



| | |
|---------------------------------------|--|
| Titel: | Led og knogleinfektioner hos børn og unge |
| Forfattergruppe: | Allan Bybeck Nielsen, Ulla Hartling, Mette Holm, Lise Jensen, Kim Kristensen, Thomas Hoffmann, Jesper Thaarup, Lisbeth Samsø Schmidt, Jonathan Glenthøj, Anja Poulsen, Annett Helleskov Rasmussen, Ulrikka Nygaard |
| Fagligt ansvarlige DPS-udvalg: | Infektionsmedicinsk udvalg |
| Tovholders navn og mail: | Allan Bybeck Nielsen, allan.bybeck.nielsen@regionh.dk |

Led og knogleinfektioner hos børn og unge

Indholdsfortegnelse

| | |
|-----------------------------|---|
| Resume | 1 |
| Baggrund | 2 |
| Symptomer og objektive fund | 2 |
| Differentialdiagnoser | 2 |
| Undersøgelser | 3 |
| Behandling | 4 |
| Monitorering | 5 |
| Diagnosekoder | 6 |
| Referencer | 6 |
| Interessekonflikter | 6 |
| Appendiks | 6 |

Resume

- Led og knogleinfektioner debuterer med smerter og nedsat funktion, ofte over dage til uger.
- Kun to tredjedele har feber – færre ved spondylodiskit.
- En tredjedel har normal CRP; færre har normal SR.
Ved normal CRP og normal SR er sandsynligheden for led- eller knogleinfektion lille.
- UL har høj sensitivitet for ledeffusion, men skelner ikke mellem reaktiv og infektiøs arthritis.
- MR foretages ved mistanke om osteomyelitis.
- Empirisk initialbehandling (IV) gives indtil bedring (individuel varighed, ofte 2-6 dage).
Ét af følgende tre regimer anvendes:
 - Ceftriaxon IV 100 mg/kg/døgn fordelt på 1 dosis (max 4000 mg/døgn)
 - Cefuroxim IV 150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser (max 4500 mg/døgn)
 - Benzylpenicillin IV 120 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser (max 5000 mg/døgn)OG
Dicloxacillin IV 100 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser (max 4000 mg/døgn)
- Efter klinisk og paraklinisk bedring skiftes til PO efterbehandling i yderligere 7 dage (arthritis), 21 dage (osteomyelitis) eller 28 dage (spondylodiskitis, sacroiliitis)
Længere behandling kan overvejes afhængig af agens, forløb og risikofaktorer.
- Kirurgisk behandling er sjældent indiceret men overvejes ved hastig progression samt manglende effekt af antibiotika.
- Differentialdiagnoser inkluderer reaktiv arthritis, bløddelsinfektion (cellulitis, erysipelas, pyomyositis), fraktur, malignitet, Calvé-Legg-Perthes, epifysiolyse, reumatologisk sygdom.

Baggrund

Ca. 150 børn og unge behandles årligt for led og knogle infektioner i Danmark. Infektionerne ses i alle aldre, men hyppigst hos børn under 5 år. De fleste børn er tidligere raske. Infektionerne er primært hæmatogene og manifesterer sig som

- arthritis
- osteomyelitis
- kombineret arthritis og osteomyelitis (30% med osteomyelitis har også arthritis)
- spondylodiskitis (infektion i discus og tilstødende vertebrae)

Infektioner hos børn med fremmedlegemer/proteser er ikke inkluderet i denne vejledning.

Hyppigste patogener er *Kingella kingae* (<5 år) og *Staphylococcus aureus* (>5 år). Sjældne patogener inkluderer streptokokker, meningokokker, gram negative stave (primært neonatale), salmonella (primært ved seglcelle anæmi), pseudomonas, tuberkulose.

Symptomer og objektive fund

Smerter og nedsat funktion som ofte tiltager over dage til uger. Kun to tredjedele har feber. Lokaliserede fund (rødme, varme, hævelse) ses hyppigere ved septisk arthritis end ved osteomyelitis.

Hos spædbørn kan symptomerne være diskrete og uspecifikke (irritabilitet, ubehag ved håndtering, feber uden fokus, pseudoparese, spontan fleksion/abduktion/udadrotation i hoften).

Spondylodiskitis udgør en særlig diagnostisk udfordring, især hos små børn, som ikke kan udtrykke at de har ryg smerter. Spondylodiskitis bør især overvejes hos det tidligere raske barn som pludselig ikke vil gå og/eller sidde uden påviselig årsag i underekstremiteter (hofte, knæ, ankler). Oplysning om gråd/ubehag når numsen løftes ved bleskift bør skærpe opmærksomheden. Under halvdelen har feber.

Børn med hofteinvolvering kan klage over smerter fra knæet. Børn med involvering af sacroiliaca led kan have symptomer der minder om appendicitis eller urinvejsinfektion.

Differentialdiagnoser

Reaktiv arthritis:

- Alment upåvirket, ofte hofte/knæ, ofte 2-6 år. Afebril/subfebril, normale infektionstal. Nylig infektion er hyppig i denne aldersgruppe og er en dårlig prædikator for reaktiv arthritis. OBS: Normal UL bør skærpe opmærksomheden omkring andre diagnoser.

Traume/fraktur:

- Mindre traume (som mange børn har) bør ikke udelukke mistanke om led/knogleinfektion.

Bløddelsinfektion (erysipelas, cellulitis, pyomyositis):

- Indgangsport? Klinisk præsentation? Billeddiagnostiske fund?

Onkologisk sygdom:

- Længerevarende symptomer? B-symptomer? Billeddiagnostik? Påvirkede cellelinjer?

Ortopædkirurgisk sygdom (sjældent før skolealderen):

- Hofte: Calvè-Legg-Perthes, epifysiolyse capitis femoris
- Knæ: Osteochondritis dissicans, Mb. Schlatter, chondromalacia patellae

Reumatologisk sygdom inkl. juvenil idiopatisk arthritis (JIA) og Chronic Nonbacterial Osteomyelitis/Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CNO/CRMO):

- Tidligere lignende tilfælde? Længerevarende symptomer? Disp. til autoimmun sygdom?

Undersøgelser

Den hyppigste årsag til ledsmerter hos børn er coxitis simplex (reaktiv arthritis i hoften). Oplagte coxitis simplex forløb kan evt. ses an med smertestillende medicin og uden parakliniske undersøgelser (typisk forløb: Hofteled, 2-6 år, alment upåvirket, kun lette smerter, afebril, kort anamnese). Dette iht. lokale instrukser for coxitis simplex og kun efter konference med speciallæge samt grundig information til forældre om fornyet kontakt ved forværring.

UDREDNING VED MISTANKE OM LED ELLER KNOGLEINFEKTION:

Blodprøver:

- Hæmatologi inkl. diff. tælling, CRP, SR og bloddyrkning
- Hvis relevant tages øvrige basale udredningsprøver (væsketal, levertal mv.)

En tredjedel har normal CRP; færre har normal SR.

Ved normal CRP og normal SR er sandsynligheden for led- eller knogleinfektion lille.

Ultralyd:

Foretages hos stort set alle på mistanke om ledaffektion (smerter, hævelse, rødme, varme).

UL har høj sensitivitet for ledeffusion, men skelner ikke mellem reaktiv og infektiøs arthritis.

Normal UL afkræfter ikke osteomyelitis og fravær af ledeffusion sammen med fortsatte symptomer bør netop skærpe opmærksomheden og føre til videre udredning.

Røntgen:

Foretages hos de fleste. Primært differentialdiagnostisk da osteomyelitis forandringer først ses 1-3 uger efter symptomstart. Der laves anterior-posterior optagelse og Lauensteins projektion særligt mhp. fraktur, osteoidt osteom, Calvé-Legg-Perthes og epifysiolyse afhængigt af barnets alder.

Hvis der undervejs i behandlingen af arthritis er mistanke om tilstødende osteomyelitis, bør der udføres MR. Alternativt kan røntgen udføres når arthritis behandlingen afsluttes (ofte efter ca. 10 dage) og dette kan vejlede beslutningen om at forlænge antibiotika behandlingen med yderligere 14 dage (osteomyelitis behandling).

MR:

Foretages ved mistanke om osteomyelitis inkl. mistanke om sacroiliitis og spondylodiskitis. Høj sensitivitet for osteomyelitis efter få dages sygdom. Bedste undersøgelse af den anatomiske udbredelse samt afklaring af differentialdiagnoser som f.eks. knogletumor. Hvis MR ikke umiddelbart kan foretages skal den planlægges til udførelse hurtigst muligt og det skal overvejes om patienten skal opstarte antibiotisk behandling i ventetiden.

Knoglescintigrafi / PET-CT:

Foretages sjældent men kan anvendes ved tvivl om lokalisation samt ved mistanke om multifokal sygdom. PET-CT foretrækkes ofte frem for knoglescintigrafi, dette konfereres med radiolog/neurofysiolog.

Ledpunktur:

Ledpunktur er en akut procedure og tilstræbes før opstart af behandling hos alle med mistanke om septisk arthritis. Foretages i generel anæstesi eller lokal anæstesi +/- lattergas afhængig af alder og modenhed. Ledvæske sendes til:

- Dyrkning og resistens. Hvis ingen vækst overvejes 16S (bakteriel DNA undersøgelse)
- PCR for *Kingella kingae* (hvis denne undersøgelse ikke er tilgængelig, da 16S)

Knoglebiopsi/aspirat:

Foretages sjældent og er primært indiceret, hvis der alligevel udføres kirurgisk sanering, eller hvis infektionen ikke retter sig på empirisk antibiotisk behandling. Biopsi/aspirat sendes til:

- Dyrkning og resistens. Hvis ingen vækst overvejes 16S (bakteriel DNA undersøgelse)
- PCR for *Kingella kingae* (hvis denne undersøgelse ikke er tilgængelig, da 16S)
- Afhængig af sygdomsforløb kan patologiske undersøgelser også overvejes.

Behandling

Behandlingsstart:

Ved påvirket almentilstand, klinisk sepsis eller hastig progression af lokale infektionstegn startes intravenøs antibiotisk behandling straks (bloddyrkning før antibiotika prioriteres højt).

Diagnosen kan være vanskelig at bekræfte og kan forsinkes af f.eks. behov for anæstesi til MR scanning. Den kliniske mistanke samt progressionen i forløbet afgør om behandlingen skal indledes før diagnosen er bekræftet.

Initialbehandling:

IV antibiotika indtil klinisk/paraklinisk bedring. Varigheden er individuel, ofte 2-6 dage.

Empirisk anbefales ét af følgende 3 regimer (justeres efter dyrknings svar):

- Ceftriaxon IV 100 mg/kg/døgn fordelt på 1 dosis (max 4000 mg/døgn)
- Cefuroxim IV 150 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser (max 4500 mg/døgn)
- Benzylpenicillin IV 120 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser (max 5000 mg/døgn)
OG
Dicloxacillin IV 100 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser (max 4000 mg/døgn)

Ceftriaxon foretrækkes hos stabile børn, som kan være hjemme mellem IV-tiderne.

Ceftriaxon eller cefuroxim foretrækkes hos små børn, da dicloxacillin er lokalirriterende og ofte medfører smerter ved indgift samt hyppig skift af iv adgang (phlebitis).

Initialbehandling (IV) gives indtil klinisk og paraklinisk effekt, ofte 2-6 dage.

Klinisk og paraklinisk effekt er defineret ved:

1. Pt. er afebril OG
2. Pt. har aftagende smerter eller bedre funktion OG
3. Pt. har faldende CRP (eller fortsat normal, hvis ikke forhøjet initielt).

Sænkingsreaktion (SR) er uegnet til at monitorere behandlingseffekt, fordi fald i SR sker med op til en uges forsinkelse ift. den kliniske udvikling.

Ved mistanke om behandlingssvigt overvejes fornyet billeddiagnostik (MR), kirurgi vejledt af MR, antibiotikaskift (evt. konf. mikrobiolog).

Efterbehandling:

Efter klinisk effekt af IV initialbehandling skiftes til PO efterbehandling.

Empirisk anbefales ét af følgende 2 regimer (justeres efter dyrkningssvar):

- Amoxicillin/clavulansyre PO 50 mg amoxicillin/kg/døgn fordelt på 3 doser (max 1500 mg amoxicillin/døgn)
- Benzylpenicillin PO 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser (max 3000 mg/døgn)
OG
Dicloxacillin el. flucloxacillin PO 50 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser (max 4000 mg/døgn)

God adhærens er afgørende og hos mindre børn vil amoxicillin/clavulansyre ofte foretrækkes (ét præparat, bedre smag af mikstur).

Varigheden for oral efterbehandling er fast. Efterbehandlingen gives i 7 dage (arthritis), 21 dage (osteomyelitis) eller 28 dage (spondylodiskitis og sacroiliitis). Herefter seponeres behandlingen forudsat at patienten er symptomfri, afebril og har normal CRP. Alternativt fortsættes behandlingen til disse kriterier er opfyldt.

Forlænget antibiotisk behandling overvejes ved komplicerede forløb samt ved risikofaktorer. Risikofaktorer for sequelae inkluderer spædbørn, MRSA, immunsuppression samt lang tid fra symptomdebut til behandling (>2 uger).

Kirurgisk behandling:

Kirurgisk behandling er kun sjældent indiceret, men de fleste behandlingsforløb bør planlægges i samråd med (børne)ortopædkirurg. Kirurgisk behandling overvejes særligt ved hastig progression, omfattende abscesforandringer eller manglende effekt af korrekt administreret antibiotika. Avaskulær caput femoris nekrose er en sjælden men kendt komplikation (ofte *S. aureus*) og ved infektion i og omkring hofteleddet bør kirurgisk intervention (dekomprimering af leddet) overvejes særligt grundigt. Ved diagnostisk ledpunktur udtømmes så meget væske som muligt (aflastende).

Anden støttebehandling:

Paracetamol + NSAID, sjældent behov for supplerende morfin.

Mobilisering indenfor smertegrænsen, evt. i samråd med (børne)ortopædkirurg og fysioterapeut. Omfattende knogledestruktion (sjældent) kan give anledning til begrænsninger af fysisk aktivitet (risiko for patologisk fraktur).

Monitorering, komplikationer, kontrol

De fleste forløb er ukomplicerede med bedring over få dage og uden sequelae.

Komplikationer inkluderer DVT, knogledeformitet (afkorting af rørkogler, avaskulær caput femoris nekrose), pyomyositis og abscessdannelse. Disse ses hyppigst ved *S. aureus* infektioner og bør især overvejes ved komplicerede forløb.

Ved ukomplicerede forløb og ikke-metafysenær infektion kan pt. afsluttes uden yderligere kontrol med vanlig information om genhenvendelse ved fornyede gener fra bevægeapparatet. Rehabilitering til fuldt funktionelt niveau bør sikres, evt. i samråd med fysioterapeut og (børne)ortopædkirurg.

Ved komplicerede forløb og ved metafysenær infektion planlægges ambulans kontrol i samråd med (børne)ortopædkirurg.

Diagnosekoder

DM860 Akut hæmatogen osteomyelitis

DM869 Osteomyelitis UNS

(samt mere specifikke diagnoser i gruppen ”DM86: Knoglemarvsbetændelse”)

Desuden følgende lokalisationspecifikke diagnosekoder:

DK102C Osteomyelitis mandibulae, DK102D Osteomyelitis maxillae, DH050C Osteomyelitis orbitae, DM462 Osteomyelitis i ryghvirvel

DM009 Purulent arthritis UNS

(samt mere specifikke diagnoser inkl. agens i gruppen ”DM00: Purulent ledbetændelse”)

DM463 Infektøs diskitis i rygsøjlen

DM465A Infektøs spondylitis UNS

DM461 Sakroiliitis IKA

Referencer

1. Saavedra-Lozano, J. et al. Bone and Joint Infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 36, 788–799 (2017).
2. Nielsen, A. B., Nygaard, U., Hoffmann, T. & Kristensen, K. Short individualised treatment of bone and joint infections in Danish children. *Arch. Dis. Child.* 104, 205–206 (2019).
3. Peltola, H., Pääkkönen, M., Kallio, P. & Kallio, M. J. T. Short- Versus Long-term Antimicrobial Treatment for Acute Hematogenous Osteomyelitis of Childhood: Prospective, Randomized Trial on 131 Culture-positive Cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29, 1123–1128 (2010).
4. Peltola, H., Pääkkönen, M., Kallio, P. & Kallio, M. J. T. 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.* 48, 1201–121 (2009).
5. Jagodzinski, N. A., Kanwar, R., Graham, K. & Bache, C. E. Prospective Evaluation of a Shortened Regimen of Treatment for Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis in Children: *J. Pediatr. Orthop.* 29, 518–525 (2009).

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

Ingen