

Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial

Louis Bernard – The Lancet – 5. November 2014

Hintergrund

- Die Inzidenz der Spondylodiscitis hat in den letzten Jahren zugenommen (ca. 4-10/100`000 Einwohnern pro Jahr)
- Die meisten Guidelines empfehlen eine 6 – 12-wöchige Antibiotikatherapie. Diese Empfehlungen sind nicht evidenzbasiert.
- Diese Studie vergleicht eine 6- mit einer 12-wöchigen Antibiotikatherapie bei Patienten mit radiologisch und mikrobiologisch dokumentierten Spondylodiscitiden.

Methoden

- Randomisierte, open-label, multizentrische nicht-Inferioritätsstudie an 71 französischen Zentren.
- Einschlusskriterien: > 18 Jahre, mikrobiologisch (Blutkultur, CT-gesteuerte Biopsie) und radiologisch dokumentierte Spondylodiscitis. Ausschlusskriterien: Lebenserwartung < 1 Jahr, Schwangerschaft/Stillzeit, Spondylodiscitisrezidiv, Nachweis von Pilzen, Brucellen oder Mykobakterien.
- Die Randomisierung erfolgte in eine 6 - oder 12-Wochen Behandlungsgruppe
- Das Antibiotikaregime wurde (analog den französischen Guidelines) durch den behandelnden Arzt festgelegt.
- Heilung wurde definiert als Abwesenheit von Fieber oder Rückenschmerzen und ein CRP-Wert < 10 mg/l 12 Monate nach Abschluss der Behandlung.
- Primäres Studienziel: Vergleich der Heilungsrate nach einem Jahr zwischen beiden Gruppen. Sekundäre Endpunkte: Fieber, Rückenschmerzen, CRP- und Kreatininverlauf, Compliance, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Auftreten von Resistenzen bei Patienten mit Therapieversagen, Identifikation von Risikofaktoren für Therapieversagen und Tod

Resultate

- Figure: Von November 2006 bis März 2011 wurden 359 Patienten randomisiert: 182 in die 6- und 177 in die 12-Wochengruppe. 98% resp. 99% wurden in die intention-to-treat Analyse, 83% resp. 78% in die per-protocol Analyse eingeschlossen.
- Table 1 zeigt die baseline characteristics. Die beiden Gruppen waren weitgehend ausgeglichen bis auf mehr Diabetiker in der 6-Wochengruppe (20 vs. 10%). In der 12-Wochengruppe wurden mehr *S. aureus* (43 vs. 39%) und weniger Enterobacteriaceae (9 vs. 13%) nachgewiesen. Insgesamt wurden 17% der Fälle durch Koagulase-negative Staphylokokken verursacht, welche gehäuft nach wirbelsäulenchirurgischen Eingriffen ohne Fremdmaterial auftraten (53% der nach OP identifizierten Keime).
- 1 Jahr nach Abschluss der Behandlung waren 169 (48%) per Definition geheilt, die restlichen 182 Patienten wurden von einem unabhängigen Team beurteilt, 32 Fälle wurden als mögliche Therapieversager identifiziert (je 16 in beiden Gruppen). In keinen der Fälle traten Antibiotikaresistenzen auf. In den 38 Fällen mit Nachweis von Enterobacteriaceae gab es keine Therapieversager.

- Table 2, Intention-to-treat Population: 160/176 (90.9%) der 6-Wochengruppe und 159/175 (90.9%) in der 12-Wochengruppe wurden als geheilt beurteilt. Per-protocol Population: 137/146 (93.8%) resp. 132/137 (96.4%). Für beide Populationen wurden die nicht-Inferioritätskriterien erreicht.
- Subgruppenanalyse (> 75 J, Infektionen mit anderen Keimen als *S. aureus*, Immunsuppression, Endokarditis, Vorhandensein von neurologischen Ausfällen, Abszesse, Verschreibung von Rifampicin/Chinolone): Nicht-Inferiorität der 6- vs. 12-Wochengruppe nicht erreicht
- Der Fiebertverlauf, sowie der Verlauf des CRP- oder Kreatininwertes unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen
- Table 3 zeigt die sekundären Endpunkte und Nebenwirkungen. Letztere traten in beiden Gruppen gleich häufig auf, interessanterweise kam es in der 12-Wochengruppe nicht gehäuft zu *C. difficile*-Infektionen.
- Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Heilungsrate zwischen Patienten mit einer initialen i.v.-Therapiedauer < 1 Woche im Vergleich zu jenen > 1 Woche (13% vs. 7%, P-Wert 0.204).
- Alter > 75 Jahre und Nachweis von *S. aureus* waren mit einer erhöhten Versagerrate assoziiert.

Diskussion

- Diese Studie zeigt, dass eine 6-wöchige einer 12-wöchigen Antibiotikatherapie bei Spondylodiscitis nicht unterlegen ist.
- Die nicht erreichte nicht-Inferiorität der oben genannten Subgruppen wird gemäss den Autoren durch die ungenügende statistische Power erklärt.
- Die initiale i.v.-Therapiephase war nicht standardisiert und dauerte in 52% der Patienten weniger als 2 Wochen. Trotzdem wurde kein signifikanter Unterschied in den Versagerraten beobachtet (s.o.)

+ prospektives Multizenterdesign an einer kranken Studienpopulation (68% der Patienten wiesen eine Bakteriämie auf)

+ Daten ermuntern zur Diskussion der optimalen i.v.-Therapiedauer zu Beginn

-17% der nachgewiesenen Erreger waren KNS (*S. lugdunensis*? Relevante Erreger?)

- in der 12 Wochengruppe traten weniger Enterobacteriaceae und mehr *S. aureus*-Fälle auf