Studienprotokoll zum Forschungsvorhaben

**„Minimal invasive Instrumentation bei destruierender thorakolumbaler Spondylodiszitis mit Hilfe des O-arms und der spinalen Neuronavigation”**

Antragsteller:

Prof. Dr. med. E. Uhl

Direktor der Klinik für Neurochirurgie

UKGM Standort Gießen

Klinikstraße 33

35392 Gießen

fon: 0641/985-57160

fax: 0641/985-57169

Mail: eberhard.uhl@neuro.med.uni-giessen.de

Priv.-Doz. Dr. med. K. Schöller

Oberarzt an der Klinik für Neurochirurgie

UKGM Standort Gießen

Klinikstraße 33

35392 Gießen

fon: 0641/985-52900

Mail: karsten.schoeller@neuro.med.uni-giessen.de

Enea Thanasi

Assistenzarzt

UKGM Standort Gießen

Klinikstraße 33

35392 Gießen

fon: 0641/985-52900

Mail: enea.thanasi@neuro.med.uni-giessen.de

1. Grundlagen und Begründung der Studie

**Die p**yogene Spondylodiszitis ist eine Infektionskrankheit der Wirbelsäule mit einer Inzidenz von etwa 1: 250.000 pro Einwohner und Jahr [2,7]. Die Ursache kann in einer bakteriellen (z.B. Staphylokokken, Salmonellen, Neisserien, Brucellen), mykotischen, viralen oder parasitären Absiedelung (meist hämatogene Streuung) liegen. Möglich ist aber auch eine iatrogene Infektion nach vorausgegangenem operativem Eingriff. Oftmals gelingt kein Erregernachweis (Spondylitis fugax), so dass die Erkrankung ätiologisch ungeklärt bleibt. Der Wirbelkörper ist im Sinne einer Spondylitis meist zusammen mit der angrenzenden Bandscheibe (dann Spondylodiszitis) von der knöchernen entzündlichen Veränderung (Ostitis, Osteomyelitis) betroffen. Die entzündliche Destruktion betrifft nahezu regelhaft die vorderen Wirbelkörperanteile, während die Wirbelbögen, Wirbelgelenke, Quer- und Dornfortsätze nur selten beteiligt sind.

Unauffällige Verläufe sind ebenso wie schwere septische Krankheitsverläufe möglich. Eine bakterielle Spondylodiszitis kann neben einer hochgradigen lokalen Schmerzsymptomatik (Rückenschmerzen) im betroffenen Wirbelsäulenabschnitt von Allgemeinsymptomen (Fieber, Abgeschlagenheit) und laborchemisch erhöhten Entzündungswerten begleitet sein. Die Beweglichkeit der Wirbelsäule ist hochgradig schmerzhaft eingeschränkt. Radikuläre Beschwerden, neurologische Defizite oder eine Querschnittssymptomatik sind vergleichsweise selten, aber bei Ausbildung eines epiduralen Abszesses möglich.

Was die Therapie angeht, richtet sich die Entscheidung zwischen konservativen und operativen Behandlungsformen nach der Lokalisation der Infektion, dem Ausmaß der knöchernen Destruktion, eventuell vorliegenden neurologischen Defiziten und Allgemeinsymptomen. Anfangs wird meist eine konservative Therapie mit Antibiotikagabe für mehrere Wochen bis Monate, ggf. auch eine Immobilisierung mit Bettruhe oder Orthese vorgeschlagen [3, 5, 6].

Kommt es unabhängig von der Lokalisation während der konservativen Therapie zu neurologischen Ausfällen, einer Zunahme der knöchernen Destruktion, Ausbildung einer Instabilität des Bewegungssegments oder unzureichender knöcherner Konsolidierung, ist ein operatives Vorgehen zu favorisieren. Auch wenn bei Befall des thorakolumbalen Wirbelsäulenabschnitts sowohl konservative als auch operative Therapiemaßnahmen möglich sind, ist dem operativen Vorgehen wegen der bekannten Risiken einer längerfristigen Immobilisation durch Bettruhe der Vorzug zu geben. Aus medizinischer Sicht ist die langfristige Immobilisierung kritisch, vor allem bei älteren Patienten, wegen der schweren Begleiterkrankungen und einem hohen Risiko für Thromboembolien [1, 4].

Das optimale chirurgische Therapieverfahren sollte für die Patienten möglichst wenig belastend sein. Andererseits sollte die Stabilität der Wirbelsäule effektiv wiederhergestellt werden und die Patienten über eine Schmerzreduktion rasch mobilisierbar werden. Die alleinige minimal invasive (perkutan/ transmuskulär durch kleine Hautschnitte und/oder Einschnitte der Muskelfaszie) Instrumentation der Brust- und Lendenwirbelsäule (thorakolumbale Wirbelsäule) über ein von hinten (dorsal) eingebrachtes Pedikelschrauben-Stab-System ist eine wenig belastende und zugleich effektive Alternative zu den gängigen und invasiveren Operationsverfahren. Bei diesen wird zusätzlich zur Schrauben-Stab-Instrumentation, die auch häufig über einen offenen Zugang durchgeführt wird, die Bandscheibe ausgeräumt. Über einen Zugang von vorne (ventral, durch den Bauchraum) oder hinten wird dann ein Implantat oder eine Knochentransplantat (häufig vom Beckenkamm) als Bandscheiben- oder sogar Wirbelkörperersatz eingesetzt, was die Komplikationsrate der Operation deutlich erhöht. Die minimal invasive Technik wird in unserer Klinik seit 2012 in der beschriebenen Form durchgeführt. Für die Operation wird ein 3-D Bildwandler (O-arm) verwendet, der in Kombination mit einen Navigationssystem zur exakten Platzierung der Schrauben beiträgt. Mit der Studie möchten wir zeigen, dass die minimal invasive Instrumentation der thorakolumbalen Wirbelsäule die Stabilität der Wirbelsäule effektiv wiederherstellt, dass langfristig eine Deformität/Kyphose verhindert wird, und dass die Technik ausreicht, um zusammen mit der routinemäßig durchgeführten Antibiotikagabe die Infektion auszuheilen. Die Studie ist als Multizenterstudie ausgelegt. Die Neurochirurgische Klinik der Universität Würzburg hat Ihre Teilnahme signalisiert.

**2. Hypothese und Ziele**

*Hypothese*

Die optimale chirurgische Behandlung einer destruierenden pyogenen Spondylitis in höherem Lebensalter ist noch ungeklärt. Eine minimalinvasive perkutane Instrumentation könnte bei relativ geringer Belastung für den Patienten in Kombination mit einer gezielten Antibiotikatherapie Schmerzen und Instabilität beseitigen, die Mobilität des Patienten rasch wiederherstellen und die Infektion zur Ausheilung bringen.

*Ziele der geplanten Untersuchung*

* In einem ersten Schritt möchten wir eine retrospektive Untersuchung der seit 2012 mit der minimal invasiven Technik operierten Patienten durchführen. Zielparameter sind: Demographische Parameter, Schmerzen (Macnab Kriterien; Visuelle Analogskala, VAS; Schmerzmitteleinnahe), Mobilität (Oswestry Disability Index, ODI), Infektverlauf (CRP, Leukozytenwert, Keimnachweis, Antibiotikaregime), Operationsverlauf (Technische Details, z.B. Anzahl der versorgten Segmente, Anzahl der Schrauben, zusätzliche intraoperative Keimgewinnung/ Entlastung eines epiduralen Empyems; Dauer, Blutverlust, Schraubenlage, intraoperative Schraubenrevision, intraoperative Komplikationen), postoperative Komplikationen/ Mortalität/ Reoperationen, Kyphosewinkel im seitlichen Röntgenbild oder CT, osteophytäre Überbrückungen. Abschließend sollen Zusammenhänge zwischen dem klinischen Outcome der Patienten und verschiedenen klinischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern analysiert werden. Eingeschlossen werden sollen nur Patienten, bei denen prä- und postoperativ sowie im short-term follow-up (6 Wo – 6 Mon.) und im long-term follow-up (6 Mon. - 12 Mon.) klinische und bildmorphologische Daten vorliegen.
* In einem zweiten Schritt möchten wir prospektiv 25 Patienten untersuchen, die wir mit der beschriebenen minimal invasiven Technik operieren werden. Die Zielparameter sind dieselben wir im prospektiven Arm. Präoperativ sowie 7 Tage, 6 Wochen, 6 Monate und 12 Monate postoperativ sollen Schmerzen nach VAS und Mobilität nach ODI bemessen werden. Der primäre Studienendpunkt ist die Differenz des ODI zwischen präoperativem und 6 Monats-Wert. Entsprechend unserer gängigen klinischen Routine soll 1-7 Tage postoperativ eine Röntgen- oder Computertomographie (CT)-Untersuchung (die Modalität ist abhängig von der Lokalisation der Pathologie und Beurteilbarkeit, z.B. bei ausgeprägter Adipositas) durchgeführt werden. Weitere Röntgenuntersuchungen (alternativ CT) sind 6 Wochen und 6 Monate nach der Operation vorgesehen. Nach 12 Monaten ist eine abschließende CT-Untersuchung geplant. Sämtliche Untersuchungen entsprechen unserer klinischen Routine, eine spezielle Studienintervention ist nicht vorgesehen.

**3. Studienpopulation**

Im Rahmen der Studie sollen die seit 1.1.2012 in Gießen und Würzburg mit der minimalinvasiven Instrumentationstechnik unter Zuhilfenahme der intraoperativen Bildgebung (O-arm) und spinalen Neuronavigation bis zum eventuellen positiven Ethikvotum operierten Patienten retrospektiv untersucht werden. Weiterführend sollen nach einem vorliegenden positiven Ethikvotum 25 erwachsene Patienten (15 Patienten in Gießen und 10 Patienten in Würzburg) inkludiert werden, bei denen eine Indikation zur operativen Versorgung mittels minimal invasiver Instrumentation bei destruierender thorakolumbaler Spondylodiszitis besteht.

***Patienteneinschluss:***

Es sollen alle Patienten eingeschlossen werden, die ab dem Zeitpunkt des Vorliegens eines positiven Ethikvotums die Einverständniserklärung und Datenschutzbelehrung an die Neurochirurgische Klinik des UKGM Standort Gießen zurück senden.

Einschlusskriterien:

* Retrospektiver Untersuchungsarm: Stattgefundene minimalinvasive Instrumentation +/- Dekompression des Spinalkanals/ Keimgewinnung bei destruierender thorakolumbaler Spondylodiszitis in der Neurochirurgischen Klinik des UKGM Standort Gießen und der Neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum vorliegenden positivem Ethikvotum.
* Prospektiver Untersuchungsarm: Patienten, bei denen eine Indikation zur operativen Versorgung (minimalinvasive Instrumentation +/- Dekompression des Spinalkanals/ Keimgewinnung) bei destruierender thorakolumbaler Spondylodiszitis besteht.

Ausschlusskriterien:

* Nicht vorhandene Narkosefähigkeit
* Behandlung durch anderweitiges (chirurgisches) Verfahren
* unvollständige Datenlage

4. Studienablauf

Studienablauf

Die geplante Studie soll in zwei Schritten durchgeführt werden:

Schritt 1:

* + Erhebung von prä- und postoperativen Daten aus Befunden, Operationsberichten und Arztbriefen vor, während und nach dem chirurgischen Eingriff bei allen Patienten, welche bereits einer minimal invasiven O-arm unterstützten/navigierten Instrumentation bei thorakolumbaler Spondylodiszitis unterzogen wurden.
	+ Diese beinhalten:
		- Präoperative klinische Daten (z.B. Vorerkrankungen, BMI, Voroperationen an der WS, weitere Vorbehandlungen, Schmerzen im Rücken, Schmerzen in den Beinen, jeweils nach Visueller Analogskala (VAS), Mobilität nach Oswestry Disability Index (ODI), Dauer der aktuellen Beschwerden, Schmerzmedikation, neurologische Defizite, Infektfokus, Keimnachweis, laborchemische Entzündungswerte)
		- Präoperative radiologische Daten
		- Intraoperative Daten (z.B. OP- Zeit, intraoperativer Blutverlust, intraoperative Komplikationen, Schraubenlage-/korrektur)
		- Postoperativer Befund vor Entlassung (z.B. Schmerzen im Rücken, Schmerzen in den Beinen, Mobilität, neurologische Defizite, aktuelle Schmerzmedikation, postoperative Komplikationen, Antibiotikaregime, stationärer Aufenthalt, laborchemische Entzündungswerte)
		- Postoperativer Befund im short-term follow up (< 6 Mon.) und im long-term follow-up (6-12 Mon.), z.B. Schmerzen, Mobilität, Komplikationen, Reoperationen, Antibiotikaregime, radiologische Parameter (Kyphosewinkel, osteophytäre Überbauungen).
	+ Abschließend sollen Zusammenhänge zwischen dem klinischen Outcome der Patienten und verschiedenen klinischen, laborchemischen und bildgebenden Parametern analysiert werden.

Schritt 2:

* + Prospektiver Einschluss von 25 Patienten (15 in Gießen und 10 in Würzburg) nach vorliegendem positivem Ethikvotum, welche zukünftig mittels minimal invasiver O-arm unterstützter/navigierter Instrumentation versorgt werden.
	+ Analoges Vorgehen zu Schritt 1 und:
		- strukturierte prospektive Datenerfassung, wobei bereits präoperativ und 7 Tage postoperativ VAS und ODI dokumentiert werden sollen. Zudem zwischen 1-7 Tagen postoperativ Röntgenuntersuchung (alternativ Computertomographie) zur Beurteilung der Schraubenlage und des Kyphosewinkels.
		- Zusätzlich Folgeuntersuchung nach 6 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten mit strukturierter klinischer Datenerhebung. Als bildgebende Kontrolle ist nach 6 Wochen und 6 Monaten eine Röntgenuntersuchung ausreichend (alternativ Computertomographie). Als Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten ist ausschließlich eine Computertomographie zur zusätzlichen Beurteilung von osteophytären Überbauungen vorgesehen.

Abbruchkriterien:

Retrospektiver Arm: Die Teilnahme an Studie kann jederzeit durch den einzelnen Teilnehmer/Patienten ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden, indem der zugesendete Fragebogen und die beiliegende Einverständniserklärung nicht zurückgesendet werden. Zudem insuffiziente Datenlage.

Prospektiver Arm: Ausfall der geplanten Kontroll-Untersuchungen, Ausfall der Operation (z.B. Patientenwunsch, Operationsfähigkeit), Widerruf der Studienteilnahme durch Patient

Einwilligungsfähigkeit:

In die Studie eingeschlossen werden ausschließlich Patienten, die voll geschäftsfähig sind oder – im Falle der Nicht-Geschäftsfähigkeit- bereits über einen gesetzlichen Betreuer verfügen.

Die Einverständniserklärung und alle im Zusammenhang mit der Anwendung stehenden Einwilligungen können jederzeit formlos und ohne Angabe von Gründen vom Studienteilnehmer widerrufen werden.

**5. Statistische Erwägungen zur Fallzahl**

Das von uns avisierte retrospektive und prospektive Studiendesign sieht vor, dass Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen werden, um die Störanfälligkeit der Daten möglichst gering zu halten. Im retrospektiven Arm muss ein komplettes follow-up mit klinischem und radiologischem short-term und long-term follow-up vorliegen. Im retrospektiven Arm möchten wir alle Patienten einschließen, die seit 1.1.2012 operiert wurden (seit diesem Zeitpunkt werden Operationen nach dem aktuellen Standard durchgeführt). Im prospektiven Arm haben wir den Einschluss von 25 Patienten vorgesehen. Basierend auf unseren Erfahrungswerten aus der klinischen Routine gehen wir davon aus, dass diese Patientenzahl für die adäquate Beurteilung des klinischen und bildmorphologischen Outcomes sowie für eine Korrelation dieser Parameter zur Abschätzung der technischen Effektivität benötigt wird. Die Studiendauer ist hier auf 2 Jahre ausgelegt (Rekrutierung 1 Jahre, follow-up 1 Jahr).

**6. Literaturverzeichnis**

1. Gatt ME, Paltiel O, Bursztyn M (2004) Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. Thromb Haemost 91:538–543.

2. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ (2000) Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. Spine 25:1668–1679.

3. McHenry MC, Easley KA, Locker GA (2002) Vertebral osteomyelitis: long-term outcome of 253 patients from 7 Cleveland area hospitals. Clin Infect Dis 34:1342–1350.

4. Prandoni P, Villalta S, Tormene D, Spiezia L, Pesavento R (2007) Immobilization resulting from chronic medical diseases: a new risk factor for recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients. J Thromb Haemost 5:1786–1787.

5. Safran O, Rand N, Kaplan L, Sagiv S, Floman Y (1998) Sequential or simultaneous, same-day anterior decompression and posterior stabilization in the management of vertebral osteomyelitis of the lumbar spine. Spine 23:1885–1890.

6. Sapico FL, Montgomerie JZ (1979) Pyogenic vertebral osteomyelitis: report of nine cases and review of the literature. Rev Infect Dis 1:754–776.

7. Wisneski RJ (1991) Infectious disease of the spine. Diagnostic and treatment considerations. Orthop Clin North Am 22:491–501.