

Guidelines for diagnostik og behandling af spondylodiskitis

Udgivere:

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

Forfattere (alfabetisk rækkefølge):

Lotte Ebdrup (DSI), Lars Christian Gormsen (DSKFNM), Terese Katzenstein(DSI), Michala Kehrer (DSI), Vibeke Andréé Larsen (DNRS), Jurgita Samulionienė (DSKM), Henrik Nielsen (DSI), Søren Eiskjær (DOS), Pernille Ravn (DSI), Nina Weis (DSI), Theis Aagaard (DSI)

Tovholder: Nina Weis

Korrespondance: Nina Weis, Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, nina.weis@regionh.dk

Status:

Første udkast:	01.08.2012
Præsenteret på DSI årsmøde:	03.05.2013
Korrigeret udkast:	28.08.2013
Endelig guideline:	29.08.2013
Guideline revideret:	26.06.2018
Guideline skal revideres senest:	01.09.2021

Afgrænsning af emnet:

Guidelines omhandler diagnostik og behandling af spondylodiskitis (SD) hos voksne. men ikke behandling af tuberkuløs SD, proteseinfektioner eller SD hos børn. SD defineres her som primær infektion i columna vertebralis hos voksne.

Forkortelser:

SD	Spondylodiskitis
MSSA	Methicillin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
PSSA	Penicillin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	Methicillin Resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
KNS	Koagulase Negative Stafylokokker

Evidensniveau for kliniske rekommandationer:

Guidelines er primært baserede på case studier og ekspert opinion, fordi der kun findes enkelte randomiserede studier, som belyser behandlingsvarighed og anvendelse af parenteral versus peroral antibiotisk behandling. Litteraturen om billeddiagnostik ved SD er præget af reviews og kun få originale arbejder.

Indhold:

Quick guide

Baggrund

Diagnostik, behandling og monitorering

Kliniske manifestationer

Ætiologi

Mikrobiologisk diagnostik

Biomarkører

Billeddiagnostik

Supplerende diagnostik

Antibiotika behandling

Kirurgisk behandling

Anden behandling

Monitorering og opfølgning

Tabeller over hyppigste mikrobiologiske fund, antibiotika valg og dosering

Interessekonflikter

Referencer

Quick guide

Diagnostik

Symptomer på spondylodiskitis (SD) er ofte uspecifikke. Der kan ses progredierende og langvarige rygsmerter samt tegn på infektion uden oplagt fokus. 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.

Bakteriologisk diagnose er vigtig af hensyn til antibiotikavalg. Man bør sikre sig tilstrækkeligt og relevant materiale til mikrobiologisk diagnostik forud for start af antibiotikaterapi. Positivt fund i bloddyrkning beskriver ætiologisk agens i ca. 55 % af tilfældene. Intensiv udredning med dyrkning og 16S PCR af biopsimateriale øger den diagnostiske sensitivitet 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.

For at højne sandsynligheden for identifikation af mikrobielle agens, kan det ved en cirkulatorisk stabil og neurologisk intakt patient være en fordel, at udskyde antibiotika-start til relevant prøvemateriale (bloddyrkning og evt. vævsbiopsi) til dyrkning er sikret (1).

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 endokarditis. Afhængig af mikrobiologiske fund og klinik skal der udføres ekkokardiografi, ortopantomografi, gastrointestinal, gynækologisk og/eller urologisk udredning.

Behandling

Antibiotisk behandling tilrettes efter mikrobielle agens. Der mangler evidensbaseret viden om optimal administrationsform af antibiotika og behandlingsvarighed. Indtil videre anbefales sammenlagt 6-8 ugers

behandling; 2 ugers parenteral (i.v.) og 4-6 ugers oral (p.o) behandling afhængig af klinisk respons. Ved kompliceret spondylodiskitis anbefales samlet 8-12 ugers behandling, hvor behandling med i.v. antibiotika forlænges fra 2 til 3-4 uger afhængig af klinisk respons.

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

Monitorering

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.

Diagnostik, behandling og monitorering

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 af patienterne ses neurologiske deficit inkluderende svaghed i underekstremiteter, føleforstyrrelser, paralyse og tværsnitssyndrom (2,3,4).

Ætologi

Hæmatogen spredning med *S. aureus* er langt den hyppigste årsag til SD (Tabel 1). Koagulase negative stafylokokker ses oftest efter rygoperationer og ved fremmedlegemer. Andre hyppige patogener er Gram-negative stave (enterobakterier), der kan ses efter instrumentering eller sygdom i urinveje. Hæmolytiske streptokokker gruppe B og G er især associeret med diabetes mellitus. Fund af *Pseudomonas aeruginosa* og *Candida* species kan ses i relation til kateter infektioner og ved intravenøst stofmisbrug. Hos disponerede patienter med relevant eksposition kan man se tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*), brucellose (*Brucella melitensis*) eller melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*). Hos patienter med seglcelleanæmi eller med mykotisk aneurisme kan man i sjældne tilfælde identificere *Salmonella* species.

Opgørelse over udløsende mikroorganismer er præget af stor heterogenitet. I et review fra 2008 (5), omfattende 14 artikler og 1008 patienter fra perioden 1966-2007, var *S. aureus* den hyppigste bakterie som i gennemsnit forårsagede 42 % (32-67 %), mod Gram-negative bakterier 21 % (5-56 %) og streptokokker 12 % (0-24 %) af SD tilfældene (Tabel 1). Disse tal adskiller sig ikke fra danske opgørelser (5,6,7).

Mikrobiologisk diagnostik

Andelen af mikrobiologisk verificerede infektioner øges ved intensiv udredning. Intensiv udredning udgøres af gentagne bloddyrkn timer (8) samt finnåls- eller helst åbne biopsier (9). Sandsynligheden for mikrobiologisk verifikation mindskes, hvis patienten har fået antibiotika før bloddyrkning/biopsi (9). Ved grundig udredning finder man ætiologien i ca. 75 % (43-100 %) af tilfældene. Bloddyrkning er positiv hos ca. 58 % (30-78 %) af SD tilfældene (3,10). Biopsi er positiv ved dyrkning hos ca. 77 % (47-100 %) (11). I et dansk materiale gav dyrkning af biopsimateriale diagnosen hos ca. 50 %, 16S PCR undersøgelsen var positiv hos 60 % og en kombination af dyrkning og 16S PCR af biopsimateriale øgede sensitiviteten til 72 % (12). I et spansk studie fandt man, at 59 % af bloddyrkningerne var positive. De bloddyrkningsnegative patienter fik lavet 1-2 biopsier, hvilket gav 11 % flere dyrkningspositive og samlet var 70 % af patienterne enten bloddyrknings- eller biopsi-positive (11). Ved mistanke om infektion med *M. tuberculosis* sendes biopsimateriale til mykobakterie standardundersøgelse (mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse) og eventuelt suppleres med specifik PCR undersøgelse på Statens Serum Institut (SSI). En positiv Interferon Gamma test kan øge mistanken om TB SD, men er ikke diagnostisk.

Som supplement til dyrkning eller specifik PCR, udbyder næsten alle de store Kliniske Mikrobiologiske Afdelinger broad range PCR. Specificiteten af disse PCR undersøgelser er tæt på 100 %, mens sensitiviteten sammenlignet med sensitiviteten af specifik PCR er dårligere (mellem 10-100 x ringere) (13). På SSI udføres broad range 16S/18S undersøgelse med efterfølgende NGS sekvensering. (analysen rekvireres: Mikrobiom 16S/18S (bakterier, svampe, parasitter) (R-nr. 1008)) (14).

Der er indikation for kirurgisk biopsi fra det afficerede område, hvis der ikke kan påvises ætiologisk agens i bloddyrkning (som f. eks. *S. aureus*, *S. lugdunensis* eller *B. melitensis*), hvis MRI ikke er typisk for SD, eller hvis metastaser ikke kan udelukkes. Det radiologiske billede differentierer ikke optimalt mellem infektion eller malignitet (15). Biopsi skal sendes til dyrkning, 16S PCR for bakterielt DNA, patologi og evt. mikroskopi, dyrkning og PCR for mykobakterier.

Biomarkører

Sænkingsreaktion (SR)

SR forhøjelse ses hos >90 % (16,17). SR har en længere T $\frac{1}{2}$ 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 udredning og opfølgning, og ses forhøjet hos hovedparten af patienterne (3,16,18).

Leukocytter

Leukocytose er ikke specifik og ses hos <50 % (17). Det danske studie fra 1998 fandt leukocytose hos 64 % med *S. aureus* SD (18,19).

Procalcitonin (PCT)

PCT har endnu ikke vist nogen diagnostisk værdi ved SD (19,20).

Basisk fosfatase

Basisk fosfatase er uspecifik og øget hos 50-60 % af patienterne (16,18).

Billeddiagnostik:

På mistanke om SD er primære billeddiagnostik MRI af columna. I tilfælde af kontraindikation mod MRI eller inkonklusiv undersøgelse anbefales det at foretage FDG PET/CT skanning. PET/CT har sin berettigelse i den primære udredning differentialdiagnostisk (ved mistanke om anden inflammatorisk sygdom/malignitet) eller ved mistanke om andre infektionsfoci.

MRI

Ved klinisk mistanke om SD er MRI "guld standard" (1). SD 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 (17). Er mistanken om SD stor, men MRI normal, kan det således være meningsfyldt at gentage MRI 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 SD er signalet i knoglen reduceret på T1 (mørkt) før kontrast og der vil være højt signal på T2 (lyst) og STIR. Efter kontrast kan der ved SD ses opladning i knoglemarven og discusrummet samt i randen af eventuelle ansamlinger.

¹⁸F-FDG-PET/CT

PET (positron emissions tomografi) skanning med anvendelse af glucoseanalogen ¹⁸F-FDG kan anvendes til påvisning af aktive infektioner i hele kroppen, herunder det aksiale skelet (21), og udføres på stort set alle nuklearmedicinske afdelinger kombineret med lavdosis CT scanning til attenuations-korrektion. Den samlede stråledosis ved en lavdosis ¹⁸F-FDG PET/CT ligger omkring 10 mSv, hvorfor MRI som udgangspunkt bør

foretrækkes. En nyere metaanalyse inkluderende i alt 224 patienter i 12 studier indikerer dog, at ^{18}F -FDG PET/CT med fordel kan anvendes til påvisning af SD, idet sensitiviteten er 97 % og specificiteten 88 % (22). Ved nøje udvælgelse af patienter til PET/CT giver det en positiv prædiktiv værdi på 96 % og en negativ prædiktiv værdi på 85 % (ved en prætest sandsynlighed på 50 %). ^{18}F -FDG PET/CT kan således anbefales som supplerende udredning ved inkonklusiv MR.

CT

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

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 MRI og PET/CT underlegen (21) 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. Patienter, som er opereret for spondylodiscitis, bør dog postoperativt følges med røntgenkontrol til vurdering af indheling af knogletransplantat, og til kontrol af de indsatte implantater, lige som der ved senere vurdering og behandling af eventuelle fejlstillinger efter sammenfald kan blive tale om røntgen optagelser.

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. eks. koloskopi / gynækologisk undersøgelse ved fund af gramnegative bakterier. Visse primære foci ses generelt hyppigere ved SD og må vurderes i den supplerende udredning.

Infektøs endokarditis.

Ved dyrkningspositiv SD er der enighed om, at der skal laves ekkokardiografi iht gældende retningslinjer mhp. udelukkelse af infektøs endokarditis. Derudover advokerer nogle forfattere for rutine ekkokardiografi ved alle SD, uafhængig af påvist mikrobielle 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 endokarditis (6) og i litteraturen er der hos patienter med verificeret infektiøs endokarditis påvist SD hos 3,7-31 % (17,23).

Epidural absces og psoas absces

Særligt patienter med co-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 % (17). Tilsvarende er psoas absces en relativ hyppig følgetilstand til SD. Begge lokaliteter erkendes og vurderes bedst ved MRI, inklusiv i forhold til vurdering af behov for kirurgisk intervention.

Co-morbiditet

Diabetes mellitus, evt. HIV status, vurdering af nyre-/ leverfunktion (evt. cirrose) og immunsuppressiv behandling bør kendes hos alle patienter med SD, og der skal tages stilling til pausering og evt. seponering af immunsupprimerende behandling. Derudover optages anamnese om tidligere rygoperation samt forekomst af fremmedlegemer i ryg og deres eventuelle relation til inficerede område, da dette vil have indflydelse på anbefalede antibiotikaregime og behandlingsvarighed.

Behandling

Bernard et al. viste i 2015, i et studie hvor flertallet af patienter blev behandlet med en kombination af fluorquinoloner og rifampicin, at 6 ugers behandling var ligeværdigt med 12 ugers behandling ved ukomplicerede, mikrobiologi positive SD (24). Park et al. har siden vurderet hvilke faktorer, der øger risikoen for insufficient antibiotikabehandling (25). Herudover er data vedrørende valg og behandlingsvarighed af antibiotikaterapi sparsomme. Behandlingsvarighed under 4-6 uger synes at være forbundet med ringere responsrater end længevarende behandling (25). Behandling indledes med parenteral fase med overgang til oral behandling ved tilfredsstillende klinisk respons, faldende temperatur og tydeligt faldende eller normaliseret CRP og leukocytal. Dette vil tit ske i løbet af de første 2 uger.

Generelt anbefales samlet 6-8 ugers behandling: parenteral behandling i 2 uger efterfulgt af 4-6 ugers oral behandling. Ved kompliceret SD anbefales behandling i 8-12 uger (25). Prædiktorer for kompliceret SD er især: paravertebral absces, psoasabsces, MRSA, kronisk nyresvigt eller fremmedlegeme i infektionsområdet (25). Ved kronisk SD med udbredte forandringer (f. eks. endokarditis, store abscesser uden drænage, meningitis) eller anden væsentlig co-morbiditet anbefales minimum 12 ugers behandling.

De få studier, der har sammenlignet responsrater ved parenteral og oral behandling, har fundet behandlingerne ligeværdige, men det har overvejende været studier med fluorquinoloner, som har høj tilgængelighed efter oral indtagelse (7,16). Behandlings tendensen går mod hurtigere overgang til oral regime samt kortere behandling til ukomplicerede tilfælde i forhold til komplicerede tilfælde af SD.

Empirisk antibiotisk behandling af SD, hvor der ikke foreligger mikrobiologisk diagnose, skal inkludere antibiotika som dækker *S. aureus* (Tabel 2). Andre samtidige diagnoser (f. eks. endokarditis) kan kræve korrektion af antibiotisk behandling med længerevarende parenteral behandling. Påvisning af epidural absces med påvirkning af meninges kan kræve dosering af antibiotika i CNS-doser. Ved valg af orale antibiotika indgår viden om absorption samt biotilgængelighed i inficeret væv.

Kombinationsterapi med rifampicin

Rifampicin anvendes kun i kombination med andre antibiotika grundet risiko for resistensudvikling. Der foreligger ikke klare data for indikation af kombinationsterapi (dvs. rifampicin i kombination med β -lactamantibiotika/fluorquinoloner), men der synes at være tendens til positiv effekt ved behandling af stafylokokinfektion med levofloxacin (26). Tillæg af rifampicin kan overvejes til behandling for *S. aureus* spondylodiscitis. Endvidere kan anbefales indledende kombinationsbehandling med rifampicin ved abscesser, intraspinal infektion, infektiøs endokarditis og ved fremmedlegeme i infektionsområdet. Ved sidstnævnte tilstande for at undgå bakteriel biofilmdannelse og resistensudvikling (27).

Kirurgisk behandling

Mellem 10 og 20 % af patienter med SD behandles kirurgisk. Indikation for kirurgisk behandling er 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 samt manglende effekt af konservativ behandling.

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 psoasabscesser og foretage en anterior stabilisering af columna med indsættelse af implantat

For stort set alle kirurgiske behandlinger gælder, at patienterne må mobiliseres frit efter indgrebet (1).

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 med henblik på smertelindring. I disse tilfælde sendes henvisning til bandagist. Det er vigtigt at overveje medikamentel behandling af eventuelle rygsmerter, f. eks. som anbefalet i Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje:

<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/nkr-smerter-i-bevaegeapparatet>.

Strikt sengeleje og anden form for immobilisering har ingen plads i behandlingen af SD. Det anbefales at patienten ses af fysioterapi under indlæggelsen til vejledning og hjælp til mobilisering. Forud for udskrivelse vurderes det, om patienten kan have gavn af et genoptræningsforløb i kommunalt regi. Ved langvarigt sengeleje skal forebyggende blodfortyndende behandling overvejes.

Monitorering og opfølgning

Klinik og paraklinik

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. 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 oral behandling eller efter afsluttet behandling kan MRI anvendes.

Table 1. Fordelingen af påviste mikroorganismer i blod eller vævsprøver fra patienter med SD fra to opgørelser ^(2,11)

Fordelingen af påviste mikroorganismer i blod eller vævsprøver fra patienter med vertebral SD*	
	%
Gram positive bakterier	65-81
Stafylokokker	
<i>S. aureus</i>	43**
MRSA	3
Koagulase negative stafylokokker	8-11
Streptokokker	12-28
<i>S. pneumoniae</i>	
<i>S. agalactiae</i>	
Non-hæmolytiske streptokokker	
Gram negative bakterier	15-21
<i>E. coli</i>	9
<i>Proteus</i> sp.	1
<i>Klebsiella</i> sp.	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	6
Anaerobe	4***
Sjældne	
Aspergillus/Candida arter	
Mykobakterier	
Brucellose	
<i>Salmonella</i> sp.	
<i>Actinomyces</i> sp.	
<i>Entamoeba histolytica</i>	

* 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 patient med *Pseudomonas aeruginosa*, hvorimod det andet studie fandt 17% *S. aureus* og 38% *Pseudomonas aeruginosa* infektioner. *** *Fusobacterium* sp..

Tabel 2. For patienter kendt med MRSA, ESBL, VRE eller andre særligt resistente bakterier skal behandlingsstrategi, inklusiv valg af empirisk regime, lægges i samarbejde med behandlede afdeling og klinisk mikrobiolog.

Dosering angivet i Tabel 2. er for normalvægtige voksne (50-80 kg), med normal nyre/ leverfunktion. Ved svær overvægt kan det være nødvendigt at øge dosis. Ved svært påvirket nyrefunktion er det nødvendigt at justere dosis.

Penicillinallergi: ved non-anafylaktisk reaktion erstattes Penicillin af Cefuroxim. Ved tidl. anafylaktisk reaktion erstattes Penicillin/Dicloxacillin af Vancomycin^A.

	Antibiotisk behandling	
	Parenteral indgift (i.v.)	Oral indgift (OR)
Empirisk behandling		
	Cefuroxim 1,5g x 3 (750mg x 4)	
Ved ukendt mikrobiologisk agens og ved dyrkningsnegativ SD		
	Cefuroxim 1,5g x 3 (750mg x 4)	Moxifloxacin 400mg x 1
Staphylococcus sp:		
<ul style="list-style-type: none"> Ved fremmedlegemer, udbredt sygdom (intraspinal infektion/ absces og infektiøs endokarditis) kan behandlingen eventuelt suppleres med Rifampicin^B MRSA SD: Rifampicin^B <i>tillægges uanset om patienten har implantat eller ej</i> 		
Penicillin følsom <i>S. aureus</i> og <i>S. lugdunensis</i>	Penicillin G 2-4 mill. IE x 4	Amoxicillin 500mg x 3 ^D Ved penicillinallergi: efter resistensprofil f. eks. Moxifloxacin 400mg x 1 evt. i kombination med Rifampicin ^B
Methicillin følsom <i>S. aureus</i> og KNS	Dicloxacillin 1g x 4	Dicloxacillin 1g x 4 Ved penicillinallergi: efter resistensprofil f. eks. Moxifloxacin 400mg x 1 evt. i kombination med Rifampicin ^B
Methicillin resistente <i>S. aureus</i> (MRSA)	Vancomycin ^A i kombination med Rifampicin ^B	Efter resistensprofil: f. eks. Clindamycin 600mg x 3 eller Linezolid ^C 600mg x 2 i kombination med Rifampicin ^B
Methicillin resistente KNS	Vancomycin ^A	Efter resistensprofil: f. eks. Clindamycin 600mg x 3 eller Linezolid ^C 600mg x 2 evt. i kombination med Rifampicin ^B
Streptococcus sp.		
Hæmolytiske ^E og non - hæmolytiske	Penicillin G 2-4 mill. IE x 4	Penicillin V 1 mill. IE x 4 eller Clindamycin 600mg x 3
Gram negative stave		
Enterobacterales (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Salmonella</i> sp. osv.)	Efter resistensprofil: f. eks. Cefotaxim 1g x 3 eller Ceftriaxon 2gx1 eller Meropenem 1g x 3	Efter resistensprofil: f. eks. Ciprofloxacin 500-750mg x 2 eller Sulfamethoxazol/trimetoprim 800/160 x 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Efter resistensprofil: β-lactam-antibiotikum ± aminoglykosid/ ciprofloxacin	Ciprofloxacin 750 mg x 2
Øvrige mikroorganismer		
	Konfereres med klinisk mikrobiolog	

^A Vancomycin: der henvises til regionale retningslinjerne ang. dosering og monitorering.

^B Rifampicin 600mg x 1 (300mg x 2). Dosis indtages 0,5-1 time før et måltid. Stoffet kan ikke bruges som monoterapi.

^C Linezolid: dosisreduktion skal overvejes ved nedsat leverfunktion og ved langeværende behandling.

^D I visse tilfælde kan dosis af amoxicillin øges: 1g x 3-4.

^E Til hæmolytiske streptokokker gr. B (*Streptococcus agalactiae*) anbefales Amoxicillin 500mg x 3^D

Appendix

Baggrund

Mikroorganismer kan invadere knogler ved hæmatogen spredning, eller ved direkte inokulation af bakteriel agens eller ved overgribende infektion fra det 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 (5 -13 %) (6,16).

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. Fra 1995 til 2008 er incidensen af SD i Danmark steget fra 2,2 til 5,8 per 100.000 person år (7).

Der findes opgørelser over den relative fordeling af ætiologiske agens til SD. *Staphylococcus aureus* er den hyppigste årsag og udgør > 50 % (6,16).

Studier over antibakteriel behandling er yderst sparsomme. Anbefalinger for antibakteriel strategi, herunder præparatvalg, administrationsform (i.v./ p.o.) og behandlingens længde er baseret på klinisk erfaring og i ringe grad på kliniske undersøgelser (1,24). I et enkelt, randomiseret klinisk studie fra 2015, hvor kombinationsterapi (fluorquinolon og rifampicin) blev anvendt, er det vist at 6 ugers behandling er ligeværdigt med 12 ugers behandling for SD med kendt mikrobiel agens (24).

Interessekonflikter

Ingen interessekonflikter er opgivet for Lotte Ebdrup (DSI), Lars Christian Gormsen (DSKFNM), Terese Katzenstein(DSI), Michala Kehrer (DSI), Vibeke Andréé Larsen (DNRS), Jurgita Samulioniené (DSKM), Henrik Nielsen (DSI), Søren Elskjær (DOS), Pernille Ravn (DSI), Nina Weis (DSI) Theis Aagaard (DSI)

Referencer

1. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Sep 15;61(6):e26-46.
2. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum*. 2009 Aug;39(1):10–7.
3. Ribera A, Labori M, Hernández J, Lora-Tamayo J, González-Cañas L, Font F, et al. Risk factors and prognosis of vertebral compressive fracture in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Infection*. 2016 Feb;44(1):29–37.
4. Eren Gök S, Kaptanoğlu E, Celikbaş A, Ergönül O, Baykam N, Eroğlu M, et al. Vertebral osteomyelitis: clinical features and diagnosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Oct;20(10):1055–60.
5. Karadimas EJ, Bunger C, Lindblad BE, Hansen ES, Høy K, Helmig P, et al. Spondylodiscitis. A retrospective study of 163 patients. *Acta Orthop*. 2008 Oct;79(5):650–9.
6. Aagaard T, Roed C, Dragsted C, Skinhøj P. Microbiological and therapeutic challenges in infectious spondylodiscitis: a cohort study of 100 cases, 2006-2011. *Scand J Infect Dis*. 2013 Jun;45(6):417–24.
7. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Lassen AT. Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: a 14-year population-based study. *J Infect*. 2014 Apr;68(4):313–20.
8. Gras G, Buzele R, Parienti JJ, Debais F, Dinh A, Dupon M, et al. Microbiological diagnosis of vertebral osteomyelitis: relevance of second percutaneous biopsy following initial negative biopsy and limited yield of post-biopsy blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2014 Mar;33(3):371–5.
9. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Apr 1;52(7):867–72.
10. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010 Mar 18;362(11):1022–9.
11. Lora-Tamayo J, Euba G, Narváez 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 Oct;41(2):247–55.
12. 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):772–7.
13. Choi S-H, Sung H, Kim S-H, Lee S-O, Lee SH, Kim YS, et al. Usefulness of a direct 16S rRNA gene PCR assay of percutaneous biopsies or aspirates for etiological diagnosis of vertebral osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Jan;78(1):75–8.

14. <http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1008.aspx>.
15. Sehn JK, Gilula LA. Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. *Eur J Radiol*. 2012 May;81(5):940–6.
16. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov;65 Suppl 3(October 2009):iii11-24.
17. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect*. 2008 Jun;56(6):401–12.
18. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Frimodt-Møller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 9;158(5):509–17.
19. Dubost J-J, Lopez J, Pereira B, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Serum procalcitonin measurement is not a useful biomarker in the detection of primary infectious spondylodiscitis. *Joint Bone Spine*. 2016 Sep 19;2–3.
20. Maus U, Andereya S, Gravius S, Ohnsorge J a. K, Miltner O, Niedhart C. [Procalcitonin (PCT) as diagnostic tool for the monitoring of spondylodiscitis]. *Z Orthopadie Unfallchirurgie*. 2009 Feb;147(1):59–64.
21. Meller J, Köster 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 Jan;29(1):53–60.
22. Prodromou ML, Ziakas PD, Poulou LS, Karsaliakos P, Thanos L, Mylonakis E. FDG PET is a robust tool for the diagnosis of spondylodiscitis: a meta-analysis of diagnostic data. *Clin Nucl Med*. 2014 Apr;39(4):330–5.
23. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*. 2005 Nov;118(11):1287.
24. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Mar 7;385(9971):875–82.
25. Park K-H, Cho O-H, Lee JH, Park JS, Ryu KN, Park SY, et al. Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients With Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 May 15;62(10):1262–9.
26. Viale P, Furlanut M, Scudeller L, Pavan F, Negri C, Crapis M, et al. Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Apr;33(4):379–82.
27. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Feb 1;54(3):393–407.