

HTA-enheten CAMTÖ

Rapport 2018:17

Nuklearmedicinska metoder för diagnostik av infektion i knä- och höftledsprotes – en snabböversikt



HTA-grupp:

Mei Li, hjärtläkare, MD, PhD¹

Lars Breimer, docent, överläkare^{1,2}

Linda Bejerstrand, bibliotekarie/ librarian³

Liz Holmgren, bibliotekarie/ librarian³

¹ HTA-enheten CAMTÖ, Region Örebro Län

² Laboratoriemedicinska kliniken, USÖ

³ Örebro Universitetsbibliotek/Örebro University Library

HTA-enheten CAMTÖ

Irène Pettersson

Box 1324

701 85 Örebro

irene.pettersson@regionorebrolan.se

www.regionorebrolan.se/camto

2018-05- 23

Rapport 2018:17

Förkortningar

AGS: Antigranulocyte scintigraphy

BMS: Bone marrow scintigraphy

BS: Bone scintigraphy or skeletal scintigraphy

CI: Confidence Intervals

FDG-PET: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography

LS: Leukocyte scintigraphy

LS/BMS: Leukocyte and bone marrow scintigraphy

Sammanfattning

Bakgrund:

Periprostetisk ledinfektion är en allvarlig komplikation efter knä- och höftplastik. Mindre än 2 % drabbas efter primär artroplastik men antalet individer ökar i takt med den snabba och stadiga ökningen av antalet ledplastiker. Ledprotesinfektion påverkar livskvaliteten, medför ökad dödlighet och innebär en ekonomisk börda.

Aktuella kriterier för ledprotesinfektion innefattar klinisk manifestation, ledröntgen, inflammationsmarkörer som SR och CRP, ledaspiration för odling och histologisk analys, samt uppföljning. Varje metod har dock sina nackdelar såsom låg sensitivitet eller specificitet, fördröjning till diagnos och ett invasivt förfarande med risk för iatrogen orsakad infektion, vilket är särskild bekymmersamt hos patienter med vaga besvär.

Utöver skelettscintigrafi finns det flera nuklearmedicinska metoder såsom leukocytsintigrafi (LS), LS plus benmärgsscintigrafi (LS/BMS), antigranulocytsintigrafi (AGS) och fluorodeoxyglukos-positronsemissiontomografi (FDG-PET/CT), vilka möjligen skulle kunna komplettera eller ersätta de etablerade diagnostiska metoderna vid misstänkt ledprotersinfektion. De har fördelen av att vara snabba och non-invasiva.

Syftet var därför att kartlägga kunskapsläget kring tillförlitligheten av olika nuklearmedicinska metoder för diagnostik av misstänkt infektion i knä- och höftprotes.

Metod:

En litteratursökning efter enbart systematiska översikter gjordes i PubMed/MEDLINE och Cochrane Library för 2008–2017. Artiklar selekterades först utifrån titel och abstract, och senare på fulltextnivå. Studiernas metodologiska kvalitet bedömdes med AMSTAR. Demografiska och tekniska data extraherades och tabellerades.

Resultat:

Litteratursökningen gav 407 träffar och efter selektion kvarstod slutligen åtta systematiska översikter (sju metaanalyser) inkluderande 103 primärstudier som avsåg diagnos av knä- och höftleds protesinfektion med nuklearmedicinska metoder.

Vid knäprotesinfektion varierade sensitiviteten mellan 70–93 % utan några signifikanta skillnader mellan de olika metoderna. Skelettscintigrafi hade en signifikant lägre specificitet (55–56 %) än övriga, medan LS/BMS och AGS hade en signifikant högre specificitet där punkttestimaten varierade mellan 93–95 %.

Vid höftprotesinfektion varierade sensitiviteten 69–88 %, utan några signifikanta skillnader mellan de olika metoderna. Skelettscintigrafi hade en signifikant lägre specificitet (69–78 %) medan det inte förelåg några signifikanta skillnader mellan LS, LS/BMS och FDG-PET där punkttestimaten varierade mellan 92–96 %.

Det förelåg stor heterogenitet mellan studierna, bl.a. vad gäller referensstandard för protesinfektion och kriterier för positiv bedömning av de nuklearmedicinska metoderna.

Sammanfattande bedömning:

En säker slutsats försvåras på grund av heterogenitet mellan studierna. Skelettscintigrafi har lägre specificitet vid infektion kring både knä och höftledsprotes. Vad gäller sensitivitet fanns inga signifikanta skillnader mellan metoderna för vare sig knä- eller höftledsprotesinfektion.

Summary in English

Background:

Periprosthetic joint infection (PJI) is a serious complication after hip and knee joint replacement. Less than 2 % suffer from infection after primary arthroplasty but the number of patients increases rapidly and steadily due to the increasing number of joint replacements. Prosthetic joint infection leads to increased mortality, affects quality of life and is a financial burden.

The current criteria for PJI focuses on clinical manifestation, joint X-ray, inflammatory markers (ESR and CRP), joint aspiration for bacterial culture and histological analysis, and six-month follow up. However, these methods have some drawbacks, such as low sensitivity or low specificity, diagnostic delay, invasive procedure and a risk of iatrogen infection, in particular among patients with vague symptoms.

In addition to bone scintigraphy, there are several alternative methods in nuclear medicine, such as leukocyte scintigraphy (LS), LS plus bone marrow scintigraphy (LS/BMS), antigranulocyte scintigraphy (AGS) and Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography (FDG-PET/CT), to supplement or replace established diagnostic methods for PJI. Our purpose was to investigate the scientific knowledge on the accuracy of different nuclear medicine methods for diagnosing PJI of the knee and hip.

Method:

A literature search for systematic reviews was performed in PubMed/MEDLINE and Cochrane Library during 2008–2017. Titles and abstracts were screened, articles for full-text reading were selected and some finally included. The methodological quality was assessed using the AMSTAR critical appraisal tool. Demographic and technical data were extracted and tabulated.

Results:

In all, 407 hits were found initially. After careful selection, eight systematic reviews remained (seven meta-analyses) based on in all 103 primary studies concerning the diagnosis of prosthetic infection in the knee and hip using nuclear medicine methods.

In periprosthetic infection of the knee, the sensitivity varied between 70 % to 93 % without any significant differences among the various methods. Bone scintigraphy had a significantly lower specificity (55-56 %) compared to the others, while LS/BMS and AGS had a significantly higher specificity and point estimated values ranged between 93-95 %.

In periprosthetic infection of the hip, the sensitivity varied from 69 % to 88 %, without any significant differences between the various methods. Bone scintigraphy had a significantly lower specificity (69-78 %), while there were no significant differences between LS, LS / BMS and FDG-PET and point estimates varied between 92-96 %.

There was a high degree of heterogeneity between the primary studies, including reference standard for prosthetic infection and criteria for a positive assessment of the nuclear medicine methods.

Conclusions:

Due to heterogeneities among studies, it is difficult or impossible to make any definite conclusion. Bone scintigraphy is associated with a lower specificity for periprosthetic joint infection both of knee and hip. In terms of sensitivity, there were no significant differences between the nuclear medicine methods of either knee or hip joint prosthesis.

Introduktion

Bakgrund

Antalet ledplastikoperationer varje år har stadigt ökat¹. I Sverige utfördes 17 261 primära höftledsplastikoperationer och 14 075 primära knäledsplastikoperationer år 2016².

Ledprotesinfektion är en allvarlig komplikation efter knä- och höftledsplastik. Mindre än 2 % drabbas efter primär total ledartroplastik och 5–7 % efter reviderad artroplastik enligt internationella rapporter, men det totala antalet individer som drabbas av ledprotesinfektion är ändå betydande²⁻⁴. Ledprotesinfektion är den vanligaste orsaken både till tidigt primärt fel (inom 5 år) och till misslyckande efter revidering⁵.

Ledprotesinfektion innebär långtidsbehandling med högdos antibiotika, vilket minskar livskvaliteten och dödligheten är fem gånger högre än aseptiska komplikationer efter artroplastik. Kostnaderna är högre för ledprotesinfektion än vid aseptiska fallet^{5,6}. En korrekt och snabb diagnos är avgörande både för att förbättra patientresultatet och minska belastningen på hälso- och sjukvård.

Klinisk diagnos av ledprotesinfektion är fortfarande en stor utmaning på grund av avsaknad av en entydig klinisk definition. År 2010 föreslog the Musculoskeletal Infection Society (MSIS) en uppsättning kriterier⁷ för ledprotesinfektion som accepterades av American Association of Orthopedic Surgeons guidelines (AAOS) och Centers for Disease Control and Prevention (CDC)^{8,9} och som accepterats internationellt. Utöver den typiska kliniska manifestationen, rekommenderas inflammationsmarkörer som SR, CRP och vita blodkroppar, ledaspiration för odling och histologisk analys. Men dessa metoder har nackdelar såsom låg sensitivitet eller specificitet, fördröjning till diagnos och ett invasivt förfarande med risk för iatrogen infektion.

För patienterna som har vaga besvär utan typiska tecken på infektion efter artroplastik, eller låggradig ledprotesinfektion, är det särskilt svårt att skilja mellan ledprotesinfektion och aseptisk lossning¹⁰. Upp till 20–40 % av patienterna är inte helt symptomfria efter artroplastik. De har besvär som smärta, stelhet samt förlust av rörelseomfång¹¹. Säkrare och snabbare metoder för att med hög precision ställa diagnosen ledprotesinfektion är angeläget.

Nuklearmedicinska metoder vid diagnos av ledprotesinfektion

Inom nuklearmedicin har det skett en snabb utveckling under senare år och nya metoder har utvecklats. Nuklearmedicinska metoder som är aktuella för diagnostik av ledprotesinfektion klassificeras i tre huvudkategorier: skelettscintigrafi (BS), leukocytsintigrafi (LS) och FDG-PET (/CT). Olika spårsubstanser såsom ^{99m}Tc-HDP, ^{99m}Tc-MDP, ^{99m}Tc, ¹¹¹In och ¹⁸FDG etc. kan användas vid olika nuklearmedicinska metoder (bärare av spårsubstans).

Skelettscintigrafi har använts vid misstanke om ledprotesinfektion i mer än 20 år och har utvecklats från statisk I-fasavbildning till dynamisk trefasavbildning¹². Metoden har förknippats med hög sensitivitet men en låg specificitet.

Leukocytscintigrafi omfattar en hel grupp metoder med olika spårsubstanser och märkningsmetoder samt olika kombinationer av dessa. Aktuella metoder är LS (leukocyter märkta in vitro), LS/BMS och AGS (monoklonal immunoglobulin märkt in vivo eller vitro)¹³.

FDG-PET (/CT) började användas vid misstänkt ledprotesinfektion 2001¹⁴. Allt fler studier fokuserar på tillförlitligheten av FDG-PET vid misstänkt infektion i knä- och höftled.

De olika nuklearmedicinska metoderna kan kombineras med varandra. Metoderna har sina egna fördelar och nackdelar. Det är oklart vilken metod som är att föredra vid misstanke om infektion i knä- eller höftledsprotos.

Syfte

Syftet var att sammanställa data från systematiska översikter kring sensitivitet och specificitet för olika nuklearmedicinska metoder för diagnostik vid knä- och höftledsprotosinfektion.

Frågeställningar

Vilken sensitivitet och specificitet har olika nuklearmedicinska metoder för infektion kring knä- och höftledsprotos?

Material och metoder

PICO

Population: Patienter med misstänkt infektion i knä- eller i höftledsprotos.

Intervention:

- a) Skelettscintigrafi
- b) Leukocytscintigrafi med olika varianter (LS, LS/BMS och AGS)
- c) FDG-PET (/CT)

Comparison: Referensstandard: periprostetisk (vävnad eller vätska) odling med matchande organismer, uppföljning i mer än sex månader.

Outcome: Sensitivitet och specificitet.

Inklusionskriterier

Systematiska översikter under de senaste 10 åren (200801–201712) som kartlägger nuklearmedicinska metoder för diagnostik vid misstänkt infektion i knä- eller i höftledsprotos, vuxna > 18 år.

Exklusionskriterier

Annat språk än engelska.

Databaser: PubMed och Cochrane Library.

Litteratursökning

Sökningar har gjorts av informatiker i databaserna PubMed och Cochrane på Medicinska biblioteket, Örebro. Vi har använt en kombination av sökuttrycken "joint infection" or "joint replacement", "total knee arthroplasty", "total knee arthroplasty", "prosthetic joint infection" och "nuclear imaging", "bone scintigraphy", "leukocyte scintigraphy", "antigranulocyte scintigraphy", "leukocyte scintigraphy", "positron emission tomography (PET)", "fluorodeoxyglucose (FDG)", "¹¹¹In labeled IgG", "^{99m}Tc labeled IgG". Se Appendix 1 för detaljerade söktermer. Sista sökdatum var 08 mars i PubMed och 20 februari 2018 i Cochrane Library. Sökningen hade inga övriga begränsningar (Appendix 1).

Datainsamling

Två granskare läste titlar och artikelsammanfattningar. Alla artiklar som någon av granskarna ansåg möjliga för inklusion valdes ut för läsning i fulltext. Efter läsning av artiklarna i fulltext selekterades de som uppfyllde inklusionskriterierna. Vid osäkerhet i bedömningen lästes artikeln på nytt vid senare tillfälle och löstes i konsensus inom av granskarna.

Bedömning av metodologisk kvalitet

De inkluderade studierna kvalitetsbedömdes enligt kvalitetsgranskning av systematiska översikter AMSTAR, reviderad 2017¹⁵ av en granskare (ML).

Extraktion av data

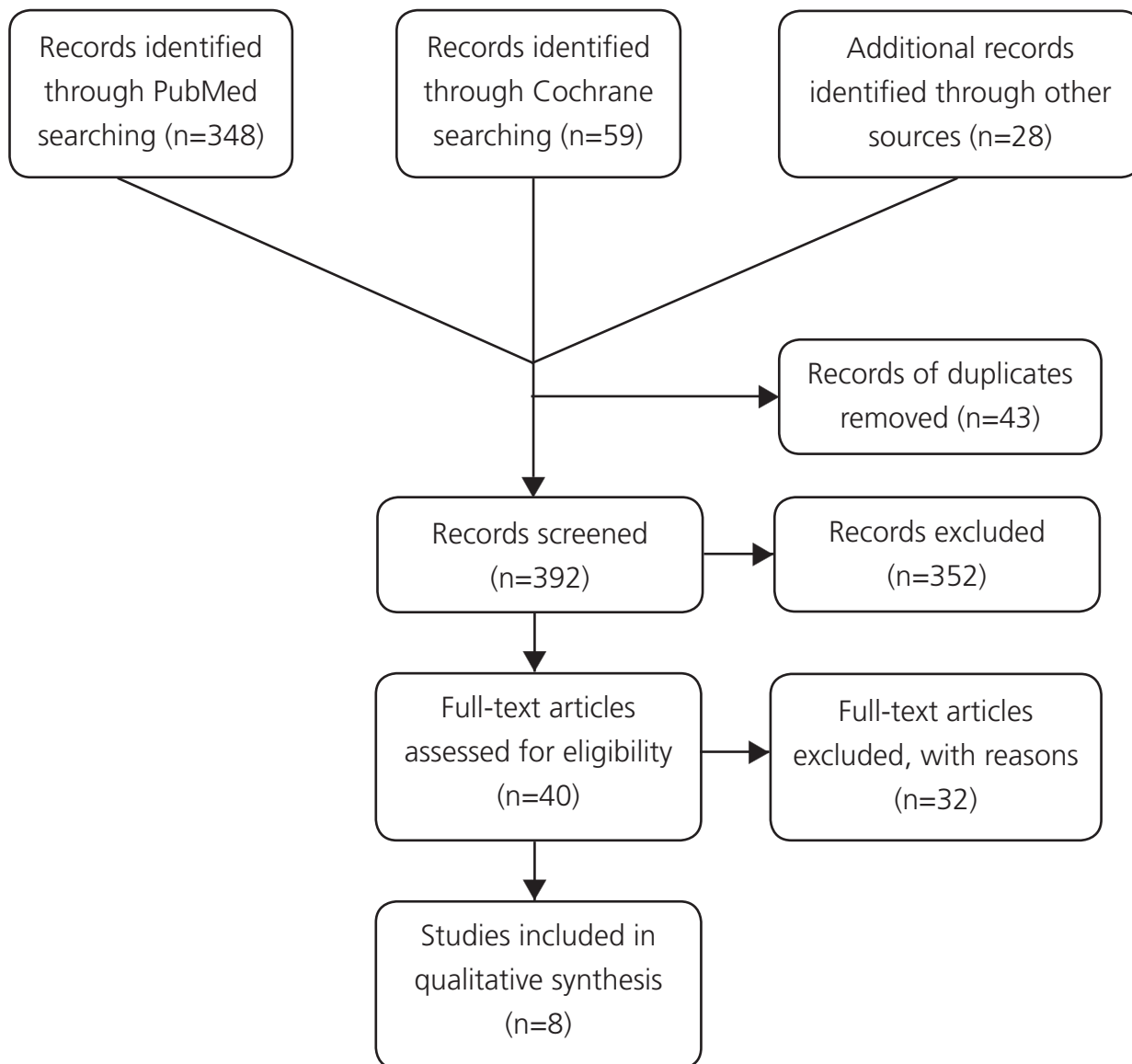
Följande information extraherades (ML) från alla inkluderade systematiska översikter: titel, författare, publiceringsår, antal och typ av studier, diagnos, nuklearmedicinsk metod, referensstandard, samt utfall (sensitivitet och/eller specificitet).

Resultat

Selektionsprocess

Litteratursökningarna för systematiska översikter i PubMed och Cochrane Library resulterade i 407 träffar. Ytterligare 28 artiklar tillkom efter manuell sökning i referenslistor. Åtta systematiska översikter återstod efter fulltextläsning. Urvalsprocessen visas i Figur 1.

Figure 1. Study flow chart



Karaktäristik över de inkluderade systematiska översiktsartiklarna återfinns i Tabell 1. Tre systematiska översikter handlade om skelettscintigrafi^{12,16,17} vid undersökning av knä- och/eller höft, tre om leukocytscintigrafi i olika former¹⁶⁻¹⁸ i knä- och/eller höftled, en systematisk översikt fokuserade på antigranulocytscintigrafi vid misstänkt infektion i olika leder¹⁹, samt sex systematiska översikter handlade om FDG-PET i knä- och/eller höftled^{16-18,20-22}.

Alla systematiska översikter baserade sig på kohort- och observationsstudier för patienter efter primär eller reviderad artroplastik. Antalet patienter i de ingående primärstudierna är litet (knä n= 6–93; höft n= 8–127). Antalet primärstudier som inkluderats varierade från fem till 31. Sju av de åtta systematiska översikterna hade metaanalyser.

Det förelåg en stor heterogenitet inom samtliga systematiska översikter. En gemensam referensstandard saknas. Olika kriterier används för att bedöma ett positivt utfall för den nuklearmedicinska metoden. Bortsett från en systematisk översikt (Xing, 2013)¹⁹ som inkluderade en population med identifierad infektion, ingen infektion eller misstänkt infektion, omfattade de övriga sju systematiska översikterna enbart patienter med misstänkt ledprotesinfektion. Olika spårsubstanser har använts med olika doser och skanningsstrategin mellan primärstudierna. Alla dessa faktorer leder till heterogenitet och ökar risk för bias, och leder därmed till låg kvalitet. Kvalitetsgranskning av studierna finns sammanställd i Appendix 2.

Extraherade data för sensitivitet och specificitet för de olika nuklearmedicinska metoderna vid infektion finns sammanställd för knäledsprotos (Tabell 2) och höftledsprotos (Tabell 3).

Vid infektion kring knäledsprotos, uppvisade antigranulocytscintigrafi den bästa kombinationen av hög sensitivitet (90 %) och hög specificitet (95 %). Totalt gick 95 % CI mycket omlott mellan de olika metoderna för sensitivitet. Skelettscintigrafi hade signifikant lägre specificitet jämfört med övriga metoder (Tabell 2).

Vid infektion kring höftledsprotos hade både leukocytscintigrafi och FDG-PET har en liknande hög tillförlitlighet (Tabell 3). Leukocytscintigrafi plus benmärgsscintigrafi hade en mycket hög specificitet (96 %), dvs få falskt positiva. Det förelåg dock inga signifikanta skillnader mellan de olika metoderna vad gäller sensitivitet.

Skelettscintigrafi hade en lägre specificitet vid både höftleds- men framför allt knäprotesinfektion, med hög andel falskt positiva (Tabell 2 och 3).

Table 1. Study characteristics of eight included systematic reviews

Author Year Country	Studies (n) Design Patients (n)	Patient spectrum	Nuclear medicine method n= studies (patients)	Age of prosthesis	Referenced standard Follow-up time
Verberne 2017, Netherlands ¹⁶	23 Retrospective: 8 Prospective: 8 No record: 7 763 knee prostheses (n= 6–93)	Patients with suspected periprosthetic knee infection.	BS: 6 (n= 216) BS/LS: 4 (n= 114) LS: 6 (n= 238) AGS: 5 (n= 136) LS/BMS: 7 (n= 144) FDG-PET: 5 (n= 179)	> 3 wks. ~108 months	Aspiration (5) Clinical follow-up (15) Histology (9) Intraoperative findings (17) Imaging (1) Laboratory (1) Microbiology (23) Follow-up: 10: > 12 months 5: > 6 months 1: > 3 months 7: not recorded
Verberne 2016, Netherlands ¹⁷	31 Primary studies 1753 hip prostheses	Patients with suspected periprosthetic hip infection	BS: 8 (n= 492) BS/Ga-67: 3 (n= 121) BS/LS: 3 (n= 172) LS: 5 (n=334) LS/BMS: 7 (n= 351) AGS: 5 (n= 169) FDG-PET: 10 (n= 666)	Not recorded	Clinical manifestation (-) Clinical follow-up (-) Histology (-) Intraoperative findings (-) Imaging (-) Microbiology (-) Follow-up: not recorded
Quyng, 2014, China ¹²	20 Prospective: 12 Review: 6 No record: 2 704 prostheses (n= 8–67)	Patients with suspected periprosthetic knee or hip infection	BS Hip and knee: 5 (n= 107) Knee: 5 (n= 98) Hip: 10 (n= 499)	Not recorded	Clinical follow-up (11) Histology (9) Intraoperative findings (14) Microbiology (19) Follow-up: not recorded

Author Year Country	Studies (n) Design Patients (n)	Patient spectrum	Nuclear medicine method n= studies (patients)	Age of prosthesis	Referenced standard Follow-up time
Jin, 2014, China ²⁰	14 Primary studies. 838 prostheses (Knee n= 14-44 Hip n= 17-127)	Patients with suspected periprosthetic knee or hip infection	FDG-PET: 13 (n= 764) Knee: 1 (n= 21) Hip: 7 (n= 457) Knee + hip: 5 (n= 286) FDG-PET/CT: 1 (30 hip + 44 knee)	1 wks. ~ 31 yr. Not recorded (4)	Clinical follow-up (-) Histology (-) Follow-up: not recorded
Xing, 2013, China ¹⁹	19 Prospective cohort: 6 (n= 243) Retrospective cohort 11(n= 459) Case-control: 2 (n= 53) 755 prostheses (n= 8-78)	Patients with diagnosed or suspected periprosthetic joint infection (knee, hip, elbow, shoulder)	AGS Hip + knee: 9 (n= 280) Hip + knee + elbow/foot + shoulder: 2 (n=116) Hip + knee + shoulder: 1 (n= 31) Knee: 4 (n= 147) Hip: 3 (n= 181)	Not recorded	Clinical follow-up (15) Histology (12) Imaging (5) Laboratory (12) Microbiology (15) Follow-up: not recorded
van der Bruggen, 2010, Netherlands ¹⁸	44 (20 regarding prostheses) Prospective cohort: 31 Retrospective case con- trol: 13 (knee n ≤ 12-21 Hip n ≤ 12-92)	Patients with suspected osteomyelitis, spondylodis- citis or orthopedic implant infection (knee, hip or no record)	LS/BMS: 1 (n= 92) LS: 3 (n= 59) LS/CT: 1 (n= 13) AGS: 1 (n= 12) Knee: 1 (n= 21) Hip: 2 (n= 109) NR: 3 (n= 46) FDG-PET: 12 FDG-PET/CT: 2 Hip and knee: 1 (n= 49) Knee: 1 (n= 21) Hip: 5 (n= 230) NR: 6 (n < 267)	Not recorded	Aspiration (1) Clinical follow-up (12) Histology (7) Intraoperative findings (15) Microbiology (14) Follow-up: 1: > 12 months 2: > 9 months 4: > 6 months Others: not recorded

Author Year Country	Studies (n) Design Patients (n)	Patient spectrum	Nuclear medicine method n= studies (patients)	Age of prosthesis	Referenced standard Follow-up time
Zoccali, 2009, Italy ²¹	5 Primary studies Prospective: 1 No record: 4 223 hip prostheses (n= 17–63)	Patients with suspected periprosthetic hip infection	FDG-PET	1~2 yr.	Clinical follow-up (5) Histology (2) Intraoperative findings (2) Microbiology (1) Follow-up: 1: > 12 months 2: > 9 months 2: > 6 months
Kwee, 2008, Netherlands ²²	11 Primary studies Prospective: 8 No record: 3 635 prostheses (knee n= 14–36 Hip n= 14–127)	Patients with suspected periprosthetic knee or hip infection.	FDG-PET Hip and knee: 4 (n= 227) Knee: 1 (n= 21) Hip: 6 (n= 387)	2 months ~ 9 yr. Not recorded (3)	Aspiration (2) Clinical follow-up (8) Clinical manifestation (3) Histology (6) Intraoperative findings (9) Laboratory (2) Microbiology (8) Follow-up: 1: > 24 months 1: 9~18 months 2: > 12 months 4: > 6 months

Table 2. Reported accuracy for prosthetic infection of the knee (including 95% CI)

	Sensitivity	Specificity
Bone scintigraphy		
Verberne ¹⁶	93% (85–98)	56% (47–64)
Quyang ¹²	75% (40–95)	55% (24–83)
Leukocyte scintigraphy		
Verberne ¹⁶	88% (81–93)	77% (69–85)
Leukocyte scintigraphy + Bone marrow scintigraphy		
Verberne ¹⁶	80% (66–91)	93% (86–97)
Antigranulocyte scintigraphy		
Verberne ¹⁶	90% (78–96)	95% (88–98)
FDG-PET		
Verberne ¹⁶	70% (56–81)	84% (76–90)
Jin ²⁰	72% (58–84)	80% (71–88)
Kwee ²²	90% (–)*	75% (–)*

*Results based on one study (n= 21).

Table 3 Reported accuracy for prosthetic infection of the hip (including 95% CI)

	Sensitivity	Specificity
Bone scintigraphy		
Verberne ¹⁷	80% (72–86)	69% (64–73)
Quyang ¹²	81% (66–91)	78% (69–85)
Leukocyte scintigraphy		
Verberne ¹⁷	88% (81–94)	92% (88–96)
Leukocyte scintigraphy + Bone marrow scintigraphy		
Verberne ¹⁷	69% (58–79)	96% (93–98)
Antigranulocyte scintigraphy		
Verberne ¹⁷	84% (70–93)	75% (66–82)
FDG-PET		
Verberne ¹⁷	86% (80–90)	93% (90–95)
Jin ²⁰	88% (83–92)	88% (84–91)
Zoccali ²¹	83% (33–94)	87% (78–97)
Kwee ²²	83% (–)	89% (–)

Diskussion

Åtta systematiska översikter kring olika nuklearmedicinska metoder för att påvisa ledprotesinfektion i knä- och höftled påträffades. Men i två av de åtta^{18,19}, finns det bara sammanslagna data för diagnostik av ledprotesinfektion i knä, höft, även blandad med axel, armbåge och fotled, vilket gör det svårt att jämföra mellan metoderna och studierna (Appendix 3). Därmed finns det endast en begränsad mängd primärstudier för var och en av de befintliga nuklearmedicinska metoderna för knä- eller höftled. Sammanfattningsvis är det vetenskapliga underlaget kring tillförlitligheten hos de nuklearmedicinska metoderna litet.

FDG-PET visade högre sensitivitet (83–88 % vs 70–72 %) och specificitet (87–93 % vs 75–84 %) för protesinfektion i höftled än i knäled^{12,16,17,20}; antigranulocytscintigrafi visade högre specificitet (95 % vs 75 %) i knäledsprotos än i höftledsprotos; LS/BMS har en hög specificitet (96 % vs 93 %) både i höft- och knäled. Skelettscintigrafi har sämre specificitet både i knä- och höftledsprotosinfektion.

Faktorer som påverkar sensitivitet och specificitet av nuklearmedicinska metoder

1. Nuklearmedicinska diagnoskriterier

Det saknas tydliga diagnoskriterier för nuklearmedicinska metoder vilket medför en variation i uppskattad diagnostisk tillförlitlighet och stor heterogenitet mellan studierna. Ett talande exempel är kriterier vid FDG-PET skanning. I de ingående primärstudierna som gäller FDG-PET^{18,20-22} används olika former av FDG-upptag för att det ska bedömas som ett positivt utfall. Upptagsformer för FDG kan grovt delas in i fyra grupper. I rapporten av Kwee et al²², finns det inte några signifikanta skillnader för positivitet mellan subgrupper med olika kriterier, dock ansågs att FDG-upptag inom ben-protosgränssnitt och periprostetisk mjukvävnad är det bästa kriteriet med hög specificitet i de övriga tre rapporterna^{18,20,21}. Metoder för rekonstruktion är annan orsak som påverkar utfallet vid FDG-PET undersökning. Det finns några äldre studier (mer än tio år sedan) visades att specificitet vid diagnostik av ledprotes infektion var signifikant högre i studier med filtrerad bakprojektion än det med iterativ rekonstruktion^{20,22}. I andra äldre studier användes CT inte för attenueringskorrektion och sensitivitet och specificitet påverkades¹⁸. Antal bild bedömare¹² kan också påverka sensitivitet och specificitet.

2. Referensstandard

Bristen på en enhetlig referensstandard vid ledprotesinfektion är annat viktigt problem. Trots att det finns en riktlinje för att diagnosticera periprostetisk infektion från AAOS som internationell konsensus, används det inte allmänt i klinisk praxis. Riktlinjen publicerades 2011, men perioden som omfattas i de ingående primärstudierna är från 1988–2015^{16,17}. Även för dessa studier som publicerades efter 2011, användes olika referensstandard mellan studierna, inklu-

sive en eller fler av resultatet från mikrobiologiodling, sex månaders uppföljning, patologi eller intraoperativa resultat osv. Detta ökar risk för fel diagnos vid ledprotesinfektion och minskade specificitet.

3. Protensens ålder

Ospecifikt upptag efter knä- eller höftledsartroplastik rapporterades vid både skelettscintigrafi och FDG-PET. Det kan kvarstå i flera år efter operationen och kan inträffa hos både symptomatiska och asymtomatiska patienter. Men i de åtta befintliga systematiska översikterna gjordes ingen analys kring påverkan av protensens ålder på tillförlitligheten, antingen inkluderades patienter med proteser med mycket olika ålder eller saknades information i de ingående primärstudierna.

Tillförlitligheten påverkas också av ett litet antalet patienter, olika status av infektion (akut eller kronisk), olika spårsubstanser med olika doser och skanningstrategier, användningen av antibiotika samt patientsspektrum. Alla dessa faktorer leder till en stor heterogenitet. I t ex Verberne et al¹⁶ rapport visade den sekundära analysen en signifikant högre sensitivitet för FDG-PET (från 70 % till 86 %) efter att studierna med hög risk för bias uteslutits.

Övriga faktorer som påverkar införande av nuklearmedicinska metoder i klinik

Sensitivitet och specificitet är de viktigaste faktorerna för att utvärdera en metod. Dock behöver också andra aspekter analyseras för att få en komplett bild innan metoden införs för att användas vid en viss sjukdom i klinik. Dessa aspekter gäller kostnad, tillgänglighet, tid, strålningsrisk, potentiell risk för biverkningar eller smitta, bekvämlighet, kontraindikationer, samt arbetsbelastning för personalen. Inga data kring kostnadseffektivitet avseende jämförelsen mellan olika nuklearmedicinska metoder påträffades under litteratursökningen.

Tillgängliga riktlinjer

Vi sökte efter aktuella riktlinjer/rekommendationer vid diagnostik av ledprotesinfektion, och påträffade riktlinjer från Italien 2009²³, Frankrike (Société de Pathologie Infectieuse, SPLIF 2010)²⁴ och USA (AAOS, 2011)⁸, samt tre från EAMN (The European Association of Nuclear Medicine, 2010²⁵, 2010²⁶ och 2013²⁷). I Sverige saknas riktlinjer på området.

Pågående forskning

Vid sökning i ClinicalTrials.gov påträffades fyra relevanta pågående studier (Appendix 4). Vid sökning i PROSPERO påträffades fyra pågående systematiska översikter (Appendix 5).

Kunskapslucka

Ett första steg för att skapa förutsättningar för att kunna utvärdera tillförlitlighet av nuklearmedicinska metoder vid diagnos av ledprotesinfektion i framtiden är att använda enhetliga kliniska referensstandarder för ledprotesinfektion liksom att bedöma positivt utfall hos en särskild nuklearmedicinsk metod med samma kriterier.

Sammanfattande slutord

Vid systematisk kartläggning av den vetenskapliga litteraturen kring tillförlitlighet hos nuklearmedicinska metoder vid misstänkt protesinfektion i knä och höftled framkommer många svagheter i de aktuella studierna och kunskapsläget är osäkert. Utifrån de studier som finns förefaller dock skelettscintigrafi ha en lägre specificitet vid både knä- och höftledsprotesinfektion.

Projektgrupp

HTA-grupp:

Mei Li, hjärtläkare, MD, PhD¹

Lars Breimer, docent, överläkare^{1,2}

Linda Bejerstrand, bibliotekarie/ librarian³

Liz Holmgren, bibliotekarie/ librarian³

¹ HTA-enheten CAMTÖ, Region Örebro Län

² Laboratoriemedicinska kliniken, USÖ

³ Örebro Universitetsbibliotek/Örebro University Library

Författarnas bidrag

- Litteratursökning: ML, Linda B, LH,
- Urval av artiklar: ML, Lars B
- Metodologisk granskning: ML, Lars B
- Sammanställning av manus: samtliga

Frågeställare: Håkan Geijer, docent, överläkare,
Röntgenkliniken, USÖ.

Intern granskare: Louise Olsson, docent, överläkare,
HTA-enheten CAMTÖ, Region Örebro Län.

Referenser

1. Ahmad SS, Shaker A, Saffarini M, Chen AF, Hirschmann MT, Kohl S. Accuracy of diagnostic tests for prosthetic joint infection: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3064-3074.
2. Kärrholm J, Lindahl H, Malchau H, et al. 2016 Svenska Höftprotesregistret års rapport.pdf. Svenska Höftprotesregistret; 201709 2017.
3. Della Valle C, Cross M, Frank R. Periprosthetic Joint Infection: Modern Aspects of Prevention, Diagnosis, and Treatment. *J Knee Surg.* 2014;28(02):105-112.
4. Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N. Periprosthetic Infection in Joint Replacement. *Deutsches Arzteblatt international.* 2017;114(20):347-353.
5. Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Following Hip and Knee Arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2016;47(3):505-515.
6. Tansey R, Mirza Y, Sukeik M, Shaath M, Haddad FS. Definition of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections and the Economic Burden. *Open Orthop J.* 2016;10:662-668.
7. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):2992-2994.
8. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(14):1355-1357.
9. <CDC- ACH Surveillance for surgical site infection (SSI) event – NHSN 2018.pdf>. In: Centers for Disease Control and Prevention U, ed. Vol 17: Centers for Disease Control and Prevention; 201801:30.
10. French TH, Russell N, Pillai A. The diagnostic accuracy of radionuclide arthrography for prosthetic loosening in hip and knee arthroplasty. *BioMed research international.* 2013;2013:693436.
11. Hirschmann MT, Henckel J, Rasch H. SPECT/CT in patients with painful knee arthroplasty-what is the evidence? *Skeletal Radiol.* 2013;42(9):1201-1207.
12. Ouyang Z, Li H, Liu X, Zhai Z, Li X. Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with three-phase bone scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2014;28(10):994-1003.
13. Brammen L, Palestro C, Sinzinger H. Radionuclide imaging: Past, present and future outlook in the diagnosis of infected prosthetic joints. *Hell J Nucl Med.* 2015;18 Suppl 1:95-102.
14. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, et al. The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med.* 2001;42(1):44-48.
15. <AMSTAR kvalitetsgranskning av systematiska översikter.pdf>. 3 ed. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; mars 2017.

16. Verberne SJ, Sonnega RJ, Temmerman OP, Raijmakers PG. What is the Accuracy of Nuclear Imaging in the Assessment of Periprosthetic Knee Infection? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(5):1395-1410.
17. Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OP. The Accuracy of Imaging Techniques in the Assessment of Periprosthetic Hip Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(19):1638-1645.
18. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med.* 2010;40(1):3-15.
19. Xing D, Ma X, Ma J, Wang J, Chen Y, Yang Y. Use of anti-granulocyte scintigraphy with ^{99m}Tc-labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of periprosthetic infection in patients after total joint arthroplasty: a diagnostic meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e69857.
20. Jin H, Yuan L, Li C, Kan Y, Hao R, Yang J. Diagnostic performance of FDG PET or PET/CT in prosthetic infection after arthroplasty: a meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;58(1):85-93.
21. Zoccali C, Teori G, Salducca N. The role of FDG-PET in distinguishing between septic and aseptic loosening in hip prosthesis: a review of literature (Structured abstract). *Int Orthop.* 2009;33(1):1-5. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00132-009-12009-103159/frame.html>.
22. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(11):2122-2132.
23. Esposito S, Leone S, Bassetti M, et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection.* 2009;37(6):478-496.
24. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise. Med Mal Infect.* 2010;40(4):185-211.
25. de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ^{99m}Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(4):842-848.
26. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(4):835-841.
27. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for ¹⁸F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med.* 2013;54(4):647-658.

Appendix 1: Litteratursökning

Search strategies

PubMed(2018-03-08) Söksträngar:

Söktermer		Antal träffar
Patienter med knä och höftledsinfektioner		
1.	(((((periprosthetic joint infection*[Title/Abstract]) OR prosthesis-related infections[MeSH Terms]) OR joint infection*[Title/Abstract]) OR osteomyelit*[Title/Abstract]) OR periprosthetic infection*[Title/Abstract]) OR arthroplasty, replacement, hip[MeSH Terms]) OR arthroplasty, replacement, knee[MeSH Terms]) OR hip prosthesis[MeSH Terms]) OR knee prosthesis[MeSH Terms]) OR joint replacement[Title/Abstract]) OR failed joint replacement[Title/Abstract]) OR arthroplasty prosthetic joint[Title/Abstract]) OR total knee arthroplasty[Title/Abstract]) OR total hip arthroplasty[Title/Abstract]) OR total joint arthroplasty[Title/Abstract])	94557
Röntgenundersökningar		
2.	(((((diagnostic imaging[MeSH Subheading]) OR radionuclide imaging[MeSH Terms]) OR positron-emission tomography[MeSH Terms]) OR Radiopharmaceuticals[MeSH Terms]) OR Nuclear Medicine[-MeSH Terms])) OR diagnos*[Title/Abstract]) OR diagnostic methods[Title/Abstract]) OR diagnostic modalities[Title/Abstract])))) OR nuclear imaging[Title/Abstract]) OR bone scintigraphy[Title/Abstract]) OR bone scan[Title/Abstract]) OR 99mTc bone scintigraphy[Title/Abstract]) OR tc-99m bone scintigraphy[Title/Abstract]) OR 99m-hdp[Title/Abstract]) OR 99m-mdp[Title/Abstract]) OR 99m-mdp spect[-Title/Abstract]) OR labeled leukocytes[Title/Abstract]) OR leukocyte scans[Title/Abstract]) OR labeled leukocyte scintigraphy[Title/Abstract]) OR 99mtc white cell scintigraphy[Title/Abstract]) OR tc-99m white cell scintigraphy[Title/Abstract]) OR 99mtc-white cell scintigraphy[Title/Abstract]) OR 99mtc-hmpao white cell scintigraphy[Title/Abstract]) OR 111in white cell scintigraphy[Title/Abstract]) OR in-111 white cell scintigraphy[Title/Abstract]) OR positron emission tomography[Title/Abstract]) OR fluorodeoxyglucose[-Title/Abstract]) OR (fluoroide[Title/Abstract] AND 18f[Title/Abstract])) OR 18f-fluorodeoxyglucose[Title/Abstract]) OR pet scan[Title/Abstract]) OR 18fdg-pet/ct[Title/Abstract]) OR 99mtc labeled igg[Title/Abstract]) OR 99mtc-tab[Title/Abstract]) OR 111in labeled igg[Title/Abstract])) OR (“Leukocytes”[Mesh] AND scintigraphy[Title/Abstract]))))	2994674

Söktermer			Antal träffar
	3.	1. and 2.	27248
	4.	Limits: engelska, systematic reviews Årtal 2008-2018	348

Cochrane Library(2018-02-20) Söksträngar




Söktermer		Antal träffar
Patienter med knä och höftledsinfektioner		
1.	Prosthesis-Related Infections or Arthroplasty, Replacement, Knee or Hip Prosthesis or Knee Prosthesis / MeSH descriptors: explode all trees	3952
2.	Periprosthetic joint infection* or joint infection or osteomyelitis or periprosthetic infection or joint replacement or failed joint replacement or arthroplasty prosthetic joint or total knee arthroplasty or total hip arthroplasty or total joint arthroplasty:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8996
3.	1. or 2.	9911
Röntgenundersökningar		
4.	Radionuclide Imaging or Positron-Emission Tomography or Radiopharmaceuticals or Nuclear Medicine / MeSH descriptors: explode all trees	5424
5.	diagnos* or diagnostic methods or diagnostic modalities or nuclear imaging or bone scintigraphy or bone scan or 99mTc bone scintigraphy or tc-99m bone scintigraphy or 99m-hdp or 99m-mdp or 99m-mdp spect or labeled leukocytes or leukocyte scans or labeled leukocyte scintigraphy or diagnostic imaging or 99mtc white cell scintigraphy or tc-99m white cell scintigraphy or 99mtc-white cell scintigraphy or 99mtc-hmpao white cell scintigraphy or 111in white cell scintigraphy or in-111 white cell scintigraphy or positron emission tomography or fluorodeoxyglucose or fluoride 18f or 18f-fluorodeoxyglucose or pet scan or 18fdg-pet ct or 99mtc labeled igg or 99mtc-tab or 111in labeled igg:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	112592
6.	MeSH descriptor: [Leukocytes] explode all trees	9071
7.	scintigraphy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9071
8.	6. and 7.	24
9.	4. or 5. or 8.	115136
10.	3. and 9.	895
11.	Limits: engelska, systematic reviews	59

Appendix 2.

Methodological quality of the included studies

Figure 2. Quality review of systematic reviews according to AMSTAR

	En förutbestämd metod	Dubbel oberoende granskare	Litteratursökningen	Inklusions- /exklusionskriterium	Förteckning över inkluderade och exkluderade studier	Studiernas karaktäristika och resultat redovisats	Kvaliteten utvärderats och dokumenterats	Hänsyn till vetenskapliga kvalitet vid slutsatserna	Lämpliga metoder för sammanslagning av resultat	Sannolikheten för publiceringsbias bedömts	Intressekonflikter
Verberne SJ. 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Verberne SJ. 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ouyang Z. 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Jin H. 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Xong D. 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
van der Bruggen W. 2010	+	?	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Zoccali C. 2009	+	+	+	+	+	+	+	?	?	?	?
Kwee TC. 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?

 Yes
 Unclear
 No

Två av de systematiska översikterna bedömdes ha sämre kvalitet än övriga (van der Bruggen W. 2010, Zoccali C. 2009)^{18,21} enligt AMSTAR.

På grund av heterogenitet bland inkluderade studierna, såsom olika diagnoskriterier och referensstandard, olika spårsubstanser och olika undersökningsstrategier samt små materialstorlekar, bedöms ändå samtliga identifierade åtta systematiska översikter ha hög risk för bias.

Appendix 3.

Table 4. Reported accuracy for infection of the mixed joint prosthesis (including 95% CI)

Author Year Country	Studies (n) Site of joint	Assessment method	Accuracy
Quyang, 2014, China ¹²	20 (Hip and/or knee)	BS	Sensitivity: 83% (72–90) Specificity: 73% (65–80)
Jin, 2014, China ²⁰	14 (Hip and/or knee)	FDG-PET or FDG-PET/CT	Sensitivity: 86% (82–90) Specificity: 86% (83–89)
Xing, 2013, China ¹⁹	19 (Hip + knee + elbow/foot + shoulder)	AGS	<u>No pooled results.</u> Sensitivity LS/BMS: 100% LS: > 95% LS/CT: 88% AGS: not presented FDG-PET/CT: 28–91% Specificity LS/BMS: 91% LS: 53–? % LS/CT: 93–100% AGS: not presented FDG-PET/CT: 9–97%
Kwee, 2008, Netherlands ²²	11 (Hip and/or knee)	FDG-PET	Sensitivity: 85% (71–93) Specificity: 84% (68–93)

Appendix 4.

Table 5. Studies on diagnosis of prosthetic infection in knee and hip registered at ClinicalTrials.gov.

Project No.	Title	Design	Country	Completed Yr.	Report
Completed studies					
NCT01844466	Prospective Intra-individual Comparison of 18F-FDG and 68Ga-citrate PET/CT in Symptomatic Total Hip Arthroplasty Patients	Non-Randomized Parallel assignment	Turkey	201612	No
NCT01337466	Biodistribution and Dosimetry of [124i]FIAU in Patients With Prosthetic Joint Infection of The Knee or Hip and Healthy Subjects Using PET-CT Scanning	Single group assignment, open label	USA	201303	No
Recruiting studies					
NCT02855190	Pilot Comparative Study of PET/MR and PET/CT With Different Tracers (18F-FDG and 68Ga) in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection	Single group assignment Open label	Taiwan China	201712	
NCT03123289	Novel Gallium 68 Citrate in Orthopedic Infections	Non-randomized Crossover assignment	USA	201906	

Appendix 5.

Table 6. Systematic reviews on diagnosis of prosthetic infection in knee and hip registered at PROSPERO.

NO.	Title	Registered time	Country
CRD42017081923	Tests predicting persistent infection or re-implantation failure of two-stage revision for periprosthetic joint infection, a systemic review and meta-analysis	13/12/2017	China
CRD42017069526	A systematic review of health economic studies conducted in relation to the diagnostic testing or treatment of prosthetic hip or knee infection	14/06/2017	UK
CRD42017059473	Cost-effectiveness and quality of life of enhanced recovery in hip and knee replacement: a systematic review protocol	30/03/2017	UK
CRD42013005382	Aseptic loosening in patients with total or uni- knee arthroplasty: a diagnostic imaging test accuracy review	14/08/2013	Netherlands