

# Küsimus

Kas kasutada **empiirilisel monoteraapiat** või **2 antibakteriaalset ravimi kombinatsiooni sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel?**

<b>SIHTRÜHM:</b>	sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel
<b>SEKKUMINE:</b>	empiirilisel monoteraapiat
<b>VÕRDLUS:</b>	2 antibakteriaalset ravimi kombinatsiooni
<b>PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:</b>	Suremuse vähenemine (palavikuga neutropeenia pahaloomulise kasvajaga patsiendil, sama beetalaktaamantibiootikum mõlemas grupis); Suremuse vähenemine (raske sepsisega intensiivraviosakonna patsiendid);
<b>OLUKORD:</b>	
<b>PERSPEKTIIV:</b>	

<b>TAUST:</b>	
---------------	--

# Hinnang

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<p><b>Kas probleem on prioriteetne?</b></p> <p><input type="radio"/> Ei</p> <p><input type="radio"/> pigem ei</p> <p><input type="radio"/> pigem jah</p> <p><input checked="" type="radio"/> jah</p> <p><input type="radio"/> varieerub</p> <p><input type="radio"/> ei oska öelda</p>	<p><b>Mõisted</b></p> <p><b>Neutropeenia</b> Neutrofiilide absoluutarv <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> või eeldatavalt väheneb lähiajal <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> pahaloomulise kasvajaga patsiendil</p> <p><b>Kombineeritud antimikroobne ravi</b> Erinevatesse antibiootikumrühmadesse kuuluvate ravimite kombineerimine (nt. laiatoimeline beetalaktaamantibiootikum ja aminoglükosiid või fluorokinoloon), mille eesmärgiks on patogeeni kiirem <i>elimineerimine</i>. Termin ei laiene kliinilistele situatsioonidele, kus ravimite antimikroobset spektrit on vaja laiendada (nt. vankomütsiini või seenevastase preparaadi lisamine beetalaktaamantibiootikumile).</p> <p><b>Laiendatud toimespektriga antimikroobne ravi</b> Mitme antimikroobse ravimi samaaegne kasutamine toimimaks erinevatele</p>	<p>1980ndate aastate alguses hakati võrdlema uuemate laiatoimeliste antipseudomonaalsete beetalaktaamantibiootikumide (nt piperatsilliin/tasobaktaam, imipeneem) monoteraapiat ning vanemate kitsatoimelisemate beetalaktaamantibiootikumide kombineerimist aminoglükosiididega ning suremuse osas ei leitud erinevust (Paul 2013, NICE 2012). Hiljem on kombinatsioonravi võimalikeks eelisteks monoteraapia ees peetud patogeeni kiiremat elimineerimist, sünergistlikku efekti, väiksemat resistentsuse kujunemist (Kalil 2017). Beetalaktaamantibiootikumi kombineerimine aminoglükosiidi, fluorokinolooni või kolistiiniga infektsioonide empiirilises ravis on aktuaalne ka piirkondades, kus on probleemiks multiresistentsed gram-negatiivsed tekitajad (nt. <i>Pseudomonas sp.</i> või <i>Acinetobacter sp.</i> või karbapeneemresistentne <i>Enterobacteriaceae</i>).</p>

	<p>mikroorganismidele (nt. kopsupõletiku korral beetalaktaamantibiootikum ja makroliid ja viirusvastane ravim)</p> <p><b>Probleem</b> Sepsise või septilise šokiga neutropeeniliste patsientide suuremus on suur kui infektsiooni põhjustab gram-negatiivne mikroorganism. SSC juhend ei soovita kombineeritud antimikroobset ravi sepsisega neutropeenilistel patsientidel (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus). Samas soovitatakse juhendis kombineeritud ravi kõikidele septilise šokiga patsientidele (nõrk soovitus, madala kvaliteediga tõendus). NICE ravijuhend (Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients, 2012) ei soovita aminoglükosiidiga kombinatsioonravi, kui pole just patsiendispetsiifilisi või kohalikel mikrobioloogilistel tundlikkustel põhinevaid näidustusi.</p>	
<p><b>Kui suured on eeldatavad soovitud toimed?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> tühine</li> <li><input checked="" type="radio"/> Väike</li> <li><input type="radio"/> keskmiselt</li> <li><input type="radio"/> Suur</li> <li><input type="radio"/> varieerub</li> <li><input type="radio"/> ei oska öelda</li> </ul>	<p><b>Neutropeenia</b> Süstemaatilises ülevaate ja metaanalüüsi alagrupi uuringus, kus võrreldi sama beetalaktaamantibiootikumi monoterapiat ja aminoglükosiidiga kombinatsioonravi, oli kaasatud 11 randomiseeritud uuringut ning 1718 neutropeenilist pahaloomulise kasvajaga patsienti. Metaanalüüsis leiti, et monoterapia korral oli statistiliselt mitteoluliselt väiksem suuremus (RR 0,74; CI 0,53-1,06) (Paul 2013).</p> <p><b>Sepsis</b> Süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsi alagrupi uuringus, kus võrreldi sama</p>	<p>Eestis ei ole isoleeritud verekülvidest <i>Acinetobacter sp.</i> ega karbapeneemresistentseid enterobaktereid. Verekülvidest isoleeritud <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 56 tüvel esines multiresistentsus (resistentsus vähemalt kolmele antibiootikumklassile) 2 tüvel (3,6%) aastal 2016 (<a href="http://www.tervis.eamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/Nakkushaigused/ab_paev/AMR_Eestis_2012-2016.pdf">http://www.tervis.eamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/Nakkushaigused/ab_paev/AMR_Eestis_2012-2016.pdf</a>).</p>
<p><b>Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Suur</li> <li><input checked="" type="radio"/> keskmiselt</li> <li><input type="radio"/> Väike</li> <li><input type="radio"/> tühine</li> </ul>	<p>beetalaktaamantibiootikumi monoterapiat ja aminoglükosiidiga kombinatsioonravi oli kaasatud 13 randomiseeritud uuringut ning 1431 patsienti, ei leitud erinevust suuremuses (RR 0,97; 0,73-1,3) (Paul 2014). Kumari metaanalüüsis oli sepsisega patsientidel suurem šans surra kombinatsioonravi korral (OR 1,53; 1,16-2,03) (Kumar 2010).</p> <p><b>Raske sepsis</b> Süstemaatilises</p>	<p>Paul jt metaanalüüsis nii neutropeenilistel pahaloomulise kasvajaga patsientidel kui ka sepsisega patsientidel suurenes statistiliselt oluliselt kombinatsioonravi korral ravimite nefrotoksilisus (Paul 2013 ja 2014). Ong jt prospektiivses kohortuuringus leiti, et gentamütsiini manustamine septilise šokiga patsientidele põhjustas neerupuudulikkust (aOR 1,39; CI 1,00-1,94).</p>

<p>○ varieerub</p> <p>○ ei oska öelda</p>	<p>ülevaates ja metaanalüüsis, kuhu oli kaasatud 13 randomiseeritud uuringut ning 2633 patsienti, ei leitud erinevust suremuses (RR 1,11; 0,95-1,29) (Sjövall 2017).</p> <p><b>Septiline šokk</b> Nii Kumari jt süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsis alagrupi uuringus, kuhu olid kaasatud 12 vaatlusuuringut, kui ka tõenäosuspõhisel sobitamisanalüüsi uuringus erinevate kombinatsioonravi variantidega näidati kombinatsioonravi korral statistiliselt olulist suremuse vähenemist (OR 0,51; 0.36-0,72 ning HR 0,77; 0,67-0,88, vastavalt) (Kumar 2010 ja Kumar 2010). Ripa jt. tõenäosuspõhisel sobitamisanalüüsis ei leitud vahet suremuses kogu grupi tulemuste analüüsil, küll aga 60 neutropeenilisel patsiendil oli statistiliselt oluliselt väiksem 15 ja 30 päeva suremus kombinatsioonravi korral (OR 0,29; 0,09–0,92) ja (OR 0,25; 0,08–0,79), vastavalt (Ripa 2017). Ong jt. prospektiivses vaatlusuuringus ei esinenud erinevust suremuses patsientidel (aOR 1,41; 0,94–2,12) (Ong 2017).</p>	
<p><b>Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?</b></p> <p>○ väga madal</p> <p>● madal</p> <p>○ keskmiselt</p> <p>○ väga</p> <p>○ Kaasatud uuringud puuduvad</p>	<p>Sepsise ja septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel ei ole tehtud randomiseeritud kliinilisi uuringuid. Tõendusmaterjali on kaasatud eraldi uuringuid nii neutropeenilistel kui ka sepsise/septilise šokiga patsientidel. Neutropeenia - keskmise kvaliteediga tõendusmaterjal (SSC juhend) Sepsis - väga madala kvaliteediga tõendusmaterjal (SSC juhend) Raske sepsis - keskmise kvaliteediga tõendusmaterjal (lisaotsing) Septiline šokk - madala või väga madala kvaliteediga tõendusmaterjal (Kumari uuringud SSC juhendis; Ong ja Ripa uuringud lisaotsinguga). Kuna NICE juhendi soovitus põhineb Paul jt süstemaatilisele ülevaatele ning metaanalüüsile aastast 2006, mille hilisem versioon on aastast 2014 ning kaasatud juba SSC juhendis, siis ei ole seda eraldi tõendusmaterjali kokkuvõtte</p>	

	tabelisse toodud.	
<p><b>Kui ebakindel või varieeruv on see, kuivõrd inimesed peamisi tulemusnäitajaid väärtustavad?</b></p> <p><input type="radio"/> Oluline ebakindlus või varieeruvus</p> <p><input type="radio"/> Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</p> <p><input checked="" type="radio"/> Oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</p> <p><input type="radio"/> Oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</p>		
<p><b>Kas soovitud ja soovimatu mõju vahetamine soosib sekkumist või võrdlust (tegevust)?</b></p> <p><input type="radio"/> Soosib võrdlust</p> <p><input checked="" type="radio"/> Pigem soosib võrdlust</p> <p><input type="radio"/> Ei soosi sekkumist ega võrdlust</p> <p><input type="radio"/> Pigem soosib sekkumist</p> <p><input type="radio"/> Soosib sekkumist</p> <p><input type="radio"/> varieerub</p> <p><input type="radio"/> ei oska öelda</p>	<p>Kuna Eestis ei ole probleemiks veel multiresistentsed gram-negatiivsed mikroorganismid ning uuringutes ei ole näidatud kombinatsioonravi eelist suremuse osas nii sepsise kui ka neutropeeniaga patsientidel, siis eelistada monoterapiat. Septiline šokk??</p>	<p>Kombinatsioonravi võiks kasutada, kui on kahtlus gram-negatiivsele multiresistentssele tekitajale (nt. patsiendil on eelnevalt esinenud taoline infektsioon; osakonnas on multiresistentsse gram-negatiivse tekitajaga puhang).</p>
<p><b>Kui suur on ressursside vajadus</b></p>	<p>Eestis ei ole tehtud vastavaid uuringuid.</p>	<p>Kombineeritud ravi hind on tõenäoliselt kallim. Hinda mõjutavad preparaatide maksumus, kombinatsioonravi kõrvaltoimete (nt. neerupuudulikkuse) ravi, aminoglükosiidide kontsentratsiooni</p>

<p><b>(kulud)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Suur kulu</li> <li><input type="radio"/> Keskmised kulud</li> <li><input type="radio"/> Mitteamvestatav kulu ja sääst</li> <li><input type="radio"/> Keskmine sääst</li> <li><input type="radio"/> Suur sääst</li> <li><input checked="" type="radio"/> varieerub</li> <li><input type="radio"/> ei oska öelda</li> </ul>	<p>NICE juhendisse (2012) on kaasatud kaks uuringut, mille kvaliteeti on hinnatud madalaks. Corapcioglu ja Sarper (2005) uuringus võrreldi tsefepiimi ja tseftasidiimi+amikatsiini lastel ning leiti, et monoteeraapia on kulutõhusam. Paladino (2000) võrdles tsefepiimi monoteeraapiat gentamütsiin + ureidopenitsilliin või meslotsilliin kombinatsiooniga, kulutõhususe osas ei olnud stastiliselt olulist vahet.</p>	<p>määramine vereseerumis.</p>
<p><b>Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendusmaterjali kindlus?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> väga madal</li> <li><input checked="" type="radio"/> madal</li> <li><input type="radio"/> keskmiselt</li> <li><input type="radio"/> väga</li> <li><input type="radio"/> Kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>		
<p><b>Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Soosib võrdlust</li> <li><input checked="" 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> </ul>		

<input type="radio"/> varieerub <input type="radio"/> Kaasatud uuringud puuduvad		
<p><b>Kas keegi (patsientide rühm) jääks ebavõrdsesse seisusse? Kui suur (milline) oleks selle mõju?</b></p> <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>Patsiendid, kelle infektsiooni on põhjustanud multiresistentne gram-negatiivne tekitaja, võimaldaks empiriline kombineeritud ravi suurema tõenäosusega toimida patogeeni.</p>	<p>Samas oleks nendel patsientidel suurem risk nt. ravimi nefrotoksilisuse tekkeks.</p>
<p><b>Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?</b></p> <input type="radio"/> Ei <input checked="" type="radio"/> pigem ei <input type="radio"/> pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> varieerub <input type="radio"/> ei oska öelda		<p>Tervishoiutöötajad võiksid eelistada monoteraapiat väiksema ajakulu tõttu. Patsiendid võiksid eelistada vähemate kõrvaltoimete tõttu monoteraapiat.</p>
<p><b>Kas sekkumine on teostatav?</b></p> <input type="radio"/> Ei		<p>Probleemiks võib osutada laia toimespektriga antibiootikumide puudumine erakorralise meditsiini osakonnas või kohalike antimikroobsete ravijuhendite puudumine haiglates.</p>

<input type="radio"/> pigem ei <input checked="" type="radio"/> pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> varieerub <input type="radio"/> ei oska öelda			
---	--	--	--

## Otsuste kokkuvõte

	OTSUS							JÄRELDUSED
<b>PROBLEEM</b>	Ei	pigem ei	pigem jah	<b>jah</b>		varieerub	ei oska öelda	
<b>SOOVITUD MÕJU</b>	tühine	<b>Väike</b>	keskmiselt	Suur		varieerub	ei oska öelda	
<b>SOOVIMATU MÕJU</b>	Suur	<b>keskmiselt</b>	Väike	tühine		varieerub	ei oska öelda	
<b>TÕENDATUSE KINDLUS</b>	väga madal	<b>madal</b>	keskmiselt	väga			Kaasatud uuringud puuduvad	
<b>VÄÄRTUSHINNANGUD</b>	Oluline ebakindlus või varieeruvus	Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	<b>Oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</b>	Oluline ebakindlus või varieeruvus puudub				
<b>MÕJUDE TASAKAAL</b>	Soosib võrdlust	<b>Pigem soosib võrdlust</b>	Ei soosi sekkumist ega võrdlust	Pigem soosib sekkumist	Soosib sekkumist	varieerub	ei oska öelda	
<b>VAJAMINEVAD RESSURSID</b>	Suur kulu	Keskmisel kulud	Mittearvestatav kulu ja sääst	Keskmine sääst	Suur sääst	<b>varieerub</b>	ei oska öelda	
<b>VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS</b>	väga madal	<b>madal</b>	keskmiselt	väga			Kaasatud uuringud puuduvad	
<b>KULUTÕHUSUS</b>	Soosib võrdlust	<b>Pigem soosib võrdlust</b>	Ei soosi sekkumist ega võrdlust	Pigem soosib sekkumist	Soosib sekkumist	varieerub	Kaasatud uuringud puuduvad	
	vähendab	tõenäoliselt	<b>tõenäoliselt ei</b>	tõenäoliselt	suurendab			

<b>VÖRDSED VÕIMALUSED</b>	võrdsust	vähendab võrdsust	<b>mõjuta võrdsust</b>	suurendab võrdsust	võrdsust	varieerub	ei oska öelda	
<b>VASTUVÕETAVUS</b>	Ei	<b>pigem ei</b>	pigem jah	jah		varieerub	ei oska öelda	
<b>TEOSTATAVUS</b>	Ei	pigem ei	<b>pigem jah</b>	jah		varieerub	ei oska öelda	

## Järeldused

### Should empirically monotherapy vs. 2 antibacterial drug combination be used for sepsis or septic shock neutropenic patients?

<b>SOOVITUSE LIIK</b>	Eelistada alternatiivi <input type="radio"/>	Soovitame sekkumist mitte kasutada või kasutada alternatiivi <input checked="" type="radio"/>	Kasutada kas sekkumist või alternatiivi <input type="radio"/>	Pigem eelistada sekkumist <input type="radio"/>	Eelistada sekkumist <input type="radio"/>
<b>SOOVITUS</b>	<p>Sepsise sh septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis <b>ei peaks kasutama</b> kahe antibiootikumi kombinatsiooni.</p> <p>Sepsise sh septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis <b>soovitame</b> kasutada kahe antibiootikumi kombinatsiooni juhul, kui patsiendil on eelnevalt sinenud infektsioone multiresistentsete gram-negatiivsete mikroorganismidega.</p>				
<b>PÕHJENDUS</b>	Uuringutes ei ole näidatud kombineeritud ravi ning monoterapia stastiliselt olulist erinevust suremuse osas nii neutropeenilistel kui ka sepsisega patsientidel.				
<b>KAALUTLUSED ALAMRÜHMADE OSAS</b>	Puuduvad				
<b>RAKENDUSKAALUTLUSED</b>	Mõnes Eesti haigla EMO-s puuduvad antibakteriaalsed ravimid, ei ole kohalikke antibakteriaalse ravi juhendeid.				
<b>JÄLGIMINE JA HINDAMINE</b>	Kliiniline audit				
<b>EDASISTE/TÄPSUSTAVATE UURINGUTE VAJADUS</b>					