

Antibiotika – wie kurz ist genug?

3. März 2017

PD Dr. Werner C. Albrich, MSCR
Infektiologie / Spitalhygiene

Kantonsspital
St.Gallen



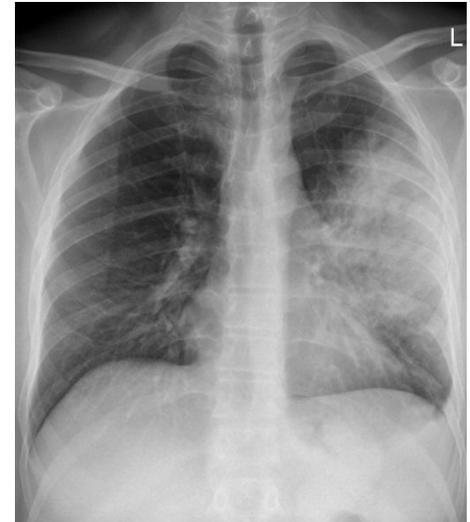
Werner.albrich@kssg.ch



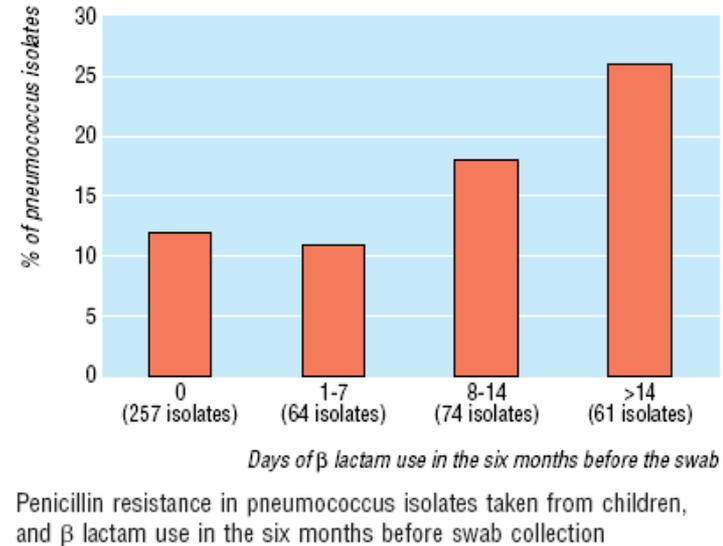
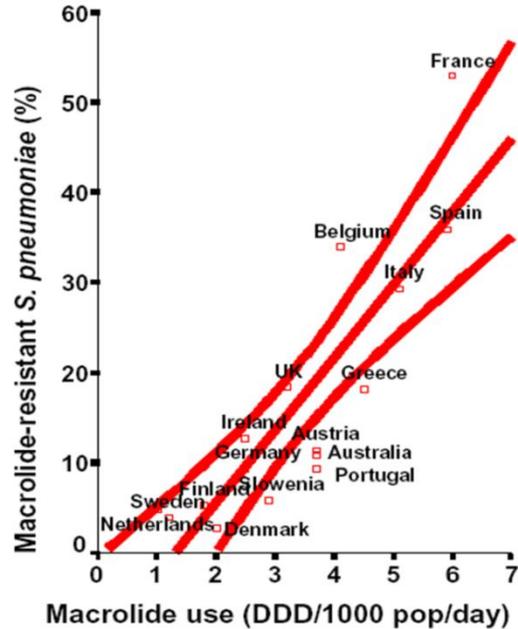
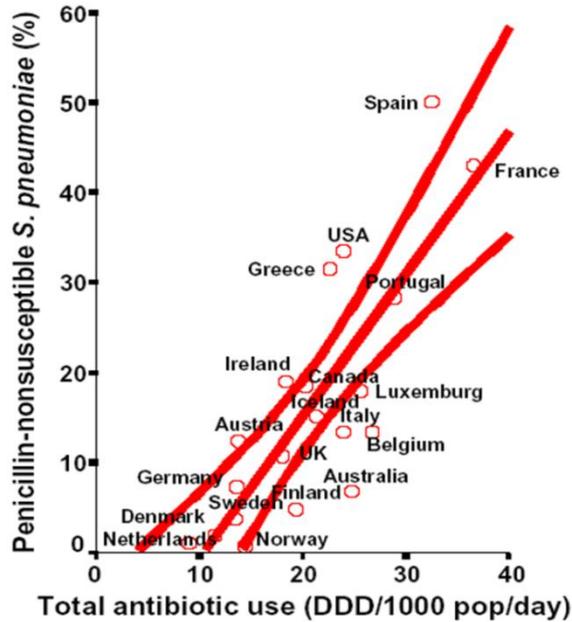
Frage

Sie behandeln einen Patienten mit einer Pneumonie.
Das Risiko zur Entstehung von **Antibiotikaresistenzen**
ist geringer bei einer Dauer der Antibiotikatherapie von

- a. 14 Tagen (alle Bakterien abgetötet)?
- b. 5 Tagen (weniger Selektionsdruck)?



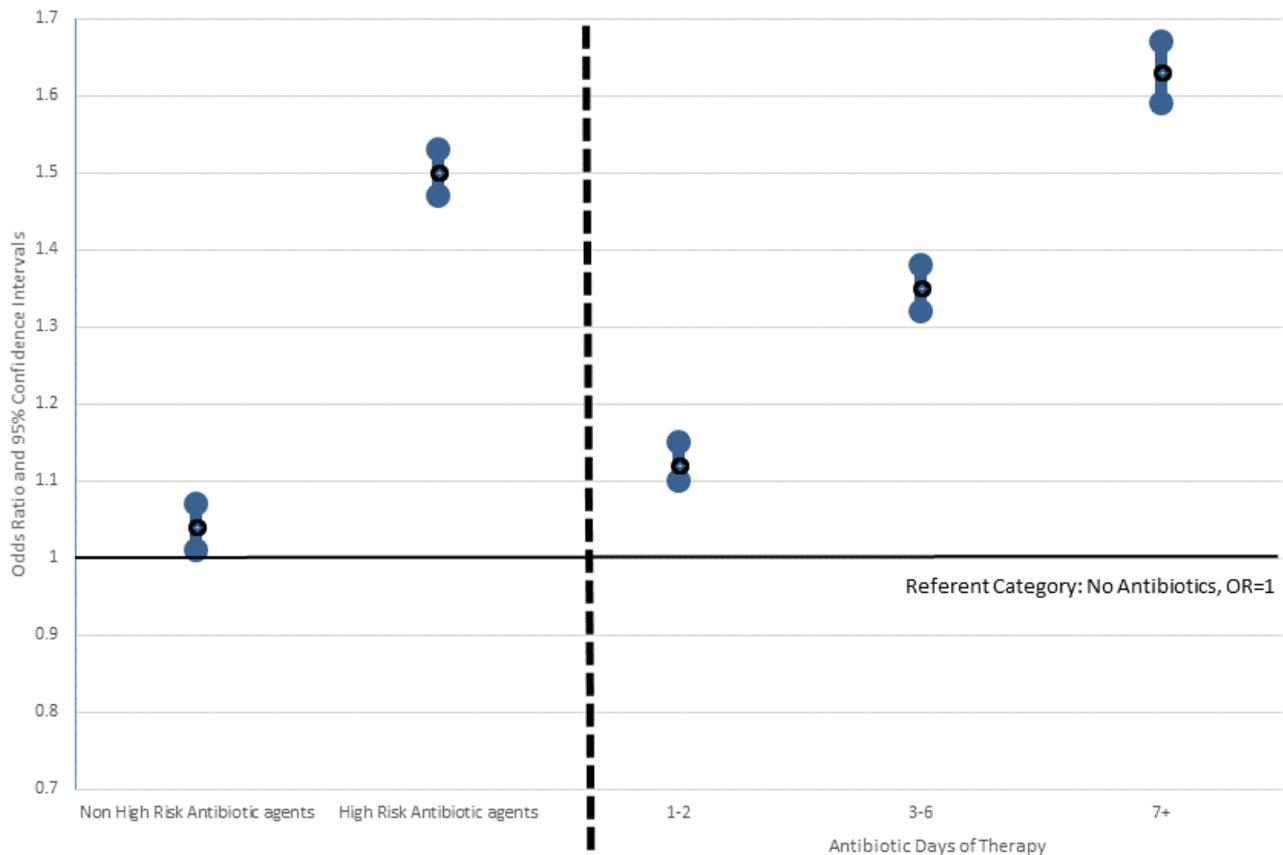
Antibiotikaverbrauch → Antibiotikaresistenz 3



Resistenz: +4% / Antibiotikum-Tag

Antibiotika-assoziiertes Kollaps des Mikrobioms erhöht das Sepsisrisiko

Risk of Sepsis During Readmission within 90 Days by Antibiotic Exposure Category



Truven Health MarketScan®
Hospital Drug Database
473 Spitäler, USA
>9 Mio Hospitalisationen
0.6% Sepsis bei Rehosp. <90d

High-risk Antibiotika:

- 3rd/4th generation cephalosporin,
- fluoroquinolone,
- clindamycin,
- beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination,
- oral vancomycin,
- carbapenem

Kurze Antibiotikatherapie

Vorteile

- ✓ ↓ Risiko für Antibiotika-Resistenz
- ✓ ↑ Adhärenz
- ✓ ↓ Kosten
- ✓ ↓ Nebenwirkungen
- ✓ ↓ Auswirkungen auf Mikrobiom

Nachteile, Risiken

- Therapieversagen?
- Mortalität?
- Relaps?



Was beeinflusst die Therapiedauer?

- Pathogen
- Schweregrad
- Komorbiditäten
- Antibiotikum
- Dosis/Applikation
- Source control
- Therapieansprechen

Traditionell eher längere Therapiedauer bevorzugt

Wie kurz ist lang genug?

Römischer Kaiser Konstantin der Grosse

- 313 n.Chr.: Mailänder Vereinbarung ("*Mailänder Toleranzedikt*")
 - Freiheit der Glaubensentscheidung für alle Religionen (Christentum)
 - Weg zur Aufklärung in Mitteleuropa
- 321 n.Chr.: **reduzierte Anzahl der Wochentage von 8 auf 7!**
- → **Reduktion des Antibiotikaverbrauchs um 1/8 !**



Kurze Therapiedauer der Pneumonie (CAP)? Was war vor PubMed?

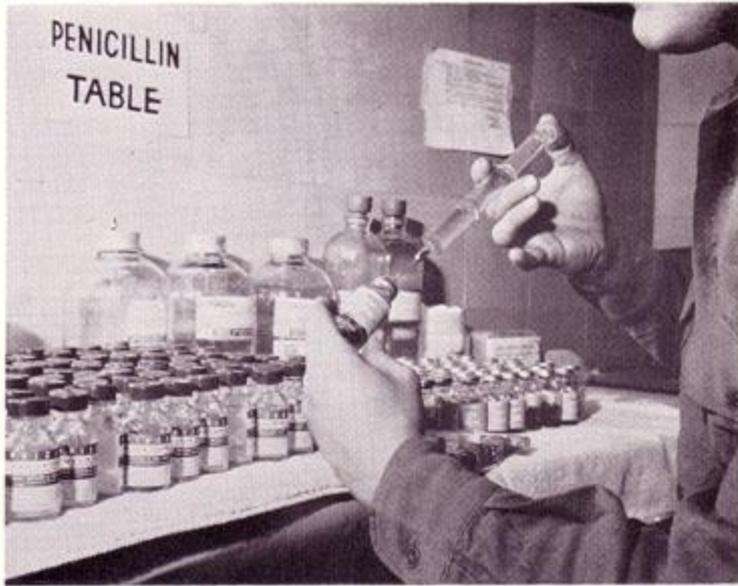


FIGURE 112.—Standard preparation of penicillin for use. Distilled water, 10 cc., is added to sealed vials containing 100,000 Oxford units of sodium penicillin.

monia with penicillin. In a 1943 report on treating 500 patients with penicillin, Keefer et al. [22], referring to the subset of patients with pneumococcal pneumonia, stated, “It is plain from the reported cases that...many patients have recovered on less than 100,000 units given over a period of two to three days.” Dawson and Hobby [23], in their 1944 report on treating 100 patients with penicillin, stated that “In general, the results were satisfactory with doses of 10,000 units every four hours for one and a half to two days.” In another 1944 report, Tillett et al. [24] stated that it may be seen that “most of the patients, 31, were treated for 3 to 4 days. Among this group, when no complicating factors [primarily empyema an underlying chronic obstructive pulmonary disease] existed, the initial improvement persisted as permanent cure.”

Kurze Therapie: berechnigte Zweifel ? Beginn einer *"langen"* Geschichte ...



In 1945, Meads and Finland [25] treated patients with pneumococcal pneumonia “until there was definite clinical improvement and the temperature had remained below 100°F for 12 hours...then given for another two or three days.” Forty-four of 54 patients in this study survived. Of the 44 who survived, 2 relapsed. One relapsed with the same pneumococcal serotype after receiving only 24 h of therapy. The other relapsed 10 days after treatment, with an organism of a different serotype. Despite this remarkable success, these relapses weighed heavily on the authors, leading them to suggest, “The need for continuing treatment even after the fever and symptoms subside is suggested by the relapses that have occurred in this series.”

Leichte – mittelschwere Pneumonie: 3 vs. 8 d⁹

- Multizentr., doppelblinde RCT, NL:
- Erwachsene, hospitalisiert mit leichter-mittelschwerer CAP, **nach 3 Tagen iv Amoxicillin afebril und substantiell klinisch gebessert**, randomisiert:
 - Amoxicillin 750mg 3x/d po x5d vs.
 - Placebo
- **Klin. Erfolg (=klin. Resolution od. Besserung) am d10: 93% in beiden Gruppen**
- Klin. Erfolg am d28: 90% vs. 88%

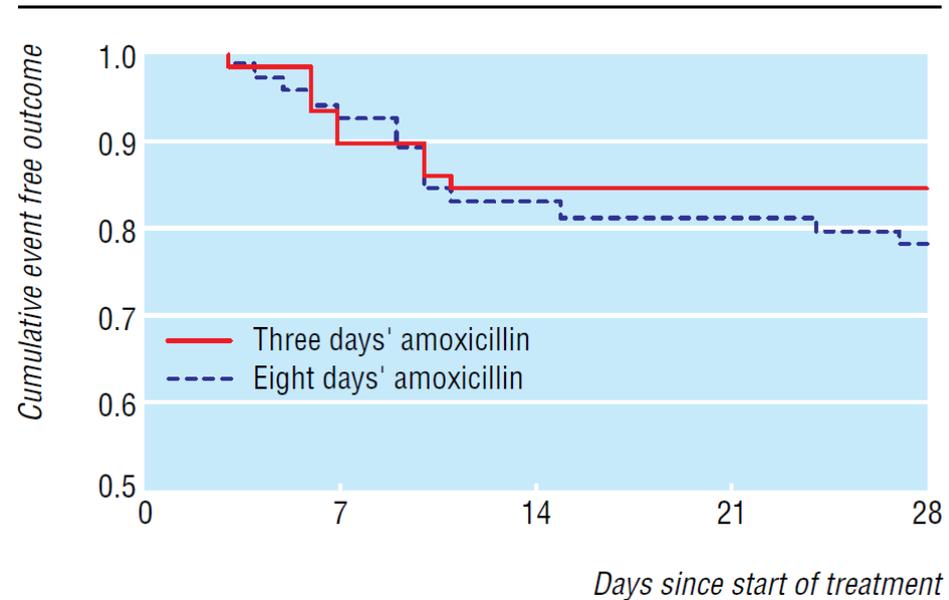


Fig 3 Proportion of patients considered clinical successes in intention to treat population. Day 3=day of randomisation

Therapiedauer der CAP

IDSA (2007) 	ERS/ESCMID (2011) 	BTS (2009) 
<ul style="list-style-type: none">➤ ≥ 5d➤ 48-72h lang afebril➤ Länger bei Komplikationen➤ Wechsel auf po wenn Stabilitätskriterien erfüllt	<ul style="list-style-type: none">➤ ≤ 8d➤ Kürzer je nach Biomarker, v.a. PCT➤ Wechsel auf po wenn afebril / stabil	<ul style="list-style-type: none">➤ Ambulant, leicht-mittelschwer stationär: 7d➤ Schwere CAP: 7-10d➤ <i>S. aureus</i>, Gram-neg.: 14-21d

- **Orale Ernährung und Medikamente möglich**
- **BD syst. ≥ 90mmHg**
- **Puls ≤ 100/min**
- **Atemfrequenz ≤ 24/min**
- **O₂-Sättigung ≥ 90% oder pO₂ ≥ 60mmHg**
- **Kognitive Fähigkeiten wie vor CAP**

S3-Leitlinie (2016) 

- Leicht-mittelschwer: 5-7d und ≥ 2d stabil
- Schwer: ≥ 3d iv; total i.d.R. ≤ 7d und ≥ 2d stabil
- PCT-Steuerung (erfahrene Zentren)

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

nopoulos et al. Chest
 2013;144:1759-67

OR für
 Mortalität

Study or Subgroup
 Chastre et al

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

XXI. Should Patients With VAP Receive 7 Days or 8–15 Days of Antibiotic Therapy?

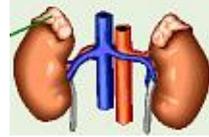
Recommendation

1. For patients with VAP, we recommend a 7-day course of antimicrobial therapy rather than a longer duration (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).

OR für
 Mortalität bei
 Patienten mit
 Gram-neg.
 Non-
 Fermentern

Kurze Th.: mehr Antibiotika-freie Tage (3.4d, $p < 0.001$), Trend zu mehr mikrobiolog. Rezidiven (OR 1.7, $p = 0.06$), kein Unterschied bei Mortalität, LOS, Beatmungsdauer

Dauer der Antibiotikatherapie: Pyelonephritis



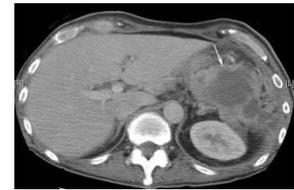
- Random. doppelblinde multizentr. Placebo-kontrollierte Studie
- Nicht-schwangere ♀ ≥ 18J., Fieber (≥ 38.0°C) und ≥ 1 Symptom eines HWI
- 26% Bakteriämien
- Ciprofloxacin 7 vs. 14 Tage

(per protocol)	Cipro 7d	Cipro 14d	Differenz (90% CI)	P (non-inferiority)
Kurzfristig (10-14d)				
Heilung	97%	96%	-0.9% (-6.5, 4.8%)	0.004
Klin. Versagen oder Rezidiv	3%	4%		
Langfristig (42-63d)				
Heilung	93%	93%	-0.3	0.015
Klin. Versagen oder Rezidiv	7%	7%		

7d vermutlich mit den meisten Antibiotika möglich, auch bei Männern, auch bei Bakteriämie, cave: **urogenitale Pathologie**

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

13



N Engl J Med 2015;372:1996-2005.
DOI: 10.1056/NEJMoa1411162

R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans, C.H. Cook, P.J. O'Neill, J.E. Mazuski, R. Askari, M.A. Wilson, L.M. Napolitano, N. Namias, P.R. Miller, E.P. Dellinger, C.M. Watson, R. Coimbra, D.L. Dent, S.F. Lowry,* C.S. Cocanour, M.A. West, K.L. Banton, W.G. Cheadle, P.A. Lipsett, C.A. Guidry, and K. Popovsky

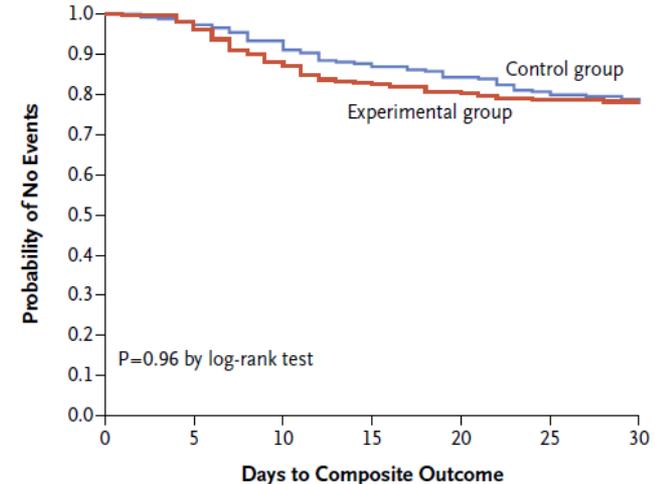
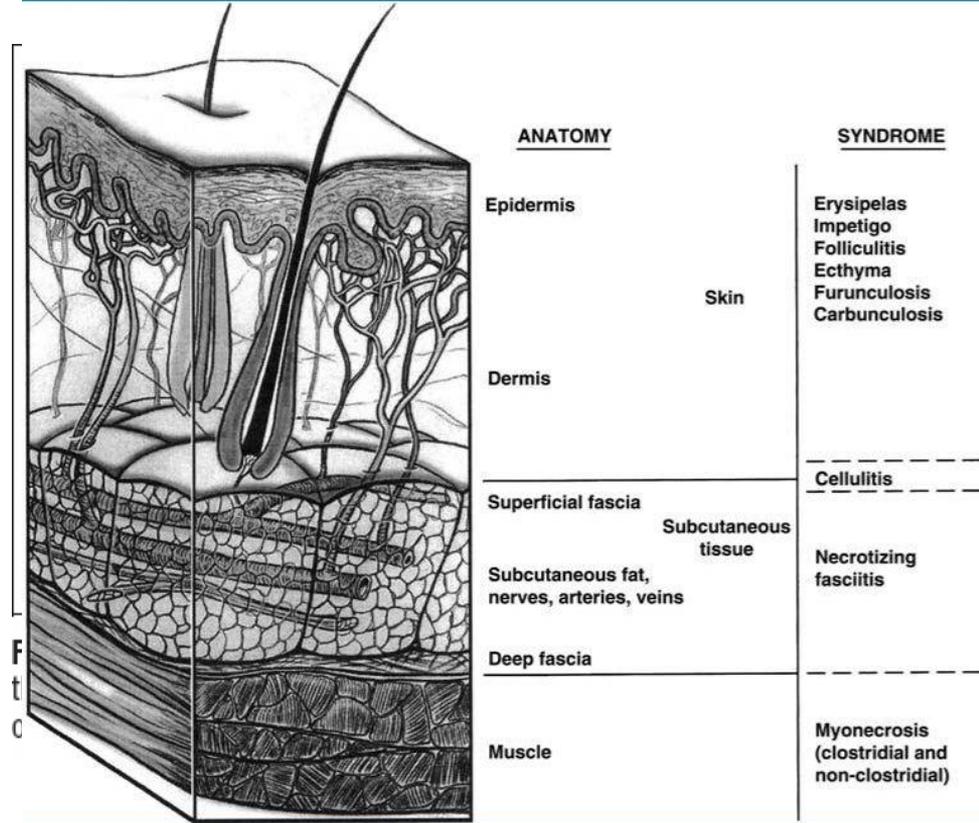


Figure 2. Kaplan–Meier Time-to-Event Curves for the Composite Primary Outcome, According to Treatment Group.

The composite primary outcome was surgical-site infection, recurrent intraabdominal infection, or death.

- Multizentr. RCT
- 518 Patienten mit kompliziertem intraabd. Infekt und adäquater Source Control
 - Therapie bis 48h nach Resolution von Fieber, Leukozytose und Ileus (max 10d) (Kontrollgr.) vs.
 - 4±1 Tage Antibiotika (Experimentelle Gruppe)
- 1° Endpunkt: 22.3% vs. 21.8%, p=0.92
- Mediane Therapiedauer: 8.0 vs. 4.0d , p<0.001

- Nach adäquater Source control: 4 d AB genauso gut wie 8-10 d
- Wenn keine gute Source control: stop wenn afebril, keine Leukozytose, normale Darmfunktion; falls nach 5-7 d nicht erreicht: Diagnostik



➤ Erysipel, Cellulitis:

- Antibiotika iv wenn systemische Entzündungszeichen, Wechsel auf po wenn afebril und "gebessert"
- Gesamtdauer: ~ **5 d** (10 d nicht besser)
- Länger falls Infektion noch nicht abgeklungen ("**nach Klinik**", **bis kein Schmerz, keine Überwärmung**)
- 7-14 d falls immunsupprimiert

➤ Abszess:

- Inzision & Drainage
- Antibiotika nur bei fehlendem Ansprechen, Umgebungsrötung, system. Entzündungszeichen, multiplen Abszessen, Immunsuppression

RESEARCH

Open Access

Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

Thomas C Havey¹, Robert A Fowler^{1,2} and Nick Daneman^{1,3*}

- RCTs: kurze (5-7d) vs. lange (7-21d) AB Therapie
- 24 RCTs, nur 1 spezifisch for Bakteriämie, **227 Patienten mit Bakteriämie**

	Klinische Heilung		Mikrobiologische Heilung		Überleben	
	Kurz	Lange	Kurz	Lange	Kurz	Lange
Th-Dauer						
Ereignisse/ total	45/52	47/49	28/28	30/32	15/17	26/29
Risk ratio	0.88 [0.77-1.01]		1.05 [0.91-1.21]		0.97 [0.76-1.23]	

Procalcitonin zur Steuerung der Therapiedauer (Beispiel Atemwegsinfekte)

Procalcitonin (PCT) Algorithmus ($\mu\text{g/L} = \text{ng/ml}$)

< 0.1 $\mu\text{g/L}$

Antibiotikatherapie
SEHR ABZURATEN

0.1 - 0.25 $\mu\text{g/L}$

Antibiotikatherapie
eher abzuraten

0.25 – 0.5 $\mu\text{g/L}$

Antibiotikatherapie
eher empfohlen

>0.5 $\mu\text{g/L}$

Antibiotikatherapie
SEHR EMPFOHLEN

Wenn **Antibiotikatherapie** begonnen:

- PCT Kontrolle alle 2 Tage zur Steuerung d. Antibiotikatherapie
- Stopp gemäss oben beschriebenen cut-offs
- Bei **ambulant** Patienten Dauer der Antibiotikatherapie nach Höhe des letzten PCT-Wertes ($\geq 0.25\mu\text{g/L}$ 3d, $\geq 0.5\mu\text{g/L}$ 5d, $\geq 1\mu\text{g/L}$ 7d)
- Bei initial sehr hohen PCT (z.B. $>5\mu\text{g/L}$) bei gutem Ansprechen: Abfall um $\geq 80-90\%$ des Peak: Stopp empfohlen

Procalcitonin zur Reduktion der Therapiedauer - sicher & effektiv 17

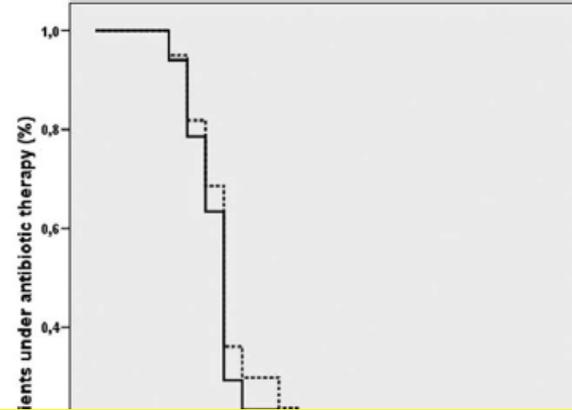
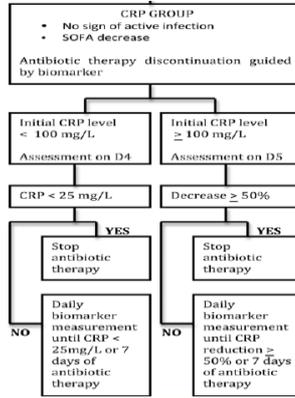
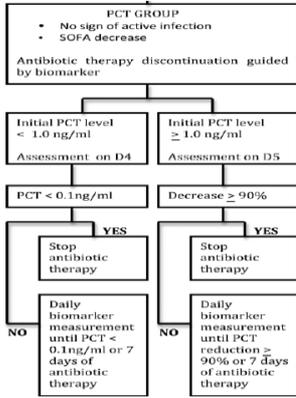
Authors	Study name	Research question	Setting	n=	Mortality Control vs PCT group	AB exposure Control vs PCT	Relative AB reduction				
Christ-Crain et al,	ProRESP	Reduction of antibiotic prescription for LRTI in the ED?	ED, single center	243	4/119 (3.4%) vs 4/124 (3.2%)	10.7 vs 4.8*	55.1%				
Christ-Crain et al,	ProCAP	Reduction of antibiotic exposure in CAP in ED and hospital?	ED and hospital, single center	302	20/151 (13.2%) vs 18/151 (11.9%)	12.9 vs 5.7*	55.8%				
Stolz et al,	ProCOLD	Reduction of antibiotic exposure in COPD exacerbation over 6 month?	ED, single center	208	9/106 (8.5%) vs 5/102 (4.9%)	7.0 vs 3.7*	47.1%				
Briel et al,	PARTI	Safety & reduction of antibiotic exposure in upper and lower RTI?	Primary Care, multicenter	458	1/232 (0.4%) vs 0/226 (0%)	6.8 vs 1.5*	77.9%				
Nobre et al,	"ProSEP"	Reduction of antibiotic exposure in sepsis in the ICU ?	ICU , single center	79	8/39 (20.5%) vs 8/40 (20%)	9.5 vs 6**	36.8%				
Schuetz et al,		ity in LRTI in a multicenter	ED and hospital, multicenter	1359	33/671 (4.9%) vs 34/688 (4.9%)	8.7 vs 5.7*	34.5%				
Stolz et al,		bioti	Biomarkerstudien haben gezeigt, dass deutlich kürzere Therapien sicher sind (auch ohne regelmässige Messung von Biomarkern)								
Kristoffersen et al,		bioti									
Hochreiter et al,		c the									
Bouadma et al,		biotic exposure for sepsis in ICUs ?						ICU , multicenter	621	64/314 (20.4%) vs 65/307 (21.2%)	11.6 vs 14.3***
Burckhardt et all	"PARTI Germany"	Safety & reduction of only initial PCT measurement in primary care?						Primary Care, multicenter	550	0/275 (0%) vs 0/275 (0%)	36.7% vs 21.5%****
Total				4241	166/2117 (7.8%) vs 159/2124 (7.5%)						



CRP ebenso gut wie Procalcitonin zur Therapie-Steuerung bei schwerer Sepsis/sept. Schock

Open-label RCT, Erwachsene, 2 Spitäler, Brasilien

AB ≥ 7 d falls SOFA > 10
Bakteriemie, **sonst 7d**



Individualisierung der Therapiedauer mit CRP und Maximum von 7 Tagen möglich

AB, 1. Episode (Median d)

6

AB Gesamt (Median d)

13 d

8 d

0.18

In-Hospital Mortalität

42.9%

46.7%

0.84

Overruling

12.2%

15.5%

0.66



Dauer der Antibiotikatherapie: Es geht auch kürzer ¹⁹

Sinusitis: 5-7d

Streptokokken-Angina: (5-)10d

VAP:

7d ~ 15d

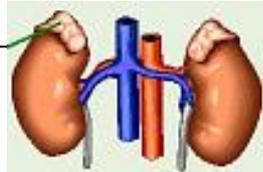
Vertebrale Osteomyelitis:

6 Wochen

Pyelonephritis:

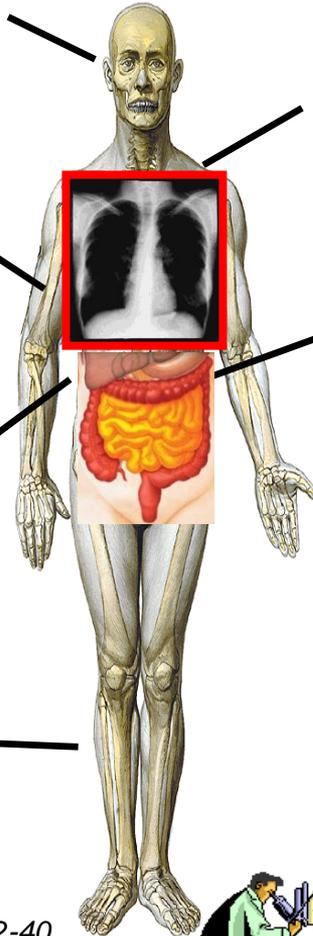
5-7d ~ 7-14d

Abh. von AB, Komorbidität



Haut- und Weichteilinfekt:

5d (Klinik) ~ 10d



CAP:

(3?) 5-7d ~ 7-10d

Auch bei Bakteriämie

Intraabdom. Infekte:

4d OK bei source control

5-7d ? ohne source control

Bakteriämie ?

5-7d ~ 7-21d

(Ausnahme: *S. aureus*: 14d)

Fazit

- Therapiedauer bei vielen Patienten vermutlich zu lange
- Lange Therapiedauer problematisch (Kosten, NW, **Resistenz, Mikrobiom**)
- **Klinische Beurteilung!**

Keine Zeit für...

	Therapiedauer	Bemerkung
C. Diff.	10 Tage	
H. pylori	10-14 Tage	Je nach Regime
Tuberkulose	LTBI: 9 Monate (INH) Aktive pulm TB: 6 Monate	Abhängig von Resistenzen und Tuberkulostatika
Lyme Borreliose		Je nach Stadium
Meningitis		Abhängig von Erreger
Endokarditis		Abhängig von Erreger, Resistenz, Nativ vs. Prothesen-Klappen
Protheseninfekte	(8-) 12 Wochen	Je nach Erreger, Operativem Management
Pilze, Virusinfekte...		

Table 1. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Organism-Specific Enteric Infection in Adults.*

Enteric Illness	Diagnostic Method	Antimicrobial Therapy
Shigellosis	Stool culture	Ciprofloxacin, 750 mg once daily for 3 days, or azithromycin, 500 mg once daily for 3 days
Salmonellosis		
Nontyphoidal salmonellosis	Stool culture	No treatment in patients with nonsevere disease who are otherwise healthy. In patients with high-risk condition that confers predisposition to bacteremia ¹⁰ or with severe diarrhea, fever, and systemic toxicity or positive blood culture: levofloxacin, 500 mg orally (or other fluoroquinolone in corresponding dose) once daily for 7 to 10 days or slow intravenous infusion of ceftriaxone, 1 to 2 g once daily for 7 to 10 days (14 days in patients with immunosuppression)
Enteric fever, bacteremic salmonellosis (including typhoid fever)	Blood and stool cultures	Fluoroquinolone or intravenous cephalosporin for 7 days (≥ 14 days in patients with immunosuppression)
Chronic carriage of typhoidal salmonella	Stool culture (persistently positive stool cultures or single positive stool culture in a food handler, with detectable serum Vi antigen antibodies in an outbreak setting, is diagnostic)	Ciprofloxacin, 750 mg twice daily for 4 to 6 wk, or norfloxacin, 400 mg twice daily for 4 to 6 wk; in cases of treatment failure, evaluate for cholelithiasis and consider cholecystectomy
Intestinal campylobacteriosis	Stool culture	Azithromycin, 500 mg once daily for 3 days, or erythromycin, 500 mg four times daily for 5 days
Infection with Shiga toxin–producing <i>Escherichia coli</i> diarrhea	Stool culture on Sorbitol–MacConkey agar with O157:H7 antiserum for sorbitol-negative <i>E. coli</i> and test for Shiga toxin 1 and 2 in stool, broth, or culture plate ³²	No antibiotics; supportive treatment only, including dialysis for renal failure
Noncholeraic vibrio diarrhea	Stool culture with TCBS medium	Ciprofloxacin, 750 mg once daily for 3 days, or azithromycin, 500 mg once daily for 3 days
<i>Vibrio cholerae</i> infection (cholera)	Stool culture with TCBS medium	Doxycycline, 300 mg in a single dose

Table 2. Recommended first-line therapies for *H pylori* infection

Regimen	Drugs (doses)	Dosing frequency	Duration (days)	FDA approval
Clarithromycin triple	PPI (standard or double dose)	BID	14	Yes ^a
	Clarithromycin (500mg)			
	Amoxicillin (1 gm) or Metronidazole (500 mg TID)			
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	10–14	No ^b
	Bismuth subcitrate (120–300mg) or subsalicylate (300 mg)	QID		
	Tetracycline (500 mg)	QID		
	Metronidazole (250–500 mg)	QID (250)		
		TID to QID (500)		
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10–14	No
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 gm)			
	Nitroimidazole (500 mg) ^c			
Sequential	PPI (standard dose)+Amoxicillin (1 gm)	BID	5–7	No
	PPI, Clarithromycin (500 mg)+Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	5–7	
Hybrid	PPI (standard dose)+Amox (1 gm)	BID	7	No
	PPI, Amox, Clarithromycin (500 mg), Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	7	
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	BID	10–14	No
	Levofloxacin (500 mg)			
	Amox (1 gm)			
Levofloxacin sequential	PPI (standard or double dose)+Amox (1 gm)	BID	5–7	No
	PPI, Amox, Levofloxacin (500 mg QD), Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	5–7	
LOAD	Levofloxacin (250 mg)	QD	7–10	No
	PPI (double dose)			
	Nitazoxanide (500 mg)			
	Doxycycline (100 mg)			



Diabetischer Fuss

Anatomie, Schweregrad	Administration	Dauer
Weichteilinfekt		
– Mild	po	7-14 Tage
– Mittel	po (initial iv)	2-4 Wochen
– Schwer	Initial iv	2-4 Wochen
Osteomyelitis / Arthritis		
– „Im Gesunden“ (vollständiges Debridement/ Amputation)	iv oder po	2-5 Tage
– Residuelles infiziertes Gewebe		
– Weichteile	iv oder po	2-4 Wochen
– Infizierter vitaler Knochen	Initial iv, dann po	4-6 Wochen
– Keine Chirurgie oder residuelles avitales Knochengewebe	Initial iv, dann po	≥ 3 Monate



Akute Sinusitis (Erwachsene)

25



1. Persistierende Symptome oder keine Besserung ≥ 10 d
2. Schwere Symptome (Fieber $\geq 39^\circ$ C oder purulentes Sputum; $\geq 3-4$ d)
3. Verschlechterung oder 2-phasiger Verlauf ($\geq 3-4$ d)

Nein

1. NSAR
2. Abschwellende Nasentropfen

Ja

1. Amoxi/Clav 1g 2x/d für **5-7 d**
2. Cefuroxim 500mg 2x/d für **5-7 d**

www.guidelines.ch

Chow et al. IDSA guidelines CID 2012
Zalmanovici et al. Cochrane Rev 2013; Hayward et al. Ann Fam Med 2012;10:241-9
Venekamp et al. JAMA 2015;313:1258-9; Rosenberg. NEJM 2016;375:962-70

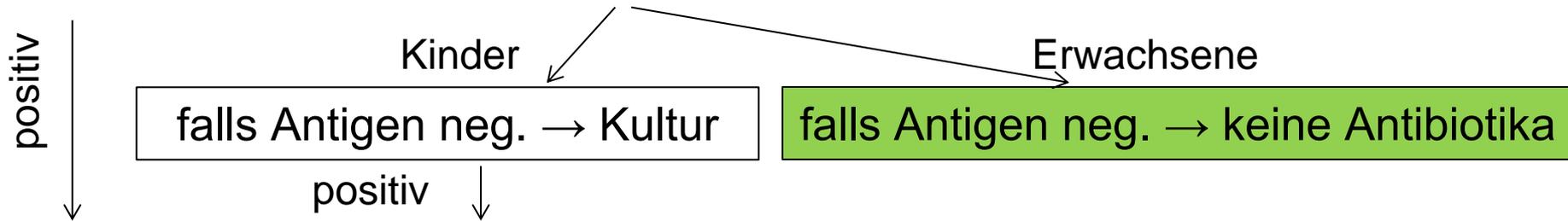


Streptokokken Angina



Kinder ≥ 3 Jahre und Erwachsene mit Pharyngitis
(falls modifizierter Centor Score, McIsaac Score ≥ 2)

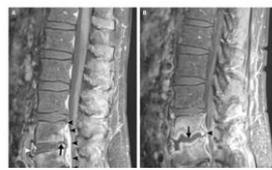
Antigen-Schnelltest (Sens: 70-90%, Spez: 95%) und/oder Kultur (Sens: 90-95%; cave: Kolonisation)



- Penicillin V 1Mio 3x/d po für **10d** oder
- Amoxicillin 500 mg 3x/d po für **10d** oder
- Cefuroxim 500mg 2x/d po für **5d**

Zur Verhinderung von eitrigen
Komplikationen; Risiko von
rheumat. Fieber gering

Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial



Lancet 2015; 385: 875–82

Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debard, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group*

- Multizentr., open-label RCT, 71 Zentren (F), 359 Pat. \geq 18J., mikrobiolog. bestätigte pyogene vertebrale Osteomyelitis ohne Fremdmaterial: Th: 6 Wo. (n=176) vs. 12 Wo. (n=175)
- 1° Endpunkt: Klinische Heilung nach 1 Jahr

Risikofaktoren für schlechten Outcome:

- \geq 75 Jahre
- Immunsuppression
- DM
- Endokarditis
- Neurologische Ausfälle
- Abszess
- Rifampicin, FQ
- Post-op. Osteomyelitis
- Non- *S. aureus*

	6-week regimen	12-week regimen	Difference in proportion of patients*	95% CI
Intention-to-treat analysis, n	176	175		
Cured	160 (90.9%)	159 (90.9%)	+0.1	-6.2 to 6.3
Cured and alive†	156 (88.6%)	150 (85.7%)	+2.9	-4.2 to 10.1
Cured without further antibiotic treatment‡	142 (80.7%)	141 (80.6%)	+0.1	-8.3 to 8.5
Per-protocol analysis, n	146	137		
Cured	137 (93.8%)	132 (96.4%)	-2.5	-8.2 to 2.9
Cured and alive†	133 (91.1%)	126 (92.0%)	-0.9	-7.7 to 6.0
Cured without further antibiotic treatment‡	NA	NA	NA	NA