

VIII Jornada **grupo GEIO**

GRUPO DE ESTUDIO DE INFECCIONES OSTEOARTICULARES

2023

NUEVOS RETOS EN INFECCIÓN OSTEOARTICULAR (IOA)

**Ensayo clínico
DURATION**



Madrid
GEIO • SEIMC

Jose M.^a Bravo-Ferrer Acosta

Actualización Marzo 2023

Project Leader
María Dolores del Toro López

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Instituto de Biomedicina de Sevilla/ Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla / CSIC, Sevilla.

Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC)

Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, SCReN

DURATIOM

ENSAYO ABIERTO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO Y PRAGMÁTICO DE FASE III PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DIFERENTES DURACIONES DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN INFECCIONES ASOCIADAS A MATERIAL DE OSTEOSÍNTESIS TRAS LA FRACTURA DE HUESO LARGO

Financiado como proyectos de Investigación Clínica Independiente en la convocatoria 2021 de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020. Instituto de Salud Carlos III.



Hipótesis

- En la IMO implantado tras una Fx de hueso largo, **un tratamiento antibiótico (AB) corto es igualmente eficaz que un tratamiento antibiótico prolongado**, después del desbridamiento (DAIR).
- La duración del AB se puede seleccionar de acuerdo con el momento del diagnóstico de la infección (es decir, de acuerdo con la maduración de biofilm y estado de consolidación de la Fx):
 - a) **En pacientes con IMO precoces (<2 semanas) en los que se realiza un DAIR precoz, es posible acortar la duración del AB a 8 semanas (frente a 12 semanas);**
 - b) **En pacientes con IMO retardadas (3-10 semanas) en los que no es posible retirar el implante por inestabilidad/falta de consolidación de la FX, es posible, tras el DAIR, acortar la duración del AB a 12 semanas (versus mantener el AB hasta la consolidación de la fractura).**
 - c) **En pacientes con IMO tardías (> 10 semanas), la curación no es posible hasta la retirada del implante, pero cuando no es posible la extracción, puede mantenerse el AB hasta la consolidación de la Fx o la retirada del implante.**

Objetivos

Objetivo principal:

- Evaluar si, después de realizar un DAIR en pacientes con IMO por una fractura de hueso largo, un tratamiento AB corto es tan eficaz como un tratamiento prolongado.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia y seguridad de diferentes antimicrobianos utilizados en la IMO.
- Evaluar el desarrollo de resistencias antimicrobianas durante el tratamiento antibiótico.
- Evaluar la necesidad de nuevas cirugías durante el seguimiento.
- Brindar información sobre el pronóstico funcional y la calidad de vida del paciente de acuerdo a cada una de las estrategias terapéuticas.
- Evaluar el consumo de recursos sanitarios con cada tipo de estrategia
- Evaluación de diferentes estrategias de reconstrucción (ósea y de partes blandas)

Diseño

Ensayo pragmático

Multicéntrico (26 centros)

No inferioridad

Abierto

Aleatorizado

Compara diferentes duraciones de antimicrobianos en IMO después de Fx de **huesos largos** tratadas con **desbridamiento y retención de material**.

Guías de la Declaración CONSORT para diseños pragmáticos.

2023

Criterios de selección

FAQs:

- cualquier hueso largo
- cualquier localización

Durat IOM

Pacientes > 14 años, con IMO implantado después de una fractura de hueso largo diagnosticada durante el período de inclusión en el estudio, y que son tratados mediante DAIR.

Se considera IMO cuando se cumplen al menos un criterio microbiológico y otro clínico:

- **Criterio microbiológico:** Aislamiento del mismo microorganismo (misma especie y antibiograma) en ≥ 2 muestras de tejidos tomados intraoperatoriamente (≥ 1 en presencia de microorganismos virulentos como *S. aureus*) o de la combinación de cultivos tomados preoperatoriamente mediante aspirado profunda más cultivos intraoperatorios

FAQs:

-dgco molecular solo si otra muestra con aislado/estudio sensibilidad

- **Criterios clínicos:**

- Presencia de signos inflamatorios locales (dolor, eritema, induración, calor local, edema)
- Drenaje a través de la herida
- Fiebre $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$
- Presencia de pus alrededor del implante.
- Presencia de un trayecto fistuloso que comunica con la osteosíntesis
- Presencia de signos histopatológicos de inflamación aguda en los tejidos periimplantes tomados en el momento del DAIR.

FAQs:

- cualquier exudado
- cualquier signo local

2023

Criterios de inclusión

1. Edad mayor o igual a 14 años.
2. Fractura estabilizada, aunque no esté consolidada.
3. Infección controlada (ausencia de signos o síntomas de sepsis).
4. Infección precoz o retardada.
5. Disponibilidad de antibióticos activos frente al microorganismo aislado.
6. Ausencia de exposición ósea. Los pacientes que inicialmente tuvieron exposición ósea, pero durante el DAIR se realizó la cobertura ósea por cualquier método (aproximación de piel, injerto, terapia de vacío), pueden ser incluidos.
7. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado
8. Si existe la posibilidad de embarazo (en mujeres en edad fértil) o paternidad, aceptar el uso de un método de control de la natalidad altamente efectivo recomendado por el Clinical Trial Facilitation Group.

Criterios de exclusión

1. Infecciones tardías (>10 sem desde la cía de implante)
2. Infecciones del material de osteosíntesis de revisión o que se produzcan después de cirugías previas.
3. Pacientes en los que se vea poco probable completar el seguimiento durante al menos 1 año después de finalizar el tratamiento con antibióticos
4. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
5. Pacientes en los que pueda existir interacciones con medicamentos o contraindicaciones descritas en las fichas técnicas de los medicamentos en investigación utilizados en este ensayo.
6. Infecciones por micobacterias, hongos y parásitos.
7. Pacientes en los que en el desbridamiento se realice recambio de todo el material en el mismo tiempo quirúrgico (puesto que estos pacientes precisan una duración del tratamiento antibiótico menor a 8 semanas en todos los supuestos).
8. Infección de fijador externo.

Intervención

Design algorithm, inclusion criteria, randomization, and outcome of infection associated with osteosynthesis material (IOM)

Study population

Patients with long bone fractures (Fx) with IOM treated with debridement and implant retention
(Stable Fx, no exposed bone, active antibiotic (AB) with good oral bioavailability)

Inclusion

Informed consent signature

Intervention

Early infection (<2 weeks) or
Delayed infection (2-10 weeks)

Randomization 1:1

SHORT COURSE OF AB

8 weeks (early infection)

12 weeks (delayed infection)

LONG COURSE OF AB

12 weeks (early infection)

Up to Fx consolidation (delayed infection)

Main outcome

Clinical cure + radiological healing + soft tissue coverage

Secondary outcomes

AB adverse effects, AB resistance, new surgeries, functional prognosis



Calendario de visitas

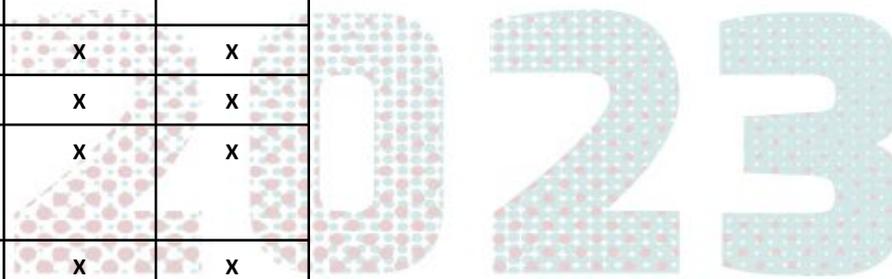
Procedimientos	Screening (hasta 72h de conocer la etiología de la IMO) ¹	Visita 1 Día 0	Visita 2 Días 7 (+/-3 días)	Visita 3 Día 28 (+/-7 días)	Visita 4 8 sem (+/-7 días)	Visita 5 12 sem (+/-7 días)	Visita 6 6 meses (+/- 2 sem)	Visita no programada	Visita 7 12 meses (+/- 1mes)	Visita 8, a los 12 meses de finalizar el tratamiento antibiótico
Criterios inclusión/exclusión	X									
Consentimiento informado	X									
Aleatorización		X								
Historia clínica / anamnesis		X								
Cálculo qSOFA ² y medición de la temperatura		X						X		
Exploración de la herida quirúrgica		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escala de dolor (del 1 al 10)										
Radiografía del hueso fracturado		X		X	X	X	X	X	X	X
Evaluación del estado funcional ³							X	X	X	X
Cuestionario SF-12 o escala de Barthel (si >70 años) ⁴		X					X	X	X	X
Hematología/ bioquímica		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cultivos		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nueva cirugía			X	X	X	X	X	X	X	X
Dispensación y administración de la medicación.		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medicación concomitante			X	X	X	X	X	X	X	X
Efectos adversos			X	X	X	X	X	X	X	X

¹ Los pacientes deben ser aleatorizados no más de 72h después de conocer el microorganismo causante de la IMO, preferiblemente a partir de muestras obtenidas en DAIR.

² qSOFA: Evaluar estado mental, FR y TA. Si ≥ 2 pasar el SOFA.

³ Estado funcional: Normal o reducida respecto a la situación previa a la fractura. La movilidad de las extremidades inferiores se clasifica como: camina sin ayuda; con 1 bastón; con 2 bastones; con andador; "deambulacion solo en casa"; sin deambulacion). Para la movilidad de los miembros superiores se utilizará el cuestionario Quick-DASH.

⁴ Para los pacientes mayores de 70 años se pasará la escala de Barthel



Tamaño muestral

- Se estima que la curación clínica de la IMO cuando se realiza DAIR, independientemente de la duración del tratamiento antibiótico, es del 86-100% en la IMO precoz y del 82-89% en la IMO retardada.
- Estimamos una tasa de curación del 85% para el conjunto de las infecciones precoces y retardadas, tanto en los ciclos largos como cortos de tratamiento.
- Para rechazar la hipótesis nula con un poder del 80% y un nivel de significancia unilateral del 5%, para una no inferioridad del 10% con una asignación de 1:1, necesitaríamos incluir 158 pacientes en cada grupo de estudio (316 en total).
- Considerando una tasa de pérdida del 15%,
- se necesitarían **182 pacientes por brazo, 364 en total.**

≈15 pacientes/centro en 3 años

2023

Variable resultado principal

Variable resultado compuesta "curación" a los 12 meses de finalización de tratamiento antibiótico, que incluye:

- 1. Curación clínica** en la prueba de curación (TOC) ("Test of Cure");
 - Ausencia de signos clínicos de infección (sin antibioterapia y PCR normalizada).
 - No precisa tto supresor crónico.
 - Si retirada final MO → cultivos negativos.
- 2. Curación radiológica** (signos radiológicos de consolidación de Fx, en Rx o TC);
- 3. Cobertura definitiva** de tejidos blandos en TOC.

Análisis por subgrupos:

- Por tipo de infección: precoz y retardada.
- Por tipo de fractura: abierta (clasificación de Gustilo y Anderson) o cerrada.
- Tipo de material de osteosíntesis: clavo endomedular, placas, tornillos...
- Según la etiología de la infección: infecciones por diferentes microorganismos, infecciones por microorganismos multirresistentes.
- Según tipo de paciente: comorbilidades, personas de edad avanzada, insuficiencia renal, etc.

2023

Variable resultado principal

Curación radiológica: presencia de signos radiológicos de consolidación:

Escala REBORNE (validada para Rx y TC)

- Precisa de 4 visualizaciones de la cortical en 2 proyecciones

- Rx:

- AP: visualización medial y lateral
- Lateral: visualización anterior y posterior

- TC:

- Coronal/transversa: visualización medial y lateral
- Sagital/transversa: visualización anterior y posterior



Variable resultado principal

Escala REBORNE (validada para Rx y TC)

Cortical score	Stage
1	Fracture unchanged*
2	Callus but non-continuous
3	Callus continuous but fracture still apparent
4	Callus with same density as cortical
0	Non interpretable/non visible

REBORNE scale is calculated by the sum of the cortical scores (internal, external, anterior, and posterior), divided by maximum punctuation expected (which is calculated multiplying the number of evaluated cortices per 4).

Non-union radiological consolidation is set from a Reborne scale score of 0.6875 (11/16).

With radiographs, the Reborne-scale is only valid if at least 3 cortices can be evaluated.

*Unchanged from preoperative image test.

- Mínima puntuación: 4
- Máxima puntuación: 16

Si ≥ 2 corticales no se aprecian en las Rx, hay que realizar TC.

Puntuación 4/16= 0.25

Probabilidad 25% que esté consolidado.

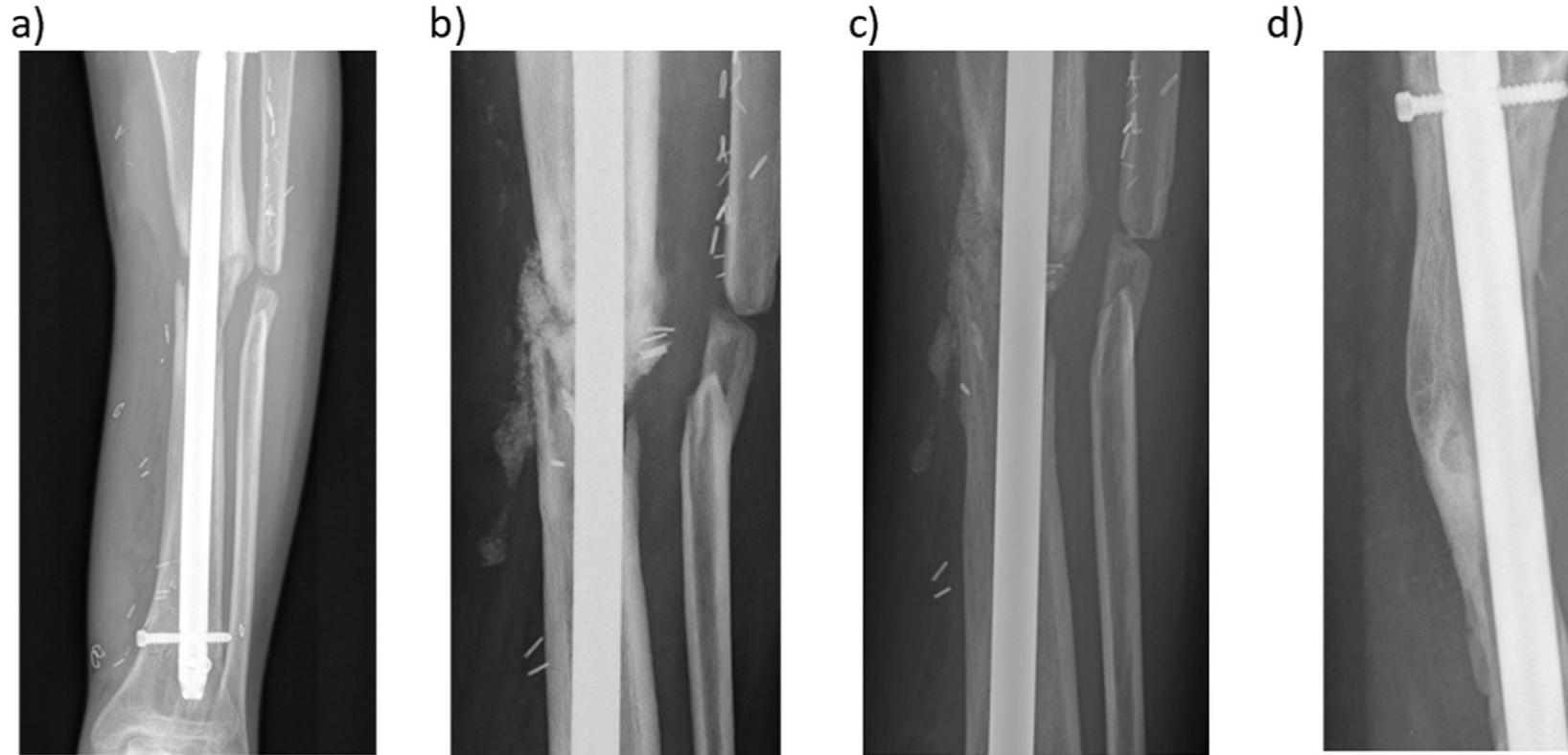
Puntuación 11/16= 0.69

Probabilidad 69% que esté consolidado.

Se hace evaluación a 3-6-12 meses de la implantación MO

SE ha establecido que existe consolidación cuando la puntuación es 11/16= 0.69

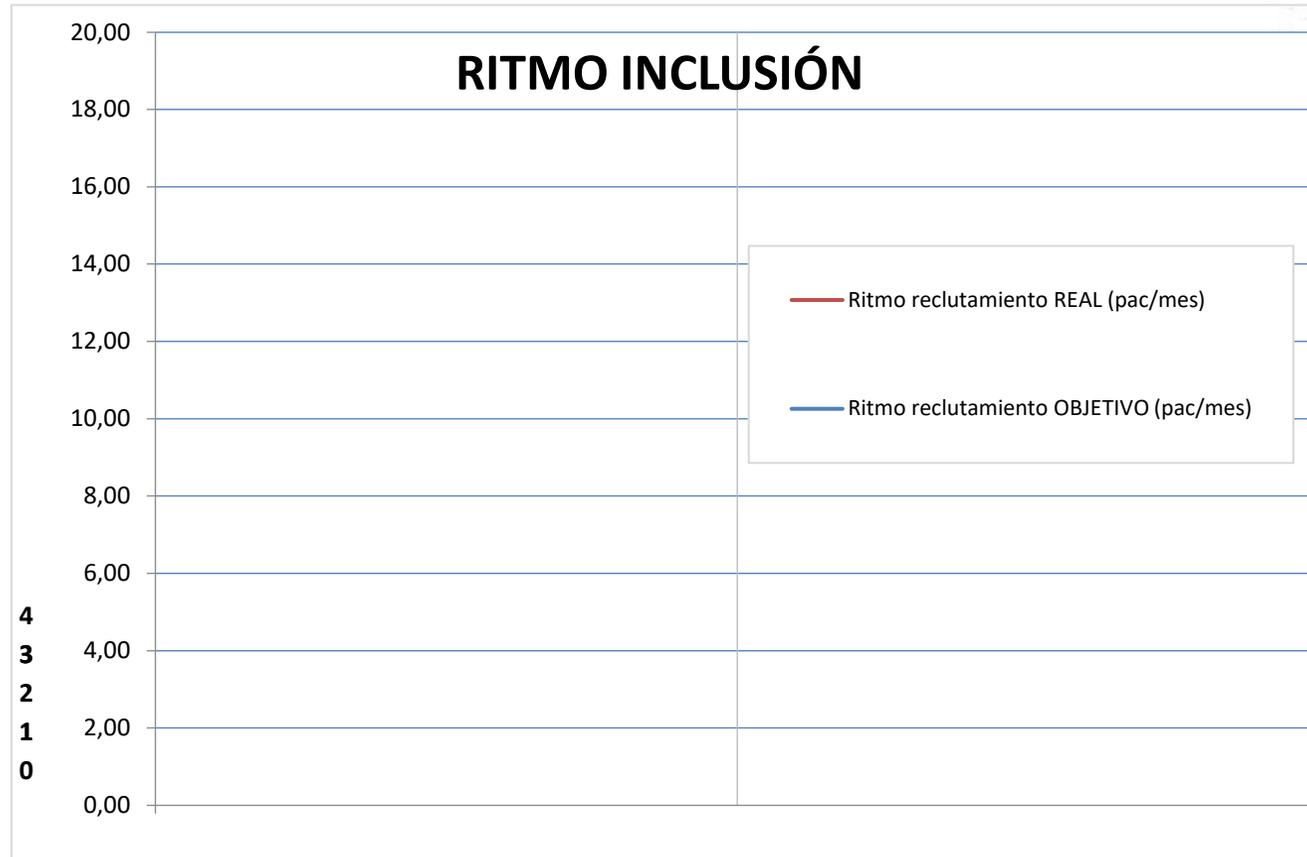
Escala REBORNE



- a) unchanged fracture from basal (stage 1);
- b) presence of initial, non- continuous callus (stage 2);
- c) presence of continuous callus with fracture still apparent (stage 3);
- d) presence of callus with same density as cortical (stage 4).

Cortical score	Stage
1	Fracture unchanged*
2	Callus but non-continuous
3	Callus continuous but fracture still apparent
4	Callus with same density as cortical
0	Non interpretable/non visible

Situación actual...

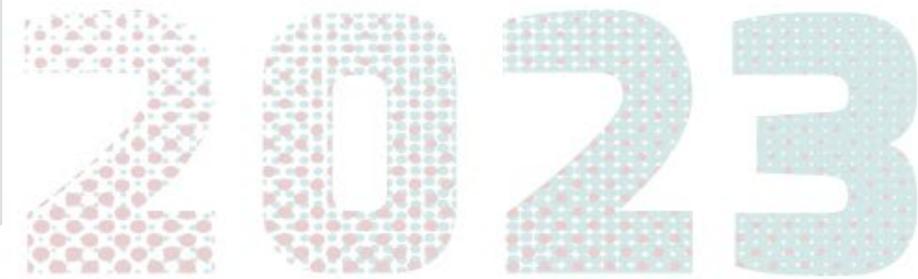
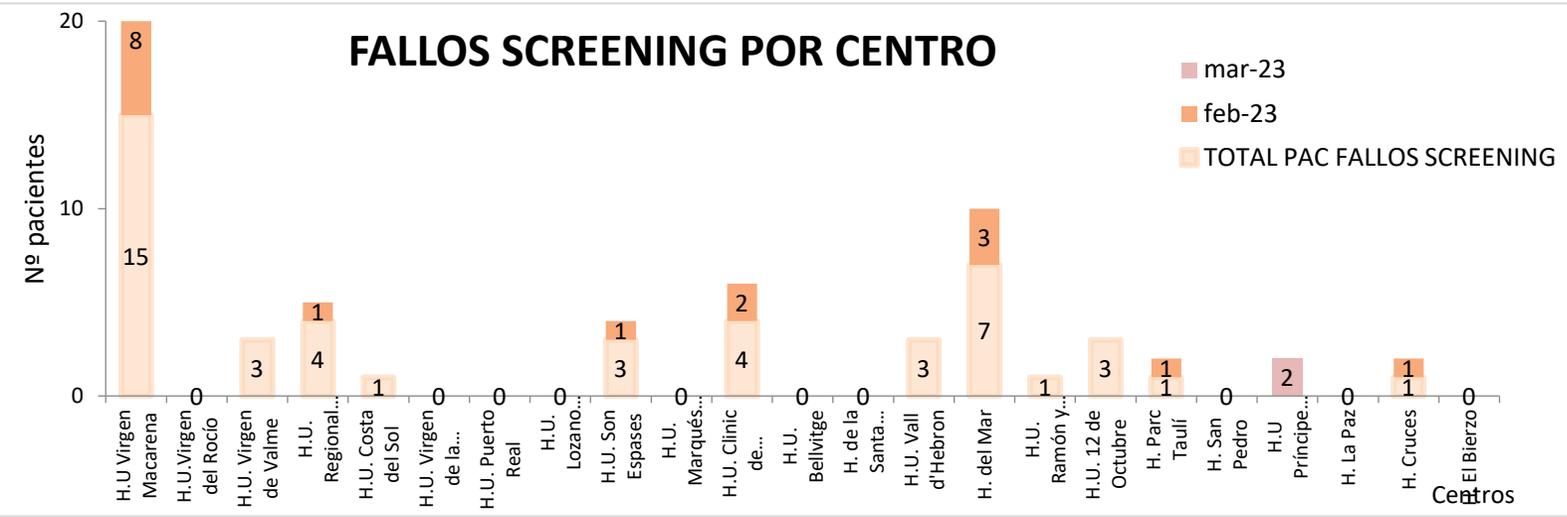
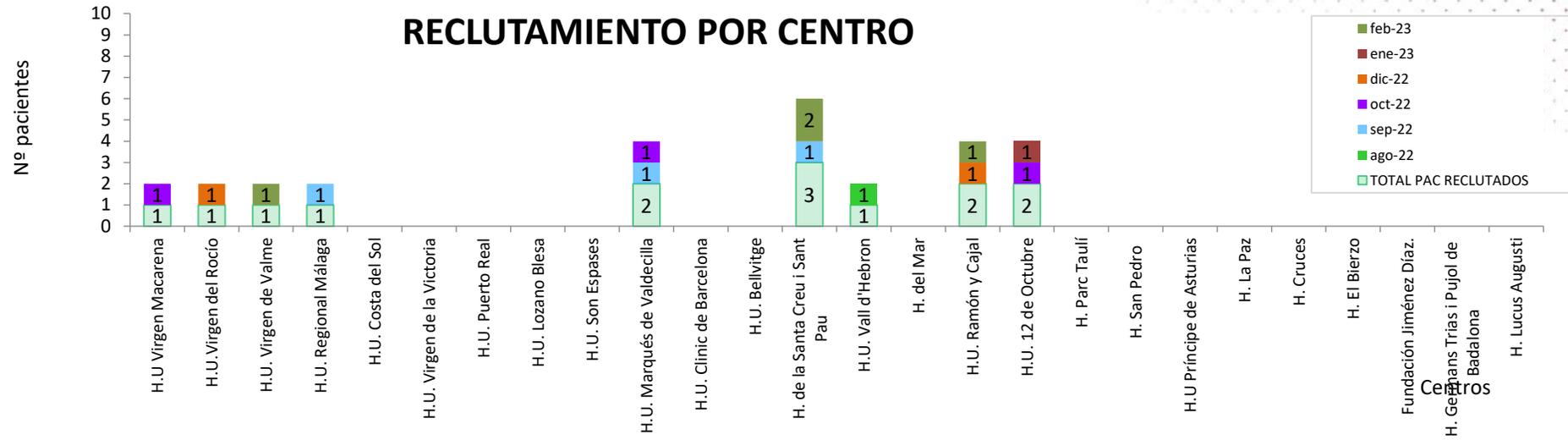


23 centros activos..
3 pendientes de ampliación.

16 pacientes incluidos.
56 fallos de screening.

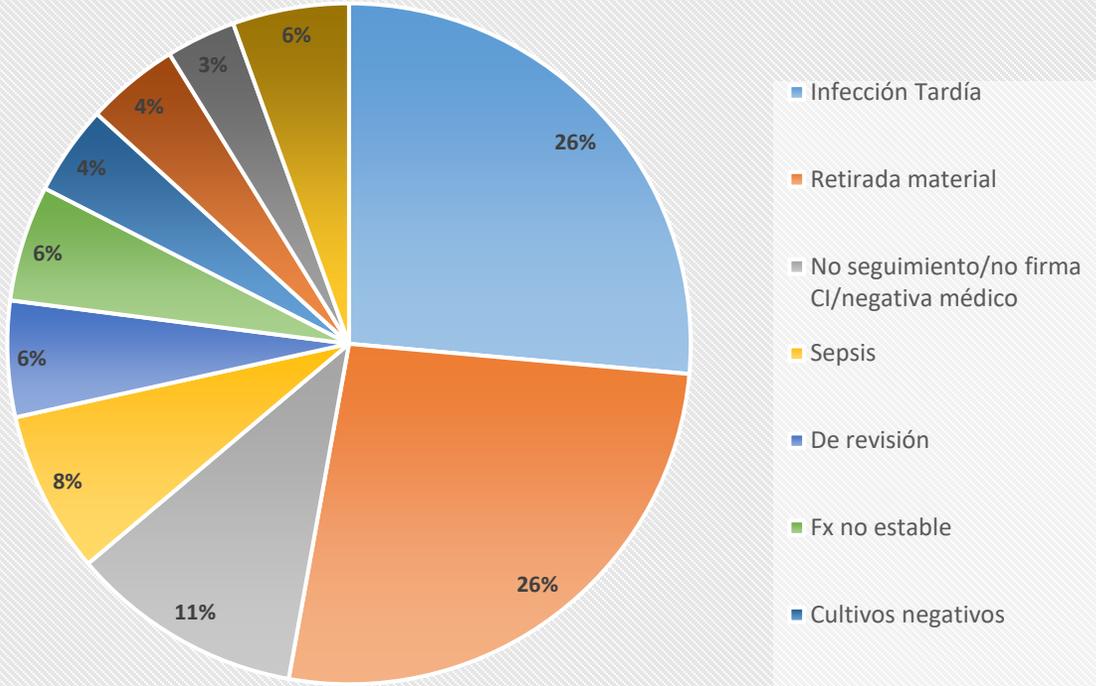
2023

Situación actual...

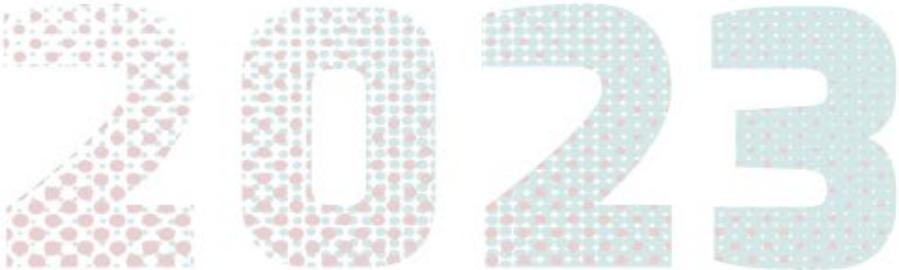


FALLOS de SCREENING

Motivos FS:



11% sin firma de consentimiento/negativa



IMPULSAR EL RECLUTAMIENTO...

**** Introducir el ensayo en la rutina diaria...***

- Inclusión en equipos de compañeros de Traumatología...
- Anticipación/Programación en actos “demorados”...
- Búsqueda activa diaria...

**** Asegurar comunicación continua y fluida...***

- Generar circuitos pre-establecidos
- Comunicación Infecciosas/Microbiología/Traumatología.
- Whatssaps, e-mails, reuniones, cambios de guardia...

**** Apoyo centro coordinador...***

- Comunicación en “ tiempo real” para dudas, aclaraciones, preguntas...
- E-mails, llamadas telefónicas, reuniones...

2023

EQUIPO COORDINADOR

Coordinación científica:

Project Leader: M^a Dolores del Toro López (mdeltoro@us.es)

UGC E. Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena

Study coordinator: Carmen Garrigós Vacas (carmen.garrigos@juntadeandalucia.es)

UGC E. Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena

Centro coordinador/Gestión de proyecto (UICEC HUVR-HUVM):

Responsable UICEC-HUVR: Clara Rosso-Fernández (claram.rosso.sspa@juntadeandalucia.es; 955013414)

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Gestora Proyecto: Irene Borreguero (irene.borreguero@juntadeandalucia.es; 955007609)

ECAI-HUVM, UICEC HUVR-HUVM, Hospital Universitario Virgen Macarena

Monitora equipo coordinación: Patricia Rodríguez Cuesta (patricia.rodriguez.cuesta@juntadeandalucia.es, 955007609),

UGC E. Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena

Soporte informático/Incidencias CRD:

Técnico Informático: María Villar (maria.villar@hidup.io, 613029798), H. U Virgen del Rocío

Farmacovigilancia (UICEC HUVR-HUVM):

UICEC-HUVR: M Ángeles Lobo Acosta/Eva M López barbazán (mangeles.loba@juntadeandalucia.es; 955013414/evam.lopez.barbazan@juntadeandalucia.es)

Plataforma de apoyo a ensayos clínicos multicéntricos (SCReN):

Soporte en la monitorización de centros participantes

