

J Hospitalist Network Journal Club

化膿性脊椎炎の治療期間をどうするか？

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

*Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debard, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group**

神戸大学医学部6年生 北角英晶

監修 神戸大学病院総合内科 世戸 博之

Case

- 特に糖尿病や免疫不全の既往のない65歳男性
- MSSAによる、化膿性脊椎炎、硬膜外膿瘍、縦隔炎、腸腰筋膿瘍、傍脊柱筋膿瘍、髄膜炎で入院
- 入院時、硬膜外膿瘍による左下肢麻痺あり
- 縦隔炎、硬膜外膿瘍に対して、ドレナージ術施行後
- 髄膜炎も認めるため、セフトリアキソンで治療中
- エコー上疣贅は認めないものの、持続菌血症あり
Probable IEの基準を満たす
- 体内に人工物はない

Question

抗菌薬をいつまで投与するべきか？

< 骨髄炎の治療期間 > 一般的な推奨は？

- Sanford Guide
 - 6週間
- Johns Hopkins ABX Guide
 - 4-6週
- Up To Date
 - 最低6週間
 - 広範な骨破壊や脊椎周囲の感染がある場合には長期(12週間)の治療が必要かも
- IDSA MRSA Guideline
 - 最低8週間(MSSAのデータを基にした推奨)

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step 1から4の評価

患者さんの疑問から出発し
患者さんに戻る

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step 1から4の評価

患者のPICO

- Patients:
IEや多発膿瘍など合併の化膿性脊椎炎患者
- Intervention:
抗菌薬を6週間投与
- Comparison:
抗菌薬をより長期に投与
- Outcome:
感染の治癒、麻痺や筋力低下がなく歩行が可能、生活自立、痛みがない

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step 1から4の評価

どのようにして論文を見つけたか

PubMed Clinical Queries

Results of searches on this page are limited to speci

vertebral osteomyelitis

Clinical Study Categories

Category: Therapy ▼

Scope: Narrow ▼

Results: 5 of 5

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

Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, et al.

Lancet. 2015 Mar 7; 385(9971):875-82. Epub 2014 Nov 5.

PubMed Clinical
Queriesで、
“vertebtal osteomyelitis”
と入力して検索

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

*Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debar, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group**

- An open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial
- Intention-to-treat解析
- 2006年11月-2011年3月、フランスの71施設

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. **情報の批判的吟味**
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step 1から4の評価

Studyのバックグラウンド

- 化膿性脊椎炎の最適な治療期間は不明
- 多くのガイドラインでは、化膿性脊椎炎の治療期間は6-12週間とされている
- しかし、これらは質の高いエビデンスに基づいたものではない
- また、長期間の抗菌薬投与により有害事象の頻度、院内感染、コスト、耐性菌が増加
- そこで、6週 vs. 12週で治療効果を比較

論文のPICO

- Patients:
化膿性脊椎炎の患者
- Intervention:
抗菌薬の6週間投与
- Comparison:
抗菌薬の12週間投与
- Outcome:
1年後の臨床的治癒

Inclusion criteria

- 2006年11月-2011年3月、フランスの71施設
- 18歳以上の患者
- 細菌学的に化膿性脊椎炎と診断され、MRIまたはCTで特徴的な所見を示している症例
- 細菌学的証明: 血液培養・CTガイド下針生検・周術期の外科的生検

Exclusion criteria 1

- 余命が1年以内であると推測される場合
- 妊娠または母乳栄養中の患者
- 脊椎にimplantがある場合
- 脊椎椎間板炎の再発例
- 真菌、ブルセラ、抗酸菌の感染例
- 起炎菌を細菌学的に同定できない場合

Exclusion criteria 2

- Follow-upを一度も受けなかった場合
- 治療開始1週目の死亡例
- 同意がない場合
- 治療中の情報が失われた場合

Intervension

- 抗菌薬 6weeks vs 12weeks

抗菌薬の選択は治療医に任されている

⇒フランスのガイドラインに則った治療

- 経口キノロン+リファンピシンが推奨されている

フランスガイドライン版

化膿性脊椎炎に対する原因菌別推奨抗菌薬

原因菌	初期治療	経口維持療法
MSSA MS-CNS	(オキサシリンorクロキサシリン) ±ゲンタマイシン	フルオロキノロン+(リファンピシンor クリンダマイシンorフシジン酸)
MRSA MRCNS	バンコマイシン ±(フシジン酸orリファンピシン)	TMP/SMX or(リファンピシン,フシジン 酸,クリンダマイシンのうち2つ)
Enterococcus	アモキシシリン+ゲンタマイシン	アモキシシリン
Streptococcus	アモキシシリン±ゲンタマイシン	アモキシシリンorクリンダマイシン
腸内細菌科	(セフォタキシムorセフトリアキソン) +フルオロキノロン	フルオロキノロン
緑膿菌	(チカルシリンorピペラシリン/タゾバ クタムorセフトジジム) +(シプロフロキサシンorアミカシン orホスホマイシン)	シプロフロキサシン

Primary Outcome

- 治療1年後の両群の治癒割合の差
 - 非劣性試験
 - 非劣性マージン: 10%
 - 1年治癒率 85%と推定
 - $\alpha = 0.025$ (片側検定)
 - Power = 80%
 - 脱落率 20%と推定
 - サンプルサイズ各群 200人と計算

Primary Outcome

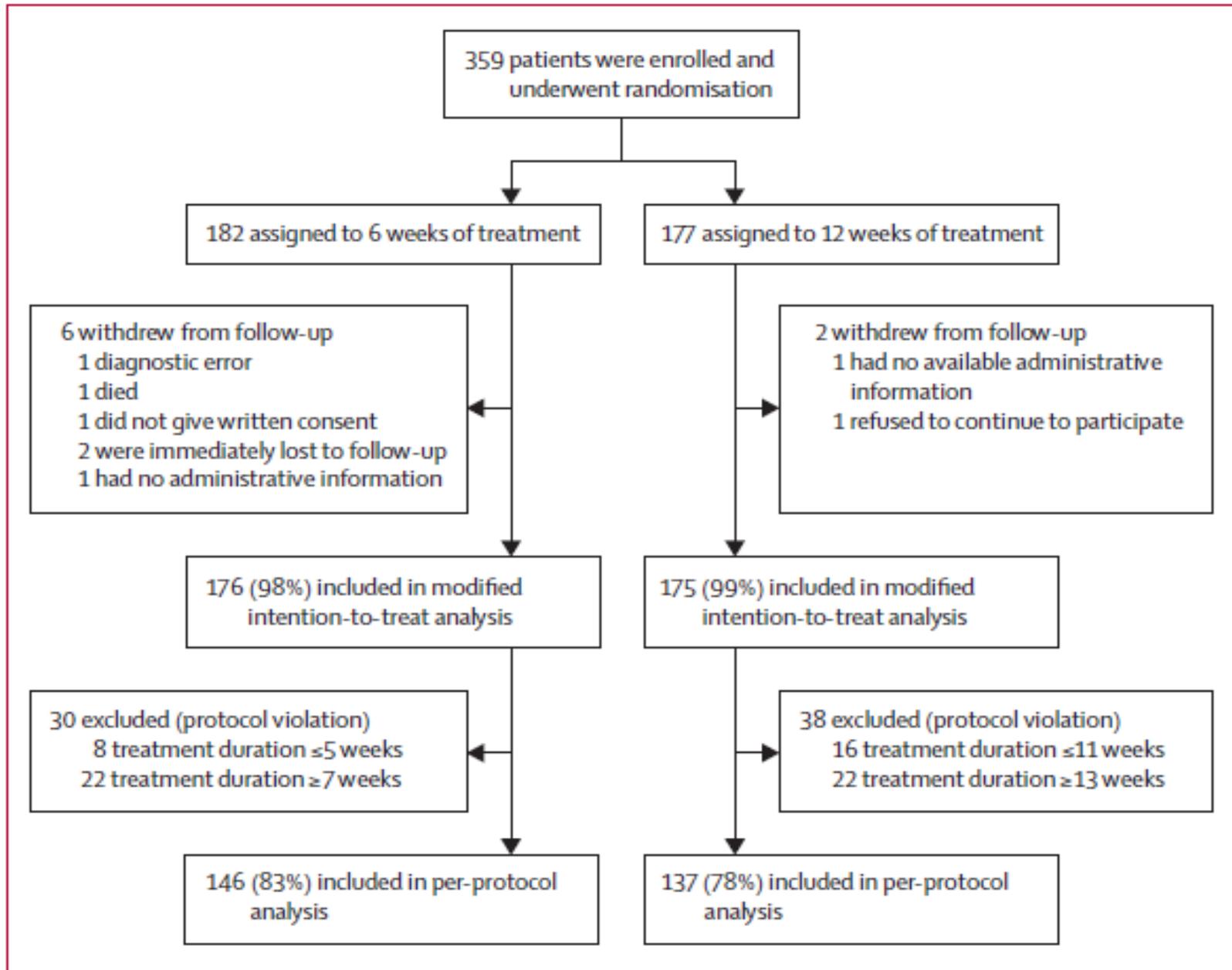
- 治癒の定義①

- 無熱の持続
- 疼痛がない
- 炎症反応がない (CRP \leq 1mg/dL)

- 治癒の定義②

- 上記以外の患者は、独立した結果評価者が「治癒」か「治療失敗」かを判定
- 評価者：膠原病科医、感染症内科医、微生物学者 (盲検化あり)

Trial profile



論文は妥当か？

- 患者の割り振りはランダム化されているか
 - Randomized controlled trial
- 分からないように割り付けされているか？
 - Computer-generated randomization ⇒ 隠蔽化あり
- 解析時に最初のランダム化は守られているか？
 - ITT解析 ⇒ 守られている
- 患者背景は実際両群で等しいか？
 - 糖尿病が6週治療群で多い傾向

Baseline characteristics①

	6-week regimen (n=176)	12-week regimen (n=175)	Total (n=351)
Age, years	62 (16)	60 (17)	61 (17)
Female	61 (35%)	48 (27%)	109 (31%)
Comorbidity			
Immunodepression	5 (3%)	11 (6%)	16 (5%)
Diabetes	36 (20%)	18 (10%)	54 (15%)
Clinical characteristics			
<u>Fever</u>	87 (49%)	95 (54%)	182 (52%)
<u>Back pain</u>	172 (98%)	165 (94%)	337 (96%)
Duration of infection, days	34 (19-58)	34 (18-57)	34 (18-58)
Number of sites of vertebral osteomyelitis			
1	159 (90%)	154 (88%)	313 (89%)
<u>≥2</u>	17 (10%)	21 (12%)	38 (11%)
Type of site of vertebral osteomyelitis			
Cervical level	28 (16%)	24 (14%)	52 (15%)
<u> Thoracic level</u>	46 (26%)	50 (29%)	96 (27%)
<u> Lumbar level</u>	125 (71%)	121 (69%)	246 (70%)
Sacral level	19 (11%)	26 (15%)	45 (13%)
Associated endocarditis*			
Duke definite	23/127 (18%)	28/130 (22%)	51/257 (20%)
<u> Probable</u>	4/127 (3%)	1/130 (1%)	5/257 (2%)
<u>Neurological signs</u>	25 (14%)	32 (18%)	57 (16%)

※ : 本症例に当てはまる臨床像

Baseline characteristics②

Radiological biological characteristics

<u>MRI</u>	157 (89%)	159 (91%)	316 (90%)
CT scan	88 (50%)	80 (46%)	168 (48%)

C-reactive protein concentration

Absolute concentration, mg/L	118 (103)	126 (108)	122 (105)
<u>Concentration >10 mg/L</u>	157 (89%)	161 (92%)	318 (91%)

Microbiological diagnosis

<u>Blood culture</u>	119 (68%)	121 (69%)	240 (68%)
CT-vertebral biopsy	67 (38%)	71 (41%)	138 (39%)
Perioperative surgical biopsy	9 (5%)	10 (6%)	19 (5%)

Microbiological identification

<u>Staphylococcus aureus†</u>	69 (39%)	76 (43%)	145 (41%)
Coagulase-negative Staphylococcus‡	29 (16%)	32 (18%)	61 (17%)
Streptococcus spp	32 (18%)	31 (18%)	63 (18%)
Enterococcus spp	11 (6%)	15 (9%)	26 (7%)
Enterobacterial spp	22 (13%)	16 (9%)	38 (11%)
Anaerobia	7 (4%)	6 (3%)	13 (4%)
Other Gram-negative bacteria	6 (3%)	4 (2%)	10 (3%)
Other Streptococcus	4 (2%)	4 (2%)	8 (2%)

※MRSAは8例のみ

Baseline characteristics③

S2 Supplemental Table: Neurological abnormalities at baseline

	6-week group (N=176)	12-week group (N=175)	Total (N=351)
Post surgical vertebral spondylodiscitis (without implant) - no. (%)	13 (7.4)	21 (12)	34 (9.7)
<u>Presence of abscesses*</u>	36 (20.5)	32 (18.3)	68 (19.4)
<u>Presence of neurological signs</u>	25 (14.2)	32 (18.3)	57 (16.2)
Sciatica	17 (9.7)	22 (12.6)	39 (11.1)
Neurological motor abnormalities	10 (5.7)	9 (5.1)	19 (5.4)
<u>Combination of neurological abnormalities</u>			
Isolated motor abnormalities	8 (4.5)	9 (5.1)	17 (4.8)
Isolated sciatica	15 (8.5)	22 (12.6)	37 (10.5)
<u>Motor abnormalities and sciatica</u>	2 (1.1)	0 (0)	2 (0.6)
<u>Presence of neurological motor abnormalities</u>			
Tetra or paraplegia	5	3	8
Tetra or paraparesia	4	6	10
Unknown	1	0	1

*Only 3 patients with abscesses had drainage (by CT-guided puncture).

論文は妥当か？

- 何重盲検？

- 患者、治療者はopen label
- 結果評価者は盲検化

●結果評価は盲検化されていない治療者によって記載された診療録ベースであり、バイアスが入る余地がある

- 追跡率や追跡期間は十分か？

- フォローアップ期間：1年
- フォローアップ率：82%

●脱落は20%弱と多い
●脱落例については、盲検化された判定を行っているが、診療録ベースであり、バイアスが入る余地あり

- スタディの対象となっている治療以外は等しく治療されているか？

- 抗菌薬の選択は大きな差なし
- ドレナージは3例で施行も、両群の内訳は不明

両群の治療内容

	6-week regimen (n=176)	12-week regimen (n=175)	Total (n=351)	p value
Treatment duration, weeks	6 (6-6.6)	12.1 (12-13)	9.3 (6-12.1)	..
Oral fluoroquinolone and rifampicin	76 (43%)	79 (45%)	155 (44%)	0.793
Other combinations				..
Rifampicin and aminoglycoside	22 (13%)	25 (14%)	47 (13%)	..
Rifampicin and amoxicillin	3 (2%)	4 (2%)	7 (2%)	..
Fluoroquinolone and aminoglycoside	14 (8%)	11 (6%)	25 (7%)	..
Fluoroquinolone and meticillin	4 (2%)	3 (2%)	7 (2%)	..
Fluoroquinolone and cephalosporin	6 (3%)	6 (3%)	12 (3%)	..
Amoxicillin and aminoglycoside	15 (9%)	17 (10%)	32 (9%)	..
Cephalosporin and aminoglycoside	4 (2%)	3 (2%)	7 (2%)	..
Meticillin and aminoglycoside	2 (1%)	0	2 (1%)	..
Other	30 (17%)	27 (15%)	57 (16%)	..
Intravenous treatment duration, days	15 (7.0-28.0)	14 (6.5-26.5)	14 (7.0-27)	0.579

Data are median (IQR) or number (%) unless otherwise specified.

Table 4: Duration and type of antibiotics used in the study

※ : 本症例に当てはまる治療

S.aureusに対する治療

	Total	12 week	6 week	P.value
<i>Staphylococcus aureus</i>	(N=145)	(N=76)	(N=69)	
Oral fluoroquinolon and rifampin—n(%)	106 (73.1)	56 (73.7)	50 (72.5)	1
Other associations---no (%)	39 (26.9)	20 (26.3)	19 (27.5)	
Fluoroquinolon and aminoglycoside	7 (17.9)	5 (25)	2 (10.5)	0.505
Methicillin and aminoglycoside	2 (5.1)	0 (0)	2 (10.5)	
Fluoroquinolon and methicillin	5 (12.8)	3 (15)	2 (10.5)	
Rifampin and aminoglycosides	16 (41)	7 (35)	9 (47.4)	
<u>Others</u>	9 (23.1)	5 (25)	4 (21.1)	

Primary outcome

	6-week regimen	12-week regimen	Difference in proportion of patients*	95% CI
Intention-to-treat analysis, n	176	175		
Cured	160 (90.9%)	159 (90.9%)	+0.1	-6.2 to 6.3
Cured and alive†	156 (88.6%)	150 (85.7%)	+2.9	-4.2 to 10.1
Cured without further antibiotic treatment‡	142 (80.7%)	141 (80.6%)	+0.1	-8.3 to 8.5
Per-protocol analysis, n	146	137		
Cured	137 (93.8%)	132 (96.4%)	-2.5	-8.2 to 2.9
Cured and alive†	133 (91.1%)	126 (92.0%)	-0.9	-7.7 to 6.0
Cured without further antibiotic treatment‡	NA	NA	NA	NA

Data are number, or number (%) unless otherwise specified. 32 patients (16 in the 6-week group and 16 in the 12-week group) were classified as cases of probable failure of treatment by the independent validation committee. Of 68 protocol violations excluded from the per-protocol population, 18 cases were classified as failure and 50 as cure in the intention-to-treat population. *6-week group minus 12-week group. †Death in cases classified as probable cure by the independent validation committee were classified as failure. ‡Further antibiotic treatment was regarded as a treatment failure. NA=not applicable.

Table 2: Primary outcome analyses of patients with vertebral osteomyelitis according to duration of antibiotic treatment

- ITT解析、Per-protocol解析ともに治癒率の差(6w-12w)の95%CIの下限が-10%を超えていない ⇒ 非劣性と判定されている

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step 1から4の評価

自分の患者に適応できるか？

- 論文の患者と自分の患者は大きく違っていないか？
- 自分の患者にとって、本当に大事な Outcome が吟味されているか？
- 治療利益が治療による害を上回るか？

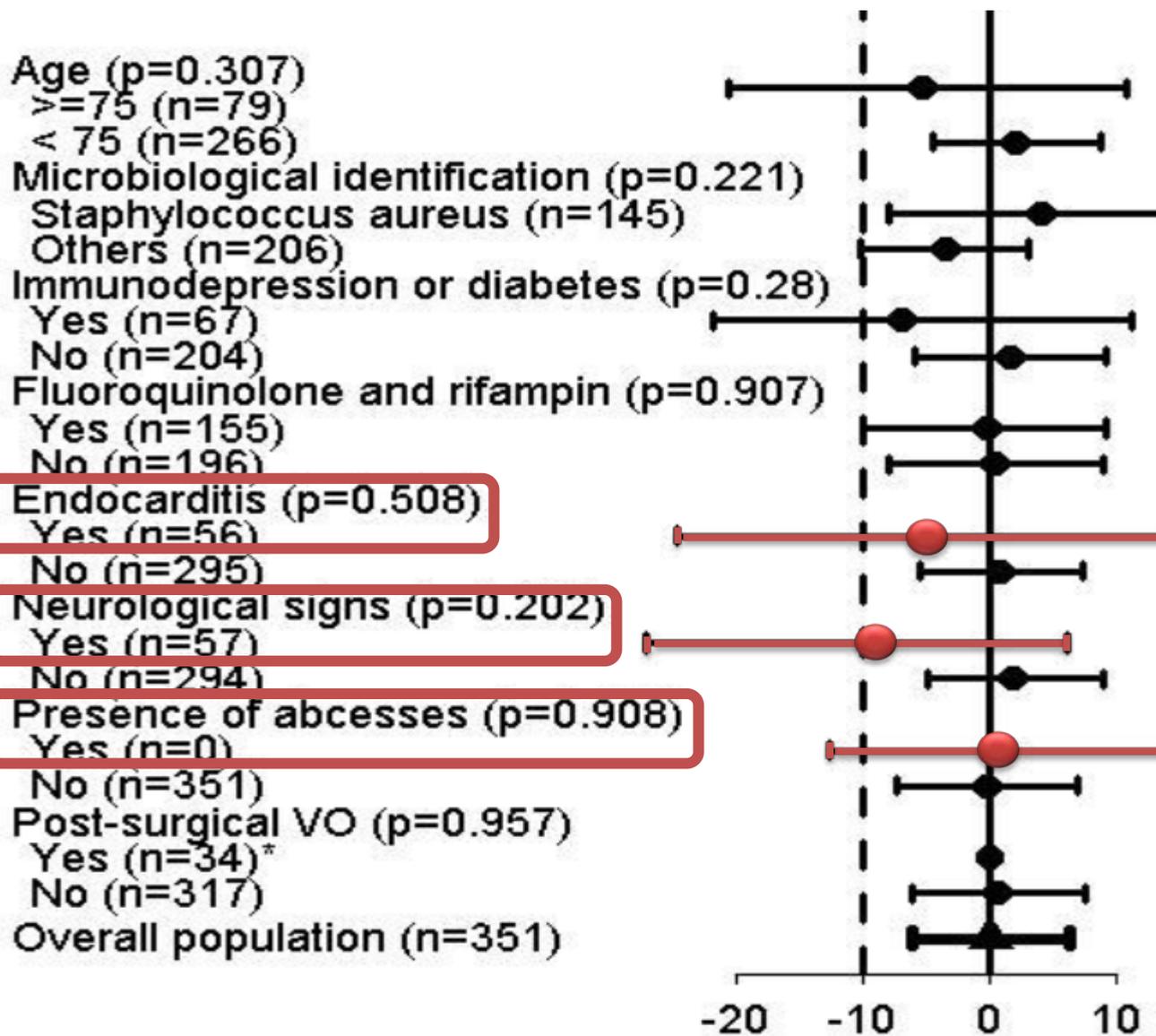
論文の患者と自分の患者は大きく違っていないか？

	論文の患者	目の前の患者
年齢	61歳	65歳
2か所以上の脊椎炎	10%	あり
膿瘍の合併	19.4%	あり
感染性心内膜炎 (Definite+Probable)	22%	Probable IE
運動麻痺あり	5.4%	あり
S.aureus感染	41%	あり
治療薬	キノロン+リファンピシン	セファロスポリン

論文の患者は、自分の患者と比べて、合併症の少ない患者が対象

⇒結果を同様に考えてよいか疑問あり

あくまで参考ですが・・・Subgroup解析



- IE, 神経学的所見, 膿瘍がある患者では95%CIの下限が非劣性マージンをまたいでいる
- IE, 神経学的所見のある患者では点推定値も6週治療群で悪い傾向

Difference in percentage of cure (6-week group - 12-week group)

自分の患者にとって、本当に大事な Outcomeが吟味されているか？

- これまでに特に既往のない、病前のADLや認知機能も保たれた患者
- 悪性疾患など短期的な予後規定因子はない
- 急性期合併症もなく、下肢麻痺も回復
- 病前と同じような生活に戻ることが希望している

→感染の治癒は患者にとって大事！

→ADL、QOLや痛みの程度も重要な項目だが、primary outcomeではなかった

治療利益が治療による害を上回るか？

	6-week regimen (n=176)	12-week regimen (n=175)	Total (n=351)	p value
Back pain at 1 year	44/145 (30%)	41/138 (30%)	85/283 (30%)	1
Fever at 1 year (no=0, yes=1)	0	1 (1%)	1 (<1%)	0.48
C-reactive protein concentration at 1 year, mg/L	4.2 (1.9-7.2)	3.2 (1.8-6)	4 (1.8-6.3)	0.22
Adverse events	51 (29%)	50 (29%)	101 (29%)	1
Death	14 (8%)	12 (7%)	26 (7%)	0.85
Cardiorespiratory failure	7 (4%)	12 (7%)	19 (5%)	0.33
Digestive tract bleeding	4 (2%)	2 (1%)	6 (2%)	0.68
<i>Clostridium difficile</i> infection	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)	1
Antibiotic intolerance	12 (7%)	9 (5%)	21 (6%)	0.66
Other infection (not vertebral osteomyelitis)	5 (3%)	7 (4%)	12 (3%)	0.76
Device infection	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)	0.62
Neurological complications	7 (4%)	3 (2%)	10 (3%)	0.34
Endocarditis	3 (2%)	4 (2%)	7 (2%)	0.72

Data are number of patients with at least one event (%) or median (IQR), unless otherwise specified.

Table 3: Secondary outcomes and adverse events

- 有害事象は両群で大きな差なし

治療利益が治療による害を上回るか？

- 治療期間が短い方が、コストは抑えられる

例：点滴抗菌薬終了後、セファレキシシン500mg
1日4回で治療した場合

→6週間で10382.4円（後発薬3864円）のコスト
削減

Limitation

- 比較的合併症の少ない患者が対象
- 治療薬が異なる
 - MSSAに対してキノロン？
 - それでも治癒率90%！
- 脱落例が多い
- 脱落例が結果評価されている
- 結果評価者以外は盲検化されていない
 - 介入群に有利な、あるいは群間差を薄めるようなバイアスが入る可能性がある
- IEや神経学的異常など合併症のある患者では6週間の治療では不十分な可能性
- MRSAなど耐性菌の場合も同等に考えてよいかは不明

IDSA MRSA治療ガイドラインに引用されている治療期間についての報告

- 血行性MSSA化膿性脊椎炎患者の後方視的なデータレビュー

→8週未満の治療期間で再発率が高い

治療期間	再発率
2-6週	~20-32%
8週間	~8%
10週以上	~10-14%

ランダム化(-)、重症例は最初から投与期間長？

患者への適応

- 特に糖尿病や免疫不全の既往のない65歳男性
- MSSAによる、化膿性脊椎炎、硬膜外膿瘍、縦隔炎、腸腰筋膿瘍、傍脊柱筋膿瘍、髄膜炎で入院
- 入院時、硬膜外膿瘍による左下肢麻痺あり
- 縦隔炎、硬膜外膿瘍に対して、ドレナージ術施行後
- 髄膜炎も認めるため、セフトリアキソンで治療中
- エコー上疣贅は認めないものの、持続菌血症あり
Probable IEの基準を満たす
- 体内に人工物はない



MSSAによる、多発膿瘍、髄膜炎、IEなど合併症の多い化膿性脊椎炎であり、最低8週間以上の治療を行う予定とした

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step 1から4の評価

Step5 Step 1から4の評価

Step 1. 患者さんの問題を定式化

→目の前の患者から十分に情報収集できた

Step 2. 問題について情報を収集

→短時間で論文にアクセスできた

Step 3. 情報の批判的吟味

→フォーマットに沿って内的妥当性を評価した

Step 4. 情報の患者への適応を検討

→病状・病態、患者の考え、論文の結果を統合して考えた

まとめ

- 病変部位が少なく、IEや膿瘍など合併症の少ない化膿性脊椎炎では、6週間の治療で十分と思われる
- 一方で、症例のように病変部位が多く、IEや膿瘍などの合併症を伴う場合にはより長い治療期間が必要かもしれない