



Ravijuhendi „HIV-positiivsete isikute ravi“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 5

14.10.2019 kell 11.00–16.00

Tallinnas, Tartu Ülikooli Tallinna esinduses, Teatri väljak 3

Osalesid töörühma liikmed: Kai Zilmer (juht), Kerstin Kase, Natalia Nikitina, Reet Tooming, Aljona Kurbatova, Gerda Mälk, Tiina Drell, Marge Reinap, patsientide esindaja

Puudusid töörühma liikmed: Raul-Allan Kiivet

Osalesid sekretariaadi liikmed: Pilleriin Soodla (juht), Bruno Saar, Urmeli Katus

Puudusid sekretariaadi liikmed: Kadri Kõivumägi, Karmen Jaaniso

Koosolekut protokollis: Bruno Saar, Urmeli Katus

Koosoleku päevakord ja vastu võetud otsused:

1. Ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonid ja kvoorum.

Kerstin Kase käis ABBVIE toel käis septembris 2019 C-hepatiidi seminaril Iisraelis, Reet Tooming käis 11–12 oktoobris 2019 kardiopulmonoloogia foorumil ravimfirma toetusel.

Ravijuhendi töörühma koosolekul osalevad 9 töörühma liiget ja puudub 1 töörühma liige. Kvoorum on koos ja töörühm on otsustusvõimeline.

2. Kliiniline küsimus nr 3 (ARV esmaravi) arutelu.

Küsimuse tõenduse valmistas ette püsisekretariaadi liige Urmeli Katus. Töörühm on ühiselt arvamusel et tegemist on olulise probleemiga. Kuna WHO uuendas 2019 ARV esmavalikuravi tõendusmaterjali siis koosolekuks valmistati ette kokkuvõtte WHO poolt leitud tõendusmaterjalist. WHO 2019 PICO küsimused (*Should DTG-based regimen be recommended as the preferred first-line with an NRTI backbone for the treatment of HIV in adults and adolescents?* ja *Should EFV400 be used as an alternative to EFV600 in combination with a NRTI backbone for the treatment of HIV in adults and adolescents?* mis aga ei lähe kokku Eesti kliinilise küsimusega. Eestis hetkel kättesaadav ainult EFV 600mg ja lähitulevikus ei ole EFV 400mg kättesaadavus paranemas. INSTI-dest on turul raltegravir, elvitegravir, tulevikus ka ehk bictegravir. Tulevikus tuleb vastavalt turule sisenevaid uusi INSTIid jooksvalt uuesti hinnata. Töörühm ei soovi anda ühe toimeaine põhise soovitust: kliinilises praktikas sarnane kogemus kõigi Eestis kättesaadavate, INSTI rühma kuuluvate toimeainetega. WHO süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis on võrreldud DTG vs. EFV, kuid see ei anna alust arvata et teised INSTI gruppi kuuluvad preparaadid ei ole sama efektiivsed. Töörühm on ühisel arvamusel et soovituse sõnastamiseks on vaja võtta arvesse tõendusmaterjal WHO 2016 juhendist, mille otsingut tuleb uuendada. Küsimusele vastamiseks ei ole vaja INSTIde omavahelist võrdlemist (*head to head comparison*).

Arutelu ARV ravi eesti keelse terminoloogia üle. *Backbone* tõlgitakse eesti keelde kui põhikomponent(id), millele lisandub lisakomponent. Töörühm on arvamusel, et soovituse sõnastamisel tuleb arvestada ka tulevikku, kus põhikomponent on tõenäoliselt üks ravim, mitte kaks, nagu praegu.

Arutelu, kas DTG tõstab neuraalsete defektide riski või mitte. WHO tõendusmaterjal ei ole piisav et teha lõplikku järeldust.

3. Kliiniline küsimus nr 4 (INSTI sisaldava ravi kõrvaltoimed) arutelu.

Küsimuse tõenduse valmistas ette sekretariaadi liige Bruno Saar, kandis ette Urmeli Katus. Kliinilise küsimuse nr 4 vastamiseks ei sõnastata eraldi soovitusi kuid tõendusmaterjali võetakse arvesse esimese- ja teise rea valiku ARV ravi soovitusel sõnastamisel. Töörühmale esitati WHO (2016) aasta tõenduse kokkuvõte. Lisaotsingud on tehtud, kuid tänu otsinguterminite viibimisele ei ole sekretariaadi liige jõudnud lisaotsingu tulemusi täielikult läbi vaadata ja GRADE meetodikaga hinnata. WHO (2016) poolt koostatud süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs näitas, et RAL, DTG ega EVG/c ei põhjustanud rohkem ravist tingitud raskeid kõrvaltoimeid kui teised ravimid (EFV, LPV/r, ATV/r, DRV/r, NVP, EFV 400, RPV). Võrreldes EFV-i sisaldavate raviskeemidega, oli DTG ja RAL raviskeemidega kõrvaltoimetest tingitud ravikatkestusi oluliselt vähem. Töörühma liikmed olid seisukohal, et kõrvaltoimete esinemine ARV ravi puhul on suur probleem. Tänapäeval alustatakse ravi haigusnähtudega inimestel, kes tunnevad ennast subjektiivselt „tervena“. Kui siis tekivad kõrvaltoimed, mis inimese igapäevaelu mõjutavad on kõrgem risk ravi katkestamiseks ja kehvas ravisoostumuseks. Patsientide esindaja nõustub, et kõrvaltoimeid võivad olla väga häirivad. Infektsioonhaiguste arstide sõnul on kliinilises praktikas kogemus, et EFVga esineb sagedamini kõrvaltoimeid kui INSTIdega. Siiski on töörühm arvamusel et kõrvaltoimete esinemisel ja nendega hakkamasaamisel on indiviidide vahelisi erinevusi. Kõrge motiveeritusega patsiendid „kannatavad kõrvaltoimed ära“, lisaks ei oska osad patsiendid kõrvaltoimeid raviga seostada ning ravi vahetades avastavad et tegemist oli eelmise preparaadi kõrvaltoimetega.

4. Kliiniline küsimus nr 8 (ARV teiserea ravi) arutelu.

Küsimuse tõenduse valmistas ette püsisekretariaadi liige Urmeli Katus. Küsimuse tõenduse ettevalmistamise käigus on tekkinud küsimus kas WHO (2019) poolt leitud tõendus on meie kontekstis sobiv ja ülevõetav. Töörühm on arvamusel, et lisaotsingut teha ei ole vaja kuid konkreetse ravimi põhise soovitus antud kontekstis anda ei ole võimalik. Töörühm võttis arvesse, et teise rea ravi valik, sõltub ravimresistentsuse testi tulemustest ning reaalses elus võib mängu tulla mistahes ravimite kombinatsioon. Töörühm toob välja, et WHO ei ole resistentsustesti tegemist soovitanud kuna madala- ja keskmise sissetulekuga riikide seas pole sageli resistentsustest kättesaadav. Töörühm sõnastab praktilise soovitusel resistentsustesti teostamise osas, ravi ebaõnnestumine on defineeritud varasema kliinilise küsimuse all.

Sõnastatud järgmised soovitusel:

Ravi ebaõnnestumisel tuleb hinnata ravisoostumust, teha resistentsustest ja resistentsuse korrigeerimise vahetada võimalikult kiiresti ravi (praktiline soovitus).

NNRTI põhise ravi ebaõnnestumisel kasutada teise rea ravina vähemalt kahte, eelistatult kolme aktiivset toimeainet vastavalt resistentsustesti tulemusele (Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste).

5. Kliiniline küsimus nr 10 (ravisoostumus ja ravil püsimine) arutelu.

Küsimuse tõenduse valmistas ette sekretariaadi liige Kairit Linnaste, kandis ette Urmeli Katus. Eesti kliinilise küsimuse nr 10 alla koondati WHO kaks kliinilist küsimust: üks nendest käsitles ravil püsimist, teine ravisoostumust. WHO poolt (2016) juhendi jaoks koostatud süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs oli ravil püsimise uurimiseks kasutatavas süstemaatilises otsingus

piiritlenud et soovitakse ainult tulemusi mis käivad madala-ja keskmise sissetulekuga riikide kohta. WHO kriteeriumite järgi kuulub Eesti kõrge sissetulekuga riikide hulka. Seetõttu ei ole tõendus otseselt meile ülekantav. Lisaotsing tehti ilma eespool mainitud kriteeriumiteta ning vaadati üle tõendusmaterjal alates 01.01.2014. Kuigi ravisoostumust käsitlevate uuringute seas oli ka mitmeid uuringuid mis oli läbi viidud madala- ja keskmise sissetulekuga riikides ei olnud otsing selle põhjal piiritletud. Tõendusest tuleb välja et nii psühhosotsiaalsete, käitumuslike kui ka mõnel elektroonilisel seadmel põhineva sekkumise (tekstisõnumid, meespead) positiivne mõju ravisoostumusele ja ravil püsimisele on vähene. Samas ei kaasne sekkumistega negatiivset kahju ja seetõttu soovitatakse sekkumisi ikkagi rakendada. Ravisoostumusega on Eesti kontekstis pigem probleem teatud rahvastikurühmas, kus võib otseselt kontrollitud ravist (OKR) kasu olla. Kliiniline kogemus Eestis Lääne-Tallinna Keskhaiglas on OKRga hea. Töörühm on arvamusel, et Eestis on vaja täpsustada millised sekkumised võiksid olla narkootikumide süstivate inimeste subpopulatsioonides efektiivsed (vaja lisauuringuid). Muud ravisoostumust parandavad teenused on kättesaadavad Tallinnas, Tartus, Kohtla-Järvel, Narvas kuid, OKR ainult Tallinnas. Töörühm arvab et lisaks sõltlastele esineb ravisoostumuse probleem ka vangide hulgas. Hetkel puudub süsteem kes ja kuidas tekitab esmase kontakti vanglast vabanenud isiku ja infektsioonhaiguste arsti vahel väljaspool vanglat ning sellega tuleb tulevikus tegeleda.

Sõnastatud järgmine soovitus:

Ravisoostumuse ja ravil püsimise parandamiseks haavatavatel sihtrühmadel tuleb kasutada järgmisi meetmeid:

psühhosotsiaalsed ja käitumuslikud sekkumised (sh motiveeriv intervjuerimine ja kogemusnõustamine);

otseselt kontrollitud farmakoloogiline ravi (ARV, Tbc, viiruslikud hepatiidid, sõltuvus) kombineeritud koos psühhosotsiaalsete sekkumistega.

(Tugev soovitus, madal tõendatuse aste)

6. PrEPi väljastamise õigus

Tekkis uus arutelu mis eriala arstid võiksid väljastada retsepti PrEPile. Töörühm võttis arvesse et retsepti väljastav arst peab olema teadlik millised analüüsid tuleb enne ravi alustamist teostada ning kui tihti ja mis näitajaid regulaarselt monitoorida. Töörühm arvestas, et Eestis on olemas ravimresistentne HIV, ennetuseks ja raviks kasutatavad põhikomponent ravimid on samad, seetõttu tuleb olla Eesti kontekstis konservatiivsem. Töörühm otsustas et esimesel PrEPi kasutusaastal soovitatakse, et PrEPi võib alustada ainult infektsioonhaiguste arst. Seejärel tuleb teostada audit ning vastavalt vajadusele teistele erialade retsepti väljastamise õigust laiendada.

Soovitust korrigeeriti vastavalt:

PrEPi määramise ja patsiendi jälgimisega võib tegeleda ainult infektsioonhaiguste arst.

7. Ravijuhendi täisteksti kirjutamise arutelu

Ravijuhendi esmase tööversiooni koos lisadega paneb kokku püsisekretariaadi liige Urmeli Katus. Töörühma sees jagatakse igale töörühma liikmele ühe kliinilise küsimuse osa, mille teksti sisu korrigeerimise ja toimetamise eest võtab ta vastutuse. Metoodika osa kirjutab Urmeli Katus, sissejuhatuse Pilleriin Soodla.

8. Potentsiaalsete retsensentide arutelu

Eelmisel töörühma koosolekul pakuti potentsiaalse retsensendina välja Irja Lutsar. Seekord lisaks Neve Vendt, Kristi Rüütel, Anneli Uusküla.

9. Patsiendimaterjalide arutelu

Koostatav patsiendimaterjal võiks käsitleda PrEPi. Töörühma liige Aljona Kurbatova kaardistab Tervise Arengu Instituudi poolt tehtud HIVi teemalised materjalid ning vastavalt sellele koostatakse patsiendimaterjalis täpselt käsitletavat teemat.

10. Järgmiste töörühma koosolekute arutelu

Kuna kliinilisele küsimusele nr 3 on vaja teostada lisaotsing ning töörühmale on vaja esitada tõendus kliiniline küsimus nr 4 lisaotsingust planeeritakse enne novembrit elektroonne (Skype) koosolek. Algselt oli järgmine töörühma koosolek planeeritud 18.11.2019, kuid kahjuks on vahepeal tekkinud olukord kus 3 töörühma liiget antud kuupäeval koosolekul osaleda ei saaks. Seetõttu lepatakse jooksvalt kokku uus koosoleku kuupäev.