
FARMAKOTERAPIJA INFEKCIJA U KRALJEŽNICI

Ivan Puljiz

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

Principi konzervativnog liječenja infekcija kralježnice uključuju mikrobiološku potvrdu infekcije, liječenje odgovarajućim antibioticima, imobilizaciju kralježnice te kliničko praćenje pacijenta, a cilj liječenja podrazumijeva odstranjenje izvora infekcije, obnavljanje funkcionalnosti kralježnice i smanjenje boli. Stoga, liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup te uključuje specijaliste kirurgije /traumatologije, infektologije, mikrobiologije, radiologije te nerijetko i patologije, koji će zajedno odlučiti o najboljem modalitetu liječenja.

Infekcija kralježnice najčešće se prezentira subakutnim tijekom, što rezultira relativno kasno otkrivenom infekcijom. Stoga se preporuča odgađanje početka antimikrobne terapije do mikrobiološke potvrde infekcije budući da je liječenje dugotrajno (1). No, ukoliko su opetovani mikrobiološki testovi (hemokulture, uzorak bioptata) negativni, a klinički tijek bolesti i radiološke pretrage sugeriraju infekciju, može se započeti empirijska antimikrobna terapija. U septičkih pacijenata, imunokompromitiranih, kao i onih s neurološkim ispadom, nakon uzimanja mikrobioloških testova (hemokulture, urinokultura, ev. brisevi) indicirana je promptna antimikrobna terapija. Preporuke za izbor antimikrobne terapije, put primjene, kao i dužinu trajanja liječenja temelje se na stručnom mišljenju i podacima iz opservacijskih istraživanja budući da nema podataka iz randomiziranih kliničkih istraživanja. Izbor antibiotika treba temeljiti na nalazu mikrobioloških nalaza.

Ako je dokazana infekcija kralježnice uzrokovana meticilin osjetljivim *Staphylococcus aureus* (MSSA), preporuča se jedan od antistafilokoknih antibiotika: kloksacilin ili flukloksacilin (2 grama svakih 6 sati) ili cefazolin (2 grama svakih 8 sati). U slučaju infekcije meticilin rezistentnih *S. aureus* (MRSA) ili alergije na beta-laktamske antibiotike lijek izbora je vankomicin, dnevna doza 15-20 mg/kg u dvije doze (uz praćenje serumske koncentracije lijeka). U slučaju alergije ili druge kontraindikacije na vankomicin, prihvatljiva alternativa je daptomicin (6 mg/kg intravenski u jednoj dnevnoj dozi) ili linezolid (600 mg intravenski svakih 12 sati).

Lijek izbora za infekciju kralježnice uzrokovana *Streptococcus* spp. je penicilin G (dnevna doza 12-18 internacionalnih jedinica - i.j., intravenski u

kontinuiranoj infuziji ili podijeljena u šest doza). Ako se radi o streptokoku koji je intermedijarno osjetljiv na penicilin (MIC između 0.12 i 0.5 mcg/ml), preporuča se liječenje ceftriaksonom (2 grama intravenski u jednoj dnevnoj dozi) ili penicilin G (24 milijuna i.j. u kontinuiranoj infuziji ili podijeljeno u šest dnevnih doza). U slučaju alergije na beta-laktamske antibiotike lijek izbora je vankomicin, dnevna doza 15-20 mg/kg u dvije doze (uz praćenje serumske koncentracije lijeka).

Liječenje infekcije kralježnice uzrokovano gram negativnim bacilima temelji se na nalazu mikrobioloških testova, u pravilu jednim od cefalosporina treće generacije (ceftriakson 2 grama svakih 24 sata ili ceftazidim 2 grama svakih 8 sati ili cefotaksim 2 grama svakih 6 sati). Ako postoji sumnja ili potvrda *Pseudomonas* spp. infekcije, preporuka je terapija antipseudomonasnim antibiotikom (cefepim 2 grama svakih 8 sati ili piperacilin-tazobaktam 4.5 grama svakih 8 sati ili meropenem 1 gram svakih 8 sati ili ciprofloksacin 400 mg svakih 12 sati).

Anaerobne bakterije, najčešće *Cutibacterium acnes*, uzročnici su u manje od 5% infekcija kralježnice. Njihovo liječenje se provodi visokim dozama penicilina (dnevna doza 20-24 milijuna i.j. u kontinuiranoj infuziji ili podijeljeno u šest dnevnih doza) ili ceftriaksonom (dnevna doza 2 grama u jednoj dozi). U slučaju alergije na beta laktamske antibiotike terapija se može provesti vankomicinom u ranije navedenim dozama ili klindamicinom (dnevna doza 900 mg svakih 8 sati).

Empirijska antimikrobna terapija provodi se ako nema mikrobiološke potvrde infekcije kralježnice, pri tom respektirajući pretpostavljenog uzročnika i lokalne obrasce osjetljivosti. Ukoliko se naknadno dokaže etiologija infekcije, antimikrobna terapija se može prilagoditi prema uzročniku. Inicijalna empirijska terapija u pravilu zahtijeva kombiniranu antimikrobnu terapiju koja je učinkovita protiv najčešćih uzročnika (*S. aureus* i gram negativne bakterije). Uobičajena je kombinacija kloksacilina ili vankomicina s cefalosporinima treće generacije ili fluorokinolonima (levofloksacin 500 mg svakih 12 sati ili ciprofloksacin 400 mg svakih 12 sati). Umjesto kloksacilina može se dati cefazolin (82 grama svakih 8 sati) ili klindamicin (900 mg svakih 8 sati). Antimikrobna terapija se u pravilu započinje intravenski prvih nekoliko tjedana. Lijekovi s visokom biorasploživosti (fluorokinoloni, klindamicin, rifampicin, kotrimoksazol) omogućuju raniji prijelaz na peroralno liječenje. Beta laktamski antibiotici su niske biorasploživosti i ne bi ih trebalo koristiti za peroralno liječenje. Prelazak na oralnu nakon dva tjedna parenteralne terapije može se razmatrati u nekim situacijama, kao što su nekomplicirana infekcija u pacijenta bez značajnijih komorbiditeta, povoljan klinički odgovor na inicijalnu parenteralnu terapiju, dostupan i učinkovit oralni lijek na uzročnika s dobrom

bioraspoloživosti, vjerojatna dobra apsorpcija lijeka (zbog popratnih lijekova) i dobra suradljivost („compliance“) pacijenta (2,3). Iako optimalna dužina trajanja terapije nije definirana, većina smjernica preporuča 6-12 tjedana terapije. U istraživanju Bernarda i sur. opisuje se jednako izlječenje u pacijenata liječenih 6 ili 12 tjedana (4). S druge strane, Grados i sur. sugeriraju 12 tjedana ukupno trajanje antimikrobne terapije zbog češćeg relapsa nakon kraćeg trajanja liječenja (5). Uz to, infekcija kralježnice se dijagnosticira relativno kasno te ju treba liječiti kao kroničnu infekciju kosti. Park i sur. navode da je produžena antibiotska terapija opravdana u pacijenata s visokim rizikom za relaps, a to su MRSA infekcija, pacijenti s nedreniranim paravertebralnim/psoas apscesima te terminalna faza bubrežne bolesti (6). Normalizacija vrijednosti C-reaktivnog proteina ili sedimentacije te poboljšanje ili povlačenje simptoma su uvjeti za prestanak antimikrobnog liječenja dok nalaz MR nema značaja u praćenju učinkovitosti terapije (7). Uz antimikrobnu, važna je i fizikalna terapija te imobilizacija u slučaju rizika nestabilnosti kralježnice. Tijekom liječenja je potrebno pratiti neurološki status. S učinkovitom antimikrobnom terapijom, za spontano spajanje dva susjedna zahvaćena kralješka potrebno je 12 do 24 mjeseca.

Dijagnoza gljivične infekcije kralježnice nerijetko se postavi nakon nekoliko tjedana ili mjeseci. Liječenje infekcije uzrokovane flukonazol osjetljivom *Candida* spp. uključuje flukonazol 400 mg oralno u jednoj dozi tijekom 6 do 12 mjeseci jer lijek imao dobru bioraspoloživost (8). U slučaju nemogućnosti oralne primjene ili ako se radi o teškim pacijentima, može se provesti intravenska terapija tijekom prvih nekoliko tjedana flukonazolom (ista dnevna doza) ili nekim od ehinokandina. Alternativa je lipidna formulacija amfotericina B prva dva tjedna u dnevnoj dozi 3-5 mg/kg TT. Ostale gljivične infekcije treba liječiti prema nalazu mikrobioloških testova.

Liječenje tuberkuloze kralježnice provodi se antituberkuloznim lijekovima koji dobro prodiru u kralješke. Uspjeh samo antituberkulozne terapije bez operacije je visok i kreće se od 82 do 92%. Čak i kod pacijenata s paraplegijom, oporavak može nastupiti u 40% slučajeva samo medicinskim liječenjem. Trajanje režima liječenja, kao i broj lijekova koji bi se trebali koristiti za tuberkulozu kralježnice, dugo su predmet rasprave. Većina smjernica za liječenje tuberkuloze kralježnice osjetljive na lijekove upućuje na to da bi se trebala liječiti produljenim kurama antituberkuloznih lijekova s dvomjesečnom intenzivnom fazom koja se sastoji od četiri lijeka (izonijazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol), nakon čega slijedi produžna faza u trajanju od 7-10 mjeseci, ovisno o kliničkom tijeku pacijenta (9). Liječenje pacijenata kojima je dijagnosticirana tuberkuloza rezistentna na lijekove zahtijeva režime koji uključuju lijekove druge linije. Njihovo liječenje traje dulje, lijekovi su skuplji i mogu izazvati više nuspojava. Nekomplicirani slučajevi spinalne tuberkuloze, u pravilu, liječe

se konzervativnim, a ne kirurškim liječenjem. Međutim, temeljem ekspertnih mišljenja, operacija se može razmotriti u pojedinim situacijama, kao što su slab odgovor ili pogoršanje na konzervativnu terapiju s dokazima aktualne infekcije, dekompresija kralježničke moždine potrebno je u bolesnika s prisutnim neurološkim deficitom ili ako postoji nestabilnost kralježnice.

Literatura

1. Barbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, 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*. 2015;61(6):e26-46.
2. Babouee Flury B, Elzi L, Kolbe M, et al. Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? *BMC Infect Dis*. 2014;14:226. doi: 10.1186/1471-2334-14-226.
3. Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. *N Engl J Med* 2019;380:425-36.
4. 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(9971):875-82.
5. Grados F, Lescure FX, Senneville E, et al. *Joint Bone Spine* 2000;74(2):133-9.
6. Park KH, Cho OH, 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*. 2016 May;62(10):1262-9.
7. Ahn KS, Kang CH, Hong SJ, et al. *BMC Musculoskeletal Disord* 2020;21(1):13-22.
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):1- 50.
9. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195.