

Diagnostik og behandling af spondylodiskitis

Marie Bangstrup¹, Martin Brummerstedt² & Toke S. Barfod³



STATUSARTIKEL

- 1) Nefrologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 3) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger
2016;178:V04160271

Incidensen af spondylodiskitis (SD) har været stigende gennem de seneste år. Diagnosen kan være vanskelig at stille og bliver ofte forsinket eller overset pga. dens relativt sjældne forekomst, de uspecifikke symptomer og hyppigheden af rygsmerter hos baggrundsbefolkningen. Mortaliteten og morbiditeten er betydelig. Diagnosen er derfor vigtig at kende for praktiserende læger og læger i akutmodtagelser. Behandlingen er præget af sparsom evidens.

Denne artikel har til formål at beskrive ætiologi, udredning og behandling af SD baseret på den nationale vejledning og den nyeste nationale og internationale litteratur.

EPIDEMIOLOGI

Incidensen af SD er stigende, og to nyere studier viser, at der er sket mere end en fordobling i forekomsten af SD over de seneste to årtier til hhv. 5,8 og 3,7/100.000 pr. år [1, 2]. Incidensen stiger med alderen, og mænd rammes hyppigere end kvinder [1]. Den stigende incidens er formentlig betinget af en større population af ældre og immunsvækkede personer, øget brug af invasive procedurer og implantater samt bedre diagnostik [1, 3].

ÆTIOLOGI

SD dækker over infektion i rygsøjlets hvirvellegemer og disci. Lumbal SD er hyppigst, efterfulgt af torakal og cervikal SD [4]. Ætiologisk kan SD inddeles i pyogene, granulomatøse (som følge af tuberkulose, brucellose eller svampeinfektion) og parasitære infektioner [5]. Bakterier kan nå columna via blodbanen og direkte inkubation i forbindelse med invasive procedurer eller

traumer samt ved indvækst fra omkringliggende organer [6]. Hvis SD er sekundær til en anden infektion, er det ofte med fokus i urinveje, gynækologiske organer, hud- og bløddele, luftveje, postoperative sår eller tandinfektioner. Der kan være samtidig endokarditis eller meningitis. Intravenøse katetre og injektioner hos misbrugere er hyppige indgangsporte til bakteriami og SD. I mange tilfælde finder man ikke andre samtidige foci [4, 6].

Ætiologien er hyppigst monomikrobiel, men polymikrobiel infektion ses også [7].

Staphylococcus aureus er den hyppigst isolerede mikroorganisme ved SD og findes hos ca. halvdelen af patienterne [1, 4, 8]. Andre hyppigt forekommende bakterier er gramnegative stave, streptokokker og koagulase-negative stafylokokker, der ses efter instrumentering [4]. Tuberkuløs og brucelløs SD er hyppige i områder, hvor infektioner med disse bakterier forekommer endemisk. I mange studier og den nationale vejledning har man ikke inkluderet tuberkuløs SD [1, 3, 9-11].

SYMPTOMER

Rygsmerter er det hyppigste symptom på SD og ses hos 86-96% af patienterne [1, 4, 10]. Smerterne er lokaliseret til det inficerede niveau i columna. Det er karakteristisk, at smerterne især er natlige [6]. Ca. 60% har eller har haft feber [1, 4].

Ved epidurale abscesser eller knogledeformiteter, der giver rodtryk, kan der ses neurologiske symptomer, f.eks. radikulopati, parese, sensibilitetsforstyrrelser og urinretention. Neurologiske symptomer ses hos op til en tredjedel af patienterne [4]. Symptomerne kan endvidere være madlede og vægttab eller være præget af symptomer fra et primært fokus, f.eks. en urinvejsinfektion [4, 7].

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSE

Hvis der er mistanke om SD, skal der foretages bloddyrkninger med henblik på mikrobiologisk diagnose. Bloddyrkning er positiv hos 67-76% af patienterne i danske studier [1, 8]. Ifølge den nationale vejledning er der indikation for kirurgisk biopsi ved negativt resultat af bloddyrkning, hvis resultaterne af MR-skanning ikke er typisk for SD, eller hvis metastaser ikke kan udelukkes [3].

Bioptering foregår enten ultralyd- eller CT-vejledt eller ved åben kirurgi. Biopsimaterialet bør sendes til

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Spondylodiskitis (SD) diagnosticeres i Danmark hos ca. 250 patienter om året. Patienterne har hyppigt uspecifikke symptomer, og diagnosen stilles ofte med forsinkelse.
- ▶ Formålet med denne artikel er kort at sammenfatte den eksisterende viden om spondylodiskitis, så læger i almen praksis og på landets akutmodtagelser har diagnosen præsent og kan sætte relevant udredning og behandling i gang.
- ▶ Det vigtigste nye er publiceringen af et randomiseret studie, der tyder på, at seks ugers antibiotikabehandling i udvalgte tilfælde kan være tilstrækkeligt ved ukompliceret SD, samt danske data, der tyder på, at mortaliteten ved SD nok er højere end tidligere antaget.

dyrkning og resistensbestemmelse, polymerasekæde-reaktion (PCR)-analyse for bakterielt DNA (16S), patologi og evt. til dyrkning og PCR for mykobakterier [3]. Biopsi/drænage er positiv hos 46-72% af patienterne [8, 12]. Kombinationen af konventionel dyrkning af biopsien og PCR-analyse øger sensitiviteten [12]. Hos 10-23% opnås der ikke mikrobiologisk diagnose [1, 8], hvilket har betydning for valg af den antibiotiske behandling.

Den patohistologiske vurdering er væsentlig ved dyrkningsnegative tilfælde og ved fund af lavvirulente mikroorganismer. Her kan histologiske tegn på infektion i biopsien støtte mistanken om pyogen SD, eller fravær af samme kan tale for kontaminering i forbindelse med prøvetagningen. Histologien er også afgørende ved udelukkelse af malignitet.

BIOMARKØRER

Sænkingsreaktion og C-reaktivt protein (CRP)-niveau er sensitive markører for SD og er forhøjede hos over 90% af patienterne [3].

Leukocytter er en mindre sensitiv markør [13].

BILLEDDIAGNOSTIK

Magnetisk resonans-skanning

MR-skanning betragtes som billeddiagnostisk guldstandard til udredning af SD [3, 6]. Ved MR-skanning kan man allerede tidligt i forløbet påvise knoglemarvsødem og siden knogleforandringer, og skanningen er fremragende til beskrivelse af anatomisk udbredelse af infektion og abscesser [3, 14]. Sensitivitet og specificitet er begge over 90% [7, 14]. Der skal foreligge T1-, T2- og STIR-sekvens, og der bør altid gives intravenøst kontraststof [3] (Figur 1).

Computertomografi

CT er underlegen i forhold MR-skanning, både hvad angår sensitivitet og specificitet. CT kan bruges til CT-vejledt biopsi og ved drænage af paravertebrale abscesser [3, 6].

Positronemissionstomografi-computertomografi

PET i kombination med lavdosis-CT er en glimrende undersøgelse til diagnosticering af SD [3, 6]. Sensitivitet og specificitet er i retrospektive studier på 80-100% og derved på højde med resultaterne af MR-skanning [15]. PET-CT er især pålidelig, når det gælder udelukkelse af infektion [16]. Med PET-CT kan man ikke altid skelne mellem infektion og neoplas, men i nogle tilfælde kan infektion skelnes fra degenerative forandringer, hvor en MR-skanning har været inkonklusiv [3, 15]. MR-skanning anbefales stadig som førstevalg til diagnosticering af SD, men PET-CT er et godt alternativ ved kontraindikationer for MR-skanning eller som supplement i tilfælde af inkonklusiv MR-skanning [3, 15].

 FIGUR 1



MR-skanning visende spindylodiskitis med ødem/ostitis i corpora Th9/Th10 samt mellemliggende discus og ødem i nedre dækplade på Th8. (Fra Infektionsmedicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde).

Konventionelt røntgenoptagelse, knoglescintigrafi og leukocytscintigrafi er alle MR og PET-CT underlegne og anbefales ikke [3].

FOKUSUDREDNING

Supplerende udredning for at finde et evt. primært fokus kan guides af mikroorganismer i bloddyrkning eller biopsi. Hvis der er foretaget PET-CT kan denne også være vejledende [3]. I Figur 2 er skitseret et forslag til udredningsprogram.

KOMPLIKATIONER

Abscesser som komplikation i forbindelse med SD er hyppige. Der kan være tale om psoasabscesser samt paravertebrale, epidurale eller intraspinal abscesser. Forekomsten af abscesser er angivet at være 4-68% [1, 4, 7, 8]. Abscesser erkendes bedst med MR-skanning [3]. Epidurale abscesser kan forårsage alvorlige neurologiske udfald og nødvendiggøre kirurgisk intervention [6].

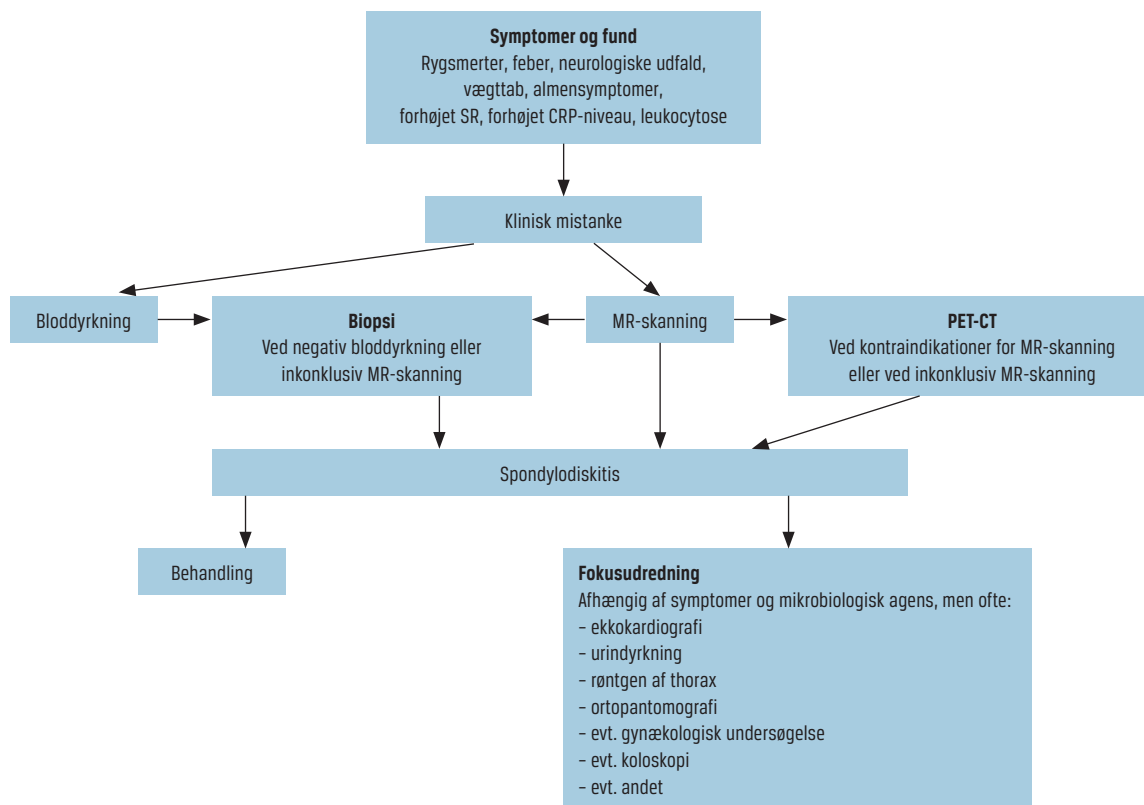
En del patienter med påvist SD har samtidig infektøs endokarditis. Forekomsten er rapporteret at være helt op til 31% [17]. I danske studier er der dog fundet en forekomst på 4-12% [1, 8].

Endokarditis er hyppigst ved bakteriæmi med streptokokker og stafylokokker, prædisponerende hjertefejl, hjertesvigt og hos intravenøse stofmisbrugere [6, 17, 18].

I den nationale vejledning anbefales ekkokardiografi ved dyrkningspositiv SD, intravenøst stofmisbrug og kardiale risikofaktorer [3].

FIGUR 2

Forslag til udredningsprogram.



CRP = C-reaktivt protein; SR = sænkingsreaktion

ANTIBIOTISK BEHANDLING

Om der skal påbegyndes empirisk antibiotisk behandling, inden der foreligger dyrkningsresultat, må vurderes for den enkelte patient. Hos stabile patienter anbefales det at afvente prøvetagning og evt. dyrkningsresultat [6].

Behandlingen skal så vidt muligt målrettes dyrknings- og resistenssvar og bør tage højde for knoglepenetrans, og ved skift til peroral behandling for den perorale absorption. Empirisk behandling af dyrkningsnegativ SD skal inkludere antibiotika som dækker *S. aureus*. Behandlingen indledes intravenøst, og ved tilfredsstillende klinisk og paraklinisk respons skiftes der til peroral behandling, typisk efter 2-4 uger [3].

På Dansk Selskab for Infektionsmedicins hjemmeside findes selskabernes fælles anbefalinger af antibiotisk behandling af SD.

De hidtidige rekommandationer angående behandlingsvarighed har lydt på minimum seks uger [6] og 8-12 uger ifølge den danske guideline [3].

I et nyligt publiceret randomiseret, klinisk forsøg sammenlignede man behandlingsvarighed blandt 359 patienter med SD og fandt, at seks ugers antibiotika-behandling var ligeværdig med 12 ugers. Andelen af patienter, der havde komplicerende faktorer såsom ab-

scesser og behov for kirurgisk intervention, var dog lav, og man ekskluderede patienter med dyrkningsnegativ SD [10].

Et retrospektivt studie har vist øget recidivrate ved antibiotisk behandling < 8 uger hos højrisikopatienter, herunder patienter med ikkedræneret psoasabsces eller paravertebral absces [19].

KIRURGISK BEHANDLING

I litteraturen er der enighed om, at man bør intervere kirurgisk ved betydende eller progredierende neurologiske udfald, ved vertebral instabilitet eller progredierende deformitet og ved behandlingssvigt i form af vedvarende smerter eller vedvarende bakteriæmi trods antibiotisk behandling [11, 20, 21].

Retrospektive studier har vist, at 10-20% af patienterne tilbydes kirurgi [22]. Jævnfør indikationerne er målene ved kirurgisk intervention hhv. dekompression, stabilitet og *débridement*. Dette kan i nogle tilfælde opnås ved posterior adgang, hvor stabiliserende instrumentering ofte vil være nødvendig. Anterior adgang kan være indiceret ved større abscesser fortil, herunder psoasabscesser [3, 20]. Psoasabscesser kan ofte drænes ultralyd- eller CT-vejledt.

ANDEN BEHANDLING

Initial immobilisering som led i smertebehandling og aflastning af columna anbefales ikke i den danske guideline [3], hvorimod andre anbefaler minimum ti dages sengeleje til patienter, der har SD med svære smerter [6]. Vi er ikke bekendt med studier, hvor man har undersøgt, om sengeleje har dokumenteret effekt som smertebehandling.

Korsetbehandling bliver ofte anvendt som en del af den konservative terapi ved SD. Formålet er stabilisering og smertelindring. Der er ingen klare guidelines for, hvornår korset er indiceret ved SD [23], og evidensen for effekt er mangelfuld [24].

PROGNOSE

Forekomsten af recidiv ved SD er angivet med stort spænd i litteraturen. Frekvensen er rapporteret at være helt op til 32% [4, 7, 25]. Recidiv er associeret med paravertebrale abscesser og vedvarende bakteræmi [25].

Mortaliteten ved SD er betydelig. Mortaliteten for indlagte patienter er i et stort studie påvist at være 6% [26]. I danske studier var etårsmortaliteten 11-20% [8, 9]. Risikoen for død stiger med alderen samt ved tilstedeværelse af absces, svære neurologiske udfald og komorbiditeter [9, 26].

Langtidsoverlevelsen er dårligere hos patienter med SD end hos baggrundsbefolkningen, hvilket delvis kan forklares ved komorbiditet og alkoholoverforbrug [9, 27].

En betydelig andel af patienterne oplever sequelae, især i form af blivende rygsmerter, pareser og muskelsvækkelse samt blære- og tarmdysfunktion [4].

KONKLUSION

SD er en relativt sjælden tilstand, men incidensen er stigende. Det kan være vanskeligt at få den kliniske mistanke, da rygsmerter og feber er hyppige hos baggrundsbefolkningen. Ved tilstedeværelse af feber, almensymptomer eller forhøjede akutfasereaktanter hos en patient med rygsmerter, bør der foretages yderligere udredning.

MR-skanning er guldstandard, men flere studier viser, at PET-CT er ligeværdig med MR-skanning. Mikrobiologisk agens efterspores primært ved dyrkning af blod og biopsimateriale, evt. med supplerende PCR-undersøgelse.

Behandlingen er antibiotika. Seks ugers behandling synes at være ligeværdig med 12 ugers behandling ved kendt mikrobiologisk ætiologi og ved fravær af kompliserende faktorer som f.eks. abscesser. Adskillige forhold kan dog nødvendiggøre længerevarende behandling. Kirurgisk behandling bør reserveres til en mindre andel af patienterne. Diagnosen er alvorlig, og danske data tyder på, at op mod hver femte patient dør inden for et år.

Behandlingen varetages i Danmark af infektionsmedicinere i samarbejde med rygkirurger.

SUMMARY

Marie Bangstrup, Martin Brummerstedt & Toke S. Barford:

Diagnostics and treatment of spondylodiscitis

Ugeskr Læger 2016;178:V04160271

Spondylodiscitis, infection of the spine and intervertebral discs, is a rare condition with increasing incidence. Early diagnosis can be challenging due to the non-specific symptoms such as back pain and fever. Diagnosis is verified by MRI. Microbial aetiology is pursued by blood cultures or surgical biopsy, however, some cases remain culture-negative. Long-term antibiotic treatment is standard of care. Some patients receive surgical treatment. One-year mortality is up to 20%. Recently, published data suggest that six weeks of antibiotics equals 12 weeks in culture-positive cases.

KORRESPONDANCE: Marie Bangstrup.

E-mail: mariebangstrup@gmail.com

ANTAGET: 29. juli 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. september 2016

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

LITTERATUR

1. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG et al. Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: a 14-year population-based study. *J Infect* 2014;68:313-20.
2. Sur A, Tsang K, Brown M et al. Management of adult spontaneous spondylodiscitis and its rising incidence. *Ann R Coll Surg Engl* 2015;97:451-5.
3. Dahl B, Ebdrup L, Gormsen LC et al. Guidelines for diagnostik og behandling af spondylodiskit. Dansk Selskab for infektionsmedicin, 2013. www.inf.med.dk (28. apr 2016).
4. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:10-7.
5. Kaufman DM, Kaplan JG, Litman N. Infectious agents in spinal epidural abscesses. *Neurology* 1980;30:844-50.
6. McDonald M. Vertebral osteomyelitis and discitis in adults. *UpToDate* 2015. www.uptodate.com (15. okt 2015).
7. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 2008;56:401-12.
8. Aagaard T, Roed C, Dragsted C et al. Microbiological and therapeutic challenges in infectious spondylodiscitis: a cohort study of 100 cases. *Scand J Infect Dis* 2013;45:417-24.
9. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG et al. Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. *Spine* 2015;15:1233-40.
10. Bernard L, Dinh A, Ghout I 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* 2015;385:875-82.
11. Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG et al. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *J Infect Public Health* 2010;3:5-16.
12. Fuursted K, Arpi M, Lindblad BE et al. 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;40:772-7.
13. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(suppl 3):iii11-24.
14. An HS, Seldomridge JA. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. *Clin Orthop* 2006;444:27-33.
15. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Semin Nucl Med* 2015;45:32-46.
16. Prodromou ML, Ziakas PD, Poulou LS et al. FDG PET is a robust tool for the diagnosis of spondylodiscitis: a meta-analysis of diagnostic data. *Clin Nucl Med* 2014;39:330-5.
17. Pigrau C, Almirante B, Flores X et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;118:1287.

18. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I et al. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am J Med* 2014;127:669.e9-669.e15.
19. Park K-H, Cho O-H, Lee JH 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;62:1262-9.
20. Valancius K, Hansen ES, Høy K et al. Failure modes in conservative and surgical management of infectious spondylodiscitis. *Eur Spine J* 2013;22:1837-44.
21. Guerado E, Cerván AM. Surgical treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop* 2012;36:413-20.
22. Cheung WY, Luk KDK. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop* 2012;36:397-404.
23. Di Martino A, Papapietro N, Lanotte A et al. Spondylodiscitis: standards of current treatment. *Curr Med Res Opin* 2012;28:689-99.
24. Agabegi SS, Asghar FA, Herkowitz HN. Spinal orthoses. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:657-67.
25. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 2002;34:1342-50.
26. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H et al. Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMJ Open* 2013;3:pil:e002412.
27. Aagaard T, Roed C, Dahl B et al. Long-term prognosis and causes of death after spondylodiscitis: a Danish nationwide cohort study. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:201-8.