

Individualisering af behandling af osteoartikulære infektioner hos børn kan afkorte behandlingsforløbet

Kim Kristensen¹, Jesper Andersen², Kjeld Gade Hansen³, Thomas Hoffmann⁴, Jørgen Kurtzhals⁵, Ulrikka Nygaard⁶ & Freddy Karup Pedersen⁶

Akut osteomyelitis (AO) er defineret som en bakteriel infektion i knogle eller knoglemarv diagnosticeret inden for to uger efter symptomdebut, mens septisk arthritis (SA) defineres som en bakteriel infektion i en ledhule. Ved lednær AO er der ofte både affektion af knogle og ledhule, og det giver da ingen mening at forsøge at adskille AO fra SA.

ÆTIOLOGI

Ved AO og SA er *Staphylococcus aureus* den mikroorganisme, der langt hyppigst påvises ved dyrkning, men andre mikroorganismer såsom *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* og zoonotiske *Salmonella*-arter kan også ses [1-3].

Kingella kingae er en kræsen gramnegativ kokkobacillus, der muligvis overses ved konventionelle dyrkningsmetoder, og i nyere undersøgelser hvor man har anvendt 16S ribosomal DNA-polymerase-kædereaktion (PCR) eller specifik real tids-PCR, er der påvist *K. kingae* som årsag til osteoartikulær infektion i op til 50% af tilfældene specielt hos børn < 4 år [4, 5]. *Haemophilus influenzae* type b, som nu næsten er udryddet efter vaccination, har i Danmark ikke været anmeldt som årsag til osteoartikulær infektion i mere end ti år.

LOKALISATION

Ved AO er den hyppigste lokalisation underekstremiteternes lange rørknogler, men sygdommen kan sidde overalt i skelettet [6]. For SA gælder ligeledes, at den hyppigste lokalisation er underekstremiteternes led [2].

KLINISKE MANIFESTATIONER

Symptomer på AO omfatter smerter, som ofte tiltager over dage, samt nedsat funktion og eventuelt hævelse og rødme. Patienten har ofte feber, men dette er ikke et obligat tegn [7]. Ved SA ses ligeledes feber, smerter, hævelse og rødme, og der er desuden bevægelsesindskrænkning af det afficerede led.

DIAGNOSE

Diagnosen AO stilles på ovennævnte kliniske tegn, på påvisning af mikroorganismer i blod eller væv og ved billeddiagnostik i form af MR eller knoglescintigrafi.

MR anses nu for at være guldstandard, hvad angår diagnose af AO. Knoglescintigrafi har dog også en høj sensitivitet (80-100%) [8, 9], og undersøgelsen kan suppleres med SPECT [10, 11]. Leukocytsintigrafi er ligeledes brugbar, og denne metode har høj specificitet [12, 13]. Konventionel røntgenundersøgelse er sjældent af værdi ved diagnostik af AO, da forandringer allertidligst ses efter en uges sygdom [14], men bør foretages af differentialdiagnostiske grunde [15].

Ved SA er ultralydundersøgelse med påvisning af ansamling i det afficerede led vigtig. Desuden foretages punktur med udtømmning af ledvæske og bloddyrkning, idet den eneste sikre metode til at verificere diagnosen SA er påvisning af mikroorganismer i ledvæske eller i blod hos en patient med kliniske tegn på SA. Leukocyttallet i ledvæsken er som eneste parameter ikke velegnet til at skelne mellem SA og reaktiv arthritis [16].

I et finsk arbejde påviste man, at ved debut af AO og SA var sænkingsreaktion (SR) eller C-reaktivt protein (CRP) forhøjet hos 98%, og efter tre dages sygdom udelukkede normale værdier af både SR og CRP for alle praktiske formål osteoartikulær infektion [17]. Det bør dog nævnes, at CRP ved infektion med *K. kingae* meget ofte er normal, hvorimod SR også her næsten altid er forhøjet [4].

BEHANDLING

Ældre studier

I Danmark har der været tradition for at behandle osteoartikulære infektioner hos børn med antibiotika i mindst seks uger heraf en uge intravenøst [18], men der er ingen evidens bag valget af denne behandlingsvarighed. I to mindre studier af AO fra 1970'erne fandt man, at en behandlingstid på mindre end 21

STATUSARTIKEL

- 1) Børneafdelingen, Nykøbing F. Sygehus
- 2) Børneafdelingen, Hillerød Sygehus
- 3) Børneafdelingen, Roskilde Sygehus
- 4) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
- 5) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet
- 6) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V10120625



FAKTABOKS

Individualisering af antibiotikabehandling hos børn med osteoartikulære infektioner medfører:

Kortere varighed af den intravenøse fase.

Kortere varighed af den perorale fase.

Minimering af risikoen for recidiv eller sequelae.



TABEL 1

Prospektive studier af behandling af osteoartikulære infektioner hos børn. Alle er dyrkningspositive undtagen [24], hvor diagnosen også baseredes på knoglescintigrafi, MR eller leukocyttal i ledvæske $> 50 \times 10^9/l$.

Type	Diagnose	n	Total behandling-varighed i dage, median (interkvartils-spændvidde)	Sequelae efter 1 år, n	Reference
Prospektiv serie	Osteoartikulære infektioner	70	Ikke oplyst ^a	0	[24]
Randomiseret kontrolleret studie ^c	Septisk arthritis	63/67 ^b	10/30 (10-15/30-30)	1/1 ^f	[2]
Randomiseret kontrolleret studie ^d	Akut osteomyelitis	67/64 ^b	20/30 (20-20/30-30)	1/1	[6]
Randomiseret kontrolleret studie ^e	Osteoartikulære infektioner	99/70 ^b	23/24 (20-30/13-30)	1/1 ^f	[3]

a) Perorale antibiotika seponeret hos 83% efter 21 dage.

b) Analyse pr. protokol.

c) 10 vs. 30 dages behandling med clindamycin 40 mg/kg/døgn eller 1.-generationscephalosporin 150 mg/kg/døgn, men behandling fortsat ved sværere lokalsymptomer eller C-reaktivt protein-koncentration (CRP) > 20 mg/ml. Behandling seponeret i 10-dagesgruppen ved fravær af feber, sværere lokalsymptomer og CRP < 20 mg/ml.

d) 20 vs. 30 dages behandling med clindamycin 40 mg/kg/døgn eller 1.-generationscephalosporin 150 mg/kg/døgn, men behandling fortsat ved sværere lokalsymptomer eller CRP > 20 mg/ml. Behandling seponeret i 20-dagesgruppen ved fravær af feber, sværere lokalsymptomer og CRP < 20 mg/ml.

e) Clindamycin 40 mg/kg/døgn vs. 1.-generationscephalosporin 150 mg/kg/døgn. Behandling seponeret ved fravær af feber, sværere lokalsymptomer og CRP < 20 mg/ml.

f) 2 børn, der indgik i begge studier. Begge raske efter 2 år.

dage var associeret med en recidivrate på 15-19% [19, 20], men i et større studie med data fra perioden 1947-1976 omfattende 655 børn med AO var recidivraten på 20% uafhængig af, om der var givet antibiotika i kortere eller længere tid end 21 dage [21]. I et studie fra 1980'erne med 274 børn med osteoartikulære infektioner, og en medianbehandlingstid afhængig af ætiologi på 15-24 dage, fandt man imidlertid kun recidiv hos fire (3,8%) børn, alle med AO [22], og resultaterne af et senere studie tydede også på, at en behandlingsvarighed på ca. 21 dage kunne være tilstrækkelig [23].

Nyere prospektive studier

Der foreligger i alt fire nyere prospektive studier vedrørende behandling af osteoartikulære infektioner hos børn. I alle fire studier individualiseredes behandlingen, således at man gjorde varigheden af såvel den intravenøse fase som den perorale fase afhængig af det kliniske og det parakliniske respons. I et prospektivt britisk/australsk studie af osteoartikulære infektioner hos børn opstilledes en behandlingsalgoritme, hvor man efter tre døgn intravenøs behandling med flucloxacillin 200 mg/kg/døgn for-

delt på fire doser evaluerede behandlingsresponsen. Hvis temperaturen var normaliseret, CRP var faldende og de lokale symptomer på retur, lod man patienten overgå til peroral behandling med samme antibiotikum, men sædvanligvis i halv dosis. Hvis ikke disse kriterier var opfyldt, fortsattes den intravenøse behandling til tilfredsstillende respons. Man planlagde herefter en peroral behandlingsvarighed på 21 dage, men behandlingen blev forlænget, hvis der efter 21 dage på baggrund af blodprøver, radiologiske forandringer eller kliniske symptomer fortsat var mistanke om aktiv infektion. Ved SA blev der foretaget primær kirurgisk drænage, men ved AO blev der ikke foretaget primær kirurgisk intervention. Dog blev patienter, som havde AO og ved MR fik påvist større pusansamlinger, ekskluderet.

I alt 70 børn inkluderedes i studiet. Hos 41 (59%) seponeredes den intravenøse behandling efter tre dage, og hos 58 (83%) seponeredes den perorale behandling efter 21 dage. Seks børn med SA og tre børn med AO fik foretaget sekundær drænage. Ingen fik recidiv, og ved kontrol efter et år var alle raske [24] (Tabel 1).

I tre randomiserede kontrollerede studier fra Finland med børn i alderen fra tre måneder til 15 år gjorde man tilsvarende behandlingsvarigheden afhængig af det kliniske respons. I et studie sammenlignede man effekten af en behandlingsvarighed på 10 vs. 30 dage ved SA, og i et andet sammenlignede man effekten af en behandlingsvarighed på 20 vs. 30 dage ved AO. Behandlingen blev i begge studier forlænget, hvis patienten fortsat havde tegn på aktiv infektion i form af forhøjet CRP eller udtalte lokalsymptomer, men blev i 10- og 20-dagesgrupperne seponeret ved CRP < 20 mg/l, fravær af feber og klart aftagende lokalsymptomer. I et tredje studie sammenlignede man behandling med clindamycin 40 mg/kg/døgn vs. førstegenerationscephalosporin 150 mg/kg/døgn ved osteoartikulære infektioner, det vil sige såvel AO som SA. I dette studie seponeredes behandlingen, når CRP var < 20 mg/l, og de lokale symptomer var tydeligt aftagende. Kirurgisk indgriben blev i alle tre studier holdt på et minimum og begrænsede sig overvejende til punktur eller mindre kortikotomi med henblik på udhentning af materiale til mikrobiologisk diagnostik. Antibiotika blev fordelt på fire doser i døgnet og blev givet intravenøst i 2-4 dage. I ingen af disse studier påvistes der forskel i behandlingseffekten, hverken hvad angik behandlingsvarighed eller antibiotikaregimer. Der sås ingen recidiver, omend der forekom to tilfælde af sen reinfektion i 30-dagesbehandlingsgruppen blandt børn med SA. Sequelae efter et år fandtes hos to børn med AO og to børn SA [2, 3, 25] (Tabel 1).

KOMMENTAR

Sammenlignet med traditionel praksis kan behandlingsvarigheden ved osteoartikulære infektioner hos de fleste børn nedsættes betydeligt, og allerede på et tidligt tidspunkt kan der skiftes til peroral behandling. Det er dog vigtigt at gøre sig klart, at dette forudsætter en individualiseret behandlingsvarighed, som afhænger af det kliniske og parakliniske respons. Nogle børn kan således fortsat have brug for langvarig behandling. Desuden blev antibiotika i alle fire studier fordelt på fire daglige doser, og der blev i det britisk/australske studie anvendt meget høje doser. Komplians med disse doseringsregimer er formentlig afgørende for behandlingseffekten.

REKOMMANDATION

På basis af de refererede studier foreslår forfatterne, at man ved osteoartikulære infektioner hos børn > 3 måneder udhenter materiale til mikrobiologisk diagnostik ved punktur eller mindre kortikotomi og indleder med tre dages intravenøs behandling. Hvis patienten efter disse tre dages behandling er blevet afebril, har sikkert faldende CRP og aftagende lokale symptomer, overgås der til peroral behandling. Hvis ikke patienten opfylder disse kriterier, fortsættes den intravenøse behandling, til det er tilfældet.

Ved AO eller kombineret AO og SA planlægges der herefter en peroral behandlingsvarighed på 21 dage. Har patienten på dette tidspunkt fortsat tegn på aktiv infektion i form af feber, forhøjet CRP eller lokale symptomer, fortsættes behandlingen, og den seponeres først, når der ikke længere er tegn på aktiv infektion.

Ved SA planlægges en peroral behandlingsvarighed på syv dage. Har patienten på dette tidspunkt fortsat tegn på aktiv infektion i form af feber, forhøjet CRP eller lokale symptomer, fortsættes behandlingen, og den seponeres først, når der ikke længere er tegn på aktiv infektion (**Figur 1**).

For både SA og AO anbefales det, at man ved insufficient behandlingsrespons bør overveje fornyet billeddiagnostik, kirurgi, fornyet mikrobiologisk diagnostik og antibiotikaskift.

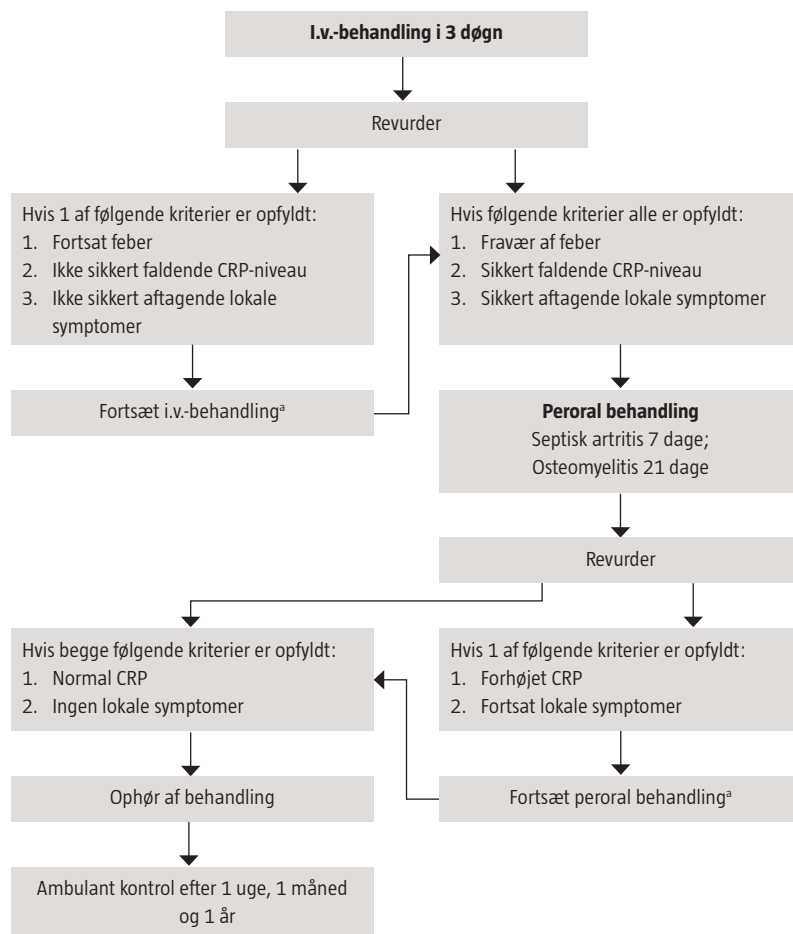
Det skal bemærkes, at SR er uegnet til monitoring af behandlingsrespons ved osteoartikulære infektioner hos børn [17].

Det foreslås, at empirisk intravenøs behandling gives med cefuroxim 200 mg/kg/døgn fordelt på fire doser. Tåler patienten ikke cefuroxim, kan meropenem 60 mg/kg/døgn fordelt på tre doser anvendes. Bruges flucloxacillin/dicloxacillin som empirisk intravenøs behandling, bør man være opmærksom på, at der i det citerede britisk/australske studie blev anvendt 200 mg/kg/døgn, hvilket er fire gange højere

end den anbefalede maksimumdosis i Danmark, og muligvis er forudsætningen for at kunne afkorte behandlingsvarigheden. Efter forfatterens mening er flucloxacillin ikke velegnet som empirisk monoterapi på grund af høje *minimum inhibitory concentration*-værdier over for *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* og *K. kingae*, og behandlingen bør derfor suppleres med penicillin. Ønskes der dobbeltdækning for *S. aureus* med henblik på at optimere behandlingseffekten i dårligt vaskulariseret inflammatorisk væv, kan der samtidig med den intravenøse behandling påbegyndes peroral behandling med fusidin 30 mg/kg/døgn [26] fordelt på tre doser, alternativt rifampicin 20 mg/kg/døgn fordelt på to doser. Ved overgang til peroral behandling gives der amoxicillin med clavulansyre 75 +

FIGUR 1

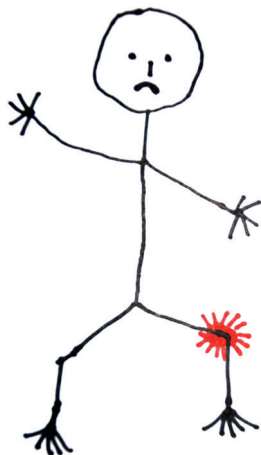
Behandling af osteomyelitis og septisk arthritis hos børn.



CRP = C-reaktivt protein; i.v. = intravenøs.

a) Behandling hhv. i.v. og peroralt fortsættes, indtil patienten opfylder kriterier for seponering. Ved insufficient behandlingsrespons overvejes: 1) MR-skanning, 2) kirurgi, 3) fornyet mikrobiologisk diagnostik, 4) antibiotikaskift.

Osteoartikulære
infektioner gør ondt.



18,75 mg/kg/døgn fordelt på fire doser, hvilket er lidt højere end den anbefalede maksimaldosis i Danmark, men svarer til, hvad der anvendes i Australien. Da koncentrationen af både amoxicillin og clavulansyre er betydeligt lavere i knoglevæv end i plasma [27], tilrådes det, at den perorale behandling suppleres med fusidin eller rifampicin i ovennævnte doser, såfremt det ikke allerede er gjort. Dette er muligvis ikke nødvendigt ved SA, da koncentrationen af begge stoffer er den samme i ledvæske som i plasma [28]. Ved peroral behandling med flucloxacillin bør der anvendes 100 mg/kg/døgn fordelt på fire doser (dobbelts dosis af normal dosering) som i det citerede britisk/australske studie, og behandlingen bør suppleres med penicillin. Denne kombination kan dog være u hensigtsmæssig hos små børn, da begge præparater indtaget som mikstur giver betydelige smagsgener, hvilket indebærer risiko for nedsat behandlingsadhærens. I alle tilfælde justeres antibiotikavalg om nødvendigt i henhold til den mikrobiologiske arts- og resistensbestemmelse.

KORRESPONDANCE: Kim Kristensen, Børneafdelingen, Nykøbing F. Sygehus, Fjordvej 15, 4800 Nykøbing F. E-mail: kimk@dadlnet.dk

ANTAGET: 28. juni 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. august 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Bennett OM, Namnyak SS. Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72:494-9.
2. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P et al. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1201-10.
3. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P et al. Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood – a prospective quasi-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:582-9.
4. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S et al. Kingella kingae osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. *J Pediatr Orthop* 2010;30:301-4.
5. Ferroni A, Al Khoury H, Dana C et al. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect* 12. sep 2012 (e-pub ahead of print).

6. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P et al. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1123-8.
7. Ceroni D, Regusci M, Pazos J et al. Acute bone and joint infections in children: how much attention should be paid to persistent fever during intravenous antibiotic therapy? *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2003;89:250-6.
8. Connolly LP, Connolly SA, Drubach LA et al. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI. *J Nucl Med* 2002;43:1310-6.
9. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC et al. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med* 2010;51:1937-49.
10. Horger M, Bares R. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in benign and malignant bone disease. *Semin Nucl Med* 2006;36:286-94.
11. Pineda C, Vargas A, Rodriguez AV. Imaging of osteomyelitis: current concepts. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:789-825.
12. Fernandez P, Monet A, Matei C et al. ^{99m}Tc-HMPAO labelled white blood cell scintigraphy in patients with osteoarticular infection: the value of late images for diagnostic accuracy and interobserver reproducibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1239-44.
13. Stumpe KD, Strobel K. Osteomyelitis and arthritis. *Semin Nucl Med* 2009;39:27-35.
14. Capitano MA, Kirkpatrick JA. Early roentgen observations in acute osteomyelitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970;108:488-96.
15. DiPoce J, Jbara ME, Brenner AI. Pediatric osteomyelitis: a scintigraphic case-based review. *Radiographics* 2012;32:865-78.
16. Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J et al. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. *Scand J Rheumatol* 1992;21:283-8.
17. Paakkonen M, Kallio MJ, Kallio PE et al. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:861-6.
18. Christiansen P, Frederiksen B, Glazowski J et al. Epidemiologic, bacteriologic, and long-term follow-up data of children with acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: a ten-year review. *J Pediatr Orthop B* 1999;8:302-5.
19. Blockey NJ, Watson JT. Acute osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:77-87.
20. Dich VQ, Nelson JD, Haltalin KC. Osteomyelitis in infants and children. *Am J Dis Child* 1975;129:1273-8.
21. Gillespie WJ, Mayo KM. The management of acute haematogenous osteomyelitis in the antibiotic era: a study of the outcome. *J Bone Joint Surg Br* 1981;63-B:126-31.
22. Syrogiannopoulos GA, Nelson JD. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections. *Lancet* 1988;1:37-40.
23. Vinod MB, Matussek J, Curtis N et al. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002;38:363-7.
24. Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K et al. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2009;29:518-25.
25. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P et al. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1123-8.
26. Lemaire S, van BF, Pierard D et al. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin. *Clin Infect Dis* 2011;52(suppl 7):S493-S503.
27. Landersdorfer CB, Kinzig M, Bulitta JB et al. Bone penetration of amoxicillin and clavulanic acid evaluated by population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2569-78.
28. Grimer RJ, Karpinski MR, Andrews JM et al. Penetration of amoxycillin and clavulanic acid into bone. *Chemotherapy* 1986;32:185-91.