

## Guidelines for diagnostik og behandling af spondylodiskit

### Forfattere (alfabetisk rækkefølge)

Benny Dahl (DOS), Lotte Ebdrup (DSI), Lars Christian Gormsen (DSKFNM), Terese Katzenstein(DSI), Vibeke Andréé Larsen (DNRS), Alice Friis Møller (DSKM), Henrik Nielsen (DSI), Sten Rasmussen (DOS), Pernille Ravn (DSI), Nina Weis (DSI)

**Referent:** Peter Skinhøj (DSI)

**DOS** Dansk Ortopædkirurgisk Selskab, **DSI** Dansk Selskab for Infektionsmedicin, **DSKM** Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, **DSKFNM** Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, **DNRS** Dansk Neuroradiologisk Selskab

**Tovholder:** Pernille Ravn

### Korrespondance:

Pernille Ravn, Overlæge

Lunge og infektionsmedicinsk afdeling Nordsjællands Hospital, Hillerød

peravn@gmail.com

### Status

Første udkast:	01.08.2012
Præsenteret på DSI årsmøde:	03.05.2013
Korrigeret udkast:	28.08.2013
Endelig guideline:	29.08.2013
Guideline skal revideres senest:	13.08.2015

### Afgrænsning af emnet:

Guidelines omhandler diagnostik og behandling af spondylodiskitis (SD) hos voksne, men ikke tuberkuløs SD, proteseinfektioner og SD hos børn.

Guidelines er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Ortopædkirurgisk Selskab, Dansk Mikrobiologisk Selskab, Dansk Neuroradiologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin.

### **Definitioner**

SD defineres her som primær infektion i columna vertebralis hos voksne uden proteseinfektioner.

### **Forkortelser**

SD	Spondylodiskitis
MSSA	Meticillin sensitiv <i>Stafylococcus aureus</i>
PSSA	Penicillin sensitiv <i>Stafylococcus aureus</i>
MRSA	Meticillin resistent <i>Stafylococcus aureus</i>
KNS	Koagulase Negative <i>Stafylokokker</i>

### **Evidensniveau for kliniske rekommandationer:**

Guidelines er baserede på case studier og ekspert opinion, fordi der ikke foreligger klinisk randomiserede studier, som belyser behandlingsvarighed og anvendelse af intravenøs versus peroral behandling. Litteraturen om billeddiagnostik ved SD er præget af reviews og kun få originale arbejder.

### **Indhold:**

Quick guide

Indledning

Baggrund

Diagnostik, behandling og monitorering.

- a. Kliniske manifestationer
- b. Ætiologi
- c. Mikrobiologisk diagnostik
- d. Biomarkører
- e. Billeddiagnostik.
- f. Supplerende diagnostik

- g. Antibiotika behandling
- h. Kirurgisk behandling
- i. Anden behandling
- j. Monitorering og opfølgning
- k. Tabeller over hyppigste mikrobiologiske fund, antibiotika valg og dosering

Interessekonflikter

Referencer

## QUICK GUIDE:

### **Diagnostik**

Symptomer på spondylodiskit (SD) er ofte uspecifikke. Der kan ses progredierende og langvarige rygsmerter samt tegn på infektion, der ikke kan forklares. Der kan ses forhøjede inflammationsparametre, men der er ikke altid feber eller neurologiske udfald.

Ved klinisk og/eller paraklinisk mistanke om SD foreslås udredning med Magnetisk Resonans Image (MRI). Ved kontraindikation mod - eller ved inkonklusiv MRI foreslås 18F-FDG-PET/CT skanning.

Påvisning af mikroorganismer er vigtig af hensyn til antibiotikavalg. Man bør sikre sig tilstrækkeligt og relevant materiale til mikrobiologisk diagnostik forud for start af antibiotikaterapi. Bloddyrkning identificerer kun ætiologisk agens i ca. 55 % af tilfældene. Med intensiv udredning med dyrkning og 16sRNA PCR af biopsimateriale øges sensitiviteten til ca. 75 %. Der er indikation for kirurgisk diagnostisk biopsi fra det afficerede område, hvis der ikke kan påvises ætiologisk agens i bloddyrkning, hvis MRI er inkonklusiv eller hvis metastaser ikke kan udelukkes.

Feber, forhøjet sænkingsreaktion (SR), C-Reaktivt Protein (CRP), basisk fosfatase samt leukocyttal er uspecifikke markører.

Supplerende udredning bør foretages med det formål at finde og sanere infektionsfokus som f. eks. abscesser og endocarditis. Afhængig af mikrobiologiske fund og klinik skal der udføres ekkokardiografi, ortopantomografi, gastrointestinal, gynækologisk og/eller urologisk udredning.

### **Behandling**

Behandling tilrettes efter dyrkningsfundet. Der mangler evidensbaseret viden om optimal administrationsform og behandlingsvarighed. Indtil videre anbefales sammenlagt 8 -12 ugers behandling; 2-4 ugers intravenøs (i.v.) og 6-8 ugers peroral (p.o.) behandling afhængig af kliniskrespons og udbredning af infektionen jf. skema 2a-c.

Kirurgi overvejes ved manglende effekt af konservativ behandling, betydende eller progredierende neurologiske udfald, større abscesser paraspinalt eller i psoasmuskulaturen, epidurale abscesser med neurologiske symptomer, ved smerter og fejlstilling af columna tydende på instabilitet.

### **Monitering**

Der forventes respons med fald i smertescore og uspecifikke markører som temperatur, SR, CRP, basisk fosfatase og leukocytter indenfor den første måned. MRI anbefales kun ved manglende respons eller ved progression, men ikke rutinemæssigt som behandlingskontrol.

## **Indledning**

### **Baggrund**

Mikroorganismer kan invadere knogler ved hæmatogen spredning, direkte inokulation eller ved overgribende infektion fra tilstødende væv. SD opstår som regel på baggrund af hæmatogen spredning af mikroorganismer og er oftest pyogen. Hæmatogen pyogen SD afficerer hyppigt columna lumbalis (60%), og mindre hyppigt columna thoracalis (23%) og cervicalis (10-22 %). Multifokal SD forekommer kun i et mindretal (5 -13%)<sup>1:2</sup>

Forekomsten af bakteriel SD er stigende, formentlig betinget af en større population af disponerede individer (ældre, immunsvækkede) og øget brug af invasive procedurer og implantater samt forbedret diagnostik.

Der findes opgørelser over den relative fordeling af ætiologiske mikroorganismer til SD og *Staphylococcus aureus* er den hyppigste og udgør > 50 %<sup>1:2</sup>

Studier over antibakteriel behandling er yderst sparsomme. Anbefalinger for antibakteriel strategi, herunder præparatvalg, administrationsform (i.v / p.o.) behandlingens længde er baseret på klinisk erfaring og i ringe grad på kliniske undersøgelser<sup>3:4</sup>

### **Kliniske manifestationer:**

Symptomerne er ofte uspecifikke. Hovedsymptomet er rygsmerter. Da dette er et meget udbredt fænomen hos en stor del af befolkningen og symptomerne oftest er progredierende over en længere periode, vil en stor del af patienterne have haft symptomer i flere måneder ved første kontakt til læge. Radikulære smerter forekommer. Febrilia ses hos < 50 % af patienterne. Hos ca. 1/3 ses neurologiske deficit inkluderende svaghed i underekstremiteter, føleforstyrrelser, paralyse og tværnitssyndrom<sup>5</sup>

### **Ætiologi:**

Infektion sker ad tre veje:

- Hæmatogen spredning fra et primært focus.
- Inokulation fra traume, sår, operation, intravenøse katetre og intravenøst stofmisbrug.
- Indvækst fra bløddelsinfektion.

Hæmatogen spredning med *S. aureus* er langt den hyppigste bakterie isoleret ved SD (tabel 1). Koagulase negative stafylokokker ses oftest efter operation og ved fremmedlegemer. Andre hyppige patogener inkluderer G-negative bakterier, der kan ses efter instrumentering eller sygdom i urinveje, og Gruppe B og - G streptokokker, som især er associeret med Diabetes Mellitus. *Pseudomonas aeruginosa* og candida species ses oftest som kateter infektioner og ved intravenøst stofmisbrug. Hos disponerede patienter med relevant eksposition kan man se tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*), brucellose (*Brucella melientis*) eller melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) og hos patienter med seglcelleanæmi kan man se salmonella.

Opgørelse over udløsende mikroorganismer er præget af stor heterogenitet. Nogle studier inkluderer alle tilgængelige patienter, nogle kun mikrobiologisk verificerede infektioner, nogle inkluderer patienter med postoperative infektioner, patienter med intravenøst stofmisbrug eller patienter med tuberkulose eller brucellose hvor andre ekskluderer disse grupper. I et review fra 2008<sup>5</sup>, omfattende 14 artikler og 1008 patienter fra perioden 1966-2007, var *S. aureus* den hyppigste bakterie som i gennemsnit forårsagede 42 % (32-67 %) af SD tilfældene mod Gram-negative bakterier 21% (5- 56 %) og streptokokker 12% (0-24 %) <sup>5</sup> (Tabel 1). Disse tal adskiller sig ikke fra danske opgørelser <sup>2,6</sup> (M Kehrer, personlig kommunikation)

### ***Mikrobiologisk diagnostik:***

Andelen af mikrobiologisk verificerede infektioner afhænger bl.a. af om der kun er foretaget bloddyrkning, om der er lavet én eller flere biopsier og om patienten har fået antibiotika før bloddyrkning/biopsi. Ved grundig udredning finder man ætiologien i ca. 75 % (43-100 %) af tilfældene. Bloddyrkning er positiv hos ca. 58 % (30-73 %) <sup>7</sup>. Biopsi er positiv ved dyrkning hos ca. 77 % (47-100 %) <sup>8</sup>. I et dansk materiale gav dyrkning af biopsimateriale diagnosen hos ca. 50 %, 16s RNA PCR var positiv hos 60 % og en kombination af dyrkning og 16S PCR øgede følsomheden til 72 % <sup>9</sup>. I et studie fra et center i Spanien fandt man, at 59 % af bloddyrkningerne var positive. De dyrkningsnegative fik lavet 1-2 biopsier, hvilket gav 11 % flere positive og samlet var 70 % af patienterne enten bloddyrknings- eller biopsi-positive <sup>8</sup>. Infektion med *M. tuberculosis* erkendes kun ved dyrkning (suppleret med specifik PCR) udført på SSI. En positiv Interferon Gamma test kan øge mistanken om TB SD, men er ikke diagnostisk.

Der er indikation for kirurgisk biopsi fra det afficerede område, hvis der ikke kan påvises ætiologisk agens i bloddyrkning, hvis MRI ikke er typisk for SD, eller hvis metastaser ikke kan udelukkes. Biopsi udføres ved henvisning til ortopædkirurgisk klinik. Anfør at borebiopsi skal sendes til D+R, 16S PCR, patologi og evt. dyrkning og PCR for mykobakterier.

### ***Biomarkører:***

#### Sænkingsreaktion (SR)

SR forhøjelse ses hos >90 % <sup>1;10</sup>. Tilsvarende fandt man i et dansk materiale forhøjet SR hos 98% af patienter med *S. aureus* SD <sup>11;12</sup>. SR har en længere T½ end CRP, og kan endda stige i de første par uger efter start af antibiotikaterapi.

#### C-reaktivt protein (CRP)

CRP menes ligeværdigt med SR i udredningen, og ses forhøjet hos hovedparten af patienterne. <sup>1;12</sup>

#### Leukocytter

Leukocytose er ikke specifik og ses hos <50 % <sup>10</sup>. Det danske studie fra 1998 fandt leukocytose hos 64 % med *S. aureus* SD <sup>12</sup>

### Procalcitonin (PCT)

PCT har endnu ikke vist nogen diagnostisk værdi ved SD<sup>10;13</sup>

### Basisk fosfatase

Basisk fosfatase er uspecifik og øget hos 50-60 % af patienterne<sup>1;12</sup>.

### ***Billeddiagnostik:***

Litteraturen om billeddiagnostik ved SD er præget af review og få originale arbejder. Der er dog generelt stor overensstemmelse anbefalingerne imellem.

### MRI

Ved klinisk mistanke om spondylodiskit er MR gold standard. Spondylodiskit medfører initialt knoglemarvsødem og siden knogleforandringer. Ubehandlet ses knoglesklerosering efter 10-12 uger. Knoglemarvsødem kan hos mere end 50 % erkendes ved MRI de første to uger efter symptomdebut og hos yderligere 20 % de næste to uger<sup>10</sup>. Er mistanken om SD stor, men MR normal, kan det således være meningsfyldt at gentage MR efter to uger.

Ved MR-undersøgelse bør der foreligge T1, T2 og STIR sekvens og der bør altid gives iv-kontrast. T1-vægtede optagelser kan med fordel foretages som fedtsupprimerede sekvenser. Hele spinalkanalens bør undersøges samt de paravertebrale bløddele, hvor en coronal T2 sekvens kan give et godt overblik. Det er vigtigt at få udredt eventuelle komplikationer til SD i form af epidurale eller paravertebrale abscesser eller empyemer.

Ved spondylodiskit er signalet reduceret på T1 før kontrast og der vil være højt signal på T2 og STIR. Efter kontrast kan der ved SD ses opladning i knoglemarven og discusrummet samt i randen af eventuelle ansamlinger.

### CT

MR er CT overlegen til diagnostik af SD. CT kan anvendes til CT-vejledt biopsi samt drænage af abscesser i de paravertebrale bløddele.

### <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT

PET (positron emissions tomografi) skanning med anvendelse af glucoseanalogen <sup>18</sup>F-FDG kan anvendes til påvisning af aktive infektioner i hele kroppen, herunder det aksiale skelet<sup>14</sup>, og udføres på stort set alle nuklearmedicinske afdelinger kombineret med lavdosis CT scanning til

attenuationskorrektion. Den samlede stråledosis ved en lavdosis  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ligger omkring 10 mSv, hvorfor MR som udgangspunkt bør foretrækkes. En række retrospektive studier indikerer dog, at  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT's med fordel kan anvendes til påvisning af SD, idet såvel sensitivitet som specificitet generelt ligger mellem 80-100 %.<sup>15;16</sup>

I et mindre prospektivt kohorte studie undersøgte  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT som supplement til MR i spondylodiskit diagnostikken<sup>17</sup>. Sensitiviteten af  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET for påvisning af spondylodiskit var i dette studie 100 % (11 patienter), og PET/CT var brugbar særligt i tilfælde hvor MRI var inkonklusiv. Man konkluderede, at  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kan bruges til at skelne mellem almindelige Modic forandringer (ved MR) og infektion.

Et andet prospektivt studie på 30 patienter viste i en subgruppeanalyse (n=12) på mikrobiologi-verificeret osteomyelit en sensitivitet på 100 % for både  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET og MR, hvorimod  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET havde specificitet på 100 % og MR 60 %<sup>14</sup>

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT anbefales således som supplerende udredning ved inkonklusiv MR.

Der er dog generelt stor overensstemmelse i forhold til først at anbefale MRI til diagnostik af SD, og kun i tilfælde af kontraindikation imod MRI eller inkonklusiv MRI anbefales det at foretage PET/CT skanning. PET/CT kan ikke anvendes til at differentiere mellem infektion og malignitet

### Knoglescintigrafi

Både MRI og PET/CT er bedre til diagnostik af SD end knoglescintigrafi.

### Leukocytsintigrafi

Af grunde, som ikke er fuldstændigt klarlagt, optages mærkede leukocytter ikke særlig godt i inficeret knoglevæv. Man har overvejet mulige mikrotromber og inflammatorisk kompression af kapillærerne som årsag. Denne nuklearmedicinske metode er således også underlegen PET/CT<sup>14</sup> og Leukocytsintigrafi anbefales ikke til SD.

### Røntgen

Der er ingen indikation for at foretage konventionel columna røntgen mhp diagnostik af SD, idet normal røntgen ikke kan anvendes til at udelukke SD. Behandlingseffekt kan heller ikke følges med columna røntgen. Kun ved senere behandling af eventuelle fejlstillinger efter sammenfald kan der blive tale om røntgen optagelser.

### Konklusion

Der er generelt stor overensstemmelse i anbefaling af MRI til primær diagnostik af SD og kun i tilfælde af kontraindikation mod MRI eller inkonklusiv undersøgelse anbefales det at foretage



PET/CT skanning. Differentialdiagnostisk (obs absces/malignitet) eller ved mistanke om andre foci kan PET/CT have sin berettigelse i den primære udredning.

### ***Supplerende diagnostik :***

#### Fokusjagt

Har PET-CT været en del af udredningen vil denne undersøgelse være pejlemærke for evt. øvrige foci. Tilsvarende kan en påvist mikroorganisme være vejledende for videre udredning, f. ex. koloskopi/gynækologisk undersøgelse ved fund af gram-negative bakterier.

Visse primære foci ses generelt hyppigere ved SD og må vurderes i den supplerende udredning.

#### Infektøs endocarditis

Ved dyrkningspositiv SD er der enighed om at der skal laves ekkokardiografi til udelukkelse af endokarditis. Derudover advokerer nogle forfattere for rutine ekkokardiografi ved alle SD, uafhængig af påvist agens. Intravenøse stofmisbrugere eller patienter med kardielle risikofaktorer og verificeret SD skal under alle omstændigheder tilbydes ekkokardiografi. I Danmark har 9% af patienterne med SD også endocardit<sup>2</sup> og i litteraturen er der hos patienter med verificeret infektøs endokarditis påvist SD hos 3,7-31%<sup>10;18</sup>.

#### Epidural absces og psoas absces

Særligt patienter med ko-morbiditet, herunder Diabetes Mellitus, har større risiko for udvikling af epidurale abscesser, som oftest breder sig fra den posteriore del af hvirvellegemet mod spinalkanalen. Frekvensen er beskrevet helt op til 38 %<sup>10</sup>. Tilsvarende er psoas abscess en relativ hyppig følgetilstand til SD og kan ses bl.a. ved gastrointestinal patologi. Begge lokaliteter erkendes bedst ved MRI.

#### Co-morbiditet

Diabetes Mellitus, HIV status og immunsuppressiv behandling bør kendes hos alle med SD, og der skal tages stilling til pausering og evt. seponering af immunsupprimerende behandling.

### ***Antibiotika terapi***

Data vedrørende valg og behandlingsvarighed af antibiotikaterapi er yderst sparsomme<sup>19</sup>. Behandlingsvarighed under 4 uger synes at være forbundet med ringere responsrater end længerevarende behandling. Behandling indledes intravenøst med overgang til peroral behandling ved tilfredsstillende klinisk response, faldende temperatur og tydeligt faldende eller normaliseret CRP og leucocytal. Dette vil tit ske i løbet af de første 2 - 4 uger.

Generelt anbefales samlet 8-12 ugers behandling. Intravenøs behandling i 2-4 uger efterfulgt af 6-8 ugers p.o. behandling. Ved akut ikke-kompliceret SD anbefales behandling i minimum 6-8 uger. Ved kronisk SD, ved udbredte forandringer (f.eks meningit, endocardit eller større abscesser) eller anden co-morbiditet da i min. 12 uger.

De få studier, der har sammenlignet responsrater ved i.v. og p.o. behandling, har fundet behandlingerne ligeværdige, men det har overvejende været studier med quinoloner, som har høj tilgængelighed efter p.o. indtagelse<sup>1;3;20</sup>. Tendensen går mod hurtigere overgang til p.o. behandling samt generelt kortere behandlings tid til ukomplicerede tilfælde<sup>21</sup>

Empirisk antibiotisk behandling af SD, hvor der ikke foreligger mikrobiologisk diagnose, skal inkludere antibiotika som også dækker *S. aureus* (tabel 2). Andre samtidige diagnoser (f.eks. endokarditis eller meningit) kan kræve en mere intensiv intravenøs behandlingsfase.

Kombinations antibiotika terapi: Der foreligger ikke klare data for hvornår kombinationsbehandling skal vælges, men der synes at være tendens til positiv effekt. Ligesom ved behandling af *S. aureus* osteomyelit er der måske lavere recidiv rater ved at kombinere betalaktam behandling med Rifampicin. Dette bør under alle omstændigheder tilrådes, hvis patienten har rygimplantat for at undgå bakteriel biofilmdannelse og resistens<sup>21</sup>.

Ved valg af antibiotika bør man prioritere antibiotika med høj knoglepenetration som f.eks. quinoloner, linezolid, sulfo/trim, metronidazol, rifampicin og fucidin<sup>21</sup>. Ved overgang fra i.v. til p.o. bør man også prioritere antibiotika med god peroral absorption og f.eks. overveje amoxicillin i stedet for penicillin. Monoterapi med ciprofloxacin frarådes på grund af risiko for udvikling af resistens.

### **Kirurgisk behandling**

Mellem 10 og 20% af patienter med SD behandles kirurgisk. De primære indikationer er manglende effekt af konservativ behandling, betydende eller progredierende neurologiske udfald, større abscesser paraspinalt eller i psoasmuskulaturen og epidural absces med neurologiske symptomer samt smerter og fejlstilling af columna tydende på instabilitet og risiko for progression.

Isoleret bagre dekompression i form af laminektomi anvendes sjældent, da det medfører instabilitet og dermed øget risiko for kyfosefejlstilling. Oftest vil det være nødvendigt at supplere den bagre dekompression med instrumentering for at opnå stabilitet. Er der indikation for mere radikal resektion af inficeret væv anvendes anterior adgang, hvorved man kan drænere eventuelle psoasabcesser og foretage en anterior stabilisering af columna med indsættelse af implantat.<sup>22;23</sup>

For stort set alle kirurgiske behandlinger gælder, at patienterne må mobiliseres frit efter indgrebet.

Rygkirurgisk behandling af patienter med SD er en højt specialiseret funktion og afhængig af regionale forhold henvises patienterne til vurdering på relevant ortopædkirurgisk eller neurokirurgisk afdeling. Det samme gælder for patienter med infektion i relation til rygkirurgisk behandling.

### ***Anden behandling***

Nogle steder anvendes fortsat korsetbehandling m.h.p. smertelindring. I disse tilfælde sendes henvisning til bandagist.

Sengeleje og anden form for immobilisering har ingen plads i behandlingen af SD.

### ***Monitorering og opfølgning***

#### Klinik og biokemisk

Regelmæssig klinisk og paraklinisk kontrol i den initiale fase. Kontrol 1 og 3 måneder efter behandlingsophør hvorefter patienten kan afsluttes. Ved komplicerede tilfælde følges længere tid ambulant med henblik på hurtig udredning ved uforklaret feber eller mistanke om recidiv.

#### Radiologisk

Ved tilfredsstillende klinisk og paraklinisk respons på behandling af ukompliceret SD har kontrol MRI tvivlsom værdi, da der kan forventes inflammatoriske forandringer længe efter succesfuld behandling og MRI anbefales derfor ikke som led i monitorering.

Ved mistanke om progression/recidiv, ved kompliceret SD eller ved ønske om en radiologisk status ved overgang til peroral behandling eller efter afsluttet behandling kan MRI anvendes.

## Interessekonflikter

Ingen interessekonflikter er opgivet for; Benny Dahl og Sten Rasmussen (DOS), Lotte Ebdrup (DSI), Lars Christian Gormsen (DSKFNM), Terese Katzenstein(DSI), Vibeke Andréé Larsen (DNRS), Alice Friis Møller (DSKM), Henrik Nielsen (DSI), Sten Rasmussen (DOS), Pernille Ravn (DSI), Nina Weis (DSI)

## Tabeller

**Tabel 1**

Fordelingen af påviste mikroorganismer i blod eller vævsprøver fra patienter med SD fra to opgørelser <sup>5:8</sup> .

Fordelingen af påviste mikroorganismer i blod eller vævsprøver fra patienter med SD *	
	%
Gram positive	65-81
Stafylokokker	
S. aureus	43**
MRSA	3
Koagulase negative stafylokokker	8-11
Streptokokker	12-28
S. pneumoniae	
S. agalactiae	
S. viridans(non-hæmolytiske streptokokker)	
Gram negative	15-21
E. coli	9
Proteus	1
Klebsiella	1
Pseudomonas	6
Anaerobe	4***
Sjældne	
Aspergillus/candida, Mykobakterier, Brucella, Salmonella Actinomyces, Entamøba Histolytica	

**Note;** \* små studier <10 personer, studier der så på Brucellose og TB, og studier der kun så på én patogen eller én population ekskluderede.

\*\*Der var stor variation mellem studierne og f.eks. fandt to studier helt forskellige mikroorganismer blandt stofmisbrugere; det ene studie fandt 11/15 (73%) *S.aureus* og 1 pt med pseudomonas, hvorimod det andet studie fandt 17% *S. aureus* og 38% pseudomonas infektioner.

\*\*\* *Fusobacterium* spp.

**Tabel 2 a****Antibiotika terapi: Indledende intravenøs behandling**

Ukendt mikrobiologi:	Cefuroxim
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>b</sup>	
MSSA	Dicloxacillin (ved allergi cefuroxim)
PSSA	Penicillin (ved allergi cefuroxim)
MRSA	Vancomycin + rifampicin
Gram-negative stave	Tazocin/Ciprofloxacin(eller efter resistensbestemmelse)
Øvrige mikroorganismer	Efter resistensbestemmelse og/eller konference med klinisk mikrobiologi

<sup>b</sup> Ved *Staphylococcus aureus* overvejes kombinationsbehandling med tillæg af rifampicin (evt fusidin), især ved tilfælde med fremmedlegemer i infektionsfokus, ved MRSA, ved absces påvist ved MRI og ved langsommeligt respons.

**Tabel 2 b****Antibiotika terapi: peroral opfølgende behandling**

Ukendt mikrobiologi	Moxifloxacin <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>b</sup>	
MSSA	Dicloxacillin (ved allergi: clindamycin/linezolid/Sulfo-trim)/moxifloxacin
PSSA	V-penicillin (ved allergi clindamycin/ linezolid/Sulfo-trim/ moxifloxacin)
MRSA	Linezolid+ rifampicin,
Gram-negative stave	Ciprofloxacin (hvis følsom sulfo-trim/tetracyclin)
Anaerobe	Metronidazol,
Øvrige mikroorganismer:	Efter individuel følsomhedsbestemmelse og/eller konference med klinisk mikrobiologi

<sup>a</sup> Bør kun anvendes, når tuberkulose med sikkerhed er udelukket.

<sup>b</sup> Ved *Staphylococcus aureus* overvejes kombinationsbehandling med tillæg af rifampicin (evt fusidin), især ved tilfælde med fremmedlegemer i infektionsfokus, ved MRSA, ved absces påvist ved MRI og ved langsommeligt respons.

**Tabel 2.c**

## Antibiotika dosering

Dosering	Intravenøs	Peroral
Cefuroxim	1500 mg x 3 eller 750 mg x 4	-
Dicloxacillin	1 g x 4	1 g x 4 <sup>a</sup>
Penicillin	2-4 mio x 4	1 mio x 4 <sup>a</sup>
Amoxicillin (evt + clavulansyre)	-	1 g x 3*
Vancomycin	1,5 g x 2	-
Clindamycin	600 mg x 3	600 mg x 3
Ciprofloxacin	400-600 mg x 2	750 mg x 2
Moxifloxacin	400 mgx1	400 mg x 1
Rifampicin <sup>b</sup>	600 mg x1	600 mg x 1
Fusidin	500 mg x 3	500 mg x 3
Linezolid	600 mg x 2	600 mg x 2
Sulfametoxazol/trimetoprim	-	800/160 x 2

<sup>a</sup> Evt kombineret med Probenecid 0.5 g x 2.

<sup>b</sup> Bør kun anvendes, når tuberkulose med sikkerhed er udelukket.



## Reference List

- (1) Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 3:iii11-iii24.
- (2) Aagaard T, Roed C, Dragsted C, Skinhoj P. Microbiological and therapeutic challenges in infectious spondylodiscitis: a cohort study of 100 cases, 2006-2011. *Scand J Infect Dis* 2012.
- (3) Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004439.
- (4) Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005; 9(3):127-138.
- (5) Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39(1):10-17.
- (6) Karadimas EJ, Bunger C, Lindblad BE, Hansen ES, Hoy K, Helmig P et al. Spondylodiscitis. A retrospective study of 163 patients. *Acta Orthop* 2008; 79(5):650-659.
- (7) Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010; 362(11):1022-1029.
- (8) Lora-Tamayo J, Euba G, Narvaez JA, Murillo O, Verdaguer R, Sobrino B et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41(2):247-255.
- (9) Fuursted K, Arpi M, Lindblad BE, Pedersen LN. Broad-range PCR as a supplement to culture for detection of bacterial pathogens in patients with a clinically diagnosed spinal infection. *Scand J Infect Dis* 2008; 40(10):772-777.
- (10) Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 2008; 56(6):401-412.
- (11) Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT, Frimodt-Moller N. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark 1980-1990. *J Infect* 1997; 34(2):113-118.
- (12) Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med* 1998; 158(5):509-517.
- (13) Maus U, Andereya S, Gravius S, Ohnsorge JA, Miltner O, Niedhart C. [Procalcitonin (PCT) as diagnostic tool for the monitoring of spondylodiscitis]. *Z Orthop Unfall* 2009; 147(1):59-64.
- (14) Meller J, Koster G, Liersch T, Siefker U, Lehmann K, Meyer I et al. Chronic bacterial osteomyelitis: prospective comparison of (18)F-FDG imaging with a dual-head coincidence camera and (111)In-labelled autologous leucocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(1):53-60.
- (15) Ito K, Kubota K, Morooka M, Hasuo K, Kuroki H, Mimori A. Clinical impact of (18)F-FDG PET/CT on the management and diagnosis of infectious spondylitis. *Nucl Med Commun* 2010; 31(8):691-698.
- (16) Gratz S, Dorner J, Fischer U, Behr TM, Behe M, Altenvoerde G et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(4):516-524.
- (17) Ohtori S, Suzuki M, Koshi T, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G et al. 18F-fluorodeoxyglucose-PET for patients with suspected spondylitis showing Modic change. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(26):E1599-E1603.

- (18) Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005; 118(11):1287.
- (19) Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54(3):393-407.
- (20) Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127 Suppl 1:177S-187S.
- (21) Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54(3):393-407.
- (22) Cheung WY, Luk KD. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop* 2012; 36(2):397-404.
- (23) Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, Bouclaous CH, Sabbagh AS, Kanafani ZA et al. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *J Infect Public Health* 2010; 3(1):5-16.