

## Verkürzte intravenöse antibiotische Therapie bei Knochen- und Gelenkinfektionen

Patienten mit komplexen Gelenk- und Knocheninfektionen sollten chirurgisch versorgt und zusätzlich Erreger-gezielt intravenös antibiotisch behandelt werden (1-2). Die bei dieser Indikation übliche lange intravenöse antibiotische Behandlung (6 Wochen) beruht aber mehr auf Glauben als auf Evidenz und geht auf eine Publikation aus dem Jahr 1970 zurück (3-4). Allerdings ist eine lange intravenöse Therapie mit deutlich höheren Risiken für Patienten verbunden und verursacht auch höhere Kosten durch den längeren Krankenhausaufenthalt (5-6). Eine kleine Metaanalyse mit 190 Osteomyelitis-Patienten, von denen 118 über ein Jahr nachverfolgt wurden, zeigte keinen Vorteil einer intravenösen gegenüber einer oralen antibiotischen Therapie (7). Diese Metanalyse war aber methodisch nicht ausreichend, um die Behandlung im klinischen Alltag zu verändern. Jetzt wurden Ergebnisse einer pragmatischen Nichtunterlegenheitsstudie in Großbritannien zu dieser Frage veröffentlicht (8).

**Methodik:** In diese Studie wurden Erwachsene mit Gelenk- oder Knocheninfektionen aus 26 Zentren aufgenommen. Alle Patienten erhielten zunächst eine intravenöse antibiotische Therapie. Danach wurden sie randomisiert entweder in einem Zeitraum von 7 Tagen nach chirurgischer Intervention oder – falls sie nicht operiert worden waren – 7 Tage nach Beginn der antibiotischen Therapie. Eine Gruppe erhielt weiter eine intravenöse Antibiotikatherapie, die andere Gruppe eine orale Antibiotikatherapie für insgesamt 6 Wochen. Eine noch längere orale antibiotische Therapie war in beiden Gruppen erlaubt. Die Wahl der Antibiotika wurde den behandelnden Ärzten überlassen. Die Patienten wurden 42, 120 und 265 Tage nach Beginn der Therapie evaluiert. Die Adhärenz zur Therapie wurde an Tag 14 und Tag 42 überprüft. Der primäre Endpunkt war ein Versagen der Therapie innerhalb eines Jahres, definiert als das Vorhandensein mindestens eines klinischen, mikrobiologischen oder histologischen Kriteriums. Die Grenze für die Nichtunterlegenheit wurde auf 7,5%-Punkte festgelegt. Ein sekundärer Endpunkt waren Komplikationen durch venöse Katheter. Die Studie wurde aus öffentlichen Mitteln finanziert (National Institute for Health Research).

**Ergebnisse:** Von den insgesamt 1.054 eingeschlossenen Patienten (in jeder Gruppe 527) konnten von 1.015 (96,3%) Endpunktdaten ausgewertet werden. Die Diagnose wurde bei Einschluss in die Studie bei 558 Patienten klinisch gestellt. Zu Beginn wurde von 1.003 Patienten Material mikrobiologisch untersucht; dabei konnte bei 802 Patienten ein relevanter Erreger nachgewiesen werden. Die häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Staphylokokken. Histologische Untersuchungen von 636 eingeschickten Proben ergaben bei 543 Patienten die Diagnose Gelenk- oder Knocheninfektion. Ein unabhängiges, verblindetes Komitee ermittelte die Diagnose bei Einschluss anhand der vorhandenen Daten: 954 Teilnehmer (90,5%) hatten tatsächlich eine Infektion, 23 (2,2%) hatten eine wahrscheinliche Infektion und 76 (7,2%) hatten möglicherweise eine Infektion (für einen Teilnehmer

der Studie gab es keine Daten). Die Verteilung der Diagnose war in den beiden Gruppen gleich. Die meisten Patienten hatten Metall-assoziierte Infektionen (639 von 1.054), und nur 80 (7,6%) wurden ohne chirurgische Intervention behandelt. Die meisten Patienten erhielten intravenös Glykopeptid-Antibiotika (z.B. Vancomycin oder Daptomycin), bei der oralen Therapie meist Chinolone. Die Behandlung versagte bei 74 (14,6%) der 506 intravenös und bei 67 (13,2%) von 509 der peroral Behandelten. Die Verteilung in den beiden Gruppen war nicht unterschiedlich. Die „intention-to-treat“-Analyse ergab eine Differenz für ein definitives Therapieversagen (orale versus intravenöse Therapie) von -1,4%-Punkten (90%-Konfidenzintervall: -5,6 bis 2,9). Damit war die Nichtunterlegenheit gezeigt. Weitere Fallanalysen, Überprüfungen der Protokolleinhaltung und Sensitivitätstests unterstützten das Ergebnis.

Analysen zur Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse (Serious Adverse Events = SAE) ergaben keinen Unterschied: 146 von 527 (27,7%) in der intravenösen und 138 von 527 (26,2%) in der oralen Gruppe ( $p = 0,58$ ). Die meisten SAE wurden als Operations-bedingt oder Antibiotika-verursacht interpretiert. Komplikationen durch venöse Katheter (sekundärer Endpunkt) waren in der intravenösen Gruppe deutlich häufiger (9,4% versus 1,0%). 8 Patienten starben in der oralen und 10 in der intravenösen Gruppe.

**Fazit:** Die Ergebnisse dieser großen Praxis-nahen, prospektiven Studie zeigen bei Patienten mit Gelenk- und Knocheninfektionen keinen Nachteil einer kurzen intravenösen, gefolgt von einer längeren oralen antibiotischen Therapie im Vergleich zu einer längeren intravenösen antibiotischen Therapie. Im Gegenteil, die länger intravenös behandelten Patienten hatten einen längeren Krankenhausaufenthalt und häufiger Katheter-assoziierte Komplikationen. Hier zeichnet sich eine Entwicklung ab, wie sie auch schon bei der bakteriellen Endokarditis gezeigt wurde (9).

## Literatur

1. Lew, D.P., und Waldvogel, F.A.: Lancet 2004, **364**, 369. [Link zur Quelle](#)
2. Zimmerli, W., und Ochsner, P.E.: Infection 2003, **31**, 99. [Link zur Quelle](#)
3. Li, H.K., et al.: PLoS Med. 2015, **12**, e1001825. [Link zur Quelle](#)
4. Waldvogel, F.A., et al.: N. Engl. J. Med. 1970, **282**, 198. [Link zur Quelle](#)
5. Spellberg, B., und Lipsky, B.A.: Clin. Infect. Dis. 2012, **54**, 393. [Link zur Quelle](#)
6. Rangel, S.J., et al. (PRIS = Pediatric Research in Inpatient Settings): Ann. Surg. 2017, **266**, 361. [Link zur Quelle](#)
7. Conterno, L.O., und Turchi, M.D.: Cochrane Database Syst. Rev. 2013, **9** CD004439. [Link zur Quelle](#)
8. Li, H.K., et al. (OVIVA = Oral Versus IntraVenous Antibiotics for bone and joint infection): N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 425. [Link zur Quelle](#)
9. Iversen, K., et al. (POET = Partial Oral treatment of EndocardiTis): N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 415. [Link zur Quelle](#) . AMB 2018, **52**, 71. [Link zur Quelle](#)