

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2019

VOL. 380 NO. 5

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment  
of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D.,  
Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D.,  
Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc.,  
Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D., Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D.,  
Flemming Rosenvinge, M.D., Henrik C. Schønheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc.,  
Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc., Niels Tønder, M.D., D.M.Sc.,  
Claus Moser, M.D., Ph.D., and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, Bruun NE, Høfsten DE, Fursted K, Christensen JJ, Schultz M, Klein CF, Fosbøll E, Rosenvinge F, Schønheyder HC, Køber L, Torp-Pedersen C, Helweg-Larsen J, Tønder N, Moser C, Bundgaard H. Serum Institut, Copenhagen (K.F.) - all in Denmark. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019 Jan 31;380(5):415-424. doi: 10.1056/NEJMoa1808312. Epub 2018Aug 28. DOI: 10.1056/NEJMoa1808312

MAKALE LİNKİ: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1808312?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1808312?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)

## Endokarditte Kısmi Orale Karşı İntraveöz Antibiyotik Tedavisi

Sol kalp endokarditi ile takip edilen hastaların tedavisi sıklıkla intravenöz (iv) antibiyotik ile altı haftaya kadar uzatılmaktadır. Hastalar stabil olduktan sonra tedavinin iv ile devam etme ile orale geçmenin sonuçlarının benzerliği bilinmemektedir.

Randomize, çok merkezli non-inferiyorite çalışmasına, durumu stabil olan 400 sol kalp endokarditli hasta dahil edildi. Etkenler streptococcus, *E. faecalis*, *S. aureus* veya koagulaz negatif stafilokoklar olup 199'u iv ile tedavisini tamamlarken 201'inde iv'den oral tedaviye geçilmiştir. Tüm hastalar en az 10 gün iv tedavi almışlar, genel durumu uygun olanlar oral tedavi ile taburcu edilmiştir. İstenmeyen yapısal sonuçlar; *'tüm mortalite nedenleri, planlanmayan kardiyak operasyon, embolik sonuçlar ve primer patojenin tekrarlayan relapsı'* adı altında, altı ay süre ile takip edildi.

Randomizasyondan sonra antibiyotik tedavisi; iv grupta median 19 (14-25) gün, orale geçilen grupta da median 17 (14-25) gün sonra tamamlandı ( $p=0,48$ ).

Kırkiki (%10.5) hastada istenmeyen yapısal sonuç meydana geldi [iv grupta 24 (%12.1), oral grupta 18 (%9) hastada], bu nedenle non-inferiyorite kriterlerini sağladı ( $p=0,40$ ). Oral tedavi ile devam edilen dört hasta, tedavi başarısızlığı nedeni ile tekrar iv tedaviye geçilmesine rağmen, halen non-inferiyorite kriterlerini karşılamakta idi.

Yapılan son analizde iv grupta 199 hastanın 24'ünde, oral grupta da 201 hastanın 22'sinde istenmeyen yapısal sonuçlar görüldü (gruplar arası fark:%95CI, -5.6 ile 7.5).

Sonuç olarak streptococcus, *E. faecalis*, *S. aureus* veya koagulaz negatif stafilokoklar'ın neden olduğu sol kalp endokarditi ile takip edilen, durumu stabil hastalarda; iv tedavinin etkinliği, oral tedaviye geçilen hastalarla benzer bulunmuştur.

Tablo: İstenmeyen Yapısal Sonuçların Dağılımı

	İv tedavi (n=199)	Oral tedavi (n=201)	Fark (Persantil) (%95 CI)	Hazard Ratio (%95 CI)
Tüm mortalite nedenleri	13 (%6,5)	7 (%3,5)	3 (-1,4-7,7)	0,53 (0,21-1,32)
Planlanmamış kardiyak operasyon	6 (%3)	6 (%3)	3 (-3,3-3,4)	0,99 (0,32-3,07)
Embolik sonuçlar	3 (%1,5)	3 (%1,5)	0 (-2,4-2,4)	0,97 (0,20-4,82)
Pozitif kan kültürünün relaps olması	5 (%2,5)	5 (%2,5)	0 (-3,1-3,1)	0,97 (0,28-3,33)

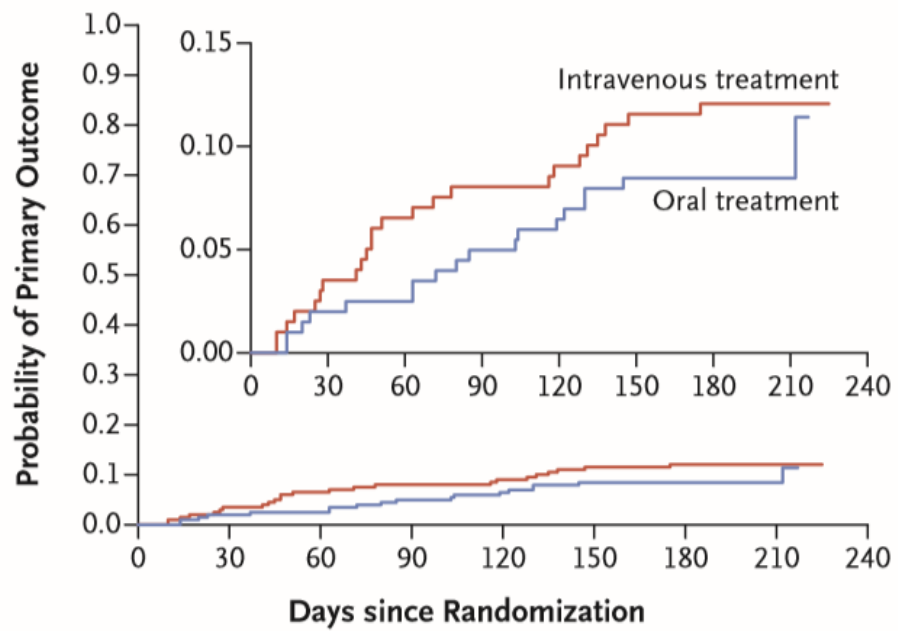
*Hazard ratio: risklerin sağ kalım üzerine etkileri*  
**Altı hastada iki farklı sonuç gelişti**

**Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.\***

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference  percentage points (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)			
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (-1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (-3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolitic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (-2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (-3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

\* Six patients, three in each group, had two outcomes.

† For details about relapse of the positive blood culture, see the Supplementary Appendix.



**No. at Risk**

Intravenous treatment	199	192	186	183	181	176	174	28	0
Oral treatment	201	197	196	191	188	184	183	36	0

**Figure 2.** Kaplan–Meier Plot of the Probability of the Primary Composite Outcome.

The primary composite outcome was all-cause mortality, unplanned cardiac surgery, embolic events, or relapse of bacteremia with the primary pathogen, from randomization until 6 months after antibiotic treatment was completed. The oral treatment group shifted from intravenously administered antibiotics to orally administered antibiotics at a median of 17 days after the start of treatment. The inset shows the same data on an enlarged y axis.