

KÜSIMUS

Kas kasutada kõigil tuberkuloosiga patsientidel, kellel molekulaarne kiirtest näitab resistentsust/tundlikkust isoniasiidile ja/või rifampitsiinile teiste ravimite suhtes fenotüübilise ravimtundlikkuse testi või mitte parema ravitulemuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	parema ravitulemuse saamiseks
SEKKUMINE:	kõigil tuberkuloosiga patsientidel, kellel molekulaarne kiirtest näitab resistentsust/tundlikkust isoniasiidile ja/või rifampitsiinile teiste ravimite suhtes fenotüübilise ravimtundlikkuse testi
VÖRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ravi alguse aja võrdlus kasutades ravi määramiseks genotüübilist vs. fenotüübilist ravimtundlikkust rifampitsiin-resistentsetel patsientidel.; Isoniasiid-monoresistentse tuberkuloosiga isikute ravitulemus; Madala keerukusega automatiseeritud NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus võrreldes geneetilise referentsiga.;
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	AGREE II-ga hinnatud ravijuhenditest kahes käsitleti fenotüübilise ravimtundlikkuse teemat. Mitte üheski ravijuhendis ei olnud selle kohta otseselt PICO küsimust, kuid kõik molekulaarsete kiirtestide tundlikkuse/spetsiifilisuse küsimused on selle küsimusega seotud. Fenotüübilist ravimtundlikkust kasutatakse siiani veel kuldse standardina ja seetõttu on küsimus selles kas molekulaarse kiirtesti tulemusest piisab ravimi efektiivsuse hindamiseks. Kanada 2022: Rõhutab ilma tõenduseta, et molekulaarsete kiirtestide kasutamine ei vähenda fenotüübilise ravimtundlikkuse testimise vajadust. WHO 2021: Ravimresistentsuste tuvastamiseks ja ravi alustamiseks soovatakse kasutada kõigepealt WHO poolt soovitatud molekulaarset kiirtesti. Juhul, kui kiirtest ei tuvasta resistentsust aga populatsioonis on kõrge resistentsuse esinemissagedus sellele ravimile, siis soovatakse kasutada ka fenotüübilist ravimtundlikkust. Fenotüübilise ravimtundlikkuse võimekus peaks olema olemas kõikidele raviks kasutatavatele ravimitele mille puhul on olemas usaldusväärne ja korratav meetod. Fenotüübilist ravimtundlikkust tuleks kasutada ka ravimite puhul mille jaoks molekulaarsed kiirtestid hetkel puuduvad. WHO hinnangul on fenotüübiline ravimtundlikkus usaldusväärne järgmiste ravimite puhul kui labori kvaliteet on kontrollitud: BDQ, FQ, CFZ, INH, PZA, DLM ja LZD. WHO on välja töötanud ka näidismudelid molekulaarsete kiirtestide kasutamiseks ja nende omavaheliseks kombineerimiseks: https://tbksp.org/en/node/731	WHO soovib mitmel juhul kasutada madala keerukusega automatiseeritud NAAT testi mis suudab tuvastada INH, FLQ, süstitavate ravimite ja ETO resistentsust. Seda testi on võimalik asendada ka I rea LPA ja II rea LPA-ga, mis kombinatsioonina suudavad tuvastada resistentsusi peaaegu kõikides samades geneetilistes lookustes (V.a. fabG1 ja oxyR-ahpC geenidevaheline regioon) ja on juba pikalt Eestis kasutusel olnud. Keerukas pöördhübridisatsioonil põhinev kiirtest PZA resistentsuse detekteerimiseks on maailmas kasutusel vaid mõnes laboris kuna selle testriba usaldusväärne lugemine on tõesti väga keeruline paljude proovide ja riba väiksuse tõttu. PZA tundlikkus on usaldusväärne ka fenotüübiliselt testides kui labor on pidevalt kvaliteedikontrollitud.

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ Tühine ☐ Väike ☐ keskmine ☒ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Otsingu tulemusel leiti kolm kõrgekvaliteedilist süstemaatilist ülevaadet, millest üks on Cochrane grupi ülevaade. Ükski otsinguga tuvastatud uuring ei käsitle otseselt antud PICO küsimust. Antud uuringute kokkuvõtteks võib öelda, et molekulaarsete kiirtestide kasutamine ravi määramiseks vähendab ulatuslikult aega ravi alguseni. Ainult rifampitsiini tundlikkuse/resistentsuse määramisest ei piisa, kuna INH monoresistentsete tüvede osakaal maailmas suureneb ja need tüved on seotud suurema ravi ebaõnnestumise tõenäosusega. Madala keerukusega automatiseeritud NAAT on piisavalt tundlik/spetsiifiline, et selle põhjal määrata patsiendile ravi. Fenotüübilise ravimtundlikkusega tuleks negatiivsed tulemused vaid kinnitada populatsioonides, kus on suur resistentsuse osakaal antud ravimile.	Soovitud mõju on suur, kuna molekulaarsete kiirtestide kasutamisel võib ära jätta fenotüübilise ravimtundlikkuse mitmete ravimite.
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Suur ☐ keskmine ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☒ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Kokkuvõttes oli tõendatuse kindlus madal.	Fenotüübiline ravimtundlikkus on kõikides uuringutes kuldstandardina kasutusel. Fenotüübilise ravimtundlikkuseta ei ole hetkel võimalik tuvastada tundlikkust teise rea ravimitele nagu delamaniid või bedakviliin või tsükloseriin. Ilma fenotüübilise ravimtundlikkuseta ei ole võimalik tuvastada XDR-TB juhte WHO uue definitsiooni järgi.

Väärtushinnangud

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	MGIT ravimtundlikkus ei ole võimeline tuvastama kõrgendatud MIC ega ka piiripealsete MIC-dega resistentsuseid.

Mõjude tasakaal

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☒ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	Fenotüübiline ravim tundlikkus on mõnede ravimite puhul mõõdapääsmatuks testiks, aga mõnede ravimite puhul võib testi ka ära jätta.

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☐ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	Kui fenotüübiline ravim tundlikkuse testimist jääb vähemaks ja uusi meetodeid implementeerida ei ole vaja, jääb kulu ka väiksemaks.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	
Võrdsed võimalused Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☒ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	Sekkumine on kõigile osapooltele vastuvõetav.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	Vajaminevad meetodid on Eestis juba hetkel kasutusel ja nende kvaliteet on välise kvaliteedikontrollidega kontrollitud.

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
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
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
VÕRDSED 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 ○	Nõrk soovitus sekkumise vastu ○	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ○	Nõrk soovitus sekkumise poolt ○	Tugev soovitus teha ●
--------------------------------	------------------------------------	---	------------------------------------	--------------------------

JÄRELDUSED

Soovitus

- Aktiivse tuberkuloosiga patsiendil, kellel tuberkuloosibakteri molekulaarse kiirtesti tulemus isoniasiidile ja rifampitsiinile on tundlik, tehke järgnevalt fenotüübiline ravimitundlikkuse test kõigile põhirea ravimitele. [UUS 2023]
Tugev soovitus, madal tõendatuse aste.

- Aktiivse tuberkuloosiga patsiendil, kellel tuberkuloosibakteri molekulaarse kiirtesti tulemus isoniasiidile ja rifampitsiinile on resistente, tehke järgnevalt fenotüübiline ravimitundlikkuse test kõigile reservrea ravimitele. [UUS 2023]
Tugev soovitus, madal tõendatuse aste.

- Aktiivse tuberkuloosiga patsiendil, kellel tuberkuloosibakteri molekulaarse kiirtesti tulemus isoniasiidile ja/või rifampitsiinile ja/või fluorokinoloonidele on resistentne ei ole vaja resistentsust fenotüübilise ravimitundlikkuse testiga kinnitada. [UUS 2023]
Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatusse aste.

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE