

Uued võimalused pikaaegses antibiootikumravis

Vivika Adamson

Tartu Ülikooli Kliinikum

EAP2026

Pikaaegset antibakteriaalist ravi vajavad infektsioonid

- Luude ja liigeste infektsioonid (näiteks osteomüeliit, periproteesinfektsioonid)
- Endokardiit ja teised kardiovaskulaarsüsteemiga seotud infektsioonid (näiteks südamesiseste seadmega seotud infektsioonid)
- Naha ja pehmete kudede infektsioonid (näiteks diabeetilise jala infektsioonid)
- Kesknärvisüsteemi infektsioonid (näiteks ajuabstsessid)

Can the Future of ID Escape the Inertial Dogma of Its Past? The Exemplars of Shorter Is Better and Oral Is the New IV

Table 1. Summary of Shorter Is Better Randomized Controlled Trials

Diagnosis	Short (d)	Long (d)	Result	No. of RCTs	Refs.
Community-acquired pneumonia	3–5	5–14	Equal	14	[32–45]
Atypical community-acquired pneumonia	1	3	Equal	1	[46]
Possible pneumonia in ICU	3	14–21	Equal	1	[47]
Ventilator-associated pneumonia	8	15	Equal	2	[48, 49]
Complicated UTI/pyelonephritis	5 or 7	10 or 14	Equal	9	[50–58]
Complicated intra-abdominal infection	4–8	10–15	Equal	2	[59, 60]
Gram-negative bacillus bacteremia	7	14	Equal	3	[61–63]
Cellulitis/wound/abscess	5–6	10	Equal	4	[64–67]
Osteomyelitis	42	84	Equal	2	[68, 69]
Osteomyelitis s/P implant removal	28	42	Equal	1	[70]
Diabetic osteomyelitis s/P Debridement	10–21	42–90	Equal	2	[71, 72]
Septic arthritis	14	28	Equal	1	[73]
Acute exacerbations of bronchitis and sinusitis	≤5	≥7	Equal	>25	[74–81]
Neutropenic fever	AFx72 h/3d	ANC > 500/9d	Equal	2	[82, 83]
Perioperative prophylaxis	0–1	1–5	Equal	56	[84–88]
<i>Plasmodium vivax</i> malaria	7	14	Equal	1	[89]
Erythema migrans (Lyme disease)	7	14	Equal	1	[90]

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; d, day; h, hour; ICU, intensive care unit; RCT, randomized controlled trial; Refs., references; UTI, urinary tract infection.

Pikaaegse antibakteriaalse ravi võimalused

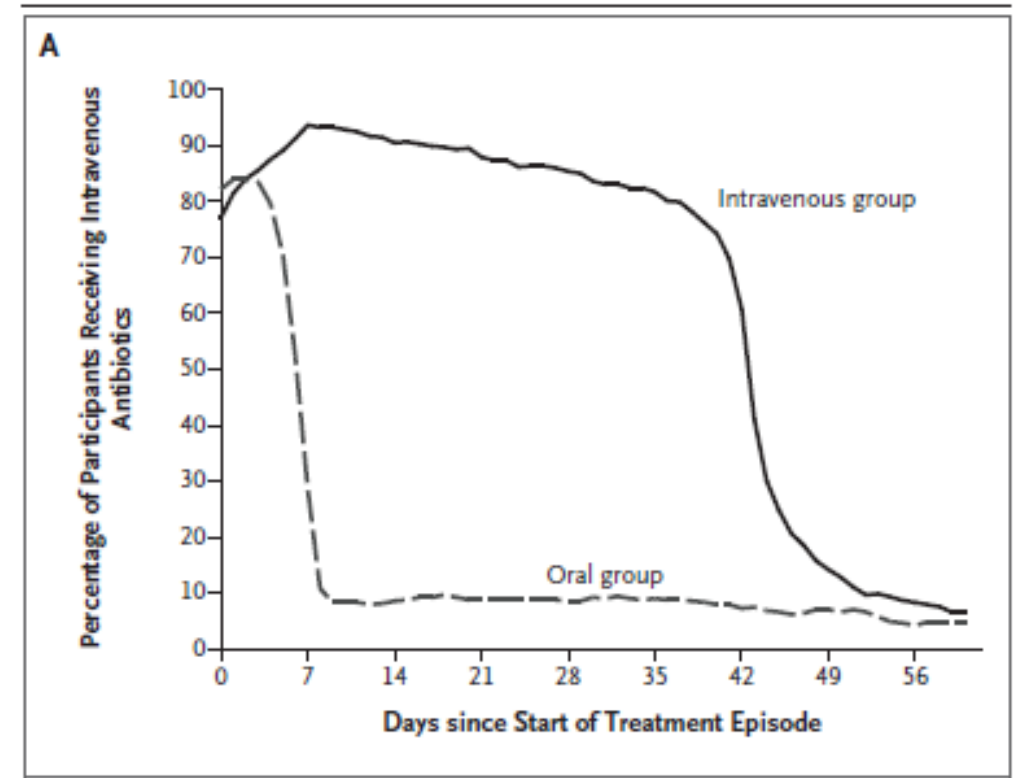
- Kompleksne antibiootikumi(de) manustamine väljaspool haiglat
(**COpAT – *Complex Antibacterial Treatment***)

• varane üleminek parenteraalselt suukaudsele antibakteriaalsele ravile

- parenteraalne antibiootikumravi manustamine väljaspool haiglat
(**OPAT – *OutPatient Antibacterial Treatment***)
 - patsient või tema lähedane manustab ravimi kodus
 - õde manustab ravimi patsiendi kodus
 - ravim manustatakse päevaravi keskkuses

Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

- 2010-2015
- multitsentriline, randomiseeritud uuring
- 1054 patsienti
- 527 parenteraalse ravi grupis
- 527 suukaudse grupis



Suukaudne ravi ei olnud halvem võrreldes parenteraalse antibakteriaalse raviga hinnates ravi ebaõnnestumist 1 aasta möödumisel

Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

Table 2. Serious Adverse Events and Secondary End Points.

Event or End Point	Intravenous Group (N= 527)	Oral Group (N= 527)	Total (N= 1054)
Participants with at least one serious adverse event — no. (%) [*]	146 (27.7)	138 (26.2)	284 (26.9)
Classification of serious adverse events — no. of events/total no. (%) [†]			
Related to operative site [‡]	46/220 (20.9)	69/224 (30.8)	115/444 (25.9)
Antibiotic-related [§]	30/220 (13.6)	15/224 (6.7)	45/444 (10.1)
Frailty-related [¶]	10/220 (4.5)	5/224 (2.2)	15/444 (3.4)
Neurologic	4/220 (1.8)	10/224 (4.5)	14/444 (3.2)
Cardiovascular	26/220 (11.8)	29/224 (12.9)	55/444 (12.4)
Respiratory	14/220 (6.4)	21/224 (9.4)	35/444 (7.9)
Gastrointestinal	21/220 (9.5)	13/224 (5.8)	34/444 (7.7)
Renal	2/220 (0.9)	8/224 (3.6)	10/444 (2.3)
Diabetic	7/220 (3.2)	10/224 (4.5)	17/444 (3.8)
Genitourinary	9/220 (4.1)	4/224 (1.8)	13/444 (2.9)
Neoplastic	4/220 (1.8)	6/224 (2.7)	10/444 (2.3)
Musculoskeletal, not related to original site	17/220 (7.7)	21/224 (9.4)	38/444 (8.6)
Skin and soft tissue, not related to original site	10/220 (4.5)	7/224 (3.1)	17/444 (3.8)
Other events	3/220 (1.4)	0/224	3/444 (0.7)
Deaths from any cause ^{**}	17/220 (7.7)	6/224 (2.7)	23/444 (5.2)
Serious adverse events occurring during first 6 wk of therapy	76/220 (34.5)	77/224 (34.4)	153/444 (34.5)
Secondary end points — no. of participants/total no. (%) ^{††}			
Intravenous catheter complications ^{‡‡}	49/523 (9.4)	5/523 (1.0)	54/1046 (5.2)
Episode of <i>C. difficile</i> -associated diarrhea ^{§§}	9/523 (1.7)	5/523 (1.0)	14/1046 (1.3)
Early discontinuation of randomly assigned treatment strategy ^{¶¶}	99/523 (18.9)	67/523 (12.8)	166/1046 (15.9)

POET uuring

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. Schönheyder, 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.

400 patsienti endokardiidiga
S.aureus, CoNS, streptokokid,
E.faecalis

201 raviti vaid parenteraalselt (IV)

199 raviti IV →suukaudsele

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

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>number (percent)</i>		<i>percentage points (95% CI)</i>	
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)
Embolic 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.

Stabiilses seisundis vasaku südamepoole endokardiidiga patsientidel ei olnud esmased ravitulemused üleminekul suukaudsele antibakteriaalsele ravile halvemad võrreldes parenteraalse antibakteriaalse raviga



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **00**, 1–95
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis

**Developed by the task force on the management of endocarditis
of the European Society of Cardiology (ESC)**

***Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery
(EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM)***

Soovitud üleminekuks parenteraalselt suukaudsele ravile

Antibakteriaalne ravi

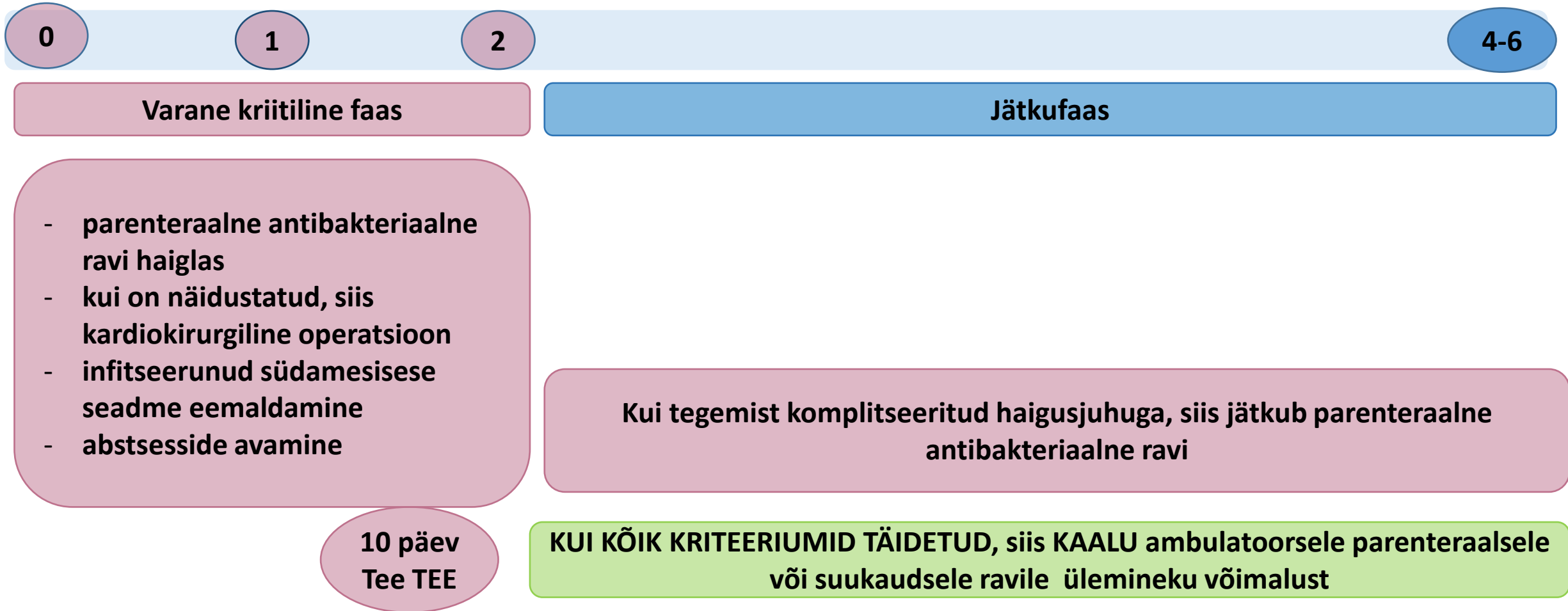


Table S9 Combinations of antibiotics for oral step-down treatment

Penicillin-and methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> & CoNS	Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> & CoNS	Methicillin-resistant CoNS	<i>E. faecalis</i>	Penicillin-susceptible streptococci	Penicillin-resistant streptococci
Amoxicillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Dicloxacillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Fusidic acid 750 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Moxifloxacin 400 mg × 1	Amoxicillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2
Amoxicillin 1 g × 4 Fusidic acid 750 mg × 2	Dicloxacillin 1 g × 4 Fusidic acid 750 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Linezolid 600 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Moxifloxacin 400 mg × 1	Moxifloxacin 400 mg × 1 Rifampin 600 mg × 2
Moxifloxacin 400 mg × 1 Rifampin 600 mg × 2	Moxifloxacin 400 mg × 1 Rifampin 600 mg × 2		Amoxicillin 1 g × 4 Rifampin 600 mg × 2	Amoxicillin 1 g × 4 Linezolid 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Moxifloxacin 400 mg × 1
Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2		Linezolid 600 mg × 2 Moxifloxacin 400 mg × 1	Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	
Linezolid 600 mg × 2 Fusidic acid 750 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Fusidic acid 750 mg × 2		Linezolid 600 mg × 2 Rifampin 600 mg × 2	Linezolid 600 mg × 2 Moxifloxacin 400 mg × 1	

CoNS, coagulase-negative staphylococci.

Tundlikkus peab olema testitud
Alati kahe ravimi kombinatsioon
Koostoimed hinnatud

Pikaaegse antibakteriaalse ravi võimalused

- Kompleksne antibiootikumi manustamine väljaspool haiglat
(**COpAT – *Complex Antibacterial Treatment***)
 - varane üleminek parenteraalselt suukaudsele antibakteriaalsele ravile

- parenteraalne antibiootikumravi manustamine väljaspool haigla
(**OPAT – *OutPatient Antibacterial Treatment***)
 - patsient või tema lähedane manustab ravimi kodus
 - õde manustab ravimi patsiendi kodus
 - ravim manustatakse päevaravi keskus

Parenteraalse antibiootikumravi manustamine väljaspool haiglat

OPAT (OutPatient Antibacterial Treatment)

- **Kasulikkus patsiendile**

- varakult võimalus viibida kodus keskkonnas (turvaline, privaatne, vähem stressi põhjustav)
- jätkata oma igapäevaseid tegevusi (näiteks võimalus minna tööle/kooli)
- paraneb ravi järgitavus ja patsientide rahuolu

- **Majanduslik mõju**

- loob juurde täiendavat tervishoiualast võimekust (voodikohtade vabanemine, ravihindade vähenemine)

OPAT patsientide valiku kriteeriumid

Table 2 OPAT patient selection checklist

Criteria	Yes	No
AMT according to AMS criteria		
Is continuation of AMT indicated?		
Is oral administration of the indicated AMT possible?		
Assessment of the infection		
Has the diagnosis of the underlying infectious disease been confirmed?		
Has the clinical course of the infection improved?		
Are further invasive interventions (e.g. surgery) necessary?		
Has a causative pathogen been identified and is it responsive to the selected AMT?		
Does the AMT include antimicrobials that require TDM (e.g., aminoglycosides, glycopeptides)?		
Selection of medication		
Is the dosage frequency feasible for outpatient administration?		
Is there reliable data on the stability of the selected antimicrobial agent?		
Is therapeutic drug monitoring (TDM) required? If yes, is it possible to be performed in the outpatient setting?		
Are any adverse drug reactions (ADR) to antimicrobials reported in the medical history of the patient?		
Vascular access for OPAT		
Is adequate vascular access present (e.g. PICC line, port)?		
Suitability of the patient and clinical condition		
Is the general condition stable and sufficient for the outpatient setting (including stable vital signs)?		
Are there relevant comorbidities that could interfere with OPAT?		
Has the patient been adequately informed about the need for parenteral AMT and regular follow-up examinations?		
Is there a risk of substance misuse?		
Does the patient suffer of a mental illness that might affect OPAT (e.g. anxiety)?		
Home Setting and Outpatient Therapy Feasibility		
Does the patient live in an environment suitable for OPAT?		
Is reliable telephone communication with the patient possible?		
Are the patient and/or relatives informed, agreeable, and trained regarding the therapy?		
Has the patient been informed and understood the behavioral measures for therapy- or catheter-associated risks?		
Is wound care necessary?		
Is weekly transport to an outpatient facility for monitoring visits possible?		
Has the mode for prescription of OPAT after discharge been defined?		
Does the patient have a GP who can monitor the OPAT in cooperation with the OPAT team?		
Is the GP informed about the OPAT?		

parenteraalse AB ravi vajadus

infektsiooni lokalisatsioon, isoleeritud tekitaja ja tundlikkus antibiootikumidele

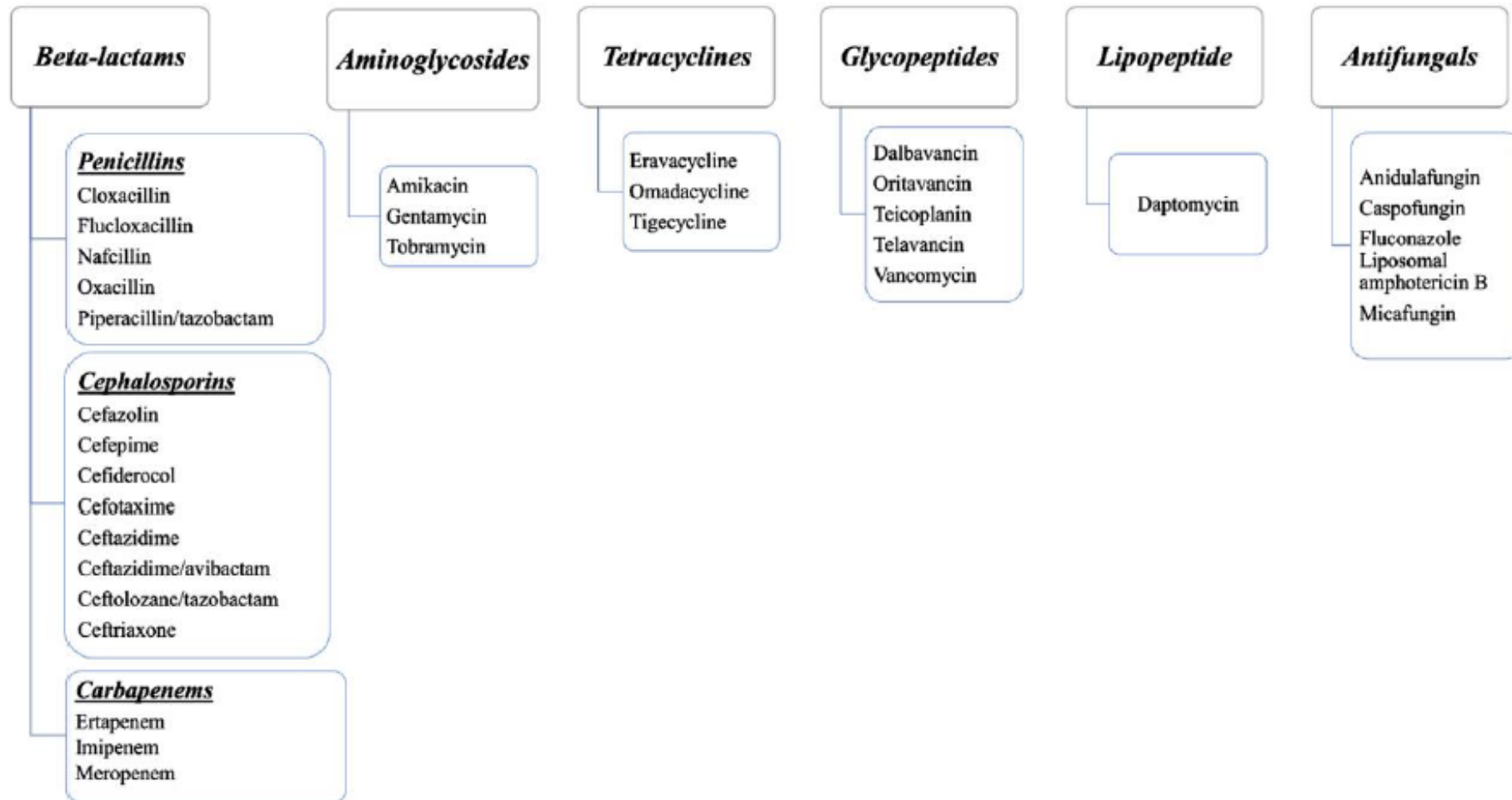
ravimi valik: doos, manustamise sagedus, koostoimed, ravimi kontsentratsiooni määramise vajadus

ravimi manustamistee valik

patsiendi seisund, valmisolek koduseks raviks, koduse keskkonna tugi






perearsti kaasamine

Mida on parenteraalselt kasutatud?



Ready-to-Use antibiotics with stability > 24 hour

A graphic guide to »OPAT Self-administration«

Antibiotics	Administration	Duplex 	Divibax 	Infusor: Folfuser 	Infusion bags 	Syringes 
	Recommendations apply only to adult patients. For more information see www.iv-vejledninger.dk	Two-chamber bag, 50 ml NaCl Mix before use. Store at room temperature	Coupled to 100 ml NaCl Mix before use. Store at room temperature	Pre-filled pump for continuous infusion 10 ml/hour for 24 hours. Storage: see the individual antibiotic	CADD pump administration Storage: see the individual antibiotic	The antibiotic must be suitable for bolus administration Storage: see the individual antibiotic
Piperacillin and tazobactam	Intravenous infusion over at least 30 minutes.		4/0,5 g	8g/1g and 12g/1.5g Stability: 6 days at 2-8 °C + 24 hours below 32 °C	14g/1.75g for 280ml Stability: 5 days at 2-8 °C + 28 hours ≤ 25 °C	
Benzylicillin	Short-term infusion over 20-30 min. Syringes: intravenous injection over at least 4 minutes. Max. 300 mg/minute.		3,0 g 1,2 g 0,6 g		900 mg-3000 mg Stability: 95 hours at 2-8 °C.	Individual doses 60 mg-1800 mg Stability: 95 hours at 2-8 °C.
Ceftriaxone	Intravenous infusion: 2 g over at least 30 min. 4 g over at least 60 min.		2 g		Doses >1500 mg Stability: 48 hours at 2-8 °C	
Cefuroxime	Intravenous infusion over 30-60 minutes	750 mg 1500 mg				
Cloxacillin	Intravenous infusion over 20-30 min.		1 g		Individual doses 1000 mg-3000 mg Stability: 72 hours at 2-8 °C.	

OPAT ja antibiootikumresistentsus – kas sõbrad või vaenlased?

- Ratsionaalse antibiootikumkasutuse programmi (*AMS- antimicrobial stewardship*) lahutamatu osa
- Meeskonda kuuluv infektsioonhaiguste arst hindab parenteraalse ravi vajadust, võimalikku suukaudsele ravile ülemineku võimalust ning optimaalset ravi kestust
- Oluline roll on meeskonda kuuluval kliinilisel proviisoril
 - Kasutatavate antibiootikumide stabiilsust toatemperatuuril
 - Antibiootikumi manustamiseks sobivate vahendite (näiteks elastomeersed pumbad) valik

Tüsistused

Patsiendiga seotud

Kaasuvad haiguseisundid
Vähene sotsiaalne toetus

Infektsiooniga seotud

Haiguse progresseerumine
Resistentse haigustekitaja lisandumine

Veresoonesisese vahendiga seotud

Niverdumine, veritsus, tromboflebiit

Antibiootikumiga seotud

Kõrval- ja koostoimed, *Clostridioides difficile*

Meeskonna ja OPAT struktuuriga seotud

Dokumentatsiooni- ja kommunikatsioonivead
Ebapiisav jälgimine

Safety and efficacy of outpatient parenteral antimicrobial therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

- 13 RCT
- 1997- 2019
- 1310 patsienti

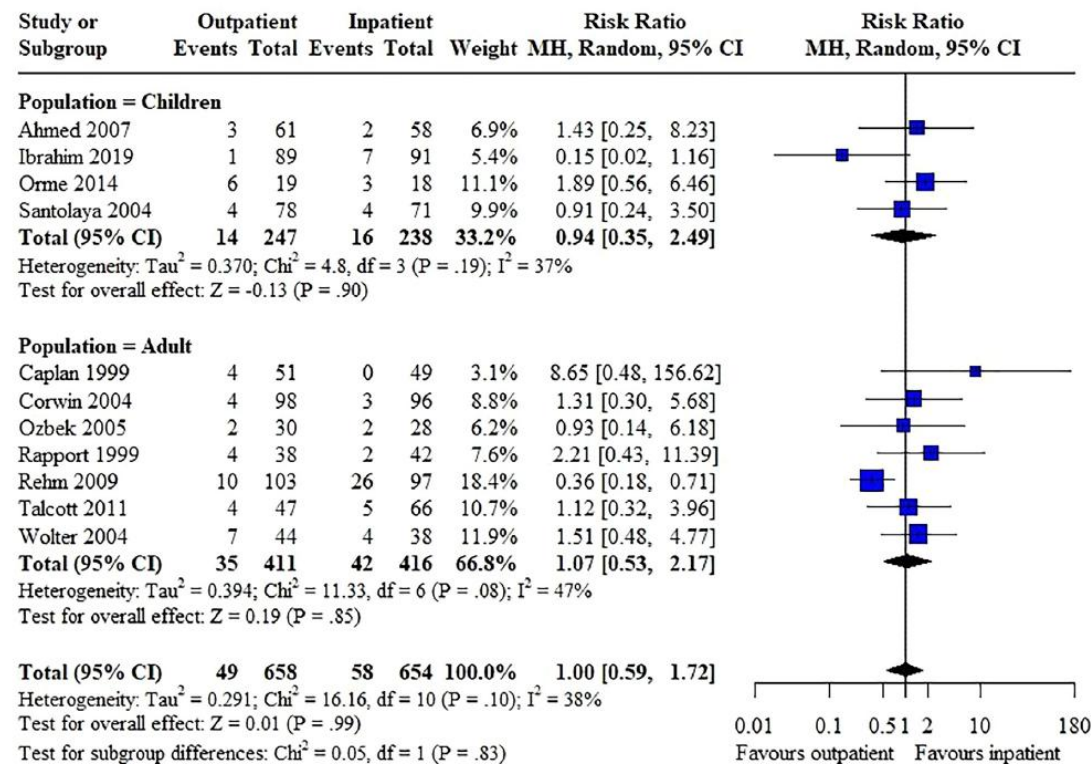


Figure 3. A forest plot comparison of treatment failure between outpatient and inpatient antimicrobial therapy.

Olemasolev tõendus näitab, et haiglaväline parenteraalne antibiootikumravi on efektiivne ja ohutu alternatiiv parenteraalsele statsionaarsele antibakteriaalsele ravile

Patsientide koolitus

- Vestlused patsiendiga
- Selgitavad infolehed, videod
 - Mis on haiglaväline parenteraalne antibiootikumravi
 - Mida ravitakse ja kui kaua on plaanis ravida
 - Milline ravim, mis annuses
 - Kuidas manustatakse
 - Kätehügieen
 - Elukorraldus parenteraalse antibiootikumravi ajal
 - Millal ja kuhu pöörduda probleemide korral

Mida selline tegevus eeldab?

- **Süsteemi olemasolu**

- **Personal** - multidistsiplinaarne meeskond, kuhu kuuluvad infektsioonhaiguste arst, teiste erialade arstid, kliiniline proviisor, õde
- **Väljatöötatud tõenduspõhised juhendid**
- **Koht** – keskused, kuhu patsiendid saavad vajadusel pöörduda
 - laboratoorsete testide tegemise võimalus (näiteks antibiootikumi kontsentratsiooni jälgimine)
 - muud probleemid- seisundi halvenemine, veresoonesisese kateetriga seotud probleemid
- **Patsientide teadlikkus**- infolehed, koolitus
- **Teenuskood**

Kokkuvõtteks

- Pikaajalise antibakteriaalse ravi vajaduse korral on võimalik kasutada
 - varast üleminekut suukaudsele ravile
 - parenteraalset antibakteriaalset ravi väljaspool haiglat
- Mõlemad võimalused on täiendavad võimalused patsientide raviks

Tänuõnad

- Minu kolleegid – dr. Piret Mitt, dr. Kaidi Telling

Täna n kōiki kuulajaid!