitrilluneerde eiwitten zoals ACPA. De mondbacterie *Porphyromonas gingivalis* is als enige bacterie in staat tot citrillunering. Patiënten met parodontitis hebben vaker RA en patiënten met RA hebben vaker parodontitis. De overeenkomsten suggereren dat in gewrichten en het parodontium hetzelfde ziekteproces gaande is. Dan is het ook te begrijpen dat de behandeling met een TNF-blokker of een DMARD de parodontitis remt, hoewel je in eerste instantie kunt denken dat door immuunsuppressiva parodontitis juist verergert. Bij glucocorticoiden is dat overigens wel zo. Het omgekeerde geldt ook: na effectieve behandeling van de parodontitis daalt de ziekteactiviteit van RA. Fascinerend hoe

aandoeningen van in eerste instantie totaal verschillende organen zoveel overeenkomsten hebben.

Bacteriële artritis: intra-articulaire glucocorticoïden? Gruwel of goed idee?

Bacteriële artritis is een ernstige aandoening van de gewrichten met hoge morbiditeit en mortaliteit. Het gaat vaak gepaard met ernstige beschadiging van het gewricht, omdat de aanwezigheid van bacterieel DNA in de gewrichten leidt tot een heftige ontstekingsreactie (1), legde reumatoloog Danielle Gerlag (AMC) uit. Macrofagen worden gestimuleerd zodat proïntflammatoire cytokines zoals anti-TNF- α worden opgeregeleerd, B-cellen worden geactiveerd en synoviale fibroblasten worden aangezet om adhesiemoleculen en MMP's te produceren. Om de schadelijke ontstekingsreactie bij bacteriële artritis te onderdrukken werd door reumatologen van het AMC in de BACI-trial gestart om te onderzoeken of intra-articulaire toediening van glucocorticoïden de schade na een bacteriële artritis beperkt. Voor orthopeden lijkt de gedachte om een geïnfecteerd gewricht met glucocorticoïden te injecteren een gruwel, maar de gedachte is zo gek nog niet. Bij meningitis is reeds bekend dat patiënten die gelijktijdig met antibiotica en glucocorticoïden behandeld worden een beter herstel hebben dan de patiënten die alleen met antibiotica zijn behandeld. Omdat er tot op heden slechts 20 patiënten zijn geïnccludeerd riep Gerlag op om patiënten aan te melden voor deze belangrijke studie.

TNF-blokkers rondom orthopedische operaties

TNF-blokkers, in tegenstelling tot prednison, remmen niet DE afweer, legde Reumatoloog Alfons Den Broeder (st. Maartenskliniek) uit. Zij zorgen voor een gestoorde cellulaire specifieke en specifieke afweer. Hierdoor remmen zij de afweer tegen intracellulaire pathogenen zoals TBC en salmonella en tegen virale infecties. Ongeveer 80% van de postoperatieve wondinfecties wordt veroorzaakt door stafylococcen. Deze worden opgeruimd door neutrofiele granulocyten, waarop TNF-blokkers geen effect hebben. Onderzoek laat zien dat het risico op een postoperatieve wondinfectie tijdens gebruik van TNF-blokkers ongeveer 1,5-2 keer zo groot is als zonder gebruik van TNF-blokkers (2). De vraag is of dit klinische relevant is als de a priori kans laag is. Bovendien is actieve artritis ook een risicofactor op postoperatieve wondinfecties. Het dragerschap van *S. aureus* of eerdere wond- of huidinfecties verhogen het risico op postoperatieve wondinfecties. Sommige orthopedische operaties, zoals elleboog of voetoperaties hebben een hogere a priori kans op postoperatieve wondinfecties. De richtlijnen over al dan niet stoppen van TNF-blokkers voor electieve orthopedische chirurgie zijn niet eenduidig en niet altijd gebaseerd op feiten. De NVR richtlijn adviseert bij een hoog risico operatie, zoals elleboog of voetchirurgie de TNF-blokker 4x de halfwaardetijd voor de operatie te staken. Evidence hiervoor in de vorm van prospectieve gerandomiseerde studies is er echter niet. Bij laag risico wordt geadviseerd de operatie tussen twee giften te doen. Los van de richtlijnen blijft het de afweging van de behandelende specialisten te bepalen wat voor de individuele patiënt het beste advies is. Het is het dilemma tussen het risico op een opvlamming van artritis en daarmee een verhoogd peroperatief infectierisico of het risico van doorgebruiken van de TNF-blokker.

Geïnfecteerde prothese: de nachtmerrie van iedere orthopeed

Eerst voeten behandelen dan pas een prothese

Orthopeed Huub van der Heide (LUMC) liet aan de hand van casuïstiek zien dat de ene geïnfecteerde prothese de andere niet is en dat een geïnfecteerde prothese heel ellendig kan uitpakken. Het beloop hangt af van de verwekker, de duur van de infectie en of er sprake is van comorbiditeit zoals reumatoïde artritis (RA) of diabetes mellitus (DM) met neuropathie. Voet ulcera worden regelmatig gezien bij RA en DM. Hij pleit bij deze patiënten voor een grondige inspectie van de voeten alvorens een gewrichtsprothese te plaatsen. Bij deformaties aan de voeten die gemakkelijk kunnen leiden tot het ontstaan van ulcera adviseert van der Heide eerste de voeten te opereren om een geïnfecteerde prothese te voorkomen.

Geïnfecteerde prothese: eerst goede diagnostiek

De diagnose geïnfecteerde prothese heeft grote consequenties. Volgens orthopeed Mark Nijhof (st Maartenskliniek) wil je de diagnose niet missen, maar ook niet ten onrechte stellen. Een onterechte diagnose kan betekenen dat onnodig de prothese wordt verwijderd en langdurig antibiotisch wordt behandeld. Het missen van de diagnose in de vroege fase is een gemiste kans om de prothese te behouden en kan in een latere fase fataal zijn. Kweken moeten voor start van antibiotica op de juiste manier worden afgenomen en op de juiste manier vervoerd en verwerkt. Microbioloog Marringje Nabuurs (Canisius Wilhelmina Ziekenhuis) vertelde in detail hoe kweken afgenomen moeten worden en hoe operatiemateriaal, waaronder de geïnfecteerde prothese moet worden verwerkt om zo goed mogelijk te kunnen kweken. De belangrijkste verwekker is de *S. aureus*, gevolgd door de coagulase negatieve stafylokok en de streptokok. RA verhoogt de kans op een geïnfecteerde prothese en ook de kans op infecties met meerdere micro-organismen.

Geïnfecteerde prothese: behandeling hangt af van duur infectie

Bij een vroege infectie met symptomen van minder dan drie weken kan door uitgebreid spoelen en intensieve, langdurige antibiotische behandeling de infectie bestreden worden. Bij een langer bestaande infectie ontstaat een biofilm, een door de bacteriën geproduceerd slijm dat plakt aan o.a. het protheseoppervlak, vergelijkbaar met tandplak. In de biofilm zijn de bacteriën beschermd tegen antibiotica. Rifampicine remt de productie van de biofilm, legde infectioloog Mark de Boer (LUMC) uit en kan dus bij de behandeling van een vroege infectie gebruikt worden. Probleem hierbij is de snelle resistentievorming en de bijwerkingen bij langdurig gebruik. Daarom moet rifampicine altijd gecombineerd worden met een ander antibioticum. Bij een late infectie rest niet anders dan de prothese te verwijderen en een nieuwe prothese te plaatsen. Het vervangen van de prothese kan direct of bij een re-operatie. Beide behandelingen hebben voor- en nadelen. Om te bepalen welke behandeling voor welke patiënt het beste is een algoritme opgesteld door Zimmerli et al. die als richtlijn gebruikt kan worden voor de behandeling van deze nare complicatie na een gewichtsvervanging (3), de nachtmerrie van iedere orthopeed.

Samenvattend illustreerden de sprekers dat voor goede diagnostiek van artritis en geïnfecteerde (kunst)gewrichten alsook voor het begrip van de pathogenese van artritis en de werking van TNF-blokkers men verder komt door over elkaars schutting heen te kijken, van elkaar te leren en goed samen te werken met respect voor elkaars kunde.

Willemijn Noort-van der Laan

- (1) Deng GM, Nilsson IM, Verdrengh M, Collins LV, Tarkowski A. Intra-articularly localized bacterial DNA containing CpG motifs induces arthritis. *Nat Med.* 1999 (6):702-5.
- (2) Den Broeder AA, Creemers MCW, Franssen J, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for antitumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007; 34:689-95.
- (3) Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645-54