

# Vodič za dijagnostiku i liječenje infekcija kralješnice



Verzija 2: Studeni 2018

Za detaljne preporuke možete nas kontaktirati na adresi: [cp.pro-implant-foundation.org](http://cp.pro-implant-foundation.org)

## DEFINICIJA

**Osteomijelitis kralješnice**, ukoliko su 3 uvjeta ispunjena:

Test	Kriterij
Klinička slika	Akutna ili kronična bol u leđima
Dijagnostika	Kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija sugestivna za osteomijelitis kralješnice
Mikrobiologija ili Histologija	Rast mikroorganizama na hemokulturi ili tkivu kralješnice <sup>1</sup> Akutna ili kronična upala tkiva kralješnice

**Infekcija kralješnice povezana s implantatima**, ukoliko je  $\geq 1$  kriterij ispunjen:

Test	Kriterij
Klinička slika	<ul style="list-style-type: none"><li>• Poremećaj cijeljenja rane ili fistula</li><li>• Vidljiva gnojna sekrecija oko implantata</li><li>• Pozitivan test sondom za ispitivanje implantata</li></ul>
Histologija	Upala u peri-implantatskom tkivu
Mikrobiologija	Signifikantan rast mikroorganizama <sup>2</sup> u: <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 2</math> uzorka peri-implantatskog tkiva</li><li>• Sonifikacijskoj tekućini (<math>\geq 50</math> CFU/ml)</li></ul>

<sup>1</sup> Nisko virulentni kožni patogeni moraju se interpretirati u kliničkom kontekstu (prethodne infiltracije? Prisutan intravaskularni implantat?)

<sup>2</sup> Za visoko virulentne mikroorganizme (npr. *S. aureus*, *E. coli*, streptococci) ili u pacijenata s antibiotskom terapijom se već jednom pozitivnom kulturom dokazuje infekcija te sonifikacija  $< 50$  CFU/ml može također biti signifikantna

### Potporni kriteriji za infekciju:

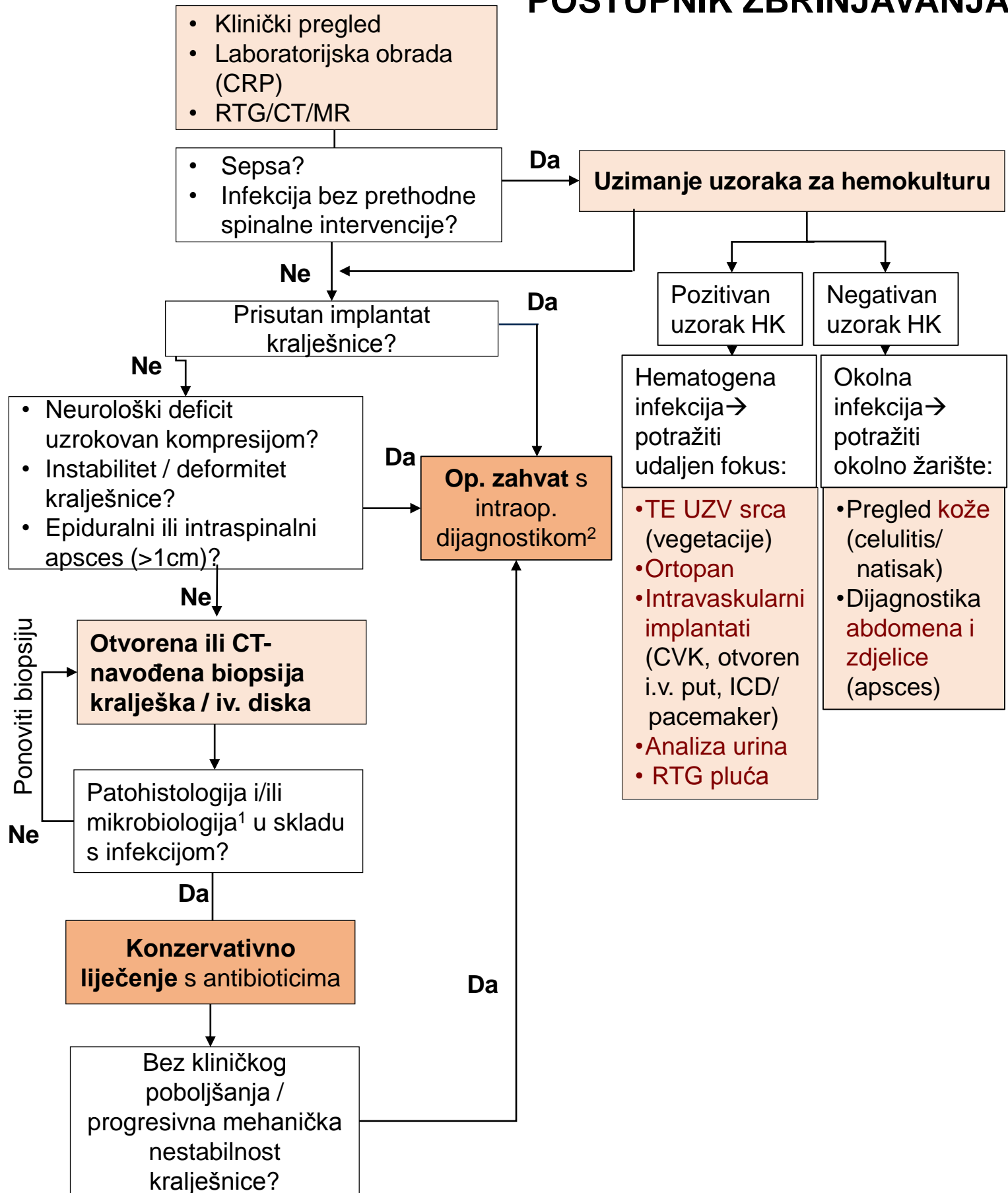
- Produžena sekrecija rane
- Sekundarna dehiscencija rane
- Razlabavljenje implantata/vijaka
- Pseudartroza

# PATOGENEZA

Post-intervencijski	Hematogeno	Okolne infekcije
Nakon: <ul style="list-style-type: none"><li>• Operativnog zahvata / instrumentacije</li><li>• Spinalne infiltracije/ injekcije</li><li>• Otvorene/CT- navođene biopsije</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primarna bakterijemija/sepsa</li><li>• Urosepsa</li><li>• Endokarditis/inficirani intravaskularni implantati</li><li>• Odontogeno žarište (apsces/post-intervencijski)</li><li>• Plućne infekcije</li><li>• Abdominalne infekcije / tumori</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kožne infekcije</li><li>• Natisci</li><li>• Probavni trakt (jednjak, crijeva), fistula GI trakta</li><li>• Aortalne infekcije</li></ul>

	Akutna infekcija	Kronična infekcija
Patogeneza		
▪ Post-intervencijski	<6 tjedana nakon intervencije (rana)	≥6 tjedana nakon intervencije (odgođena/infekcija niskog stupnja)
▪ Hematogeno ili okolna infekcija	<6 tjedana trajanja simptoma	≥6 tjedana trajanja simptoma
Klinička slika	Nagla bol, vrućica, produljena sekrecija rane(>7-10 dana), akutno neurološko pogoršanje	Kronična bol, razlabavljenje/migracija implantata, fistula, neurološko pogoršanje
Mogući mikroorganizmi	Visoko-virulentni: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., gram-neg. bakterije	Nisko-virulentni: Koagulaza-neg. stafilokoki, <i>Cutibacterium</i> (bivše <i>Propionibacterium</i> ) akne

# POSTUPNIK ZBRINJAVANJA



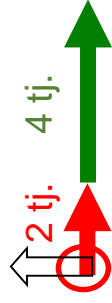
<b>Hematogena infekcija → potražiti udaljen fokus:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TE UZV srca (vegetacije)</li> <li>• Ortopan</li> <li>• Intravaskularni implantati (CVK, otvoren i.v. put, ICD/pacemaker)</li> <li>• Analiza urina</li> <li>• RTG pluća</li> </ul>	<b>Okolna infekcija → potražiti okolno žarište:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregled kože (celulitis/natisak)</li> <li>• Dijagnostika abdomena i zdjelice (apsces)</li> </ul>
---	---

<sup>1</sup> Za visoko virulentne mikroorganizme (npr. *S. aureus*, *E. coli*) jedan pozitivan uzorak potvrđuje infekciju, za niskovirulentne mikroorganizme (npr. *S. epidermidis*, *C. acnes*) ≥2 pozitivna uzorka su potrebna za potvrdu infekcije  
<sup>2</sup> Pogledaj pod intervencije na idućoj strani. Ukoliko je prisutna izloženost potrebna je patohistologija, mikrobiologija (+/- sonifikacija) i dodatna mikrobiološka analiza (*Mycobacteria*, *Brucella*).

# KIRURŠKE INTERVENCIJE

## Intervencija / strategija

Odstranjenje implantata i tretman osteomijelitisa kralješnice



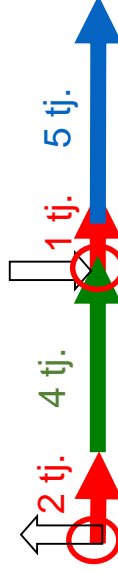
Zadržavanje implantata i eradikacija



Zamjena implantata u jednom aktu i eradikacija



Zamjena implantata u dva akta i eradikacija



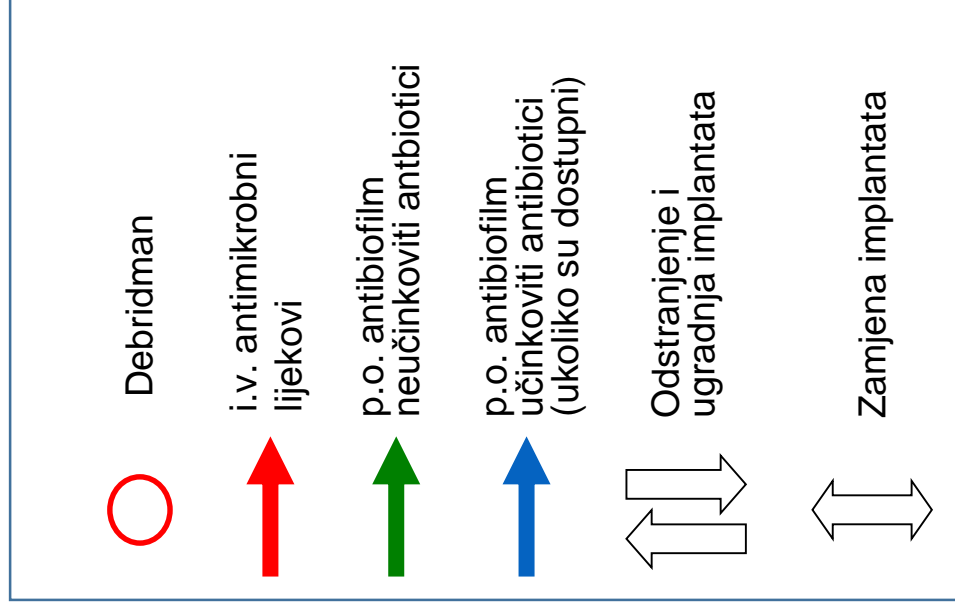
Debridman i suzbijanje infekcije do odstranjenja implantata



## Antibiotska terapija

## Ukupno trajanje

## Legenda



6 tj.

12 tj.

12 tj.

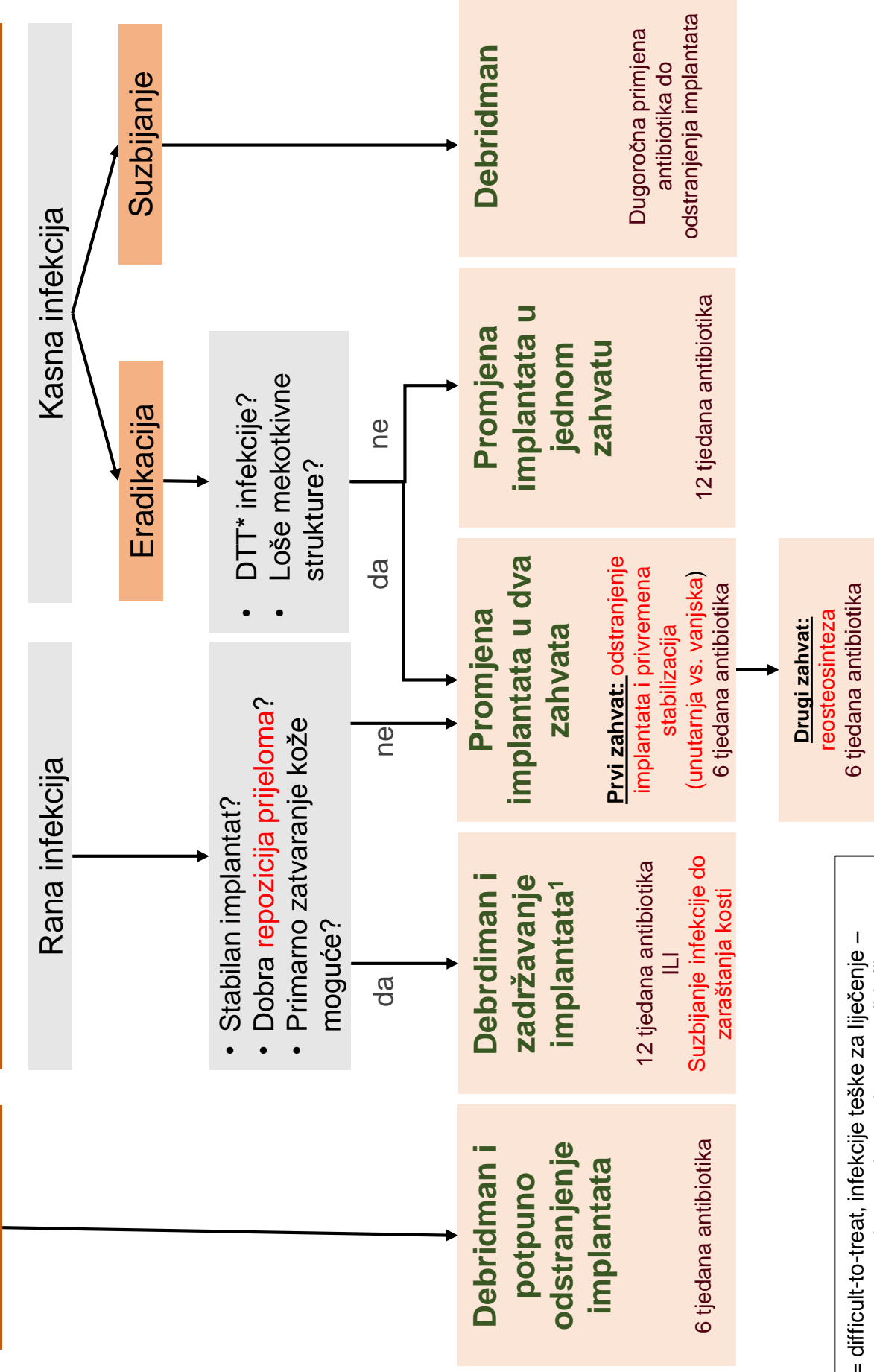
12 tj.

tjedni-mjeseci

# POSTUPNIK LIJEČENJA

## Konsolidirana kost

## Nerasla kost



\*DTT = difficult-to-treat, infekcije teške za liječenje – uzrokovane patogenima rezistentnim na antibiofilm učinkovite antibiotike:  
- rifampicin-rezistentni stafilokoki  
- ciprofloksacin-rezistentne gram-negativne bakterije  
- gljive (Candida)

<sup>1</sup> zamjena svih razlabavljenih dijelova implantata ukoliko je moguće

# IDENTIFIKACIJA PRIMARNOG ŽARIŠTA

Patogen		Primarno žarište	Dijagnostika
<b>Staphylococcus spp.</b>	<i>S. aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kožne lezije/furunkuloza</li> <li>Endokarditis</li> <li>Intravaskularni uređaj/kateter</li> <li>Primarna bakterijemija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pregled kože</li> <li>Hemokultura</li> <li>Prisutan intravaskularni implantat?</li> <li>TE UZV srca</li> </ul>
	Koagulaza-negativni stafilocoki	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intravaskularni implantati</li> <li>Endokarditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemokulture, TE UZV srca</li> <li>Prisutan intravaskularni implantat?</li> </ul>
<b>Streptococcus spp.</b>	Viridans grupa ( <i>S. mitis/oralis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usna šupljina</li> <li>Endokarditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ortopan</li> <li>Hemokulture, TE UZV srca</li> <li>Nedavna dentalna procedura?</li> </ul>
	<i>S. agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abdomen</li> <li>Urogenitalni trakt</li> <li>Koža</li> <li>Usna šupljina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiološka dijagnostika abdomena i zdjelice</li> <li>Analiza urina</li> <li>Pregled kože</li> <li>Ortopan</li> </ul>
	<i>S. gallolyticus</i> (prethodno <i>bovis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karcinom/adenom debelog crijeva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kolonoskopija</li> </ul>
<b>Enterococcus spp.</b>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abdomen</li> <li>Urogenitalni trakt</li> <li>Endokarditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiološka dijagnostika abdomena i zdjelice</li> <li>Analiza urina</li> <li>Hemokulture, TE UZV srca</li> </ul>
<b>Gram-neg. štapići</b>	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abdomen</li> <li>Urogenitalni trakt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiološka dijagnostika abdomena i zdjelice</li> <li>Analiza urina</li> <li>(Kolonoskopija)</li> </ul>

# PREPORUČENA ANTIMIKROBNA TERAPIJA

## Empirijska terapija (intravenski):

Kliničko stanje		Lijek prvog izbora	Alternativna terapija
Hematogeni spinalni osteomijelitis (bez prisustva implantata)	Bez poznatog primarnog žarišta	ampicilin/sulbaktam <sup>a</sup> 3 x 3 g	Kod teške infekcije dodati fosfomicin 3 x 5 g
	Sumnja na infektivni endokarditis	ampicilin/sulbaktam <sup>a</sup> 4 x 3 g + gentamicin <sup>e</sup> 1 x 240 mg	Dodati fosfomicin 3 x 5 g umjesto gentamicina
	Sumnja na primarno žarište u abdomenu / urogenitalnom traktu	piperacilin/tazobaktam 3 x 4.5 g	meropenem 3 x 1 g
	Alergija na penicilin (osim tipa 1):	cefuroksim 3 x 1,5 g	meropenem 3 x 1 g
	- Tip 1 alergija na penicilin (anafilaksija)	vankomicin <sup>d</sup> 2 x 1 g + fosfomicin 3 x 5 g	daptomicin 1 x 8 mg/kg umjesto vankomicina
Postintervencijska spinalna infekcija (s ili bez implantata)	Prva revizija	ampicilin/sulbaktam <sup>a</sup> 3 x 3 g + vankomicin <sup>d</sup> 2 x 1 g	cefuroksim 3 x 1,5 g + vankomicin <sup>d</sup> 2 x 1g
	Višestruke prethodne revizije	piperacilin/tazobaktam 3 x 4,5g + vankomicin <sup>d</sup> 2 x 1 g	fosfomicin 3 x 5 g umjesto piperacilin/tazobaktam

## Ciljana eradikacijska terapija (de-eskalirati čim je poznat patogen):

Mikroorganizam (crveno: infekcije teške za liječenje)	Antibiotik (prvo provjeriti osjetljivost patogena prema antibiogramu)	Doza <sup>b</sup> (plavo: potrebna prilagodba bubrežnoj funkciji)	Put primjene
<b>Staphylococcus spp.</b>			
- oksacilin-/meticilin-osjetljiv	flukloksacilin/kloksacilin <sup>a</sup> (+/- fosfomicin) Kroz 2 tjedna, praćen s (sukladno osjetljivosti)	4 x 2 g (3 x 5 g)	i.v. i.v.
	rifampicinom <sup>c</sup> +	2 x 450 mg	p.o.
	- levofloksacinom ili	2 x 500 mg	p.o.
	- kotrimoksazolom ili	3 x 960 mg	p.o.
	- doksiciklinom ili	2 x 100 mg	p.o.
- oksacilin-/meticilin-rezistentan	vankomicin <sup>d</sup> (+/- fosfomicin) ili daptomicin	2 x 1 g (3 x 5 g) 1 x 8 mg/kg	i.v. i.v. i.v.
	Kroz 2 tjedna, praćen peroralnom kombinacijom <b>rifampicina</b> , kao iznad		
- rifampicin-rezistentan	Intravenski tretman sukladan osjetljivosti kroz 2 tjedna (kao iznad), praćen dugoročnim suzbijanjem kroz ≥1 godine		
<b>Streptococcus spp.</b>			
	penicilin G <sup>a</sup> ili ceftriakson	4 x 5 milijuna jedinica 1 x 2 g	i.v. i.v.
	Kroz 2-4 tjedna, praćen s:		
	amoksicilinom ili	3 x 1000 mg	p.o.
	levofloksacinom (razmotriti suzbijanje kroz ≥1 godinu)	2 x 500 mg	p.o.
<b>Enterococcus spp.</b>			
- penicilin-osjetljiv	ampicilin + gentamicin <sup>e</sup> Kroz 2-3 tjedna, praćen s:	4 x 2 g 1 x 120 mg	i.v. i.v.
	amoksicilinom	3 x 1000 mg	p.o.
- penicilin-neosjetljiv ili alergija na penicilin	vankomicin <sup>d</sup> ili daptomicin + gentamicin <sup>e</sup> Kroz 2-4 tjedna, praćen s:	2 x 1 g 1 x 10 mg/kg 1 x 120 mg	i.v. i.v. i.v.
	linezolidom (maks. 4 tjedna)	2 x 600 mg	p.o.
- vankomicin-neosjetljiv (VRE)	Individualno; odstranjenje implantata ili je potrebno doživotno suzbijanje		

<b>Gram-negativne bakterije</b>			
- Enterobakteriaceae ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobakter</i> etc.)	ciprofloksacin <sup>f</sup>	2 x 750 mg	p.o.
- Nefermentirajuće bakterije ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobakter</i> spp.)	piperacilin/tazobaktam ili meropenem ili ceftazidim + tobramicin (ili gentamicin)	3 x 4,5 g 3 x 1 g 3 x 2 g 1 x 300 mg 1 x 240 mg	i.v. i.v. i.v. i.v. i.v.
	Kroz 2-3 tjedna, praćen s:		
	ciprofloksacinom	2 x 750 mg	p.o.
- Multirezistentni mikroorganizmi	Ovisno o osjetljivosti: meropenem 3 x 1 g, kolestin 3 x 3 milijuna jedinica i/ili fosfomicin 3 x 5 g i.v., razmotriti oralno suzbijanje (ukoliko je ciprofloksacin neosjetljiv)		
<b>Anaerobi</b>			
- Gram-pozitivni ( <i>Propionibakterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finegoldia magna</i> )	penicilin G <sup>a</sup> ili ceftriakson	4 x 5 milijuna jedinica 1 x 2 g	i.v. i.v.
	Kroz 2 tjedna, praćen s:		
	rifampicinom <sup>c</sup> + levofloksacinom ili amoksicilinom	2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 1000 mg	p.o. p.o. p.o.
- Gram-negativni ( <i>Bakteroides</i> )	ampicilin/sulbaktam <sup>a</sup>	3 x 3 g	i.v.
	Kroz 2 tjedna, praćen s:		
	metronidazolom	3 x 400 mg ili 500 mg	p.o.
<b>Candida spp.</b>	kaspofungin <sup>g</sup>	1 x 70 mg	i.v.
- flukonazol-osjetljiv	Kroz 2 tjedna, praćen s:		
	flukonazolom (suzbijanje kroz ≥1 godina)	1 x 400 mg	p.o.
- flukonazol-neosjetljiv	Individualno (npr. s vorikonazolom 2 x 200 mg p.o.); odstranjenje implantata ili dugoročno suzbijanje		
<b>Negativne kulture</b>	ampicilin/sulbaktam <sup>a</sup>	3 x 3 g	i.v.
	Kroz 2 tjedna, praćen s:		
	rifampicinom <sup>c</sup> + levofloksacinom	2 x 450 mg 2 x 500 mg	p.o. p.o.

<sup>a</sup> **alergijska reakcija na penicilin** (osim tipa 1, npr. kožni osip): cefazolin (3 x 2 g i.v.). U slučaju anafilaksije (= tip 1 alergija kao Quincke-ov edem, anafilaktički šok) ili cefalosporinska alergija: vankomicin (2 x 1 g i.v.) ili daptomicin (1 x 8 mg/kg i.v.)

**ampicilin/sulbaktam je ekvivalent amoksicilin/klavulanskoj kiselini.**

<sup>b</sup> **laboratorijska analiza** 2x tjedno: leukociti, CRP, kreatinin/eGFR, jetreni enzimi (AST/SGOT i ALT/SGPT). Prilagođavanje doze sukladno bubrežnoj funkciji i tjelesnoj masi (<40/>100kg)

<sup>c</sup> **rifampicin** isključivo u prisutnosti implantata, peroralno čim su rane suhe, drenovi odstranjeni; >75 godina - doza 2 x 300 mg

<sup>d</sup> Titrirati dozu **vankomicina** najmanje jednom tjedno (uzeti uzorke krvi prije iduće doze); terapijska doza: 15-20 µg/ml

<sup>e</sup> Dodati gentamicin samo ukoliko je uzročnik dokazano visoko osjetljiv (konzultacija s laboratorijem). Ukoliko je uzročnik *E. faecalis* visoko rezistentan na gentamicin ili u pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom gentamicin se mijenja s ceftriaksonom 1 x 2 g i.v. ili fosfomicinom 3 x 5 g i.v.

<sup>f</sup> Dodati **i.v.** (piperacilin/tazobaktam 3 x 4,5 g ili ceftriakson 1x 2 g ili meropenem 3 x 1 g i.) tijekom prvih postoperativnih dana (dok je prisutna sekrecija iz rane)

<sup>g</sup> U pacijenata tjelesne mase <80kg, nakon prve doze od 70mg, od drugog dana doza iznosi **50mg**

## Peroralna terapija vertebralnog osteomijelitisa BEZ prisustva implantata

Mikroorganizam	Antibiotik (sukladno osjetljivosti, vidi dozu u tablici iznad)
<i>S. aureus</i>	kombinacija rifampicina (vidi iznad)
Koagulaza-negativni staphylococci	kotrimoksazol ili doksiciklin ili klindamicin
<i>Streptococcus</i> spp. <sup>1</sup>	amoksicilin ili klindamicin ili levofloksacin
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>1</sup>	amoksicilin (ili linezolid, ukoliko je neosjetljiv na amoksicilin)
Anaerobi (gram-pozitivni)	klindamicin ili amoksicilin
Anaerobi (gram-negativni)	metronidazole ili klindamicin
Gram-negativni bacili	ciprofloksacin ili kotrimoksazol
Gljive ( <i>Candida</i> spp.)	flukonazol

<sup>1</sup> Razmotriti dužu intravensku terapiju (4 tjedna) kod *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* i enterokoka.

### Trajanje terapije:

- Izvorna infekcija kralješnice (BEZ implantata): 6 tjedana (dulje kod ne-dreniranog apscesa)
- Infekcija kralješnice povezana s implantatima: 12 tjedana (u većini slučajeva)

### Praćenje:

- Klinički i laboratorijski (CRP) tijek
- BEZ zakazane CT ili MR dijagnostike, samo kod pojave novih simptoma ili pogoršanja kliničkog tijeka