

KÜSIMUS

Kas kasutada kõigil mitterasedatel naistel esmase tsüstiidiga antibakteriaalset ravi 3 või 5 või 7 päeva parema ravitulemuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	parema ravitulemuse saamiseks
SEKKUMINE:	kõigil mitterasedatel naistel esmase tsüstiidiga antibakteriaalset ravi 3
VÕRDLUS:	5 või 7 päeva
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ravi ebaõnnestumine (2-15 päeva ravi lõppemisest) erinevad AB võrdluses ; Ravi ebaõnnestumine (2-15 päeva ravi lõppemisest) sama AB võrdluses; Ravi ebaõnnestumine (4-10 nädalat ravi lõppemisest) erinevad AB võrdluses; Ravi ebaõnnestumine (4-10 nädalat ravi lõppemisest) sama AB võrdluses; Lühiajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (2-15 päeva ravi lõppemisest) erinevad antibiootikumid võrdluses ; Lühiajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (2-15 päeva ravi lõppemisest) sama antibiootikum võrdluses; Lühiajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (2-15 päeva ravi lõppemisest) võrdluses kinoloonid; Lühiajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (2-15 päeva ravi lõppemisest) võrdluses beeta laktaamid; Lühiajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (2-15 päeva ravi lõppemisest) võrdluses TMP-SMX; Pikaajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (4-10 nädalat ravi lõppemisest) erinevad AB võrdluses; Pikaajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (4-10 nädalat ravi lõppemisest) sama AB võrdluses; Pikaajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (4-10 nädalat ravi lõppemisest) kinoloonid; Pikaajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (4-10 nädalat ravi lõppemisest) beeta-laktaamid; Pikaajaline mikrobioloogiline ebaõnnestumine (4-10 nädalat ravi lõppemisest) TMP-SMX; Patsiendid kellel tekkisid kõrvalmõjud: kõik AB ravid kokku; Patsiendid kellel tekkisid kõrvalmõjud: sama AB ravi võrdluses; Patsiendid kellel tekkis püelonefriit: kõik AB ravid kokku; Patsiendid kellel tekkis püelonefriit: sama AB ravi võrdluses; Kõrvalnähtude teke mille tõttu AB ravi katkestati-kõik ABd võrdluses; Kõrvalnähtude teke mille tõttu AB ravi katkestati- sama AB võrdluses; Seedetraktipoolsed kõrvalnähtud-kõik ABd võrdluses; Seedetraktipoolsed kõrvalnähtud-sama AB võrdluses; 3 päevase ravi efektiivsus (TMP/SMX, nitrofurantoiin, cefadroxil, amoksitsillin); Nitrofurantoiin 3 vs 5 vs 7 päeva;
KONTEKST:	13. Kas kõigil mitterasedatel naistel esmase tsüstiidiga tuleb kasutada antibakteriaalset ravi 3 või 5 või 7 päeva parema ravitulemuse saamiseks?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem		
Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Töörühm esitas kliinilise küsimuse nr 13: Kas kõigil mitterasedatel naistel esmase tsüstiidiga antibakteriaalset ravi 3/5/7 päeva, et saavutada parim ravitulemus? Seni on esmase tsüstiidi puhul enim kasutatud nii nitrofurantoiini kui TMP-SMX, tihtipeale erinevates ravijuhendites erineb ravi pikkus. Töörühm soovis ülevaadet, kas uuemates ravijuhendites on kindel antibiootikumravi pikkus.	

Tulemusnäitajad: düsuuria taandumine, palaviku taandumine, ravi ebaõnnestumine, kõrvaltoimete esinemine, tüsistuste esinemine.

Käesoleva juhendi koostamiseks vaadati läbi 3 ravijuhendit:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ravijuhend: Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing (2018)
- International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society for Microbiology and Infectious Diseases (IDSA)
- European Association of Urology on urological infections (EAU) 2022.a

Mõlemad ravijuhendid võrdlesid antibiootikume samades või erinevates alaklassides. Juhendites hinnatud paranemismäära, mikrobioloogilist vastust ja kõrvaltoimete esinemist. Ravitulemusi hinnati vahetult peale ravi lõppu või mõne nädala pärast.

NICE ravijuhend soovib esmavalikuna (eGFR >45) nitrofurantoini **3 päeva**. Raviannuses 100mgx2 või 50mgx4.

Nii IDSA kui Euroopa Uroloogide ravijuhend soovib nitrofurantoini kasutada **5 päeva**. Soovitatav ravidoos 100mgx2.

Alternatiivina on soovitatud kasutada TMP/SMX (meeste puhul esmavalik) kui *E. coli* resistentsus on <20%. Mõlemad ravijuhendid soovivad kasutada AB ravi 3 päeva.

Peale juhendites leiduva tõendusmaterjaliga tutvumist tehti värskema (kui NICE'i juhendis kasutatud) tõendusmaterjali süstemaatiline otsing kliinilise küsimuse kohta. Otsiti süstemaatilisi ülevaateid, meta-analüüse ja randomiseeritud kontrollitud uuringuid (RCT), kuid ühtegi sobivat uuemat uuringut ei leitud.

Kokkuvõttes sisestati GRADE tabelisse NICE'i juhendi tõendusmaterjal.

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none">○ Tühine○ Väike○ keskmine● Suur○ Varieerub○ Ei oska öelda	<p>NICE ravijuhend põhineb 32RCT (Milo et al. 2005; n=9,605) kus hinnati 3 päevast AB ravi efektiivsust võrreldes 5 või pikema AB ravi pikkusega. Enamik uuringualuseid olid naised vanuses 16-65.a, esindatud olid ka mehed (n=1,356).</p> <p>Kõigil uuringualustel oli nõutud bakteruuria > 105 CFU/mL , 4 uuringus võis bakteruuriat olla vähem. Patsiendid, kellel esinesid põelonefriidi sümptomid uuringusse ei kaasatud.</p> <p>Tulemuste põhjal ei esinenud statistilist vahet AB ravi pikkuses:</p> <p>Uus UTI episood (2 kuni 15 päeva peale ravi lõppemist) (17 RCTs, n=5,029: 21.2% versus 22.1%; RR 0.98, 95% CI 0.88 to 1.10)</p> <p>Uus UTI episood (4 kuni 10 nädalat peale ravi lõppemist) (10 RCTs, n=3,910: 37.4% versus 35.6%; RR 1.07, 95% CI 0.99 to 1.16)</p> <p>Bakteruuria teke (2 kuni 15 päeva peale ravi lõppemist) (20 RCTs, n=4,163: 18.1% versus 19.5%; RR 0.92, 95% CI 0.80 to 1.06)</p> <p>Arenemine põelonefriidiks (8 RCTs, n= 582: 0.69% versus 0%; RR 3.04. 95% CI 0.32 to 28.93;)</p> <p>Statistiliselt oluline muutus aga esines bakteruuria olemasolus võrdluses (4-10 nädalat peale ravi lõppu)</p>	

(13 RCTs, n=2,943: RR 1.19, 95% CI 1.06 to 1.35; low quality evidence)

Flurokinoloonide omavahelises võrdluses esines 3 päevase AB ravi puhul rohkem lühijalist baketeuriat (2 kuni 15 päeva peale ravi lõppu) (6 RCTs, n=1,614: 7.6% versus 5.1%; RR 1.47, 95% CI 1.01 to 2.16; low quality evidence)

Statistilist erinevust ei leitud bakteeuria esinemisel 4-10 nädalat peale ravikuuri.

TMP/SMX puhul esines sama nüanss, statistiliselt oluline vahe bakteeuria esinemisel 3 päevase vs 5/10 päevase ravi puhul kontrollituna peale ravi lõppu.

(5 RCTs, n=734: 8.7% versus 4.3%; RR 1.86, 95% CI 1.04 to 3.34 NNT 23 [95% CI 13 to 122]).

Nice ravijuhis soovib lühendada 3 päevast ravikuuri patsientidele, kellele bakteeuria "välja ravimine" ei ole tähtis.

IDSA ravijuhendis Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. (Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women.)

Võrreldi 3 päevases uuringus patsiente 4 erineva AB klassis (nitrofurantoiin, TMP/SMX, tsefadroksiil ja amoksitsiliin)

Kliiniline paranemine 6 nädalat peale ravi oli suurim TMP/SMX grupis 82% (32pt) vs 61% (22pt) nitrofurantoiin grupis, 66% ja 67%.

Bakteeuriat esines enim nitrofurantoiini võtnute seas 16% ja amoksitsiliini võtnute hulgas 14%.

TMP-SMX kasutamisega esines bakteeuriat vaid 3%.

Kõrvaltoimeid esines kõige rohkem nitrofurantoiini võtjatel 43% vs TMP/SMX 35%,

tsefadroksiil 30% ja amokitsiliini 25%. Patsintide hulk igas rühmas kuni 45.

IDSA ravijuhend toob välja ka Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM

1999.a avaldatud uuringu (A trial comparing low-dose, short course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection)

kus omavahel võrreldi omavahel tsiprofloksatsiini 3 päevast kasutamist (500mgx2), TMP-SMX (960mgx2) 7 päevase ja nitrofurantoiini (100mgx2).

Hinnati nii kliinilist paranemist kuid põhirõhk oli bakteruuria vähemises.

Bakteruuriat hinnati vahetult peale ravi (4-10 päeva) ja kus tsiprofloksatsiini grupis 88%, 93% TMP-SMX tarvitajatest ja 86% nitrofurantoiini grupis.

4-6 nädalat peale ravi lõppu tsiprofloksatsiini oli suurim bakteri eradiktsioon (91%) võrreldes TMP-SMX (79%; 95% confidence limit (CL) = -20.6%, -3.9%) ja nitrofurantoin (82%; 95% CL = -17.1%, -0.9%).

Hinnati ka kõrvalmõjusid ja statistilist erinevust 3 preparaadi suhtes ei leitud (P = 0.093), kuid enam esines kõrvalnähtusi TMP-SMX võtjatel (iiveldus).

Euroopa uroloogide selts toob välja ka Huttner, A., et al 2015a metaanalüüsi, kus võetud kokku kliinilised uuringud mis tehtud nitrofurantoiiniga aastatel 1946-2014.a

Leiti, et statistilist erinevust nitrofurantoiini 5 ja 7 päevasel kasutamisel ei ole, kuid 3 päevane ravikuur kliiniline efektiivsus langes.

Hinnati ka kõrvaltoimeid, kõige enam esines seedetraktipoolseid nähte, kuid statistilist erinevust nitrofurantoiini ja teiste AB vahel ei leitud.

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Suur<input type="radio"/> keskmine<input checked="" type="radio"/> Väike<input type="radio"/> Tühine<input type="radio"/> Varieerub<input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Hinnati ka kõrvaltoimeid, kõige enam esines seedetraktipoolseid nähte, kuid statistilist erinevust nitrofurantoiini ja teiste AB vahel ei leitud.</p> <p>3 päevase ravikuuri korral esines statistiliselt vähem kõrvaltoimeid (16.3% versus 20.6%) ja ravikatkestusi (1.5% versus 3.2%). Milo et al. (2005)</p> <p>Ravikatkestajaid oli rohkem 5-7 päevase ravikuuriga, kuid statistilist erinevust ei olnud.</p>	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Väga madal<input checked="" type="radio"/> madal<input type="radio"/> keskmine<input type="radio"/> väga<input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad	<p>Kasutatud tõenduse tase on väga madalast kuni kõrgeeni. 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	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus<input type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus<input checked="" type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub<input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	<p>Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei tehtud.</p>	

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> soosib võrdlust<input type="radio"/> pigem soosib võrdlust<input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust<input checked="" type="radio"/> pigem soosib sekkumist<input type="radio"/> soosib sekkumist<input type="radio"/> Varieerub<input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Tulemusnäitajate osas ei olnud nitrofurantoiini 5- ja 7-päevase kuuri tulemuste osas statistiliselt olulist erinevust. Osade tulemusnäitajate osas ei olnud erinevust ka 3 päevase kuuri osas.</p> <p>Soovitud mõjudest leidis üks suuremja uuem kokkuvõtte uuring et kliinilise paranemise seisukohast tuleks eelistada vähemalt 5-päevast kuuri.</p> <p>Bakteri eradiktsiooni korral tuleks eelistada 5-päevast nitrofurantoiini kuuri. Samas ei leidnud ükski uuring olulist erinevust gruppide vahel tüsistuste ja korduvhaigestumiste esinemise osas.</p>	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> suur kulu<input type="radio"/> keskmine kulu<input checked="" type="radio"/> mitteamvestatav kulu ja sääst<input type="radio"/> keskmine sääst<input type="radio"/> suur sääst<input type="radio"/> Varieerub<input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.</p>	

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.</p>	
--	--	--

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

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

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

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

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Patsientide võrdsete võimaluste kohta eraldi uuringuid ei otsitud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	jah	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda

	OTSUS						
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

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

JÄRELDUSED

Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE