

Randomized Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Daptomycin versus Standard-of-Care Therapy for Management of Patients with Osteomyelitis Associated with Prosthetic Devices Undergoing Two-Stage Revision Arthroplasty

Ivor Byren, Shruta Rege, Ed Campanaro, Sara Yankelev, Diane Anastasiou, Gennady Kuropatkin, and Richard Evans

【背景】

- ・人工関節感染症 (PJI) は股関節で 0.5～1.0%、膝関節で 0.5～2% 起こる。PJI は主に *Staphylococcus aureus* (28%)、coagulase-negative staphylococci (CoNS) (25%) によって引き起こされる。
- ・PJI は最大 2.5% の死亡率及び有意な罹患率と関連しており、転帰は不良である。この分野において、治療の手引きとなる前向き無作為化対照試験はない。
- ・ダプトマイシンは *S. aureus* (メチシリン感受性に関係なく)、*Staphylococcus haemolyticus*、*Staphylococcus epidermidis* を含むグラム陽性菌に対して、*in vitro* において素早く濃度依存的な抗菌活性を示す。
- ・後ろ向き非比較の骨髓炎の臨床転帰では、4mg/kg より多いダプトマイシンは 4mg/kg 以下よりも効果的であると示された (88% vs 65% ; P=0.013)。

【目的】

MRSA、MSSA、CoNS によって引き起こされる股関節もしくは膝関節の PJI の患者における、標準治療と 6mg/kg または 8mg/kg のダプトマイシン投与との安全性と有効性の比較

【方法】

前向き、無作為化、非盲検

【患者】

- ・登録期間：2007 年 6 月～2010 年 6 月
- ・適応基準：18 歳以上
感染による再置換術を受けたことがない
二期的再置換術の施行予定がある
- ・除外基準：クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満
ブドウ球菌以外の感染性生物を有す

【治療】

介入：ダプトマイシン 6mg/kg 24 時間毎 30 分かけて投与
 8mg/kg 24 時間毎 30 分かけて投与

対照：標準治療

バンコマイシン 1g を 12 時間毎 60～100 分以上かけて投与
テイコプラニン 6mg/kg 24 時間毎 30 分以上かけて投与
半合成ペニシリン

【評価項目】

主要評価項目：試験薬剤投与開始 3 日目から最終投与の 7 日後までの CPK 値

副次的評価項目：臨床効果、微生物学的効果

【統計解析】

- ・本研究は統計的な差を検出したり、治療間の非劣性をみるための検出力が十分でない。
- ・それぞれの治療群につき 24 名のサンプルサイズがあることで、92% の確率で CPK の上昇を少なくとも 1 度は確認できた。

【結果】

- ・MRSA 感染はダプトマイシン 8mg/kg 群 (7/24 [30.4%]) よりも、ダプトマイシン 6mg/kg 群 (3/25 [12.5%]) と対照群 (3/25 [14.3%]) で少なかった。
- ・CoNS 感染は群間で同様であった。
- ・治療期間の中央値は、ダプトマイシン群は両群とも 42 日、対照群は 40 日であった。

主要評価項目

- ・対照群 (2/25 [8.0%]) よりもダプトマイシン 6mg/kg 群 (4/25 [16.0%]) と 8mg/kg 群 (5/23 [21.7%]) で CPK>500U/L の患者が多かったが、統計学的に有意な差はなかった。
- ・ダプトマイシン投与群で CPK>1000U/L となった患者が 2 名おり、横紋筋融解症と診断された。
- ・CPK>500U/L で持続した上昇があった患者はダプトマイシン 6mg/kg 群で 2 名、ダプトマイシン 8mg/kg 群で 3 名いた。

安全性

- ・群間を通して SAE の発生に差はなかった。研究中の死亡は発生しなかった。
- ・AEs が中止につながったものは、ダプトマイシン 6mg/kg 群では 2/25 (8.0%)、ダプトマイシン 8mg/kg 群では 4/24 (16.7%)、対照群では 4/25 (16.0%) であった。

臨床効果

- ・TOC における mITT 集団の臨床的成功率は、ダプトマイシン 6mg/kg 群では 14/24 (58.3%)、ダプトマイシン 8mg/kg 群では 14/23 (60.9%)、対照群では 8/21 (38.1%) であった。

微生物学的効果

- ・TOC における全ての菌に対しての微生物学的成功率は、ダプトマイシン 6mg/kg 群では 12/24 (50.0%)、ダプトマイシン 8mg/kg 群では 12/23 (52.2%)、対照群では 8/21 (38.1%) であった。

【批評】

長所：前向き試験

短所：非盲検

検出力不足で群間の有意差がつけられない

TABLE 1 で群間のばらつきがあるように見える個所がある

併用薬についての記載がほとんどない

【結論】

高用量のダプトマイシンは、二期的再置換術を用いたブドウ球菌による PJI の治療に有効で安全であるため、標準治療に加えて新たな選択肢になりうる。

【推奨案】

統計学的にデータの信頼性がなく、主要評価項目が CPK 値のため、PJI に有効かどうかは不明。
この論文のみを参考にダプトマイシンを使用することはできない。