

# BILULU consensusdocument voor bacteriële laboratoriumdiagnostiek van prosthetic joint infections

## **Afkortingen**

PJI: prosthetic joint infections  
IDSA: Infectious Diseases Society of America  
ICM: International Consensus Meeting  
MSIS: Musculoskeletal Infection Society  
EBJIS: European Bone and Joint Infection Society  
AAOS: American Academy of Orthopaedic Surgeons  
ASM: American Society for Microbiology

## **Opmerkingen vooraf**

Deze consensus beschrijft de microbiologische laboratoriumdiagnostiek van klassieke bacteriële (en eventueel fungale) infecties van gewrichtsprothesen. Diagnostiek naar andere meer zeldzame verwekkers (bv. *Borrelia*) valt buiten de scope van deze consensus, als ook het gebruik van bio-markers.

Naast microbiologisch onderzoek wordt aangeraden om ook anatomopathologisch onderzoek uit te voeren in kader van de diagnostiek van PJI. Aan- of afwezigheid van acute inflammatie (neutrofiel infiltraat) in periprosthetisch weefsel kan een bijkomend argument voor of tegen PJI zijn (IDSA, ICM, EBJIS, MSIS). Een verdere uitwerking hiervan wordt niet opgenomen in dit document.

Dit document is een guideline a minima

Op vraag van de klinisch bioloog kan er in bepaalde gevallen afgeweken worden van dit schema

## **Definitie PJI**

Verschillende instanties hebben guidelines gepubliceerd voor de definitie van PJI. Deze guidelines zijn grotendeels identiek wat betreft de majeure criteria (= bewijzend voor infectie), maar verschillen wat op vlak van de 'minor' (= ondersteunende criteria) die ze hanteren.

**Definities gepubliceerd door IDSA, MSIS en ICM (Tande et al., 2014 [1]):**

TABLE 3 Proposed definitions for prosthetic joint infection<sup>a</sup>

Criterion	Definition of prosthetic joint infection					
	Musculoskeletal Infection Society		International consensus		Infectious Diseases Society of America	
	Definitive evidence	Supportive evidence	Definitive evidence	Supportive evidence	Definitive evidence	Supportive evidence
Sinus tract communicating with the prosthesis	x		x		x	
Identical microorganisms isolated from 2 or more cultures	x		x		x	
Purulence surrounding the prosthesis		x			x	
Acute inflammation upon histological examination of periprosthetic tissue		x		x		x
Single culture with any microorganism		x		x		
Single culture with a virulent microorganism						x
Elevated synovial fluid leukocyte count <sup>b</sup>		x		x		
Elevated synovial fluid neutrophil percentage		x		x		
Elevated serum ESR and CRP values		x		x		

<sup>a</sup> The MSIS definition requires 4 supportive criteria; the International Consensus Meeting definition requires 3 supportive criteria. Data are from references 60, 61, and 251. ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

<sup>b</sup> The International Consensus Meeting definition also includes a "++" result on the leukocyte esterase strip.

De nieuwere gepubliceerde definities van Parvizi et al. (2018) en EBJIS (2021) includeren tevens synoviale biomarkers zoals alfa-defensine. Het overzicht van deze nieuwere criteria kan teruggevonden worden in de desbetreffende artikels. Een aanbeveling betreffende alfa-defensine is momenteel nog niet opgenomen in deze consensus [2, 3].

## 1. Pre-analytische fase

### 1.1 Algemeen:

#### 1.1.1 **Antibioticavrij interval voor staalname** (IDSA, ICM 2018, AAOS, Leber, Literatuur [15])

Het wordt in de literatuur aanbevolen om geen therapeutische antibiotica te starten voor afname van de stalen om de opbrengst van cultuur te verhogen, tenzij medisch noodzakelijk (bv. sepsis). Het antibioticavrij interval dat wordt aangeraden is 2 weken.

#### 1.1.2 **Operatieve profylaxe** (ICM 2018, Literatuur [4-10])

Toediening van antibiotica profylaxe lijkt geen effect te hebben op de opbrengst van cultuur. Gezien de voordelen van het wel toedienen van antibiotica profylaxe, wordt aanbevolen om deze toediening niet uit te stellen tot na afname van culturen

## 1.2 Staaltypes:

### 1.2.1 Aanvaardbare staaltypes (Guidelines, Leber, MCM12, CAT [27], Expert opinie)

Staaltypes	Bijkomende info
Synoviaal vocht (pre- en intraoperatief)	<ul style="list-style-type: none"><li>- In steriele spuit zónder naald</li><li>- Rechtstreeks in hemocultuurfles<sup>1</sup></li><li>- Een EDTA tube<sup>2</sup> kan gebruikt worden voor celtelling en differentiatie maar <u>niet</u> voor microbiologisch onderzoek</li></ul>
Periprosthetische biopsies (intraoperatief)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Min. 3 – max. 6 biopsies</li><li>- Elk biopt afnemen met afzonderlijke steriele instrumenten [ICM 2018]</li><li>- Elk biopt in afzonderlijk steriel recipiënt<sup>3</sup></li><li>- Kleine biopsies vochtig houden met steriel fysiologisch water</li></ul>
Onderdelen van prothesemateriaal	<ul style="list-style-type: none"><li>- bv. mobile parts/ polymeren</li></ul>
Volledige prothese	<ul style="list-style-type: none"><li>- Voor sonicatie</li></ul>

<sup>1</sup>De keuze kan gemaakt worden om de hemocultuurflessen bedside te laten inoculeren door de arts die het staal afneemt of om deze zelf te inoculeren in het labo. Indien het staal enkel in hemocultuurflessen toekomt (bedside geïnoculeerd), dan kan er geen gramkleuring gemaakt worden. Voor eventuele gramkleuring of directe inoculatie op agar media in het labo is het nodig een deel van het staal op te sturen in een steriele spuit zonder naald (Leber, Expert Opinie).

<sup>2</sup>EDTA kan de groei van micro-organismen onderdrukken.

<sup>3</sup>Er kan gekozen worden om biopsies in het operatiekwartier reeds rechtstreeks over te brengen in het steriel recipiënt dat gebruikt kan worden voor homogenisatie (verbrijzel-recipiënt) om extra manipulatie (overbrengen van biopt van gewoon steriel recipiënt naar verbrijzel-recipiënt) te vermijden. Cfr. Infra voor voorbeelden van mogelijke verbrijzel-recipiënten. (Expert opinie)

### 1.2.2 Niet aanvaardbare staaltypes (ICM 2018, Leber, CAT [27], Expert opinie)

Wissers (zowel van sinustraject, als intraoperatief) worden sterk afgeraden.

Uitgelopen stalen en/of opengevallen recipiënten lopen risico op bijbesmetting. Gezien de invasiviteit voor het bekomen van deze stalen, mogen deze niet zomaar geweigerd worden. Per casus wordt in overleg met de klinisch bioloog en behandelende arts bekeken wat de best mogelijke actie is. (Leber)

### 1.3 Transport en bewaartermijn (Leber, MCM12)

Transport:

- Zo snel mogelijk (bij voorkeur binnen <30 min.)
- Indien uitgesteld transport: Bewaren op kamertemperatuur (max. 24u), niet in koelkast. Lagere temperaturen hebben een negatieve impact op de overleving van anaeroben.
- Bewaartermijn na verwerking: tot kweken afgewerkt (14 dagen) op 4°C

## 2. Enten

Stalen enten onder een LAF-kast.

### 2.1 Synoviaal vocht (Guidelines, CAT [27], Expert Opinie):

Naast cultuur ook volgende analyses uitvoeren (eventueel deel van het staal rechtstreeks in EDTA tube laten brengen direct na staalname):

- Celtelling en celdifferentiatie
- Kristallen (Literatuur [16-21])
- *Optioneel: Gram kleuring optioneel (echter lage opbrengst)*

### **Procedure** (Leber, CAT [27], Expert Opinie):

#### **Sterk aanbevolen: Hemocultuurflessen** (Leber, Expert Opinie, CAT [27])

- Minimaal benodigd volume per fles = 2 mL
  - Aerobe hemocultuurfles: min. 2 mL
  - Anaerobe hemocultuurfles: min. 2 mL
- Indien te weinig volume voor aerobe + anaerobe hemocultuurfles (indien < 4 mL):
  - Volume vocht > 2 maar < 4 mL (= voldoende voor 1 fles, te weinig voor 2)
    - Min. 2 mL in aerobe hemocultuurfles (Leber: eerst aeroob, dan anaeroob)
    - Anaerobe aanrijking (bv. thioglycolate)
  - Volume vocht < 2 mL (= te weinig voor ook 1 fles)
    - Geen hemocultuurflessen mogelijk
    - Universele agar media + anaerobe aanrijking (bv. thioglycolate)
- **Type hemocultuurfles:** Het type hemocultuurfles dat gebruikt wordt is belangrijk voor een optimale detectie van *C. acnes* (Literatuur [11-14], samenvatting bijlage 1)
  - BACTEC: Voorkeur voor BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F flessen
  - BacT/ALERT: Voorkeur voor BacT/ALERT SN
- **FOS** (fastidious organisms supplement) (Expert Opinie): Indien enkel hemocultuurflessen worden gebruikt (en er dus geen CHOC wordt geënt) wordt sterk aanbevolen minimaal de aerobe hemocultuurfles aan te rijken met FOS ter bevordering van de moeilijk groeiende organismen.

*Toelichting : Indien gebruik gemaakt wordt van een CHOC bij rechtstreekse enting is de toegevoegde waarde van FOS supplement gering + risico op contaminatie van de hemocultuur fles door extra manipulaties, waardoor kosten/baten vermoedelijk eerder ongunstig zullen zijn.*

**Optioneel:** bijkomende vaste bodems en/of aanrijksmedia (naast hemocultuurflessen):

- Universele agar media
  - Aeroob (CHOC): 2-3 druppels
  - Anaeroob (type Schaedler, Brucella): 2-3 druppels
- Andere aanrijksmedia voor anaerobe en/of moeilijke groeiende organismen (bv. thioglycolate)

**Fungi:** Cultuur voor fungi wordt niet routinematig aangeraden. Verlengde incubatie van de routine aerobe culturen tot 7 dagen volstaat echter ook voor detectie van *Candida* en *Aspergillus* species (*Leber*)

## 2.2 Periprothetische biopsies (min. 3–max. 6 biopten) (*Guidelines, Leber, MCM12, CAT [27]*)

### **Elk biopt afzonderlijk verwerken en enten**

**Geen gramkleuring:** De gevoeligheid van gramkleuring op weefselbiopten in kader van PJI is zeer laag en heeft bijgevolg geen meerwaarde in de diagnostiek (*ICM 2018, CAT[27]*)

### **Procedure:**

Biopt homogeniseren/vermalen in steriel fysiologisch water/TSB. Deze suspensie gebruiken voor inoculatie van onderstaande media (*Leber, MCM12, ICM 2018, Literatuur [24], CAT [27], Expert Opinie*). Voorbeelden van crush-systemen cfr. bijlage 2.

**Sterk aanbevolen: Hemocultuurflessen** (*Leber, Expert Opinie, CAT [27]*)

- Minimaal benodigd volume per fles = 2 mL
  - Aerobe hemocultuurfles: min. 2 mL
  - Anaerobe hemocultuurfles: min. 2 mL
- *Volume dat gebruikt kan worden per fles is afhankelijk van het volume aanwezig in het gebruikt recipiënt waarin biopt vermalen wordt (Expert Opinie, CAT [27])*
- **Type hemocultuurfles:** Het type hemocultuurfles dat gebruikt wordt is belangrijk voor een optimale detectie van *C. acnes* (*Literatuur [11-14], samenvatting bijlage 1*)
  - BACTEC: Voorkeur voor BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F flessen
  - BacT/ALERT: Voorkeur voor BacT/ALERT SN
- **FOS** (fastidious organisms supplement) (*Expert Opinie*): Indien enkel hemocultuurflessen worden gebruikt wordt sterk aanbevolen minimaal de aerobe hemocultuurfles aan te rijken met FOS ter bevordering van de moeilijk groeiende organismen.

**Optioneel:** bijkomende vaste bodems en/of aanrijksmedia (naast hemocultuurflessen):

- Universele agar media
  - o Aeroob (CHOC): 2-3 druppels
  - o Anaeroob (type Schaedler, Brucella): 2-3 druppels
- Andere aanrijksmedia voor anaerobe en/of moeilijke groeiende organismen (bv. thioglycolate)

**Fungi:** Cultuur voor fungi wordt niet routinematig aangeraden. Verlengde incubatie van de routine aerobe culturen tot 7 dagen volstaat echter ook voor detectie van *Candida* en *Aspergillus* species (Leber)

## 2.3 Prothesemateriaal

### 2.3.1 Sonicatie (CAT [27])

De grote variatie in methodologie tussen de verschillende studies laat niet toe een duidelijke conclusie te trekken betreffende de plaats/meerwaarde van sonicatie in de bacteriële diagnostiek van PJI. Sonicatie van prothesemateriaal wordt hierdoor niet weerhouden door het panel als absolute aanbeveling in deze consensus. Sonicatie kan mogelijk complementair zijn aan doorgedreven cultuur, doch is arbeidsintensief en vereist gespecialiseerde apparatuur. Optimalisatie van de cultuur van synoviaal vocht en biopsies wordt prioritair aanbevolen en kan niet vervangen worden door sonicatie alleen. Invoering en gebruik van sonicatie is een keuze van het laboratorium zelf en valt verder buiten de scope van deze consensus.

### 2.3.2 Kleine materialen

Indien toch kleine materialen (vb. 'mobile parts') opgestuurd worden voor cultuur, kan er gekozen worden om deze mee in cultuur te brengen als aanvulling op synoviaal vocht en biopten, zonder hiervoor gebruik te maken van sonicatie. Het wordt aanbevolen om dit staaltype enkel te gebruiken als additioneel staaltype en niet ter vervanging van voorgenoemde stalen (*Expert Opinion*)

**Opties voor de verwerking van kleine materialen in het labo:** (MCM12, Literatuur [25], expert opinie)

- Steriel fysiologisch water over materiaal gieten, vortexen en nadien dit vocht inoculeren op universele kweekbodems.

OF

- Overgieten met aanrijksmedium (bv TSB) en incuberen (inclusief materiaal) in broedstoof

### 3. Incubatie en aflezing

Verlengde incubatie (> 48u) wordt aanbevolen (CAT [27]). Als consensus wordt gekozen voor:

- 7 dagen in geval van aerobe culturen (= minimum)
- 14 dagen in geval van anaerobe culturen

#### **Concreet:**

- Hemoculturen:
  - o Aeroob: incubeer 7 dagen bij 35 à 37°C in hemocultuur systeem
  - o Anaeroob: incubeer 14 dagen bij 35 à 37°C in hemocultuur systeem
- Vaste bodems en aanrijkingsmedia (indien ingezet):
  - o Aerobe agar (CHOC): incubeer in 5% CO<sub>2</sub> bij 35 à 37 °C gedurende minimum 7 dagen
  - o Anaerobe agar (bv. Schaedler, Brucella): Incubeer anaeroob bij 35 à 37°C gedurende 14 dagen
  - o Aanrijkingsbroth (bv. thioglycolate of gelijkaardig): incubeer in gewone atmosfeer bij 35 à 37°C gedurende 14 dagen

### 4. Uitwerking (*Expert Opinie*)

Er wordt aangeraden van elke gegroeide kiem een identificatie te doen en per patiënt minimaal 1 gevoeligheidsbepaling per kiem.

Voor coagulase negatieve stafylokokken wordt aanbevolen minstens 2 gevoeligheidsbepalingen per patiënt uit te voeren.

### 5. Rapportering (*Expert Opinie*)

In de regel wordt elke identificatie en gevoeligheidsbepaling gerapporteerd.

### 6. Gebruik van 16S rRNA PCR ([Literatuur [22-23], CAT [28])

Op basis van de huidige literatuur lijkt de additionele waarde van 16S rRNA PCR eerder beperkt en is deze test, die kostelijk en arbeidsintensief is, niet aan te raden voor routinematig gebruik.

16S rRNA PCR kan wel additioneel gebruikt worden in een selecte groep van patiënten met negatieve cultuur en sterke verdenking op PJI, voornamelijk deze patiënten die reeds onder antibioticatherapie stonden bij afname van de stalen.

## 7. Gebruik van multiplex PCR

Recent zijn ook commerciële PCR panels op de markt gekomen specifiek voor bot-en gewrichtsinfecties waarbij in 1 'multiplex' PCR diverse micro-organismen kunnen worden gedetecteerd [26].

Dit is een veelbelovende techniek maar gezien de beperkte literatuur is de plaats van deze testen in het diagnostisch algoritme voorlopig nog niet duidelijk.

## 8. Afnamekits (*Expert Opinie*)

Ter optimalisatie en ondersteuning van de correcte staalname en testaanvragen kan een voorgemaakte afnamekit worden samengesteld die alle benodigde afnamemateriaal bevat, eventueel samen met een aanvraagformulier of aanvraagcode/batterij die alle aan te bevelen analyses omvat.

Voorbeeld van samenstelling van afnamekit voor pre-operatieve staalname = synoviaal vocht

- Steriele spuit
- EDTA tube (voor celtelling, differentiatie en kristallen)
- Aerobe hemocultuurfles (voor bedside inoculatie)

Voorbeeld van samenstelling van afnamekit voor intraoperatieve staalname = synoviaal vocht en biopsies

- Steriele spuit
- EDTA tube (voor celtelling, differentiatie en kristallen)
- Aerobe hemocultuurfles (voor bedside inoculatie)
- Steriele recipiënten (min. 3 – max. 6 afzonderlijke biopten) voor microbiologie
- APO recipiënt(en) (*aantal best af te spreken met dienst APO*)

Aan te bevelen analyses aanwezig in de aanvraagcode/batterij:

- Celtelling en differentiatie (synoviaal vocht)
- Kristallen (synoviaal vocht)
- Aerobe en anaerobe cultuur (synoviaal vocht en biopten)

## 8. Bijlagen:

### Bijlage 1

#### **BACTEC**

- *Rentenaar et al. [8]:*

Deze studie toont aan dat de recovery van *C. acnes* het hoogst was in de BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F flessen en het laagst in de BD BACTEC™ Peds Plus™/F flessen [8]

- *Minnasian et al. [9] en Peel et al. [10]:*

In deze studies, waar de meerwaarde van het gebruik van hemocultuurflessen wordt aangetoond, wordt gebruik gemaakt van BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F flessen. Deze resultaten kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere types van flessen.

- *Camernik et al. [11] (ECCMID 2018):*

In deze studie waren BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F (en BacT/ALERT SN) superieur in de detectie van *C. acnes*.

#### **BacT/ALERT**

- *Camernik et al. [11] (ECCMID 2018):*

In deze studie waren BacT/ALERT SN (en BD BACTEC™ Lytic/10 Anaerobic/F) superieur in de detectie van *C. acnes*.

### Bijlage 2

#### **Voorbeelden van (commerciële) homogenisatoren:**

- GentleMACS™ dissociator (Miltenyi Biotec)
- ULTRA-TURRAX® (IKA)

#### **Voorbeelden van (commerciële) steriele verbrijzel-recipiënten:**

- GentleMACS™ tubes (Miltenyi Biotec)
- ProbeAX (Axonlab) = 5 ml fysiologische zoutoplossing
- Clean Area Pack (E&O Laboratories) = 10 ml fysiologische zoutoplossing

## 9. Referenties

### 9.1 Handboeken

Amy L. Leber (2016). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 4th Ed. Washington DC: ASM Press.

Karen C. Carroll, Michael A. Pfaller, Marie Louise Landry, Alexander J. McAdam, Robin Patel, Sandra E. Richter, & David W. Warnock (2019). *Manual of Clinical Microbiology*, 12th Ed. Washington DC: ASM Press. (MCM12)

### 9.2 Guidelines

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ICM: International Consensus Meeting

MSIS: Musculoskeletal Infection Society

EBJIS: European Bone and Joint Infection Society

AAOS: American Academy of Orthopaedic Surgeons

### 9.3 Literatuur: artikels

- 1) Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr;27(2):302-45
- 2) Parvizi et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018 May;33(5):1309-1314.e2
- 3) McNally et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021 Jan;103-B(1):18-25
- 4) (1)Wouthuyzen-Bakker M et al. The Effect of Preoperative Antimicrobial Prophylaxis on Intraoperative Culture Results in Patients with a Suspected or Confirmed Prosthetic Joint Infection: a Systematic Review. *J Clin Microbiol.* 2017 Sep;55(9):2765-2774
- 5) Burnett RS et al. Prophylactic antibiotics do not affect cultures in the treatment of an infected TKA: a prospective trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jan;468(1):127-34
- 6) Tetreault MW et al. The Chitranjan Ranawat Award: Should Prophylactic Antibiotics Be Withheld Before Revision Surgery to Obtain Appropriate Cultures? *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Jan;472(1):52-6
- 7) Anagnostopoulos A et al. Perioperative Antibiotic Prophylaxis Has No Effect on Time to Positivity and Proportion of Positive Samples: a Cohort Study of 64 *Cutibacterium acnes* Bone and Joint Infections. *J Clin Microbiol.* 2018 Jan 24;56(2)
- 8) Pérez-Prieto D et al. Preoperative antibiotic prophylaxis in prosthetic joint infections: not a concern for intraoperative cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 Dec;86(4):442-445

- 9) Wouthuyzen-Bakker M et al. Withholding preoperative antibiotic prophylaxis in knee prosthesis revision: a retrospective analysis on culture results and risk of infection. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2829-2833.
- 10) Ghanem E et al. Perioperative Antibiotics Should Not Be Withheld in Proven Cases of Periprosthetic Infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Aug;461:44-7.
- 11) Rentenaar RJ et al. Detection of Clinical Cutibacterium acnes Isolates in Different Becton Dickinson Blood Culture Vials. *J Clin Microbiol*. 2017 Dec 26;56(1)
- 12) Minassian AM et al. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC™) for diagnosis of prosthetic joint infections: easy and fast. *BMC Infect Dis*. 2014 May 4;14:233
- 13) Peel TN et al. Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles. *mBio*. 2016 Jan 5;7(1):e01776-15.
- 14) Camernik et al. Inconsistent growth of *C. acnes* in different blood culture media types. Poster. ECCMID 2018
- 15) Alisina Shahi et al. Premature Therapeutic Antimicrobial Treatments Can Compromise the Diagnosis of Late Periprosthetic Joint Infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Jul; 473(7): 2244–2249.
- 16) Holt G et al. Acute crystal arthritis mimicking infection after total knee arthroplasty. *BMJ*. 2005 Dec 3;331(7528):1322-3.
- 17) Beutler AM et al. Acute gouty arthritis involving a prosthetic knee joint. *J Clin Rheumatol*. 2000 Oct;6(5):291-3.
- 18) George MP et al. Clinical Presentation, Management, and Prognosis of Pseudogout in Joint Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Bone Jt Infect*. 2019 Jan 1;4(1):20-26.
- 19) Yahia SA et al. Crystal-induced arthritis after arthroplasty 7 cases. *Joint Bone Spine*. 2016 Oct;83(5):559-62.
- 20) Hahnel J et al. Gout Arthropathy Following Hip Arthroplasty: A Need for Routine Aspiration Microscopy? A Review of the Literature and Case Report. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2010 Sep;1(1):36-7
- 21) Escrivá-Fornés M et al. Pseudogout in a patient with bilateral total knee prosthesis A challenging diagnosis. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):463-4.
- 22) Larsen LH et al. Differential Contributions of Specimen Types, Culturing, and 16S rRNA Sequencing in Diagnosis of Prosthetic Joint Infections. *J Clin Microbiol*. 2018 May; 56(5): e01351-17.
- 23) Reuwer AQ et al. Added diagnostic value of broad-range 16S PCR on periprosthetic tissue and clinical specimens from other normally sterile body sites. *J Appl Microbiol*. 2019 Feb;126(2):661-666.

- 24) Roux et al. Diagnosis of prosthetic joint infection by beadmill processing of a periprosthetic specimen. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Mar;17(3):447-50.
- 25) María Eugenia Portillo et al. Sonication versus Vortexing of Implants for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol.* 2013 Feb; 51(2): 591–594.
- 26) Saeed et al. A multicentre evaluation and expert recommendations of use of the newly developed BioFire Joint Infection polymerase chain reaction panel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022 Dec 7.

#### **9.4 Critically Appraised Topics (CAT)**

- 27) CAT Katrien Hoet. Diagnosis of prosthetic joint infections: towards a BILULU consensus. 2019
- 28) CAT Dorien Van Den Bossche. De rol van 16S rRNA gen PCR in de diagnose van gewrichtsprothese-infecties. 2015