

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tseftolosaani/tasobaktaami või tseftasidiimi/avibaktaami või kolistiin pluss meropeneemi või fosfomütsiiniga
Taotluse number	1130

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Gram-negatiivsete bakterite resistentsus tõuseb kogu maailmas ja Eesti pole selles suhtes erand. Positiivseks tuleb mainida, et võrreldes mõnede Lõuna Euroopa riikidega pole antibiootikumresistentsus Eestis veel mitte nii kriitilistes väärtustes. Siiski omab see tõusutrendi nagu näidatud ka taotleja poolt lisatud slaididel. Antibiootikumresistentsete mikroorganismide raviks on kaks võimalust – (1) välja töötada uued antibiootikumid (antud taotluses beta-laktaami/beta-laktamaasi inhibiitori kombinatsioonid tseftolosaan/tasobaktaam ja tseftasidiim/avibaktaam) või (2) võtta uuesti kasutusele vanad antibiootikumid, mida viimastel aastatel on vähe kasutatud ning millele teistele antibiootikumidele resistentsed mikroobid on säilitanud hea tundlikkuse (antud taotluses fosfomütsiin ja kolistiini/meropeneemi kombinatsioon). Lähtudes ravimiinfost on taotluses esitatud antibiootikumidel järgmised näidustused (www.ravimiamet.ee):

Tseftolosaan/tasobaktaam – täiskasvanute kõhuõõne tüsistunud infektsioonid, äge põelonefriit, kuseteede tüsistunud infektsioonid

Fosfomütsiin on Eestis registreeritud vaid suukaudsete graanulitena ja näidustatud tsüstiidi raviks. Euroopa Liidus on ravim saadaval ka parenteraalse ravimvormina ja seda on kasutatud mitmete antibiootikumresistentsete infektsioonide raviks; valdavalt siiski urotrakti infektsioonide raviks. Ka ESCMID ja ISDA juhendid soovivad fosfomütsiini kasutada vaid urotrakti infektsioonide empiiriliseks raviks. Clinicaltrials.gov andmebaasi alusel on käimas uuringud, kus fosfomütsiini kasutatakse kas mono- või kombineeritud ravina süsteemsete infektsioonide raviks; uuringute tulemused polnud retsensendile kätte saadavad.

Tseftasidiim/avibaktaam – ravim sai positiivse hinnangu Euroopa Ravimiametilt (EMA) 2016 aasta aprillikuus järgmistele näidustustele: kõhuõõne tüsistunud infektsioonid, äge põelonefriit, kuseteede tüsistunud infektsioonid, haiglatekkene- ja ventilaatorpneumoonia. Lisaks neile on tseftasidiim/avibaktaam näidustatud teiste Gram-negatiivsete aeroobsete mikroobide poolt põhjustatud infektsioonide raviks haigetel, kelle antibakteriaalse ravi võimalused on piiratud. Nimetatud hinnangu andmise ajaks ravimiinfo Eesti Ravimiameti kodulehel puudus. See saab tõenäoliselt saadavaks pärast seda kui Euroopa Komisjon ravimile müügiloo annab.

Kolistiin – on näidustatud vaid inhaleeritava ravimvormina tsüstilise fibroosi korral kroonilise *Pseudomonas*-infektsiooni raviks ja profülaktikaks. Kolistiini parenteraalsed ravimvormid on Euroopa Liidus olemas ja saadaval. Kolistiini/meropeneemi kombinatsiooni efektiivsust on näidatud *in vitro* (sh. farmakodünaamilistes uuringutes), kuid tulemused pole alati üheselt interpreteeritavad. Vastavalt clinicaltrial.gov andmebaasile on kliinilised uuringud kolistiin/meropeneemi kombinatsiooniga käimas, kuid praeguseks ühegi uuringu tulemusi publitseeritud ei ole.

Oluline on siinjuures märkida, et mitte kõik Gram-negatiivsed ESBL sh. MDR mikroorganismid pole resistentsed praegu kasutusel olevatele antibiootikumidele (nt. karbapeneemidele, fluorokinoloonidele ja teistele kombinatsioonidele) ja seega võiks antud teenus piirduda vaid haigetega, kelle antibakteriaalse ravi võimalused on piiratud; ennekõike need infektsioonid, mis on tekitatud või väga tõenäoliselt tekitatud karbapeneem-resistentsete Gram-negatiivsete bakterite poolt.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotleja on esitanud kliiniliste uuringute andmed vaid kolistiini monoterapia kohta, mil vaatlusuuringutes oli kolistiinravi korral suremus kõrgem kui beta-laktaam antibiootikumide korral. Samas mainivad selle uuringu autorid, et kolistiini saanud patsiendid olid haigemad. Teiste antibiootikumide kohta randomiseeritud kliiniliste uuringute andmeid taotleja vajalikuks ei pidanud. Retsensent on arvamusel, et niisugused uuringud on olemas nii tseftasidiim/avibaktaami kui ka tseftolosaan/tasobaktaami kohta kuna need ravimid on lähiminevikus retsenseeritud Euroopa Ravimiameti poolt. Nagu ülal mainitud kolistiini/meropeneemi kombinatsiooni ja fosfomütsiini kasutamisest kohta välja arvatud urotrakti infektsioonid, kliiniliste uuringute andmeid leida ei õnnestunud; vastavad uuringud alles toimuvad. Tseftolosaan/tasobaktaami on uuritud haigetel, kellel esinevad komplitseeritud kõhukoopa infektsioonid ja neil, kel esineb komplitseeritud urotrakti infektsioon. Mõlema näidustuse korral oli tsetolosaan/tasobaktaami efektiivsus mitte halvem kui võrdlusantibiootikumil (vastavalt imipeneem ja levofloksatsiin). Sealjuures need uuringud ei hõlmanud pelgalt ESBL ja MDR mikroobidega nakatunud haigeid ja seega tulemused viitavad antibiootikumide efektiivsusele antud populatsioonis ja mitte pelgalt nende efektiivsusele ESBL ja MDR mikroorganismide korral. Tseftasidiimi/avibaktaami uuringute tulemusi retsensendil leida ei õnnestunud.

Silmas tuleb pidada, et kliinilisi uuringuid haigetel, kes on nakatunud vaid antibiootikum-resistentsete tüvedega (sh. ESBL ja MDR mikroobid) on väga raske läbi viia kuna nimetatud mikroobid on ka kõrge antibiootikum-resistentsuse tasemega riikides ja haiglates suhteliselt harvad, mistõttu uuringute läbi viimine võib kesta aastaid. Ekspertid soovivad niisugustel juhtudel vaatlusuuringuid või igapäevase ravi käigus kogutud andmete esitamist.

2.2. ravijuhiste järgi;

Eesti ravijuhiseid lisatud pole. Küll on taotleja lisanud lingi Hispaania ravijuhistele. Lisaks on lisatud ka ESBL/MDR mikroorganismide leviku vältimise juhised, millel otsest seost antud taotlusega pole. Hispaania ravijuhistes tsefalosporiine MDR enterobakterite raskete infektsioonide korral kasutada ei soovitata, kuid mainitakse, et nende kohta käiv tõenduspõhisus on ebapiisav (CIII kategooria). Küll mainitakse erandjuhtudel meropeneemi ja kolistiini kombinatsiooni kasutamise võimalust märkides, et siiani pärinevad andmed vaid *in vitro* uuringutest. Kui tegemist on nimetatud antibiootikumidele tundlike orgasmidega siis peaks ravivastus olema hea. Samas peab aga silmas pidama, et mitte alati pole otsest seost hea *in vitro* tundlikkuse ja kliinilise efekti vahel (nt. doripeneemi vs imipeneem ventilaator pneumoonia korral; Chastre J *et al.* 2008).

2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Ülaltoodud antibiootikumidel on mitmeid kõrvaltoimeid - kolistiini korral neerupuudulikkus ja närvisüsteemi kahjustus; beta-laktaatide olulisemateks kõrvalnähtudeks on allergilised reaktsioonid ja kõigil beta-laktaamididel on potentsiaal esile kutsuda krampe. Tavaliselt on need kõrvalnähud ravimi ärajätmisel taaspöörduvad ning pikaajaseid terviserikkeid ei põhjusta. Ravimite kõrvalnähud pole takistuseks nimetatud ravimite kasutamiseks kui peetakse kinni ravimiinfos kirjeldatud reeglitest.

Siiani on ülaltoodud ravimeid (v.a. meropeneem) vähe kasutatud nii Eestis kui mujal maailmas. Siiski on oluline märkida, et antibiootikumide laialdase kasutamise üheks olulisemaks kõrvalnähuks on antibiootikumresistentsuse teke. Ka ülaltoodud antibiootikumide suhtes on juba ilmunud resistentsed organismid sh. ka Eestis (nt. kolistiinresistentsed enterobakterid). Kuna valdavalt on tegu reservantibiootikumidega siis võib nende suhtes resistentsuse tekkimisel puududa võimalus efektiivseks raviks; tekivad nn. panresistentsed organismid. Seetõttu tuleks reservantibiootikume kasutada vaid juhtudel kui teised ravimid pole efektiivsed. Antud taotluses planeeritakse ülaltoodud ravimite kasutamist vastavalt mikrobioloogilisele analüüsile ja pärast konsiiliumi otsust. Samuti eeldab vastav ravi infektsioonikontrolli olemasolu või võimalust konsulteerida infektsioonikontrolli teenistusega. See kõik peaks vältima reservantibiootikumide ülekasutamist.

Kuna taotletavaid ravimeid on vähe kasutatud (v.a. meropeneem) on eksperdid arvamusel, et näiteks kolistiini optimaalsed doosid pole veel lõplikult kindlaks tehtud. Seega nii kaua kui täpne doseering on selgitamisel on alati oht nii ala- kui üledoseerimiseks.

2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Nimetatud teenust ei peaks kasutama kõigi Gram-negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsioonide raviks, vaid ennekõike juhtudel kui on tõestatud või on põhjendatud kahtlus, et tegemist on infektsiooniga, mis on tekitatud alternatiivsetele antibiootikumidele resistentsete organismide poolt. Enamus ESBL tüvesid on tundlikud alternatiivsetele antibiootikumidele (karbapeneemid, 4pk tsefaolsporiinid, kinoloonid, tigetsükliin). Samuti peaks kasutus piirduma ennekõike haigetega, kellel on tegemist raske infektsiooniga.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Vastavalt taotlusele kasutatakse Gram-negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsioonide raviks praegu kõige enam karbapeneeme. Samas on taotluses öeldud, et juba praegu jäävad mõned patsiendid adekvaatse ravita, mis viib suremuse tõusuni. EARS andmebaasi alusel karbapeneem-resistentsus Eestis väga sage pole (vt. p. 7), kuid nimetatud andmebaas ei pruugi kõiki Eesti isolaate sisaldada. Taotlusest selgub ka, et juba praegu kasutatakse osadel juhtudel kombinatsioonravi kolistiin/meropeneem ja fosfomütsiini.

4. Tõendus põhisisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Nagu öeldud on taotleja poolt lisatud Hispaania ravijuhised, mis on kirjeldatud punktis 2.2.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotleja poolt pole seda punkti kirjeldatud. Küll on taotleja märkinud on probleem on oluline ja et juba praegu on osadel haigetel kasutatud meropeneem/kolistiini ja fosfomütsiini kombineeritud ravi.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Antud tegevust kohaldatakse haiglates, kus on olemas infektsioonikontrolli teenistus või on võimalus konsulteerida vastava teenistuse arstiga. Teenus hõlmab mikrobioloogilisi teste, konsiiliumit, haiglaravi ja haige jälgimist infektsioonikontrolli poolt.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotleja prognooside kohaselt on niisuguste haigete arv 100 aastal 2017 kuni 115 aastal 2020. EARS-Net andmebaasi alusel on Eestis 2014 aastal raporteeritud 6 karbapeneem-resistentset *P. aeruginosa* tüve ja mitte ühtegi *K.pneumoniae* või *E.coli* tüve. TÜK on karbapeneem-resistentne *P.aeruginosa* esinenud aastatel 2004 kuni 2014 sagedusega 0,2 kuni 1,6/1000 hospitaliseerimise kohta sealjuures invasiivsete infektsioonide hulk on olnud <0,2/1000 hospitaliseerimise kohta. Karbapeneem-resistentsete enterobakterite esinemissageduse kohta taotleja andmeid esitanud pole. Taotluses pole esitatud, millel põhineb arv umbes 100 juhtu aastas, seega on raske seda arvu hinnata.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotleja patsiendi isikupära oluliseks ei pea. Siiski on oluline märkida, et antibiootikumresistentsete mikroorganismidega nakatuvad sagedamini haiged, kelle immuunsüsteem on häiritud kas olemasoleva haiguse või seisundi tõttu (nt. pahaloomulised kasvaja, väga vanad inimesed, pikalt haiglaravil viibinud inimesed) või läbi viidud protseduuride tõttu (nt. pikk antibakteriaalne ravi, kemoterapia ja muu immuunosupresseeriv ravi). Kuna tegemist on halvasti ravile alluvate haigetega oma põhihaiguse tõttu on MDR/ESBL mikroobidega nakatunud haigete prognoos eeldatavalt halvem kui neil, kellel tõsine põhihaigus puudub.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Teenuse osutajaks on haiglad, kus on olemas infektsioonikontrolli teenistus s.t., et olemas on vastava väljaõppe saanud spetsialistid ning täisvarustusega mikrobioloogia laborid.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

vt.9.1.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Täiendavat väljaõpet tarvis pole kuna ravi toimub haiglates, kus on olemas arstid, kes on saanud infektsioonhaiguste alase väljaõppe.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Teenuse osutamine eeldatavalt toimub Eesti suurtes haiglates või siis tihedas koostöös nendega. Nimetatud haiglates on olemas vastavad spetsialistid.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutamine eeldatavalt toimub Eesti suurtes haiglates või nendega tihedas koostöös. Nimetatud haiglates on olemas vastava ettevalmistuse saanud spetsialistid sh. mikrobioloogiline teenistus. Eeldada võib, et paraneb haigete prognoos, kelle infektsioon on tekitatud mikroorganismide poolt, mis on resistentsed igapäevases kasutuses olevatele antibiootikumidele. Nagu ülal öeldud, need haiged põevad sageli raskeid põhihaigusi, mistõttu lõpptulemus ei sõltu pelgalt efektiivsest antibakteriaalsest ravist. Efektiivne ravi väldib ka mikroorganismide levikut ja seega pidurdub resistentsete organismide levik haiglas.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Vastavalt taotlusele selline teenus täna puudub.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluses teenuseid kirjeldatud pole küll on need loetletud

12. Kokkuvõtte

Eesti Infektsioonihaiiguste Selts ja Eesti Anestesioloogide Selts on esitanud uue teenuse taotluse *Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tseftolosaani/tasobaktaami või tseftasidiimi/avibaktaami või kolistiin pluss meropeneemi või fosfomütsiiniga*. Taotlusele hinnangu andmist raskendab asjaolu, et taotlus on kirjutatud vahelduvalt nii eesti kui inglise keeles, sisaldab rohkelt andmeid *in vitro* tundlikkuse kohta samas kui minimaalselt on kajastatud kliiniliste uuringute andmeid taotletavate ravimite kohta.

Taotlus on ajendatud antibiootikum-resistentsete infektsioonide hulga kasvust ning raskustest nende ravimisel praegu kasutuselolevate antibiootikumidega. Retsensendina olen selle seiskohaga nõus, kuid siiski peab märkima, et mitte kõik MDR sh. ESBL Gram-negatiivsed bakterid pole kasutusel olevatele antibiootikumidele (nt. karbapeneemid, fluorokinoloonid jne) allumatud, mistõttu nimetatud teenus peaks ennekõike olema mõeldud infektsioonide raviks, mis on tekitatud karbapeneem-resistentsete mikroorganismide poolt (või muule ravile allumatute mikroorganismide poolt) ja mitte hõlmama kõiki ESBL/MDR Gram-negatiivseid baktereid. Nii tseftasolaan/tasobaktaami kui ka tsetasidiim/avibaktaami puhul peaks ennekõike kinni pidama registreeritud näidustustest (vt. p. 1). Fosfomütsiini ja kolistiini parenteraalne formulatsioon Eesti registreeritud pole ja seega puuduvad vastavad instruksioonid nende ravimite kasutamiseks süsteemsete infektsioonide korral. Mõlemat ravimit on võimalik sisse tuua ühekordsete lubadega. Nii fosfomütsiini kui kolistiini kasutamisel tuleks lähtuda kas nende registreeritud näidustustest, olemasolevatest juhenditest või kliiniliste uuringute tulemustest. Nagu mainitud on kliinilised uuringud fosfomütsiini ja kolistiin pluss meropeneemi efektiivsusest/taluvusest süsteemsete infektsioonide ravis veel käimas. Silmas tuleks pidada, et pole peaaegu mitte ühtegi antibiootikumi, mille laialdasele kasutusele ei järgne antibiootikum-resistentsuse teket. Seega tuleks taotluses esitatud antibiootikume kasutada vaid juhtudel kui alternatiivsed ravimid efekti ei oma. Taotluses välja pakutud ravi lähtuvalt mikrobioloogilisest vastusest ning konsulteerides infektsioonikontrolli teenistusega peaks nimetatud antibiootikumide väärkasutust vältima.

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga		
Senine praktika Eestis		
Vajadus		
Muud asjaolud		

13. Kasutatud kirjandus

Sastry, Sangeeta et al. "Clinical Appraisal of Fosfomycin in the Era of Antimicrobial Resistance." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59.12 (2015): 7355–7361. *PMC*. Web. 13 June 2016.

Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1089-96

Jordan L. Liscio, Monica V. Mahoney, Elizabeth B. Hirsch, Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2015; 46: 266-271

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	
Taotluse number	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
 - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
 - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
 - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
 - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid		
Kulutõhusus		
Omaosalus		
Vajadus		
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

8. Kasutatud kirjandus

Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

taotlus nr	<i>Taotlus nimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprintsiipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
		<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprintsiipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei oleolemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiu- töötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiu- töötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähene oluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/ vajalik/või vajalikkus kaheldav</i>	