

Orthopäde

<https://doi.org/10.1007/s00132-022-04240-x>

Angenommen: 15. Februar 2022

© Der/die Autor(en) 2022



# Aktuelle Praxis der empirischen Antibiotikatherapie bei Spondylodiszitis

Siegmund Lang<sup>1</sup> · Nike Walter<sup>1</sup> · Carsten Neumann<sup>1</sup> · Susanne Bärtl<sup>1</sup> · Michaela Simon<sup>2</sup> · Martin Ehrenschwender<sup>2,3</sup> · Florian Hitzenbichler<sup>4</sup> · Volker Alt<sup>1</sup> · Markus Rupp<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Regensburg, Deutschland

<sup>4</sup> Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

## Zusammenfassung

**Hintergrund und Fragestellung:** Bei der pyogenen Spondylodiszitis gewinnen Infektionen mit Koagulase-negativen Staphylokokken zunehmend an Bedeutung. Eine empirische Antibiose ist insbesondere bei Patienten mit schweren oder progredienten neurologischen Ausfällen sowie hämodynamischer Instabilität und im Falle von kulturnegativen Spondylodiszitiden notwendig. Ob es in Deutschland einheitliche, an das Resistenzprofil angepasste Standards der empirischen Antibiotikatherapie gibt, ist unklar.

**Studiendesign und Untersuchungsmethoden:** Es wurde an deutschen Universitäts- und berufsgenossenschaftlichen Kliniken, jeweils in den Fachbereichen Orthopädie und Unfallchirurgie, eine Umfrage zur empirischen Antibiotikatherapie bei pyogener Spondylodiszitis durchgeführt. Die Umfrageergebnisse wurden auf das Resistenzprofil der Erreger von 45 Spondylodiszitispatienten, die zwischen 2013 und 2020 in unserer Klinik behandelt wurden, angewandt. Dadurch wurden potenzielle Sensibilitäts- und Resistenzraten für die angegebenen antibiotischen Therapien errechnet.

**Ergebnisse:** Von den 71 angefragten Kliniken antworteten insgesamt 44 (62,0%). Sechzehn verschiedene Antibiotikatherapien wurden als jeweiliger Standard berichtet. Darunter wurden 14 verschiedene Kombinationstherapien als Therapiestandard angegeben. Die am häufigsten angegebenen empirischen Substanzen, nämlich Amoxicillin-Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (29,5 %) und Cephalosporine (18,2 %) zeigten in Bezug auf das zuvor veröffentlichte Resistenzprofil hohe potenzielle Resistenzraten von 20,0 % bzw. 35,6 %. Die höchsten potenziellen Sensibilitätsraten wurden durch die Kombinationen Vancomycin + Ampicillin/Sulbactam (91,1 % sensible Erreger), Vancomycin + Piperacillin/Tazobactam (91,1 % sensible Erreger) und Ampicillin/Sulbactam + Teicoplanin (95,6 % sensible Erreger) erreicht. Eine dieser Kombinationen wurde von drei Kliniken (6,8 %) als Standard angegeben.

**Schlussfolgerung:** Die deutschlandweite Umfrage zur empirischen Antibiose bei pyogener Spondylodiszitis hat eine große Heterogenität der Standardtherapien ergeben. Eine Kombination aus einem Breitspektrum- $\beta$ -Laktam-Antibiotikum mit einem zusätzlichen Glykopeptidantibiotikum kann sinnvoll sein.

## Schlüsselwörter

Deutschland · Koagulase-negative Staphylokokken · Antibiotic Stewardship · Therapiestandards · Bundesweite Umfrage

## Verfügbarkeit von Daten und Materialien

Die im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewerteten Daten sind auf begründete Anfrage hin beim korrespondierenden Autor (MR) erhältlich.

## Availability of data and materials

The data evaluated in the present study are available from the corresponding author (MR) upon justified request.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

## Hintergrund und Fragestellung

Infektionen des Bewegungsapparates stellen eine große Herausforderung in der Orthopädie und Unfallchirurgie dar [1]. Nicht-granulomatöse, bakterielle Infektionen der Wirbelsäule ohne vorhergehende Operation und ohne einliegendes Implantat werden als pyogene Spondylodiszitis bezeichnet [27]. Die pyogene Spondylodiszitis ist eine potenziell lebensbedrohliche Infektion der Bandscheiben und angrenzenden Wirbelkörper mit einer in Europa steigenden Inzidenz [8]. Indolente Verläufe, insbesondere bei Infektionen mit niedrig virulenten Erregern führen häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung, welche mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden sein kann [20]. Nach wie vor gelten Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) als die häufigsten infektverursachenden Erreger, gefolgt von gramnegativen Bakterien [11, 24]. Allerdings muss den Koagulase-negativen Staphylokokken („coagulase-negative staphylococci“ [CoNS]) eine zunehmende Bedeutung beigemessen werden [19, 26]. Diese sind bei (intravaskulären) katheter- und gerätebedingten Blutstrominfektionen relevant, welche eine hämatogene Spondylodiszitis auslösen können (fremdkörperassoziierte Infektionen) [26].

Vor dem Hintergrund der alternden Bevölkerung und der damit verbundenen Zunahme an medizinischen Interventionen wurde jüngst der Ätiologiebegriff der „healthcare“-assoziierten Spondylodiszitis etabliert [17, 22, 23]. Für die „healthcare“-assoziierte Spondylodiszitis wurden im Vergleich zur ambulant erworbenen Spondylodiszitis höhere Mortalitätsraten und Reinfektionsraten berichtet [23]. Bei der Auswahl einer empirischen antibiotischen Therapie ist die Kenntnis der Ätiologie, lokaler Erregerspektren und deren Resistenzprofile entscheidend. Die

kalkulierte antibiotische Therapie ist insbesondere bei Patienten mit schweren oder progredienten neurologischen Ausfällen oder hämodynamischer Instabilität und im Fall von kulturnegativen Spondylodiszitiden erforderlich [4, 18]. In der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis wird die Wichtigkeit betont, die häufigsten Erreger mit der empirischen Therapie zu erfassen, eine spezifische Empfehlung zur Antibiotikaauswahl wurde allerdings nicht angegeben [13]. Ein sinnvoller und zielgerichteter Einsatz von Antibiotika ist notwendig, um Erreger mit einem möglichst schmalen Nebenwirkungsprofil zu adressieren. Außerdem muss die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen vermieden werden.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, 1) die bevorzugten empirischen Antibiotikaregime verschiedener orthopädisch-unfallchirurgischer Zentren an deutschen Universitäts- und Berufsgenossenschaftlichen Kliniken in der Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis zu erheben und 2) die hypothetischen Sensibilitäts- und Resistenzraten für die angewandten empirischen Antibiotikatherapieschemata zu evaluieren.

## Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Wir führten an deutschen Universitäts- und berufsgenossenschaftlichen Kliniken (BG-Kliniken), jeweils in den Fachbereichen Orthopädie und Unfallchirurgie, eine Umfrage zur empirischen Antibiotikatherapie durch: Im Januar 2021 wurden insgesamt 71 Kliniken per E-Mail kontaktiert und um die Teilnahme an dieser Fragebogenaktion gebeten. Teilnahme-Erinnerungen wurden zweimal, im Abstand von 14 Tagen verschickt, um eine möglichst hohe Rekrutierungsrate zu erreichen. Der versendete Fragebogen beinhaltete offene Fragen zur empirischen antibiotischen Therapie bei pyogener Spondylodiszitis. Um eine hypothetische antibiotische Sensibilitäts- und Resistenzrate zu bestimmen, wurden die Umfrageergebnisse anschließend mit zuvor veröffentlichten, retrospektiven Daten zur antimikrobiellen Behandlung von  $n = 45$  Spondylodiszitispatienten, die zwischen 2013 und 2020 in unserer unfall-

chirurgischen Klinik mit dezidiertem Fokus der Wirbelsäulen Chirurgie behandelt wurden, verglichen [17]. Für diese Kohorten wurde die mikrobiologische Datenbank nach Erregern durchsucht, die aus Biopsien infizierter Wirbelsäulensegmente oder in Blutkulturen von Patienten mit Spondylodiszitis kulturell nachgewiesen worden waren. Die Biopsien wurden entweder CT-gesteuert oder offen chirurgisch gewonnen. Angezüchtete Bakterienisolate wurden mittels matrixunterstützter Laser-Desorption/Ionisation (MALDI-TOF-MS) auf Speziesebene identifiziert und einer Empfindlichkeitstestung im semiautomatisierten System (Becton Dickinson Phoenix System, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) bzw. mit Agardiffusions-basierten Methoden unterzogen. Es lagen Antibiogramme bis in das Jahr 2013 zurückreichend vor. Die antimikrobiellen Empfindlichkeitstests wurden ab dem 2. Quartal 2018 nach den Richtlinien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) durchgeführt [12], davor nach denen des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) [7].

Die deskriptive und statistische Datenanalyse wurde mit der Software IBM SPSS Statistics durchgeführt (Version 28.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

## Ergebnisse

### Bevorzugtes empirisches Antibiotikaregime in der Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis

Von den 71 angefragten Kliniken antworteten insgesamt 44 (62,0%). Die empirische antibiotische Behandlung bei Spondylodiszitis zeigte ein inhomogenes Therapiebild. Insgesamt wurden 16 verschiedene empirische Antibiotikatherapien als jeweiliger Standard berichtet. Eine Antwort enthielt keine spezifischen Angaben zu einer standardisierten antibiotischen Therapie. Am häufigsten wird eine Monotherapie mit einem Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor verwendet (29,5%). Am zweithäufigsten kommen Cephalosporine als Monotherapie zum Einsatz (18,2%). Darüber hinaus wurden vor allem Kombinationstherapien als The-

### Abkürzungen

BG	Berufsgenossenschaftlich
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CoNS	„Coagulase-negative staphylococci“
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
MALDI-TOF-MS	Matrixunterstützte Laser-Desorption/Ionisation-Massenspektrometrie

**Tab. 1** Umfrageergebnisse zur empirischen Antibiotikatherapie einer pyogenen Spondylodiszitis

A Antibiotika	Antworthäufigkeit			B Antibiotika
		Sensibilitätsrate [%]		
Amoxicillin/Clavulansäure o. Ampicillin/Sulbactam	13 (29,5 %)	77,8	95,6	1 (2,3 %)
Cephalosporin (Cefazolin/Ceftriaxon)	8 (18,2 %)	60,0	91,1	2 (4,5 %)
Cephalosporin + Clindamycin	4 (9,1 %)	66,7	84,4	1 (2,3 %)
Cephalosporin + Flucloxacillin	4 (9,1 %)	60,0	84,4	1 (2,3 %)
Ampicillin/Sulbactam + Vancomycin	2 (4,5 %)	91,1	82,2	1 (2,3 %)
Ciprofloxacin + Clindamycin	2 (4,5 %)	71,1	80,0	1 (2,3 %)
Ampicillin/Sulbactam + Teicoplanin	1 (2,3 %)	95,6	77,8	13 (29,5 %)
Ampicillin/Sulbactam + Clindamycin	1 (2,3 %)	84,4	71,1	2 (4,5 %)
Ampicillin/Sulbactam + Fosfomycin	1 (2,3 %)	82,2	66,7	4 (9,1 %)
Flucloxacillin + Rifampicin	1 (2,3 %)	60,0	66,7	1 (2,3 %)
Piperacillin/Tazobactam + Fosfomycin	1 (2,3 %)	84,4	64,4	1 (2,3 %)
Cephalosporin + Fosfomycin	1 (2,3 %)	64,4	64,4	1 (2,3 %)
Cephalosporin + Fosfomycin + Clindamycin	1 (2,3 %)	66,7	60,0	8 (18,2 %)
Cephalosporin + Metronidazol	1 (2,3 %)	60,0	60,0	4 (9,1 %)
Clindamycin	1 (2,3 %)	64,4	60,0	1 (2,3 %)
Vancomycin + Rifampicin	1 (2,3 %)	80,0	60,0	1 (2,3 %)

Sortierung der angegebenen Antibiotika nach Antworthäufigkeit (A) und nach potenzieller Sensibilitätsrate (B)

rapiestandard angegeben (13 verschiedene Kombinationen), wobei am häufigsten ein Cephalosporin mit Clindamycin oder mit Flucloxacillin kombiniert wird (jeweils 9,1 %) (■ Tab. 1A; ■ Abb. 1).

### Sensibilitäts- und Resistenzraten für die angewandten empirischen Antibiotikatherapieschemata

Die Umfrageergebnisse wurden mit Antibiotogrammen einer zuvor analysierten Spondylodiszitiskohorte verglichen ( $n=45$ , 56,8% männlich, Alter  $66,1 \pm 12,4$  Jahre) [17]. In dieser Kohorte wurden in 48,9% der Fälle *S. aureus*, in 26,1% CoNS, in 10,2% Enterobacterales und in 6,8% Streptokokken als auslösende Erreger nachgewiesen [17].

Anhand des Resistenzprofils der Erreger in 45 Fällen mit pyogener Spondylodiszitis konnte eine potenzielle Sensibilität für die als Standard angegebenen empirischen Substanzen abgeleitet werden. Die am häufigsten angegebene antibiotische Therapie, die Monotherapie mit Ampicillin/Sulbactam bzw. Amoxicillin/Clavulansäure würde demnach eine Sensibilitätsrate von 77,8% erreichen. Durch eine Kombination mit Vancomycin oder Teicoplanin könnte die Sensibilitätsrate auf 91,1%

beziehungsweise auf 95,6% gesteigert werden (■ Tab. 1B; ■ Abb. 2). Die höchste potenzielle Resistenzrate zeigte sich für eine Monotherapie mit Cephalosporinen (35,6% resistente Erreger). Die potenzielle Resistenzrate für Cephalosporine konnte durch eine Kombination mit Clindamycin (31,1% resistente Erreger), Flucloxacillin (35,6% resistente Erreger), Fosfomycin (31,1% resistente Erreger), oder Metronidazol (37,8% resistente Erreger) nicht relevant verbessert werden (■ Abb. 2). Eine dieser beiden Kombinationen wurde von drei Kliniken (6,8%) als Standard angegeben. Hohe potenzielle Sensibilitätsraten würden außerdem mit einer Kombination aus Vancomycin + Piperacillin/Tazobactam (91,1% sensible Erreger), Vancomycin + Meropenem (97,8% sensible Erreger), Teicoplanin + Piperacillin/Tazobactam (100,0% sensible Erreger) und Linezolid + Piperacillin/Tazobactam (100,0% sensible Erreger) erreicht werden [17]. Diese Kombinationen wurden von keiner Klinik als Therapiestandard angegeben.

### Diskussion

Die aktuelle Umfrage zeigte eine große Heterogenität der standardmäßig ange-

wandten kalkulierten antibiotischen Therapie bei pyogener Spondylodiszitis. Ein Abgleich mit 45 Antibiotogrammen von Patienten, die bei pyogener Spondylodiszitis in unserer Klinik behandelt wurden, ergab eine hohe Diskrepanz zwischen den in der Umfrage häufig verwendeten empirisch eingesetzten Substanzen und potenziellen Antibiotikakombinationen mit einem breiten Wirkspektrum.

### Bevorzugte empirische Antibiotikaregime in der Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis

Fehlende offizielle Richtlinien, lokale Unterschiede in den Resistenzprofilen und das heterogene klinische Erscheinungsbild der pyogenen Spondylodiszitis können Gründe für die mangelnde Einheit der in dieser Umfrage angegebenen empirischen antibiotischen Therapien sein.

Die am häufigsten genannten, empirischen Antibiotikatherapien mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (29,5%) und mit Cephalosporinen (18,2%) zeigten hohe potenzielle Resistenzraten von 20,0% bzw. 35,6% [17]. Hohe potenzielle antimikrobielle Abdeckungen konnten mit Vancomy-

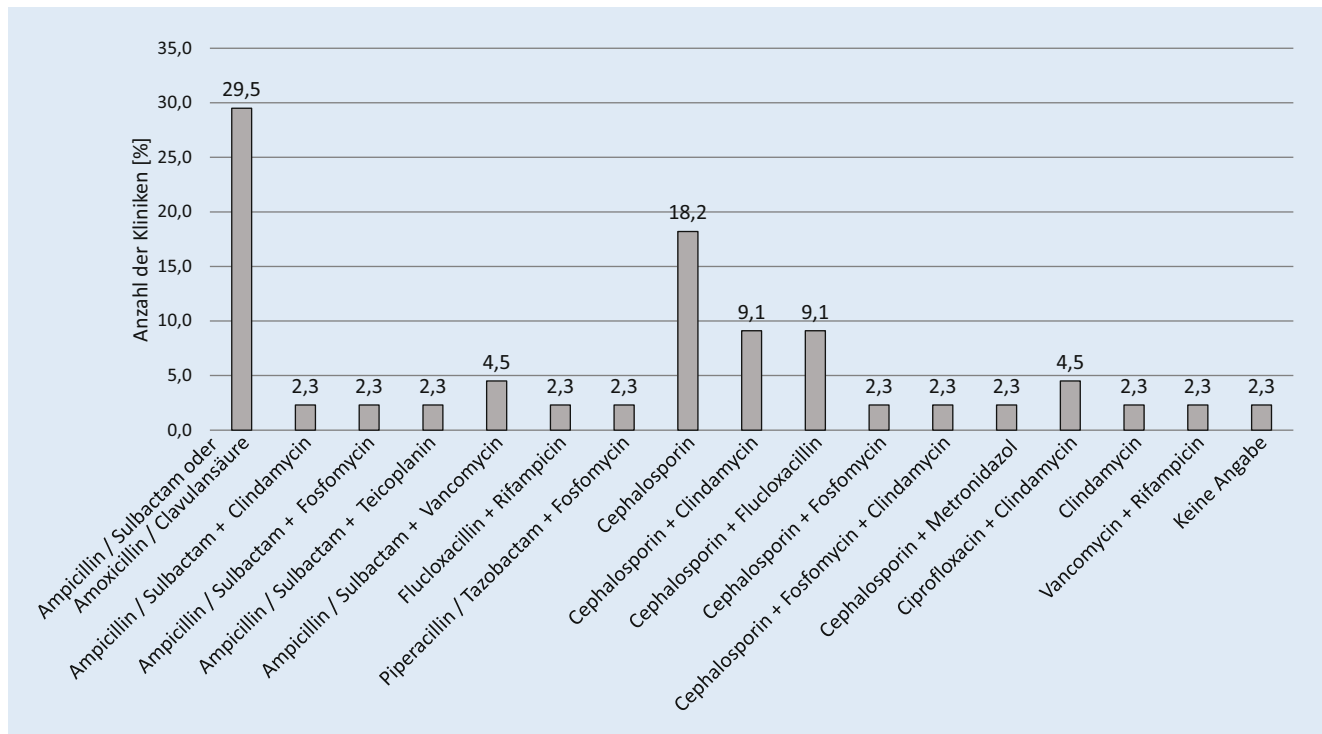


Abb. 1 ▲ Prozentualer Anteil der Kliniken und empirische Antibiotikatherapie bei pyogener Spondylodisitis

cin + Ampicillin/Sulbactam, mit Vancomycin + Piperacillin/Tazobactam, mit Ampicillin/Sulbactam + Teicoplanin und mit Vancomycin + Meropenem erreicht werden [17]. Diese Kombinationen decken die meisten grampositiven und gramnegativen Keime sowie Methicillin-resistente Erreger ab. Allerdings gaben insgesamt nur drei Kliniken (6,8%) eine dieser Kombination als Standard an, welche eine potenzielle Sensibilitätsrate >90,0% erreichen würde. In einer Analyse von 101 Spondylodisitisfällen von Desoutter et al. waren CoNS die häufigsten auslösenden Erreger (26%) und stellten somit eine große Herausforderung für die empirische Therapie dar [10]. Die Resistenzrate aller Isolate gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure beziehungsweise Ampicillin/Sulbactam betrug 17% und gegenüber Cefazolin 32%, ähnlich unseren Ergebnissen [10]. Hohe Resistenzraten wurden in der Studie von Desoutter et al. vor allem bei Enterobacteriaceae gefunden [10]. Eine Auswertung von 358 Spondylodisitisfällen von Park et al. zeigte, vergleichbar mit unseren Ergebnissen hohe Resistenzraten für Monotherapien mit Amoxicillin/Clavulansäure (43,6%) und Cefazolin (37,4%) [22]. Auch in dieser

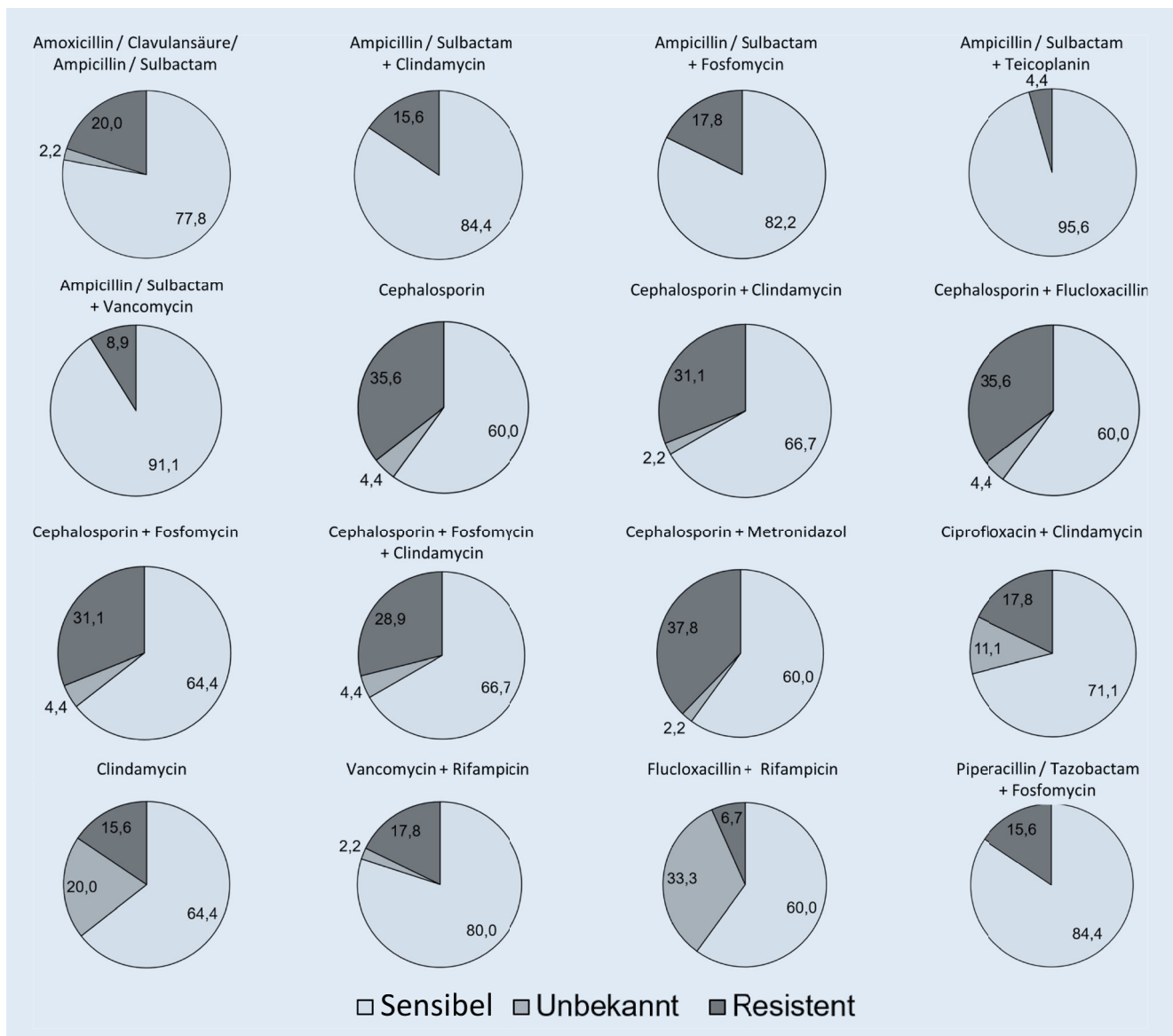
Studie war eine gute Sensibilität (>90%) durch die Kombination mit Vancomycin zu erreichen, insbesondere bei „healthcare“-assoziierten Spondylodisitiden [22].

Die Verwendung von Vancomycin birgt ein hohes Risiko für Nephrotoxizität, was zu einer hohen Morbidität und einem Therapieversagen führen kann [3]. Das ist insbesondere vor dem Hintergrund der wachsenden Anzahl an geriatrischen Patienten, mit oftmals bereits bestehenden chronischen Nierenerkrankungen kritisch zu sehen. Eine Überwachung des Vancomycin-Talspiegels bedeutet außerdem einen zusätzlichen Aufwand [29]. Verbunden mit der niedrigen Rate von Methicillin-resistenten *S.-aureus*-Infektionen könnten diese Aspekte Gründe dafür darstellen, dass Vancomycin häufig nicht routinemäßig als empirische Antibiose eingesetzt wird [30]. Bei der Entscheidung zum empirischen Einsatz von Vancomycin, zur Adressierung von CoNS gilt es zu beachten, dass diese fast immer nur bei Fremdkörperinfektionen eine Rolle spielen, welche in der Definition der „healthcare“-assoziierten Spondylodisitis miteinbezogen sind [23, 26]. Hinweise auf eine solche Ätiologie sollten bei der Patientenanamnese erfragt werden und der

empirische Einsatz von Vancomycin sollte fallspezifisch diskutiert werden.

### Sensibilitäts- und Resistenzraten für die angewandten empirischen Antibiotikatherapieschemata

Die Methicillin-Resistenz von *S. aureus* nahm in den letzten Jahren in Deutschland sukzessive ab [2, 30]. Im Gegensatz dazu muss den CoNS bei der Ätiologie der Spondylodisitis eine wachsende Bedeutung zugemessen werden [6, 17, 19]. Das vorliegende Resistenzprofil aus der kürzlich durchgeführten Analyse kann zum einen durch das Resistenzmuster von CoNS erklärt werden, welche hohe Resistenzraten gegen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, einschließlich Penicillin, Oxacillin/Methicillin, aber auch gegen Gentamicin, Clindamycin, Ciprofloxacin und Erythromycin aufweisen [18]. Da Methicillin-Resistenzen häufig sind, erfordern die meisten CoNS-Fälle den Einsatz von Zweitlinienantibiotika wie Vancomycin, Daptomycin oder Linezolid [21]: *Staphylococcus epidermidis*, weist oft eine Resistenz gegen Erstlinienantibiotika auf [9]. Gegenüber Vancomycin sind CoNS in der Regel sensibel [9]. Vancomycin ist daher als Bestandteil einer



**Abb. 2** ▲ Prognostizierte Wirksamkeit der verwendeten antimikrobiellen Therapien. Anteil der auf das jeweilige Antibiotikum sensibel, resistent oder unbekannt reagierenden Erreger in Prozent

kombinierten empirischen Antibiotikatherapie bei Spondylodiszitis zu erwägen, insbesondere wenn Hinweise auf eine „healthcare“-assoziierte Spondylodiszitis vorliegen [17, 22].

Ein weiterer Erklärungsansatz für die niedrige antibiotische Abdeckung der auslösenden Erreger durch die in der Umfrage häufig genannten Cephalosporine ist das Resistenzprofil von *Escherichia coli* (*E. coli*). *E. coli* zeigte zuletzt in Deutschland eine signifikante Zunahme an Resistenzen gegenüber Cephalosporine der 3. Generation [2]. Wir wiesen zuletzt eine hohe Resistenzrate von gramnegativen Erregern

gegen Vancomycin, Cefazolin und Ciprofloxacin nach [17]. In den jüngst veröffentlichten Antibiogrammen wies *E. coli* eine hohe Sensibilität gegenüber Piperacillin/Tazobactam und Meropenem auf [17]. Auch die Kombination dieser Präparate mit Vancomycin würde folglich zu einer sehr breiten antibiotischen Abdeckung führen. Die Verwendung von Carbapenemen sollte jedoch auf kritisch kranke Patienten beschränkt und nicht als empirische Therapie eingesetzt werden, da ihre Verwendung mit dem Risiko der Besiedlung mit antibiotikaresistenten Bakterien verbunden ist [28]. Vor dem Hintergrund der hohen

Prävalenz von Multimorbidität der älter werdenden Bevölkerung in Deutschland [25] ist zu beachten, dass gramnegative Erreger häufiger in diesem Patientenkollektiv als auslösender Keim einer Spondylodiszitis identifiziert werden und mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert sein können [14, 15].

Um das Risiko der Entwicklung multi-resistenter Erreger zu minimieren, sollte unmittelbar mit erfolgtem Keimnachweis eine antibiogramorientierte Umstellung auf Substanzen mit möglichst schmalen Spektrum und hoher oraler Bioverfügbarkeit

keit und Knochenpenetration erfolgen [13, 18].

### Limitationen

Unsere Studie hat verschiedene Einschränkungen: Die Umfrage konzentrierte sich auf orthopädische und unfallchirurgische Abteilungen deutscher Universitätskliniken und BG-Kliniken. Die Auswahl der Krankenhäuser, die hoch spezialisierte Medizin auf diesem Gebiet anbieten, ist nicht zwangsläufig repräsentativ für den gesamten deutschen Krankenhausesektor. Dies betrifft naturgemäß auch das zu erwartende Erregerspektrum, gegen das diese Substanzen verglichen wurden. Dennoch wurde diese Auswahl getroffen, da davon ausgegangen wurde, dass das wissenschaftliche Interesse der eingeladenen Abteilungen eine hohe Rücklaufquote ermöglicht. Des Weiteren wurde davon ausgegangen, dass Universitätskliniken mit bestehenden kooperierenden Abteilungen für Infektionskrankheiten und Mikrobiologie, sich bei der Therapie an aktuellen Standards orientieren. Nach der Dauer der Antibiotikatherapie wurde nicht gefragt. Hierzu existieren allerdings, im Gegensatz zur Auswahl der für die empirische Therapie eingesetzten Substanzen, klare Empfehlungen [5, 18]. Außerdem wurde nicht nach der empirischen antibiotischen Therapie bei implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule nach zuvor durchgeführten Operationen gefragt. Nicht zuletzt aufgrund der Notwendigkeit einer biofilmaktiven Therapie unterscheidet sich hierbei das therapeutische Vorgehen deutlich, sodass dazu nach Meinung der Autoren separate Untersuchungen und Umfragen durchgeführt werden sollten [16]. Der Abgleich der berichteten empirischen antibiotischen Therapien erfolgte mit einem zuvor veröffentlichten hypothetischen Resistenzprofil von Spondylodiszitisern aus 45 Fällen, welche über einen Zeitraum von 7 Jahren monozentrisch behandelt worden sind [17]. Dieses Profil ist aufgrund der zeitlichen Streuung und der geringen Fallzahl nicht abschließend repräsentativ für die aktuelle, deutschlandweite Resistenzsituation. Für diese Analyse und insbesondere für eine Formulierung einer Therapieempfehlung sind weitere, pro-

spektive, multizentrische Auswertungen notwendig.

### Fazit für die Praxis

- Die deutschlandweite Umfrage zur kalkulierten antibiotischen Therapie bei pyogener Spondylodiszitis hat eine große Heterogenität ergeben.
- Die am häufigsten angegebenen Therapiestandards wiesen eine eingeschränkte Wirksamkeit in der Analyse anhand eines hypothetischen, monozentrischen Erregerspektrums auf.
- Vorbehaltlich lokaler Erregerspektren und Resistenzprofile, sowie der individuellen Patientensituation, kann eine Kombination aus einem Breitspektrum- $\beta$ -Laktam-Antibiotikum mit einem zusätzlichen Glykopeptidantibiotikum sinnvoll sein.
- Weitere, prospektive Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der empirischen Antibiotikakombinationstherapie könnten dazu beitragen, eine allgemeine Therapieempfehlung zu formulieren und die Qualität der empirischen Antibiotikatherapie bei pyogener Spondylodiszitis zu verbessern.

### Korrespondenzadresse

#### PD Dr. med. Markus Rupp

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland  
markus.rupp@ukr.de

**Förderung.** Diese Forschungsarbeit erhielt keine spezifischen Zuschüsse von Förderinstitutionen im öffentlichen, kommerziellen oder gemeinnützigen Sektor.

**Author Contribution.** MR und VA konzipierten die Studie, TH erhob die Daten, SB, SL, FH, MR und NW werteten die Daten aus, MR und NW schrieben das Manuskript, alle Autoren überarbeiteten das Manuskript, prüften es inhaltlich und genehmigten die endgültige Version zur Einreichung.

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Lang, N. Walter, C. Neumann, S. Bärtl, M. Simon, M. Ehrenschröder, F. Hitzschbichler, V. Alt und M. Rupp geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg wurde über die Forschungsarbeit in Kenntnis gesetzt und verzichtete daraufhin auf ein Ethik-Gutachten.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Alt V, Giannoudis PV (2019) Musculoskeletal infections—a global burden and a new subsection in injury. *Injury* 50:2152–2153. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.11.001>
2. Redaktion Deutsches Ärzteblatt DÄG (2020) Antibiotikaresistenzen: Ein heterogenes Bild. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/211751/Antibiotikaresistenzen-Ein-heterogenes-Bild>. Zugegriffen: 24. Nov. 2021
3. Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V (2020) Relationship of vancomycin trough levels with acute kidney injury risk: an exposure-toxicity meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 75:2725–2734. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa184>
4. 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* 61:e26–e46. <https://doi.org/10.1093/cid/civ482>
5. Bernard L, Dinh A, Ghout I et al (2015) Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 385:875–882. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61233-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61233-2)
6. Bucher E, Trampuz A, Donati L, Zimmerli W (2000) Spondylodiscitis associated with bacteraemia due to coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:118–120. <https://doi.org/10.1007/s100960050441>
7. Clinical & Laboratory Standards Institute (2021) CLSI guidelines. <https://clsi.org/>. Zugegriffen: 5. Dez. 2021
8. Conan Y, Laurent E, Belin Y et al (2021) Large increase of vertebral osteomyelitis in France: a 2010–2019 cross-sectional study. *Epidemiol Infect* 149:e227. <https://doi.org/10.1017/S0950268821002181>
9. Decousser J-W, Desroches M, Bourgeois-Nicolaos N et al (2015) Susceptibility trends including emergence of linezolid resistance among coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from invasive infections. *Int J Antimicrob Agents* 46:622–630. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.07.022>

10. Desoutter S, Cottier J-P, Ghout I et al (2015) Susceptibility pattern of microorganisms isolated by percutaneous needle biopsy in nonbacteremic pyogenic vertebral osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 59:7700–7706. <https://doi.org/10.1128/AAC.01516-15>
11. Douchi M, Seng P, Menard A et al (2015) Changing trends in the epidemiology of vertebral osteomyelitis in Marseille, France. *New Microbes New Infect* 7:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.04.008>
12. EUCAST (2021) AST of bacteria. [https://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/](https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/). Zugegriffen: 8. Nov. 2021
13. Herren C, von der Höh N (2021) Zusammenfassung der S2K-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis“ (Stand 08/2020). *Wirbelsäule* 5:18–20. <https://doi.org/10.1055/a-1324-4424>
14. Kang S-J, Jang H-C, Jung S-I et al (2015) Clinical characteristics and risk factors of pyogenic spondylitis caused by gram-negative bacteria. *PLoS ONE* 10:e127126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127126>
15. Kim DY, Kim UJ, Yu Y et al (2020) Microbial etiology of pyogenic vertebral osteomyelitis according to patient characteristics. *Open Forum Infect Dis* 7:ofaa176. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa176>
16. Kowalski T (2015) Implant-associated vertebral osteomyelitis. In: *Bone and joint infections: from microbiology to diagnostics and treatment*, S 325–345
17. Lang S, Frömming A, Walter N et al (2021) Is there a difference in clinical features, microbiological epidemiology and effective empiric antimicrobial therapy comparing healthcare-associated and community-acquired vertebral osteomyelitis? *Antibiotics* 10:1410. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111410>
18. Lang S, Rupp M, Hanses F et al (2021) Infections of the spine: pyogenic spondylodiscitis and implant-associated vertebral osteomyelitis. *Unfallchirurg* 124:489–504. <https://doi.org/10.1007/s00113-021-01002-w>
19. Lopez J, Tatar Z, Tournadre A et al (2017) Characteristics of spontaneous coagulase-negative staphylococcal spondylodiscitis: a retrospective comparative study versus *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis. *BMC Infect Dis* 17:683. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2783-0>
20. McHenry MC, Easley KA, Locker GA (2002) Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 34:1342–1350. <https://doi.org/10.1086/340102>
21. Michels R, Last K, Becker SL, Papan C (2021) Update on coagulase-negative staphylococci-what the clinician should know. *Microorganisms* 9:830. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040830>
22. Park K-H, Kim DY, Lee Y-M et al (2019) Selection of an appropriate empiric antibiotic regimen in hematogenous vertebral osteomyelitis. *PLoS ONE* 14:e211888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211888>
23. Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N et al (2015) Health care associated hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis: a severe and potentially preventable infectious disease. *Medicine* 94:e365. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000365>
24. Pola E, Autore G, Formica VM et al (2017) New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years. *Eur Spine J* 26:479–488. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5043-5>

## Current practice of empiric antibiotic treatment for spondylodiscitis

**Background and research question:** In pyogenic spondylodiscitis, infections with coagulase-negative staphylococci must be given increasing importance. Empirical antibiotic therapy is particularly necessary in patients with severe or progressive neurological deficits or hemodynamic instability, as well as in the case of culture-negative spondylodiscitis. It is unclear whether uniform empirical antibiotic standards adapted to the resistance profiles exist in Germany.

**Study design and methods:** A survey on the empirical antibiotic therapy for pyogenic spondylodiscitis was conducted at German university and Berufsgenossenschaft clinics, each in the departments of orthopedics and trauma surgery. The survey results were applied to the resistance profiles of pathogens in 45 spondylodiscitis patients treated in our department between 2013 and 2020. Thus, the potential susceptibility and resistance rates were calculated for the indicated antibiotic therapies.

**Results:** Of the 71 clinics queried, a total of 44 (62.0%) responded. Sixteen different antibiotic therapies were reported as standard regimes. Among these, 14 different combination therapies were reported. The most commonly reported empirical antibiotics, namely amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin/sulbactam (29.5%) and cephalosporins (18.2%) showed high potential resistance rates of 20.0% and 35.6%, respectively, in relation to the previously published resistance profile. The highest potential susceptibility rates were achieved with a combination of vancomycin + ampicillin/sulbactam (91.1% sensitive pathogens), vancomycin + piperacillin/tazobactam (91.1% sensitive pathogens), and ampicillin/sulbactam + teicoplanin (95.6% sensitive pathogens). One out of these combinations was reported as standard regime by three clinics (6.8%).

**Conclusion:** The nationwide survey of empiric antibiotic treatment for pyogenic spondylodiscitis revealed a large heterogeneity in the standard of care. A combination of a broad-spectrum- $\beta$ -lactam antibiotic with an additional glycopeptide antibiotic may be justified.

### Keywords

Germany · Coagulase-negative staphylococci · Antibiotic Stewardship · Therapy Standards · Nationwide Survey

25. Puth M-T, Weckbecker K, Schmid M, Münster E (2017) Prevalence of multimorbidity in Germany: impact of age and educational level in a cross-sectional study on 19,294 adults. *BMC Public Health* 17:826. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4833-3>
26. Renz N, Haupenthal J, Schuetz MA, Trampuz A (2017) Hematogenous vertebral osteomyelitis associated with intravascular device-associated infections—a retrospective cohort study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 88:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.020>
27. Rupp M, Walter N, Baertl S et al (2021) Terminology of bone and joint infection. *Bone Joint Res* 10:742–743. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.1011.BJR-2021-0371>
28. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA et al (2009) Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 53:4264–4269. <https://doi.org/10.1128/AAC.00431-09>
29. Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N et al (2021) The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis* 21:153. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05858-6>
30. Walter J, Noll I, Feig M et al (2017) Decline in the proportion of methicillin resistance among

*Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC Infect Dis* 17:169. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2271-6>