

## KÜSIMUS

Kas kasutada kõigil farüngiidi/tonsilliidi diagnoosiga patsientidel, kellel on vaja penitsilliini ravi 5 päeva või 7 või 10 päeva parema ravitulemuse saamiseks?

|                           |   |
|---------------------------|---|
| SIHTRÜHM:                 | parema ravitulemuse saamiseks   |
| SEKKUMINE:                | kõigil farüngiidi/tonsilliidi diagnoosiga patsientidel, kellel on vaja penitsilliini ravi 5 päeva   |
| VÖRDLUS:                  | 7 või 10 päeva  |
| PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD: | A-grupi streptokokist lahti saamine ravi lõpuks. Penitsilliin 5-7 päeva versus 10 päeva.; Kliiniline paranemine. Penitsilliin 5-7 päeva versus 10 päeva.; Uus haigestumine pärast paranemist (recurrence). Penitsilliin 5-7 päeva versus 10 päeva.; Kliinilise seisundi halvenemine sama haigusepisoodi käigus (relapse). Penitsilliin 5-7 päeva versus 10 päeva.; Kliiniline paranemine. Penitsilliin 5 päeva versus 10 päeva.; Kliiniline paranemine alla 18-aastastel. Penitsilliin 5 päeva versus 10 päeva.; Kliiniline paranemine 18-aastastel ja vanematel. Penitsilliin 5 päeva versus 10 päeva.; Streptokokist lahti saamine ravi lõpuks. Penitsilliin 5 päeva versus 10 päeva.; Uus haigestumine kuu jooksul. Penitsilliin 5 päeva versus 10 päeva.; Tüsistused 3 kuu jooksul. Penitsilliin 5 päeva versus 10 päeva.; Uus tonsilliit 3 kuu jooksul. Penitsilliin 5 päeva versus 10 päeva.; |
| KONTEKST:                 |   |
| VAATENURK:                |   |
| TAUST:                    |   |
| HUVIDE KONFLIKT:          |   |

## HINNANG

### Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL   | TÄIENDAVID KAAJUTLUSED |
|--|---|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Ei</li><li><input type="radio"/> Pigem ei</li><li><input type="radio"/> Pigem jah</li><li><input checked="" type="radio"/> jah</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul> | <p>Töörühm esitas kliinilise küsimuse nr 4: <b>Kas kõiki farüngiidi/tonsilliidi diagnoosiga patsiente, kellel on vaja penitsilliini, tuleb ravida 5 vs 7 vs 10 päeva parema ravitulemuse saamiseks?</b></p> <p>Seni on farüngiidi/tonsilliidi ravi kestnud 10 päeva, kuid töörühmale teadaolevalt on viimasel ajal tehtud uuringuid ka lühemate ravikuuride efektiivsuse kohta. Soovitakse selgitada, kas farüngiidi/tonsilliidi ravis piisab lühemast ravikuurist kui 10 päeva, mida töörühma andmetel osa ravijuhendeid soovitab.</p> |                        |

*Tulemusnäitajad: kliiniline paranemine, palaviku taandumine, kurguvalu taandumine, ravi ebaõnnestumine, kõrvaltoimete esinemine, tüsistuste esinemine*

Käesoleva juhendi koostamiseks vaadati läbi 3 ravijuhendit: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ravijuhend "Sore throat (acute): antimicrobial prescribing guideline" (2018), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ravijuhend "Guideline for the management of acute sore throat" (2012) ja Italian National Institute of Health (INIH) ravijuhend "Management of Acute Pharyngitis in Children: Summary of the Italian National Institute of Health Guidelines" (2012). Töörühma liikme soovitusel vaadati läbi ka Infectious Diseases Society of America (IDSA) "Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America" (2012).

NICE'i juhend ütleb, et juhtudel, kui mikrobioloogiline vabanemine streptokokist ei ole oluline, võib kaaluda 5-päevast kuuri. 10-päevast kuuri soovitatakse kindlasti kasutada korduinfektsiooni puhul.

ESCMIDI, INIHi ja IDSA ravijuhendid soovitavad 10-päevast ravikuuri.

NICE'i ravijuhend tugines oma analüüsis meta-analüüsile (1), kus antud küsimusele vastamiseks oli analüüsitud 3 randomiseeritud kontrollitud uuringut (RCT) ning nede alusel koostatud ka GRADE tabel, mis võeti üle.

ESCMIDI ravijuhend tugines oma soovitustes erinevatel artiklidel, mille läbi töötamisel ei leitud RCT-sid, mis ei oleks kajastatud NICE'i analüüsis. Lisaks viitab ESCMID ühele uuringule, kus võrreldakse 3-päevast penitsilliini kuuri 7-päevasega - see jäeti kõrvale, kuna töörühm ei esitanud küsimust 3-päevase kuuri kohta. Samuti jäeti välja uuringud, mis käsitlesid lühemat kuuri laiema toimespektriga antibiootikumiga võrdluses 10-päevase penitsilliini kuuriga.

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>Ka INIHi ja IDSA ravijuhendi allikate läbitöötamisel ei leitud RCT-sid, mida ei oleks NICE`i ravijuhendis kajastatud.</p> <p>Peale juhendites leiduva tõendusmaterjali tehti värskema (kui NICE`i juhendis kasutatud) tõendusmaterjali süstemaatiline otsing kliinilise küsimuse kohta. Leiti 1 süstemaatiline ülevaade/meta-analüüs, mis põhines osaliselt samadel RCT-del kui NICE`i analüüs. Leiti 1 uus RCT (Skoog Stahlgren 2019), mille tulemused hinnati GRADE-iga.</p> <p>Kokkuvõttes sisestati GRADE tabelisse NICE'i juhendi tõendusmaterjal (1) mis hindab 5-7 päevast penitsilliini kuuri võrdluses 10 päevase penitsilliini kuuriga ja RCT (2), mis hindab 5 päevast penitsilliini kuuri võrdluses 10-päevasega.</p> |  |
|--|--|--|

## Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL  | TÄIENDAVALD KAALUTLUSED |
|--|--|-------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Tühine</li> <li><input type="radio"/> Väike</li> <li><input type="radio"/> keskmine</li> <li><input checked="" type="radio"/> Suur</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul> | <p>Kliinilist paranemist hinnati kahes RCT-s. Esimeses uuringus (3), kus olil 137 uuritavat, saadi paremad tulemused 10-päevase kuuriga (suhteline risk ehk relative risk ehk RR 0,87 (0,77-0,99)), teises uuringus (2), kus oli 412 uuritavat, ei olnud tulemustes statistiliselt olulist erinevust ((šansside suhe ehk odds ratio ehk OR 0,57 (0,28-1,16)). Mõlemal juhul on tegu mõõduka kvaliteediga tõendusega. Teine uuring hindas eraldi ka kliinilist paranemist &lt;18-aastastel ja 18-aastastel ning vanematel ning leidis, et lühema ja pikema kuuri vahel ei esine statistiliselt olulist erinevust kummaski grupis.</p> <p>Streptokokist lahti saamist ravi lõpuks hinnati mõlemas allikas (3, 2). Mõlemas analüüsis saadi streptokokist rohkematel juhtudel lahti 10-päevase antibiootikumikuuriga - esimeses analüüsis(3) 94.7% versus 86.9% (RR 0,92 (0,82-1,04) ehk statistiliselt mitte oluline erinevus, madala kvaliteediga tõendus), teises</p> |                         |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | analüüsis(2) 90.7% versus 80.4% (OR 0.42 (0.23-0.78) ehk statistiliselt oluline erinevus, madala kvaliteediga tõendus). Samuti ei olnud uuemas uuringus(2) olulist erinevust uue tonsilliidi tekkes 3 kuu jooksul. |  |
|--|--|--|

## Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL  | TÄIENDAVALD KAALUTLUSED |
|--|--|-------------------------|
| <input type="radio"/> Suur<br><input type="radio"/> keskmine<br><input type="radio"/> Väike<br><input checked="" type="radio"/> Tühine<br><input type="radio"/> Varieerub<br><input type="radio"/> Ei oska öelda | <p>Leiti, et ei olnud statistiliselt olulist erinevust uue haigestmise osas lühema ja pikema antibiootikumikuuri kasutamise vahel- RR 6,16 (0,76-49,97), väga madala kvaliteediga tõendus (1) ja kordajate suhe ehk rate ratio 0,6 (-4,1 kuni 5,3), mõõduka kvaliteediga tõendus (2). Hinnati ka kliinilise seisundi halvenemist sama haigusepisoodi käigus (relaps) - ei olnud statistiliselt olulist erinevust, kas kasutati lühemat või pikemat antibiootikumikuuri (1)</p> <p>1 RCT-s (2) hinnati tüsistuste esinemist 3 kuu jooksul ning leiti, et lühemat ja pikemat kuuri saanud gruppide vahel ei esine stailiselt olulist erinevust - kordajate suhe -2,1 (-4,7 kuni 0,5), madala kvaliteediga tõendus.</p> |                         |

## Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL  | TÄIENDAVALD KAALUTLUSED |
|--|--|-------------------------|
| <input type="radio"/> Väga madal<br><input checked="" type="radio"/> madal<br><input type="radio"/> keskmine<br><input type="radio"/> väga<br><input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad | <p>Kasutatud tõenduse tase on madalast kuni mõõdukani, mõne tulemusnäitaja osas ka väga madal. Kokkuvõttes on tõendatuse aste madal.</p> |                         |

## Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL  | TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED |
|--|--|--------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus</li><li><input type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li><li><input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</li><li><input checked="" type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li></ul> | Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei tehtud. |                          |

### Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrje viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL   | TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED |
|--|---|--------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li><li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li><li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li><li><input type="radio"/> pigem soosib sekkumist</li><li><input checked="" type="radio"/> soosib sekkumist</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul> | <p>Enamike tulemusnäitajate osas ei olnud 5- ja 10-päevase kuuri tulemuste osas statistiliselt olulist erinevust.</p> <p>Soovitud mõjudest leidis üks vanem ja väiksem kliiniline uuring, et kliinilise paranemise seisukohast tuleks eelistada 10-päevast kuuri, kuid uuem ja suurem uuring leidis, et gruppide vahel ei ole statistiliselt olulist erinevust.</p> <p>Streptokokist lahti saamiseks leidsid vanemad uuringud, et gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust, uuem uuring aga et tuleks eelistada 10-päevast kuuri. Samas ei leidnud ükski uuring olulist erinevust gruppide vahel tuisistuste ja korduvhaigestumiste esinemise osas.</p> |                          |

### Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

| OTSUS | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL | TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED |
|-------|---------------------------|--------------------------|
|-------|---------------------------|--------------------------|

|  |   |  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> suur kulu</li> <li><input type="radio"/> keskmine kulu</li> <li><input type="radio"/> mitteamarvestatav kulu ja sääst</li> <li><input type="radio"/> keskmine sääst</li> <li><input type="radio"/> suur sääst</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input checked="" type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul> | Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud. |  |
|--|---|--|

### Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                         | TÄIENDAVID KAALUTLUSED |
|--|---|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Väga madal</li> <li><input type="radio"/> madal</li> <li><input type="radio"/> keskmine</li> <li><input type="radio"/> väga</li> <li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul> | Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud. |                        |

### Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

| OTSUS   | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                 | TÄIENDAVID KAALUTLUSED |
|---|---|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul> | Kulutõhususe uuringuid eraldi ei otsitud. |                        |

## Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL   | TÄIENDAVID KAALUTLUSED |
|--|---|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> vähendab võrdsust</li><li><input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust</li><li><input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</li><li><input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust</li><li><input type="radio"/> suurendab võrdsust</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul> | Patsientide võrdsuste võimaluste kohta eraldi uuringuid ei otsitud. |                        |

## Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL                               | TÄIENDAVID KAALUTLUSED |
|--|---|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Ei</li><li><input type="radio"/> Pigem ei</li><li><input type="radio"/> Pigem jah</li><li><input checked="" type="radio"/> jah</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul> | Vastuvõetavust ei olnud käsitletud uuringutes hinnatud. |                        |

## Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

| OTSUS  | TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL | TÄIENDAVID KAALUTLUSED |
|--|---------------------------|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Ei</li><li><input type="radio"/> Pigem ei</li><li><input type="radio"/> Pigem jah</li><li><input checked="" type="radio"/> jah</li><li><input type="radio"/> Varieerub</li><li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li></ul> | Jah.                      |                        |

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

|               | OTSUS  |          |           |             |  |           |               |
|---------------|--------|----------|-----------|-------------|--|-----------|---------------|
| PROBLEEM      | Ei     | Pigem ei | Pigem jah | <b>jah</b>  |  | Varieerub | Ei oska öelda |
| SOOVITUD MÕJU | Tühine | Väike    | keskmise  | <b>Suur</b> |  | Varieerub | Ei oska öelda |

|   | OTSUS                              |   |  |  |                         |           |                                   |
|---|------------------------------------|---|--|--|-------------------------|-----------|-----------------------------------|
| SOOVIMATU MÕJU                              | Suur                               | keskmine                                    | Väike  | <b>Tühine</b>                                    |                         | Varieerub | Ei oska öelda                     |
| TÕENDATUSE KINDLUS                          | Väga madal                         | <b>madal</b>                                | keskmine   | väga   |                         |           | kaasatud uuringud puuduvad        |
| VÄÄRTUSHINNANGUD                            | oluline ebakindlus või varieeruvus | võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus | oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub | <b>oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</b> |                         |           |                                   |
| MÕJUDE TASAKAAL                             | soosib võrdlust                    | pigem soosib võrdlust                       | ei soosi sekkumist ega võrdlust                        | pigem soosib sekkumist                           | <b>soosib sekkumist</b> | Varieerub | Ei oska öelda                     |
| VAJAMINEVAD RESSURSID                       | suur kulu                          | keskmine kulu                               | mittearvestatav kulu ja sääst                          | keskmine sääst                                   | suur sääst              | Varieerub | <b>Ei oska öelda</b>              |
| VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS | Väga madal                         | madal                                       | keskmine   | väga   |                         |           | <b>kaasatud uuringud puuduvad</b> |
| KULUTÕHUSUS                                 | soosib võrdlust                    | pigem soosib võrdlust                       | ei soosi sekkumist ega võrdlust                        | pigem soosib sekkumist                           | soosib sekkumist        | Varieerub | <b>kaasatud uuringud puuduvad</b> |
| VÕRDESED VÕIMALUSED                         | vähendab võrdsust                  | tõenäoliselt vähendab võrdsust              | <b>tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</b>                 | tõenäoliselt suurendab võrdsust                  | suurendab võrdsust      | Varieerub | Ei oska öelda                     |
| VASTUVÕETAVUS                               | Ei                                 | Pigem ei                                    | Pigem jah  | <b>jah</b>                                       |                         | Varieerub | Ei oska öelda                     |
| TEOSTATAVUS                                 | Ei                                 | Pigem ei                                    | Pigem jah  | <b>jah</b>                                       |                         | Varieerub | Ei oska öelda                     |

## SOOVITUSE LIIK

|  |  |   |  |  |
|--|--|---|--|--|
| Tugev soovitus mitte teha<br><input type="radio"/> | Nõrk soovitus sekkumise vastu<br><input type="radio"/> | Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt<br><input type="radio"/> | Nõrk soovitus sekkumise poolt<br><input type="radio"/> | Tugev soovitus teha<br><input type="radio"/> |
|--|--|---|--|--|

## JÄRELDUSED



Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Falagas E, Vouloumanou Evridiki K Matthaiou Dimitrios K Kapaskelis Anastasios M and Karageorgopoulos Drosos E. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials.. Mayo Clinic proceedings; 2008.
2. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, Giske CG, Mölstedt S, Norman C, Rystedt K, Sundvall PD, Hedin K.. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. BMJ; 2019.
3. Strömberg A, Schwan A, Cars O.. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil.. Scand J Infect Dis; 1988.