



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Prosthetic joint infections: new diagnostic and therapeutic strategies

Scheper, H.

Citation

Scheper, H. (2023, June 27). *Prosthetic joint infections: new diagnostic and therapeutic strategies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3628243>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3628243>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting
Nawoord
List of publications
List of participating centers
Curriculum vitae

Nederlandse samenvatting

De route naareen betere uitkomst voor patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese (prosthetic joint infection, PJI) is uitdagend en vereist multidisciplinaire samenwerking. Er wordt veel onderzoek verricht naar de beste strategieën voor diagnostiek en behandeling van PJI. Kwalitatief goede data zijn essentieel om goede strategieën te ontwikkelen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit een internationale consensusbijeenkomst in de Verenigde Staten in 2018 waarbij op basis van stemming consensus werd bereikt over de diagnose en behandeling van prothese infecties. In Nederland wordt dit gebrek aan overtuigende data geïllustreerd door veel praktijkvariatie tussen verschillende PJI-behandelcentra. In 2015 besloot een groep orthopedisch chirurgen, internist-infectiologen en medisch microbiologen meer wetenschappelijk bewijs te verzamelen voor de in hun regio gebruikte protocollen voor de behandeling van prothese infecties. Daarnaast was het doel om de samenwerking te verbeteren en de praktijkvariatie in de regio te verminderen. De deelnemende centra ontwikkelden een protocol voor diagnostiek en behandeling. Er werden wekelijks multidisciplinaire bijeenkomsten georganiseerd in elk centrum en er werden prospectief data verzameld in een regionaal kwaliteitsregister. Deze samenwerking leidde tot de inzichten die samengevat zijn in dit proefschrift. Naast de wetenschappelijke evaluatie van in de klinische praktijk gebruikte strategieën voor behandeling is onderzoek nodig om het pathofysiologische mechanisme van overlevende bacteriën in een biofilm beter te begrijpen. Dit helpt om de wetenschappelijke route te bepalen naar vernieuwende behandelstrategieën waarmee bacteriën in biofilms gedood kunnen worden. In deze samenvatting worden de belangrijkste resultaten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek besproken.

EHealth bij verdenking op een geïnfecteerde gewrichtsprothese

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft het gebruik van EHealth om PJI sneller te kunnen diagnosticeren en om informatie over de wond te verzamelen. In **hoofdstuk 2** wordt de introductie van een postoperatieve wondzorgapp beschreven, die werd ontwikkeld om de betrokkenheid van de patiënt te vergroten en de tijd tot de diagnose PJI te verkorten. We richtten ons hierin op het beoordelen van het gebruiksgemak en het ervaren nut van deze app in een groep van 69 patiënten. De app werd door patiënten beoordeeld met een hoge score voor ervaren nut en voor gebruiksgemak. Daarnaast kwamen de door patiënt en arts gerapporteerde uitkomsten in 80% van de gevallen overeen. Deze uitkomst was de reden om een grotere, multicenter studie op te zetten waarin dezelfde app werd gebruikt om beter inzicht te krijgen in de duur en de hoeveelheid wondlekkage bij patiënten die wel of geen PJI ontwikkelden. In **hoofdstuk 3** zijn de resultaten van deze studie samengevat. Het bleek dat een PJI zeer onwaarschijnlijk is bij patiënten bij wie na de operatie geen enkele wondlekkage optrad. Wondlekkage

in de eerste week na plaatsing van een gewrichtsprothese kwam vaak voor (50%). Deze wondlekkage was niet geassocieerd met het optreden van een prothese infectie. Blijkbaar kan deze vroege wondlekkage beschouwd worden als een natuurlijke postoperatief beloop. Wondlekkage in de 2^e of 3^e week was wel sterk geassocieerd met het optreden van PJI, maar trad ook op bij patiënten die geen PJI ontwikkelden en was geen goede voorspeller voor PJI. Wondlekkage in de derde week na operatie was sterk geassocieerd met PJI (sensitiviteit 88%, specificiteit 88%). De positief voorspellende waarde was slechts 11%, wat betekent dat er van de 10 patiënten die geopereerd zouden worden vanwege verdenking PJI, slechts één patiënt daadwerkelijk een prothese infectie heeft. Dit is een onacceptabel hoog aantal aan onterecht geopereerde patiënten. Wij denken dat andere factoren zoals overgewicht, suikerziekte en het gebruik van antistolling ook kunnen leiden tot een langere duur van ongecompliceerde wondlekkage zonder direct een teken te zijn van een vroege prothese infectie. Als een patiënt in de derde week na de plaatsing van de prothese matige tot forse wondlekkage had was dat wel een hele goede voorspeller voor een PJI (positief voorspellende waarde 83%). Dit komt statistisch gezien neer op het opereren van slechts 1,2 patiënten om één patiënt met PJI te behandelen.

Welke consequenties hebben deze resultaten voor de dagelijkse praktijk? De poliklinische wondzorg na plaatsing van een gewrichtsprothese zou kunnen worden verminderd of zelfs afgeschaft bij patiënten zonder lekkage of andere in de app gerapporteerde complicaties. Poliklinische follow-up kan nog wel nodig zijn voor evaluatie van mobiliteit, kracht en andere functionele testen die niet met telemonitoring kunnen worden uitgevoerd. Een ander leerpunt van deze studie is dat vroege wondlekkage na prothese plaatsing hoort bij het normale postoperatieve beloop, tenzij dit langer dan twee weken duurt of in hoeveelheid toeneemt. Zelfs in de derde postoperatieve week wordt bij veel patiënten nog steeds milde lekkage gevonden zonder dat zij later een prothese infectie ontwikkelen.

Een ander doel van de wondzorgapp was om de betrokkenheid van patiënten te verbeteren en vertraging in het diagnosticeren van PJI te voorkomen. Veel patiënten (42%) voelden zich meer betrokken dankzij het gebruik van de app, terwijl anderen (15%) zich gedeeltelijk of slechts een beetje of zelfs niet betrokken voelden (28%). We vermoeden dat patiënten met een uitstekende uitkomst zonder complicaties de app minder nodig hebben om zich betrokken te voelen bij de zorg. Een andere vraag is of het gebruik van de app heeft geleid tot eerder stellen van de diagnose prothese infectie. De mediane tijd van plaatsing prothese tot DAIR in onze studie was 16 dagen. Slechts 2 PJI's (13%) werden tussen week 4 en 12 na plaatsing van de prothese gediagnosticeerd. Deze tijd tot uitvoer van DAIR is vrij kort als je dat vergelijkt met gegevens uit een recente Nederlandse studie, waarin bij 56% van de patiënten met een knieprothese en 36% van de patiënten met een heupprothese de DAIR werd uitgevoerd tussen 4 en 12 weken. In

een Zweeds cohort was de tijd tot uitvoer van DAIR 20 dagen (bij patiënten met een heupprothese). In onze studie werden drie van de zes patiënten op basis van een alert via de app eerder opgenomen of op de polikliniek teruggezien met een PJI. Dit toont de potentie van de app om het diagnosticeren van een prothese infectie te bespoedigen. Door het geringe aantal patiënten met een prothese infectie in onze studie kan deze conclusie echter niet met zekerheid getrokken worden. Een gerandomiseerde studie waarin de tijd tot DAIR wordt vergeleken bij patiënten met en zonder het gebruik van een wondzorg app zou deze vraag beantwoorden.

De in deze studie gebruikte app was specifiek gericht op wondlekkage en tekenen van wondinfectie. Idealiter zou een dergelijke app niet als wondlekkage-app gebruikt moeten worden, maar geïntegreerd moeten worden in een algemene wondzorg app waarin alle aspecten van de zorg voor patiënten rondom de operatie worden meegenomen. Gebaseerd op de huidige studie moet het algoritme dan wel worden aangepast om onnodige waarschuwingen aan patiënten zoveel mogelijke te verminderen. De positief voorspellende waarde van het algoritme voor infecties kan worden verbeterd met gebruik van *machine learning*, waarbij automatisch wijzigingen aan het algoritme kunnen worden aangebracht op basis van verzamelde gegevens. Ook het toevoegen van laboratoriumparameters zoals C-reactief proteïne kan het rendement van het algoritme verhogen. Op basis van de huidige studie moet minder waarde worden toegekend aan minimale wondlekkage en lage pijnscores, aangezien deze niet onderscheidend waren voor het ontwikkelen van een PJI.

Evaluatie van de huidige antimicrobiële strategieën voor PJI

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de evaluatie van verschillende antimicrobiële behandelstrategieën voor prothese infecties. In **hoofdstuk 4** worden alle studies die de uitkomst van stafylokokken PJI na DAIR in de afgelopen 30 jaar rapporteerden, beoordeeld in een systematische review en meta-analyse, gericht op het gebruik van rifampicine voor stafylokokken PJI. Een van de opvallende bevindingen van deze studie was het aanhoudend lage succespercentage na DAIR, hoewel er over de jaren wel een trend was naar stijging van succespercentages. Het gebruik van rifampicine voor stafylokokken PJI is frequent geëvalueerd in observationele studies; de klinische meerwaarde van rifampicine, vergeleken met andere behandelstrategieën voor stafylokokken prothese infecties, bleek marginaal. Uit analyse bleek ook dat er waarschijnlijk meer studies met gunstige resultaten dan studies met minder gunstige resultaten voor rifampicine gepubliceerd zijn (publicatiebias). Als je daarvoor corrigeert met een statistische test (*trim-and-fill* analyse) dan verdwijnt de klinische meerwaarde van rifampicine geheel.

*

De aanbeveling om rifampicine te gebruiken bij prothese infecties veroorzaakt door stafylokokken PJI is sterk in de meeste richtlijnen ondanks het beperkte bewijs voor de effectiviteit hiervan. Hiervoor zijn meerdere verklaringen mogelijk. In de studie van Zimmerli en anderen, gepubliceerd in 1998, genazen bijna alle patiënten na behandeling met rifampicine combinatietherapie na een DAIR (Debridement, Antibiotics and Implant Retention; dat is de chirurgische behandeling waarbij de prothese grondig wordt gereinigd tijdens de operatie en de patiënt vervolgens met antibiotica wordt nabehandeld). Echter, slechts 18 patiënten in deze studie hadden een PJI. In de groep patiënten die werd behandeld met alleen ciprofloxacine trad bij bijna alle patiënten tijdens de behandeling resistentie op tegen ciprofloxacine. Dit verklaart het grote verschil in uitkomsten tussen de twee groepen. In die tijd werden de kansen op genezing na DAIR bij prothese infecties als laag ingeschat, hoewel er geen publicaties zijn van grotere studies vóór 1998. Het goede resultaat in de rifampicine groep leidde daarom tot toenemend voorschrijven van rifampicine voor PJI. Daarnaast waren de resultaten in overeenstemming met verschillende experimentele diermodellen met geïnfecteerd kunstmateriaal waarin combinatiebehandeling met rifampicine ook leidde tot hoge genezingspercentages.

Tegenwoordig wordt rifampicine breed toegepast in de zorg voor patiënten met geïnfecteerd kunstmateriaal. De systematische review, beschreven in **hoofdstuk 4**, beoordeelde voor het eerst alle studies van de laatste 20 jaar waarin de uitkomst van stafylokokken prothese infecties na een DAIR werden geëvalueerd. De methodologische kwaliteit van de meeste observationele studies bleek laag. Om een wetenschappelijke discussie op gang te brengen over methodologische beperkingen in observationele studies over rifampicine, schreven wij twee ingezonden brieven. Hierin vroegen wij aandacht voor de verschillende vormen van methodologische beperkingen in observationele studies over PJI. In **hoofdstuk 4** betwisten wij de conclusies van een observationele studie waarin het langer behandelen met rifampicine een bepalende factor was voor betere resultaten bij acute stafylokokken prothese infecties na een DAIR. Deze uitkomst kan echter worden verklaard door (1) het selectief niet analyseren van patiënten in de rifampicine groep die faalden tijdens de behandeling (*exclusiebias*), (2) het niet voorschrijven van rifampicine aan patiënten met een hogere voorafkans op falen van behandeling (*confounding by indication*) en (3) het pas voorschrijven van rifampicine aan patiënten die in de eerste weken na de DAIR geen falen van de behandeling hadden (*immortal time bias*). In **hoofdstuk 4** bespraken wij ook de studie van Beldman en anderen waarin een statistisch significante associatie tussen het gebruik van rifampicine en succes werd aangetoond. Ook in deze studie waren *confounding by indication* en *immortal time bias* waarschijnlijk nog steeds aanwezig. Ook met een multivariate analyse kan voor deze bias niet volledig worden gecorrigeerd. Een

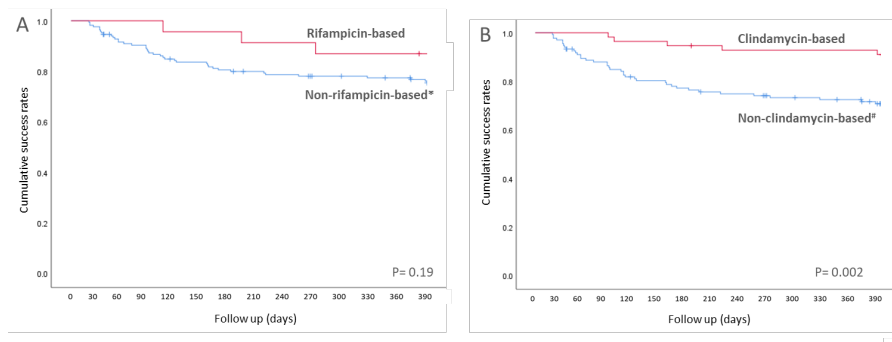
belangrijke methodologische beperking van de observationele studies is de vergelijking tussen rifampicine- en niet-rifampicine behandelstrategieën. Vergelijking van één goed gedefinieerde strategie (combinatiebehandeling met rifampicine) met alle andere niet-gedefinieerde strategieën bij elkaar (alle varianten van antimicrobiële therapie zonder rifampicine) zal, samen met de hierboven beschreven vormen van bias, waarschijnlijk leiden tot een onderschatting van effectieve behandelopties binnen de verzamelgroep van 'niet-rifampicine' strategieën. Dit kan leiden tot het ten onrechte verwerpen van goede alternatieven binnen de niet-gedefinieerde behandelingsgroep. Dit wordt verder aangetoond in de volgende paragraaf.

Het risico op een prothese infectie bij patiënten die na tumorchirurgie een grote gewrichtsreconstructie van de onderste extremiteiten ondergaan is hoog. In **hoofdstuk 5** richten wij ons op de uitkomst na DAIR van patiënten met een geïnfecteerde megaprothese na tumorchirurgie. Wij vonden meer polymicrobiële infecties bij deze patiënten in vergelijking met PJI na plaatsing van een conventionele gewrichtsprothese. Dit komt overeen met een eerdere studie van onze onderzoeksgroep waarin bij 25% van de patiënten de PJI veroorzaakt werd door meerdere verwekkers tegelijkertijd.

Het succespercentage van DAIR bij patiënten met een geïnfecteerde megaprothese was 50%. De kans op genezing na elke volgende DAIR was ongeveer 30-50%. Dit lage succespercentage kan verband houden met de chroniciteit van de infecties (35% had een DAIR voor chronische PJI, meer dan 12 weken na de indexoperatie), wat een bekende risicofactor is voor het falen na DAIR. Volledige vervanging van de megaprothese bij infectie kan het genezingspercentage verhogen, maar voor deze strategie is een gecompliceerdere chirurgische procedure nodig. Dit heeft onder andere te maken met de tijd die het kost om een nieuwe, op maat gemaakte tumorprothese te maken. Vervanging van acuut geïnfecteerde tumorprothesen in een enkele chirurgische procedure is daarom vaak niet mogelijk. Alles afwegend lijkt het uitvoeren van één of meerdere debridements een haalbare behandeloptie voor patiënten die in staat zijn een DAIR te ondergaan.

Nieuwe antimicrobiële strategieën voor PJI: behandeling met antibiotica

Wat zijn geschikte antimicrobiële opties voor patiënten met een prothese infectie door stafylokokken? Om deze vraag te beantwoorden hebben wij de gegevens geanalyseerd van patiënten met een stafylokokken PJI in onze regio. In **hoofdstuk 6** analyseerden wij gegevens van 200 patiënten met stafylokokken PJI uit een prospectieve observationele kwaliteitsregistratie. In dit cohort bleek clindamycine-gebaseerde behandeling effectiever dan niet-clindamycine-gebaseerde behandeling, maar in hetzelfde cohort was ook rifampicine-gebaseerde behandeling effectiever dan niet-rifampicine-gebaseerde behandeling (Figuur 1).



Figuur 1. Uitkomsten na DAIR gerealiseerd aan antimicrobiele strategie

Deze analyse toont de beperking aan van het vergelijken van behandelstrategieën als groepen niet goed gedefinieerd zijn. In de groep patiënten die niet met rifampicine behandeld werd zaten subgroepen van patiënten met goed gedefinieerde behandelingen (clindamycine, flucloxacilline en vancomycine) Door deze patiënten vooraf in te delen in duidelijk gedefinieerde behandelgroepen kon de effectiviteit van de verschillende behandelregimes met elkaar vergeleken worden. Uitbehandeling met clindamycine of flucloxacilline was in deze studie even effectief als langdurige combinatietherapie met rifampicine en ciprofloxacine.

Deze vergelijkbare effectiviteit van flucloxacilline of clindamycine werd zelfs bereikt bij een vier weken kortere behandelingsduur. De resultaten van deze studie zijn in overeenstemming met de resultaten van een eerder rapport, dat ook in **hoofdstuk 6** wordt beschreven en waarin gerichte behandeling met oraal flucloxacilline resulteerde in een succespercentage van 83% bij patiënten met stafylokokken heup PJI en 44% bij stafylokokken knie PJI. Ook in deze studie werden patiënten behandeld met slechts vijf dagen rifampicine, wat direct postoperatief werd gestart.

Kunnen we uit deze studies concluderen dat alternatieve behandelstrategieën even effectief zijn als langdurige rifampicine combinatiebehandeling? Ook in de hier beschreven studie speelt confounding echter een rol. De groepen waren wel goed gedefinieerd maar niet altijd goed vergelijkbaar. Clindamycine werd bijvoorbeeld pas voorgeschreven bij de switch van intraveneuze naar orale therapie. Patiënten in deze groep hadden waarschijnlijk een gunstiger prognose dan de patiënten voor wie het nodig werd geacht de behandeling met intraveneus flucloxacilline langer te continueren en die daardoor in de flucloxacilline groep werden ingedeeld. Dit kan alleen opgelost worden met randomisatie.

In de afgelopen 30 jaar zijn twee gerandomiseerde studies verricht om deze vraag te beantwoorden. De eerste studie uit 1998 is reeds besproken in deze samenvatting. Een recentere en grotere, gerandomiseerde studie met 48 patiënten, gepubliceerd in 2020, toonde geen verschil tussen behandeling met of zonder rifampicine. Ook deze studie had helaas onvoldoende bewijskracht vanwege het lage aantal geïncludeerde patiënten. De meest recente studie heeft daarom niet tot een verandering van richtlijnen geleid. Het gebrek aan goede bewijskracht, de nadelen van langdurige combinatietherapie met rifampicine en fluorochinolonen en de behoefte aan gelijkwaardige behandelalternatieven rechtvaardigen daarom het uitvoeren van een nieuwe gerandomiseerde studie waarin gerichte monotherapie rechtstreeks vergeleken wordt met rifampicine combinatietherapie. In 2023 start in Nederland daarom een multicenter studie waarin patiënten zullen worden gerandomiseerd tussen clindamycine monotherapie en rifampicine/levofloxacin combinatietherapie tijdens de orale behandelfase van prothese infecties veroorzaakt door stafylokokken (**Rifampicin Combination Therapy versus Targeted Antimicrobial Monotherapy in the oral antimicrobial treatment phase of staphylococcal prosthetic joint infection**; de RiCOTTA-studie).

Voor de optimale timing van het starten van rifampicine bij de behandeling van PJI zijn weinig klinische data bekend. Behandeling met rifampicine kan leiden tot selectie van rifampicineresistente Coagulase-negatieve stafylokokken op de huid die mogelijk via de postoperatieve wond de prothese kunnen infecteren en een secundaire superinfectie van de prothese kunnen veroorzaken. Klinische gegevens die de zorg om dit risico ondersteunen ontbreken echter. Daarnaast lijkt het onthouden van een adequaat bacteriedodend middel aan een patiënt vanwege een mogelijke complicatie onlogisch. In de twee hierboven samengevatte studies, waarin direct na de operatie gestart werd met rifampicine, ontwikkelde slechts één patiënt een recidief met een rifampicine resistente *S. aureus*, een jaar na de DAIR. Gezien het lange tijdsinterval tussen operatie en re-infectie had resistentie waarschijnlijk geen verband met de vijf dagen rifampicinebehandeling van een jaar terug. In de gerandomiseerde gecontroleerde studie van Zimmerli et al. werd rifampicine ook onmiddellijk postoperatief gestart en resulteerde dit niet in rifampicineresistente stafylokokken bij patiënten die een recidief ontwikkelden. Bovendien blijkt uit in vitro-onderzoek dat rifampicineresistentie zich alleen ontwikkelt bij een hoge bacteriële load *en* als rifampicine als monotherapie wordt voorgeschreven. Tijdens een DAIR wordt de bacteriële load tijdens de operatie aanzienlijk verminderd *en* wordt rifampicine gestart in combinatie met een tweede antibioticum. Op basis van al deze gegevens achten wij onmiddellijke postoperatieve start van rifampicine dan ook veilig.

Nieuwe antimicrobiële strategieën voor PJI: behandeling tegen persisters

Vernieuwende strategieën om bacteriën binnenin een biofilm te doden staan centraal in het derde deel van dit proefschrift. Persisters in chronische biofilms zijn de belangrijkste oorzaak van het falen van behandeling van biofilm-geassocieerde infecties. Een persister is een bacterie die, onder invloed van allerlei omgevingsfactoren, in slaaptoestand gaat waardoor deze niet meer wordt herkend door antibiotica. In **hoofdstuk 7** hebben wij dit aangetoond in een experiment waarin bacteriën, ondanks langdurige behandeling met antibiotica (rifampicine gecombineerd met ciprofloxacine), bleken te kunnen overleven in een chronische biofilm. Ontwikkeling van alternatieve geneesmiddelen die persisters kunnen doden is daarom noodzakelijk om deze biofilm-geassocieerde infecties te genezen. Een dergelijk geneesmiddel zou de uitkomst van PJI en vele andere biofilm-geassocieerde infecties zoals infecties van vaatprothesen, kunstklependocarditis, fractuur-gerelateerde infecties, spondylodese infecties en geïnfecteerde pacemakers aanzienlijk kunnen verbeteren. Helaas zitten er bijna geen anti-persister geneesmiddelen in de pijplijn voor de komende jaren. In de afgelopen decennia zijn wel verschillende anti-persister behandelstrategieën ontwikkeld die in de toekomst tot klinische toepassing kunnen leiden. Antimicrobiële peptiden zijn werkzaam tegen bacteriën en lijken ook effectief te zijn tegen persisters. SAAP-148 is een antimicrobieel peptide en ontwikkeld in het LUMC. Het peptide heeft een brede werking tegen bacteriën zoals methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en Gram-negatieve bacteriën in ex vivo en in vivo wondinfecties. Dit bracht ons ertoe om preklinische onderzoeksmodellen met chronische biofilms op kunstmateriaal te ontwikkelen waarin we anti-persister geneesmiddelen konden testen. In **hoofdstuk 7** beschrijven wij hoe we een in vitro model met een rijpe biofilm ontwikkeld hebben. Het doel was om een model met een chronische biofilm te ontwikkelen die een prothese infectie zo goed mogelijk nabootst, zodat de uitkomsten uiteindelijk toegepast kunnen worden in de praktijk. Wij hebben de effectiviteit van middelen tegen persisters in biofilms geëvalueerd op meerdere kunstmaterialen: polystyreen, titanium/aluminium/niobiumschijfjes en liners van een heupprothese. De peptides (met de namen SAAP-148, acyldepsipeptide-4, LL-37 en pexiganan) bleken in staat bacteriën afkomstig uit en verblijvend in deze biofilms te doden. SAAP-148 doodde als enige peptide ook alle bacteriën uit zeven dagen oude biofilms op kunstmateriaal die een week voorbehandeling met antibiotica hadden overleefd. Dit wijst op de potentie van SAAP-148 als effectief anti-persister geneesmiddel. Dit model met een 7 dagen oude biofilm op meerdere soorten kunstmateriaal kan gebruikt worden om andere nieuwe behandelstrategieën te testen, zoals bacteriofagen, quorum sensing remmers of andere antimicrobiële peptiden. Toepassing van SAAP-148 in een oplossing op een geïnfecteerde prothese zou, als aanvullende behandeling tijdens chirurgisch debridement, een relevante klinische toepassing kunnen zijn. Dit moet verder worden onderzocht.

Conclusies

Door nauwkeurige zelf-monitoring van postoperatieve wonden na plaatsing van een gewrichtsprothese werd inzicht verkregen in het beloop van wondlekkage en het verband met acute prothese infecties. Het verzamelen van klinische gegevens over verschillende antimicrobiële behandelstrategieën heeft inzicht gegeven in de effectiviteit van verschillende behandelopties voor patiënten met een prothese infectie. Dit proefschrift toont aan dat een meer gepersonaliseerde antimicrobiële behandeling voor prothese infecties mogelijk is zonder in te leveren op de effectiviteit van die behandeling. De komende jaren zal de rol van verschillende orale behandelopties verder onderzocht worden, onder andere in de al genoemde multicenter RiCOTTA studie in Nederland. Daarnaast beschrijft dit proefschrift de rol en het belang van nieuwe anti-persister geneesmiddelen tegen biofilm-geassocieerde infecties. Wij ontwikkelden een biofilm model dat zo goed mogelijk de kliniek van een prothese infectie benadert. Op basis van de resultaten uit dit proefschrift zal onderzoek voortgezet worden, gericht op het beter begrijpen van de pathogenese van biofilms. Ook kan de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen tegen biofilms onderzocht worden met dit model. Dit moet leiden tot betere behandelopties voor patiënten met geïnfecteerd kunstmateriaal, waarmee uiteindelijk het doel bereikt wordt: betere zorg voor kwetsbare patiënten die geconfronteerd worden met een ernstige postoperatieve complicatie.

