

## **Orale antibiotische Therapie bei infektiöser Endokarditis ist in ausgewählten Patienten vergleichbar mit einer intravenösen Therapie**

### **Frage:**

Kann bei Patienten mit einer Linksherz-Endokarditis nach einer anfänglich intravenösen antibiotischen Therapie auf eine orale Therapie umgestellt werden?

### **Hintergrund:**

Eine Linksherz-Endokarditis wird typischerweise über längere Zeit mit einer intravenösen Antibiotika-Therapie (bis zu 6 Wochen) behandelt. Die lange Hospitalisation führt zu einer psychischen Belastung und grossen Kosten. Ein Umstellen auf eine orale Therapie würde daher die Hospitalisation verkürzen und die Belastung senken. Bisher gibt es jedoch keine Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit oraler Antibiotika in der Behandlung der Linksherz-Endokarditis untersuchten.

### **Einschlusskriterien:**

- Linksherz-Endokarditis mit Erfüllung der Duke-Kriterien
- Infektion mit bestimmten Erregern (*Staphylococcus aureus*, *Koagulase negative Staphylokokken*, *Enterococcus faecalis*, *Streptokokken*)  
Alter >18 Jahre, ≥10 Tage i.v. antibiotische Therapie oder eine Woche i.v. nach Klappen-Operation, Temperatur <38°C >2 Tage
- CRP-Abfall unter 25% des Peaks oder <20mg/L und Leukozyten <15 G/l
- Kein Hinweis auf Abszess in der Echokardiographie, transoesophageal Echokardiographie 48 Stunden vor Randomisierung

### **Ausschlusskriterien:**

- BMI >40 kg/m<sup>2</sup>
- Anderer Infektfokus, welcher antibiotische Therapie i.v. benötigt
- Unfähigkeit einer Zustimmung, reduzierte Compliance, Verdacht auf verminderte Absorption

### **Studiendesign und Methode:**

Randomisierte multizentrische, unverblindete, nicht-Inferioritäts Studie. Die Patienten wurden randomisiert, wenn sie aufgrund der Diagnose einer Endokarditis nach einer i.v. Therapie von 10 Tagen stabil waren. Die Wahl der Antibiotika erfolgte gemäss Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Die Nachkontrollen erfolgten nach Ende der Therapie, 1 Woche danach und 1, 3 und 6 Monate nach Therapieende. Die Endpunkte wurden durch ein Komitee aus Kardiologen und einem Infektiologen, welche über die Gruppenzuteilung nicht informiert waren, bestätigt. Non-inferiorität wurde definiert als eine Risikodifferenz von weniger als 10 Prozentpunkten beim primären Endpunkt zwischen den Gruppen.

### **Studienort:**

Herzzentren in Dänemark

### **Interventionen:**

- Weiterführen der i.v. Antibiotika-Therapie für die gesamte Behandlungsdauer im Spital.
- Umstellen auf eine orale Therapie ab dem 11. Behandlungstag (Herzklappenersatz ab dem 8. Behandlungstag) mit zwei oralen Antibiotika mit unterschiedlicher Wirkung. Die Wahl der oralen Therapie erfolgte aufgrund der Pharmakokinetik (Bioverfügbarkeit) und zu erwartende minimale Hemmkonzentration (Resistenz anhand Antibiotogramm). Orale Therapie erfolgte, wenn möglich ambulant.

**Outcome:**

Primärer Outcome

- Kombination aus Mortalität, ungeplante herzchirurgischer Eingriff, Rezidiv der Bakteriämie mit primärem Erreger, klinisch evidente embolische Ereignisse

Sekundäre Outcomes

- Die einzelnen Punkte des primären Endpunkts

**Resultat:**

- Von 1'954 gescreenten Patienten wurden 400 randomisiert: 199 in die i.v. Gruppe und 201 in die orale Gruppe. Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren, 27% hatten einen Klappenersatz und rund 10% einen Schrittmacher.
- Die mediane Behandlungsdauer war i.v. 19 und oral 17 Tage. In der oralen Gruppe wurden 80% entweder vollständig oder mehrheitlich ambulant behandelt (medianer Spitalaufenthalt i.v. Gruppe 19 Tage, orale Gruppe 3 Tage).
- In der oralen Gruppe mussten 4 Patienten i.v. behandelt werden (1 Patient bei Nausea, 1 Patient bei neuer Bakteriämie mit anderen Pathogenen, 2 Patienten auf ihren Wunsch).
- Der primäre Endpunkt trat in der i.v. Gruppe bei 24 Patienten (12.1%) und in der oralen Gruppe bei 18 Patienten (9.0%) auf. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug 3.1% (95% CI -3.4 bis 9.6%) und lag damit innerhalb der Grenze der Nicht-inferiorität von 10%.
- Die Mortalität, ungeplante Herzchirurgie, embolische Ereignisse und erneute positive Blutkulturen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf. Subgruppenanalysen für verschiedene Risikogruppen (Diabetes, Nierenerkrankung, chirurgische Behandlung, Herzklappenersatz und betroffene Klappe (Mitral oder Aorta) zeigten keine signifikanten Unterschiede

**Kommentar:**

- In dieser qualitativ hochwertigen randomisierten Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der i.v. und der oralen Behandlung von Patienten mit einer Linksherz-Endokarditis ab dem 11. Behandlungstag.
- Die Hospitalisationsdauer war in der oralen Gruppe deutlich kürzer als in der i.v. Gruppe, sodass eine ambulante Behandlung bei selektionierten Patienten eine Option ist. Beruhigend ist dabei, dass kein Antibiotikum wegen der Pharmakokinetik gewechselt werden musste.
- Einschränkend ist, dass eine sehr selektive Patientengruppe ausgewählt wurde (viele Ein- und Ausschlusskriterien). Nicht untersucht wurden kränkere, polymorbide und ältere Patienten. Zudem müssen Patienten bereit bzw. fähig sein, die orale Therapie zuverlässig einzunehmen.

**Literatur:**

Iversen K et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. NEJM 2019; 380: 415-424

**Verfasser:**

Adela-Christina Sarbu