

Journal Club 22.07.2019

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Successful 6-Week Antibiotic Treatment for Early Surgical-site Infections in Spinal Surgery

Marie-Paule Fernandez-Gerlinger,^{1,2} Robin Arvieu,³ David Lebeaux,^{1,2} Karama Rouis,¹ Pierre Guigui,^{2,3} Jean-Luc Mainardi,^{1,2} and Benjamin Bouyer^{2,3}

¹Unité Mobile de Microbiologie Clinique, Service de Microbiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, ²Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, and ³Service d'Orthopédie et de Traumatologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

Received 27 June 2018; editorial decision 1 September 2018; accepted 14 September 2018; published online September 21, 2018.

Correspondence: M.-P. Fernandez-Gerlinger, Service de Microbiologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France (mariepaulefernandez@yahoo.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2019;68(11):1856–61

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciy805

Sandra Zingg

Hintergrund

- In der Spinalchirurgie frühe postoperative Wundinfekte häufig
 - Inzidenz zwischen 2-10%

Dubory A. et al, Eur Spine J 2015; 24:543-54

- Postoperative Wundinfekte primäre Ursache für Rehospitalisation

Mc Cormack RA et al, Spine 2012 37:1260-6

- Re-Operationen sind mit längerem Spitalaufenthalt, unerwünschten Ereignissen und erhöhten Kosten verbunden

McGirt MJ et al, Spine J 2013 12:1030-1

- Keine SOP für früh postoperative Wundinfekte, in der Literatur empfehlen verschiedene Autoren:

- Re-Operation mit Reinigung des Implantats, ggf Entfernung oder Wechsel, ausgiebiges Débridements

u.a. Dipaola CP et al, PITSS, Spine J 2012 12:218-30

- Keine klaren Guidelines bezüglich optimaler antibiotischer Therapiedauer

Ziel der Studie

- Bernard et al, Lancet 2015
 - Open-label RCT
 - Pyogene vertebrale Osteomyelitis
 - Non-Inferiorität einer antibiotischen Behandlung über 6 Wochen versus 12 Wochen
- Assessment der Effektivität einer 6 wöchigen antibiotischen Behandlung bei frühen postoperativen Wundinfekten in der Spinalchirurgie

Methodik

- Prospektive, Observationsstudie
- Tertiäre Einrichtung für Spinalchirurgie (Georges Pompidou in Paris)
- Es wurden Patienten mit einem postoperativen Wundinfekt von November 2014 bis Juni 2016 eingeschlossen
- Es erfolgte ein Follow Up bis mind. 1 Jahr nach Re-Operation

Population

- Einschluss: Patienten ≥ 18 Jahre mit bestätigtem postoperativen Wundinfekt
- Definition:
 - Klinisch: Fieber und/oder Fistel, Rötung, Schmerzen über der Wunde und/oder
 - Laborchemisch: Leukozyten $> 10\text{G/l}$, CRP $> 10\text{mg/l}$ assoziiert mit
 - Mikrobiologiebefund: mind 1 positive Kultur mit pathogenem Erreger oder 3 positive Kulturen mit einem bakteriellen Erreger (incl. KNS, C. acnes)
- Ausschlusskriterien:
 - Vorgeschichte mit postoperativem Wundinfekt
 - Ungeeignete antibiotische Behandlung ohne Re-Operation
 - Fungale oder mycobakterielle Infektion

Therapieprotokoll

- Bei Vd.a Wundinfekt erfolgte die Reoperation
 - Mind. 5 Knochenbiopsien, ausgiebiges Débridement, Spülung mit Natrium-Hypochlorid und saliner Lösung (6L)
 - Primärer Wundverschluss und Einlage von 2 Drainagen (mit Sog) für 2 Tage
- Antibiotische Behandlung nach Biopsieentnahme
 - Empirisch: Vancomycin iv 15mg/kg Ladedosis danach 30mg/kg/d, Cefepime 2g Ladedosis danach 100mg/kg/d und Gentamycin 5mg/kg/d
 - Bei Bakteriämie vor OP: Spezifische Therapie des Erregers PLUS Aminoglykosid während Débridement (und max. 2 Tage)
 - Streamlining sobald Erreger nachgewiesen und Resistenzprüfung vorhanden
 - Oralisierung nach 10 Tagen wenn möglich
 - Gesamttherapiedauer: 6 Wochen

- Mikrobiologische Analysen
 - Kulturen nach 24h und 48h begutachtet
 - Anreicherungsbouillon wurde 14d inkubiert
 - Erregeridentifikation mittels MALDI-TOF

- Medizinische Risikofaktoren
 - Diabetes mellitus
 - Nikotinabusus
 - Immunsuppression (HIV, Malignom, Transplantation, Immunsupp. Th)
 - Morbide Adipositas
 - HKL-Erkrankung

- Chirurgische Daten
 - OP-Zugang (anterior oder posterior)
 - Indikation (Degenerative Wirbelsäulenerkrankung, Metastasen, traumatische Frakturen, etc)
 - Ausmass der OP (Anzahl involvierte Wirbelkörper)
 - Einbau von Fremdmaterial

- Erfassung des Zeitintervalls zwischen primärer Operation und Re-Operation aufgrund Infektion

Follow-Up und Outcome

- Follow-Up bis mind. 1 Jahr postoperativ
- 2 Klinische Kontrollen:
 - nach Ende der antibiotischen Therapie
 - nach weiteren 6 Wochen
- Erfolgreiches Outcome wenn nach 1 Jahr
 - Kein Relapse
 - Keine Superinfektion
 - Keine persistierende Infektion
 - Kein chirurgisches Versagen

Therapieversagen

1. Relapse

Definiert als erneuter Interventionsbedarf nach Therapieende assoziiert mit erneutem Erregernachweis welcher bereits initial identifiziert worden war

2. Superinfektion

Erneuter Interventionsbedarf (während Therapie) mit Identifikation neuer Erreger

3. Persistierende Infektion

Früher Interventionsbedarf mit erneutem identischem Erregernachweis

4. Chirurgisches Versagen

Interventionsbedarf ohne Erregernachweis

Table 1. Patient Characteristics

Patient Cohort	Success	Failure	Odds Ratio	P Value
Men	44 (56.4%)	2 (28.6%)	0.31 (0.06–1.7)	.18
Age (y) ^a	62.3 (52.5–72.1)	60.1 (20.2–75.5)	0.97 (0.9–1.1)	.24
Risk factors for surgical site infection				
Diabetes	5 (6.41%)	2 (28.6%)	5.84 (0.9–38.0)	.07
History of smoking	1 (1.28%)	2 (28.6%)	30.8 (2.4–400.6)	.009
Immunosuppression ^b	21 (27%)	2 (28.6%)	1.09 (0.2–6.0)	.9
Cardiovascular disease	23 (29.5%)	4 (57.1%)	3.2 (0.7–15.4)	.15
Morbid obesity	1 (1.28%)	1 (14.3%)	12.8 (0.7–231.7)	.08
Surgical indication			0.41 (0.15–1.1)	.08
Degenerative spine disease	37 (47.4%)	2 (28.6%)
Spinal deformity	11 (14.1%)	4 (57.2%)
Vertebral metastasis	9 (11.5%)	0
Vertebral fracture	19 (24.3%)	1 (14.3)
Spondylodiscitis	2 (2.6%)	0
Extent of surgery (number of operated vertebra) ^a	4 (3–6)	8 (7–16)	1.26 (1.1–1.5)	.003
Surgical implants ^{a,c}			1.14	.29
Spinopelvic arthrodesis	22 (28.2%)	6 (85.7%)	15.3 (1.7–134.3)	.014
Pathogen				
<i>Staphylococcus aureus</i>	32 (41.1%)	1 (14.3%)	0.24 (0.03–2.1)	.2
Coagulase-negative <i>staphylococci</i> ^f	15 (19.2%)	0	1.63	.22
<i>Enterobacteriaceae</i> and <i>enterococci</i>	21 (26.9%)	6 (85.7%)	16.3 (1.85–143.4)	.012
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (10.3%)	1 (14.3%)	1.46 (0.16–13.7)	.74
<i>Cutibacterium acnes</i>	8 (10.3%)	0	0.79	.38
<i>Streptococci</i>	5 (6.41%)	0	0.48	.49
Anaerobes	4 (5.13%)	1 (14.3%)	3.1 (0.29–32.1)	.34

^aMedian (interquartile range).

^bHuman immunodeficiency virus, cancer, transplantation, or immunosuppressive drug.

^cOdds ratio irrelevant, replaced by χ^2 .

- Mediane Zeitintervall Re-Operation 16 Tage (12-27 d)

Table 2. Pathogen Characteristics and Types of Infection

Pathogen	Monomicrobial Infection (n; % Monomicrobial)	Polymicrobial Infection (n; % Polymicrobial)
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 (46)	3 (15)
Positive blood culture	9	1
Wild type	4	2
Methicillin susceptible	25	1
Methicillin resistant	1	0
Fluoroquinolone resistant	1	0
Rifampicin resistant	0	0
Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	10 (15.4)	5 (25)
Methicillin susceptible	2	5
Methicillin resistant	8	2
Fluoroquinolone resistant	2	1
Rifampicin resistant	0	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 (15.4)	15 (75)
Positive blood culture	1	1
AmpC overproducer	1	1
Extended-spectrum beta-lactamase producer	0	2
Fluoroquinolone resistant	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (6)	5 (25)
Ceftazidime resistant	0	0
Meropenem resistant	0	0
Ciprofloxacin resistant	1	0
<i>Cutibacterium acnes</i>	8 (12.3)	0 (0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (4.6)	7 (35)
Other <i>Streptococci</i>	0 (0)	5 (25)
Anaerobic enteric bacteria	0(0)	5 (25)
<i>Bacteroides</i> spp.	...	3
Other	...	2

Table 3. Characteristics of the Cases of Treatment Failure

Patient (Age in Years, Sex)	Initial Indication for Surgery	Initially Identified Pathogen	Antibiotic Therapy Before Treatment Failure	Delay Before New Debridement ^a (Days)	Categories of Treatment Failure	Pathogen Identified at Reintervention
55, female	Scoliosis	MRSA	None ^b	359	Relapse	MRSA
75, female	Fracture	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Escherichia coli</i>	Cefotaxime	35	Superinfection	<i>Bacteroides fragilis</i>
60, female	Scoliosis	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Levofloxacin	12	Persistent infection	<i>E. aerogenes</i>
20, male	Scoliosis	<i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Levofloxacin	43	Superinfection	<i>B. fragilis</i>
18, female	Scoliosis	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Prevotella</i>	Amoxicillin + rifampicin	20	Superinfection	<i>B. fragilis</i>
75, female	Scoliosis	<i>E. coli</i>	Levofloxacin	25	Surgical failure	None
64, male	Scoliosis	<i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime	15	Superinfection	<i>Prevotella bivia</i>

Abbreviation: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^aThe new debridement was performed because of fistula formation.

^bThis patient received 6 weeks of parenteral teicoplanin because of multiple drug interaction with rifampicin and low adherence to treatment with other oral drugs. Infection relapsed several months after termination of antibiotic treatment.

- Therapieversagen 7 Patienten (von 85 Patienten), 8.2%
 - davon 6 Patienten mit Interventionsbedarf innert 6 Wochen
 - davon 4 Patienten mit Superinfektion (Anaerobier der GI-Flora)
 - 1 Patient mit Relapse (war unter Teicoplanin aufgrund Medikamenteninteraktion mit Rifampicin und malcompliant)
- Risikofaktoren für Therapieversagen, Univariate Analysis:
 - Anzahl beteiligter Wirbelkörper (OR 1.26 pro WK, 95% CI 1.08 -1.47)
 - Spinopelvine Arthrodesen (OR 15, 95% CI)
 - Nikotinabusus (OR 30, 95% CI)
 - Nachweis von Enterobacteriaceae und Enterokokken (OR 16.3, 95% CI)

Diskussion

- Erfolgsrate 91.8% mit 6 wöchiger antibiotischen Behandlung
 - Vorherige Studien hatten ähnliche Erfolgsraten bei längerer Therapiedauer
Dubée et al, hatte 2012 in seiner Studie einer Erfolgsrate von 88 % bei 12-wöchiger Therapie
Dubée et al, CID 2012; 55:1481-7
 - Aktuelle Daten in anderen Bereichen der Orthopädie (Knie/Hüft TEP, vertebralem Osteomyelitis) ergaben keine Inferiorität der 6 wöchigen Therapie verglichen mit einer 12-wöchigen Therapie
- Nur 1 Patient mit einem Relapse nach Therapieende und dies whs aufgrund Malcompliance und nicht optimaler Therapie
- Die 6 anderen Therapieversagen waren vor allem chirurgisch bedingt oder Superinfektionen
 - Diese benötigten eine frühzeitige Zweitintervention
 - Bei negativen Kulturen nach Zweitintervention kam es zu keiner Therapieverlängerung
 - Nicht als Folge der verkürzten antibiotischen Therapie zu betrachten

Diskussion II

- Therapieversagen mit verschiedenen Risikofaktoren assoziiert
 - Nikotin
 - Grosse Intervention (viele WK betroffen)
 - Spinopelvine Arthrodesse
 - Intestinale Flora

Stärken/Schwachstellen der Studie

- Stärken:
 - Prospektive Studie
 - Klares Therapieprotokoll
- Schwächen
 - Keine Kontrollgruppe
 - Kleine Studienpopulation

Danke für die Aufmerksamkeit!



