

KÜSIMUS

Kas kasutada 6 kuud levofloksatsiini või muu raviskeemi või mitte rakendada profülaktilist ravi MDR/RR-TB patsientide lähikontaktsetele?	
SIHTRÜHM:	MDR/RR-TB patsientide lähikontaktsetele
SEKKUMINE:	6 kuud levofloksatsiini
VÖRDLUS:	muu raviskeemi või mitte rakendada profülaktilist ravi
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Tuberkuloosi esinemissagedus (bakterioloogiliselt kinnitatud või kliiniliselt diagnoositud tuberkuloos, tuberkuloosiga seotud surm 54. nädalal); Surm (mis tahes põhjusega); Kõrvaltoimed (järelkontroll: 6 kuud pluss 21 päeva; 3. või kõrgem aste, mis on vähemalt tõenäoliselt seotud uuritava ravimiga (TB CHAMP; alla 18-aastased)); Kõrvaltoimed (järelkontroll: 6 kuud pluss 30 päeva päeva; 3. või kõrgem aste, mis on vähemalt tõenäoliselt seotud uuritava ravimiga (V-QUIN; 97% osalejatest >14 aastat)); Mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravi katkestus (järelkontroll: 6 kuud pluss 21 või 30 päeva); Ravi lõpetamine (vastu ravi katkestamisele); Ravi lõpetamine (hinnatakse kui 80% või rohkem annustest on võetud 6 kuu jooksul); Fluorokinolooniresistentsuse tekkimine ; Fluorokinolooniresistentsuse tekkimine muudes mikrobioomides peale tuberkuloosi (nt soolestiku mikrofloora) – pole mõõdetud;
KONTEKST:	Kaks randomiseeritud kontrollitud uuringut, milles kasutati 6-kuulist levofloksatsiini MDR-TB lähikontaktsetes Lõuna-Aafrikas (TB CHAMP) ja Vietnamis (VQUIN).
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ravimiresistentne tuberkuloos on maailmas üks olulisemaid antimikroobikumiresistentsete organismide haigestumuse ja suremuse põhjuseid. Ülemaailmselt oli 2022. aastal hinnanguliselt 410 000 MDR/RR-TB juhtumit. (Kas olemas ka %, et saaks võrrelda ja EU andmed?) 2022. aastal juhtus MDR/RR-TB tõttu hinnanguliselt 160 000 surmajuhtumit. Seoses hiljutiste edusammudega ravis ja suurenenud ülemaailmse juurdepääsuga tõhusamatele ravimitele on ravi edukus aja jooksul paranenud . Siiski on see endiselt madalam kui rifampitsiini suhtes tundliku tuberkuloosi puhul (2021. aastal ravi alustavatel inimestel 63%). MDR/RR-TB-ga inimesed võivad nakatada teisi inimesi. Seetõttu on oluline võtta kõik võimalikud meetmed, et vähendada sekundaarsete MDR/RR-TB juhtude riski. See hõlmab sobiva TB ennetava ravi kasutamist tõestatud efektiivsusega raviskeemidega.	2020. aasta WHO juhised sisaldavad soovitusi MDR/RR-TB kontaktide ennetava ravi kohta, mis on tingimuslik ja põhineb väga madala kindlusega tõenditel. Nüüd, kui randomiseeritud uuringud on tehtud, muutub olulisemaks uute tõendite läbivaatamine. Eestis on EU/EEA kõige kõrgem ravimiresistentse tuberkuloosi osakaal nendest juhtudest, kus ravim tundlikkus on teada. LISADA JUURDE NUMBER
Soovitav mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED

- ☐ Tühine
- ☐ Väike
- ☒ keskmine
- ☐ Suur
- ☐ Varieerub
- ☐ Ei oska öelda

Tulemusnäitaja	Eeldatavad absoluutsed toimed* (95% CI)		Suhteline mõju (95% CI)	№ osalejatest (uuringut)	Tõendusmaterjali kindlus (GRADE)	Märkused
	Risk koos muu raviskeemi või mitte rakendada profülaktilist ravi	Risk koos 6 kuud levofloksatsiini				
Tuberkuloosi esinemissagedus (bakterioloogiliselt kinnitatud või kliiniliselt diagnoositud tuberkuloos, tuberkuloosiga seotud surm 54. nädalal)	Uuringu populatsioon		suhteline risk (RR) 0.38 (0.17 to 0.86)	2957 (2 RCT-d)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
	14 / 1,000	5 / 1,000 (2 to 12)				
Ravi lõpetamine (vastu ravi katkestamisele)	Uuringu populatsioon		suhteline risk (RR) 0.88 (0.85 to 0.92)	2963 (2 RCT-d)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
	829 / 1,000	730 / 1,000 (705 to 763)				
Ravi lõpetamine (hinnatakse kui 80% või rohkem annustest on võetud 6 kuu jooksul)	Uuringu populatsioon		suhteline risk (RR) 0.88 (0.85 to 0.91)	2928 (2 RCT-d)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	
	850 / 1,000	748 / 1,000 (723 to 774)				

a. Ravi lõpetamine levofloksatsiini rühmas oli TB CHAMP uuringus 86% (platseeborühm: 86%) ja V-QUIN uuringus 70% (platseeborühm: 85%) – RRs 1,00 [95% CI 0,95 kuni 1,06] ja 0,83 [95% CI 0,79 kuni 0,87].

Ajavahemikus 2016. aasta juunist kuni 2023. aasta septembrini avaldatud uuringute süstemaatiline ülevaade tuvastas kolm vaatlusuuringut, milles hinnati tuberkuloosi ennetamist (esinemissageduse vähenemist) FQ-ga (üksinda või kombinatsioonis teiste tuberkuloosiravimitega) ja ühes hinnati tuberkuloosi ennetamist isoniasiidiga. Kõik neli olid vaatlusuuringud, millel oli märkimisväärne eelarvamuste, eriti valiku kallutatuse oht. Kolm uuringut FQ-ga ei tuvastanud tuberkuloosi esinemissageduse vähenemist FQ kasutamise võrreldes ravi puudumisega. Isoniasiidi uuringus hinnati isoniasiidi märkimisväärset vähenemist, kuigi see toime oli sarnane neil, kes võtsid isoniasiidi vähem kui 3 kuud (1/77 tuberkuloosi juhtumit, aHR 0,31 [95% CI, 0,03–1,98]) ja neil, kes võtsid isoniasiidi rohkem kui 3 kuud (1/127 tuberkuloosi juhtumit, aHR, 0,17 [95% CI, 0,02–1,34]). 496 527 lähikontaktsetelt koosnev andmebaas tuvastas 8952 MDR/RR-TB lähikontakte, kellest 722 said isoniasiidi ja 4223 ei saanud ravi. Isoniasiidiga alustamise või mittealustamise põhjused ja isoniasiidi kasutamise kestus ei olnud kättesaadavad. Pärast mõõdetud potentsiaalsete segaduste põhjuste sobitamist (kasutades kalduvusskoore) oli hinnanguliselt tuberkuloosi vähenemine 65% 6-kuulise isoniasiidiga võrreldes ravi puudumisega. Ravi lõpetamine, ravimi tundlikkuse mustrid ravimata rühmas, kellel tekkis haigus, ei olnud kättesaadavad.

Levofloksatsiini efektiivsus uuringutes oli sarnane teistes uuringutes täheldatuga, kuigi avaldati ebakindlust toime kestvuse suhtes.

MDR-TB risk lähikontaktsetel ja haiguse tõsidus koos selle kõrge letaalsuse, keerulisema ravi ja retsidiivi tõenäosusega, kui seda korralikult ei ravita, on olulised kaalutlused, olenemata MDR-TB taustariskist erinevates kontekstides. Igasugune sekkumine, mis võib seda riski vähendada, oleks teretulnud.

Märgiti, et V-QUIN ja TB CHAMP "ravimiseks vajalik arv" oli erinev. Otsus tehti koondatud andmete põhjal, kuna täiskasvanute ja laste eraldamine vähendaks täpsust ja halvendaks tõendite kvaliteeti. Seda arendatakse edasi alarühma kaalutlustes.

Isoniasiidiga ravi tulemused efektiivsuse, ellujäämise ja lõpuleviimise kohta ei olnud veenvad ning see uuring ei käsitlenud täielikult PICO küsimust (levofloksatsiini mõju vs. muu või profülaktilist ravi puudumine).

Kõik uuringud on tehtud 1 aasta kohta, andmed edasise kohta puuduvad.

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL					TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
Suur keskmine Väike Tühine Varieerub Ei oska öelda						Lastel (triviaalne) ja täiskasvanutel (möödukas) esines oluline erinevus kõrvaltoimete riskis, laste taluvus oli väga hea ja vanusega ravi oli palju vähem talutav, mis on tõenäoliselt mõjutanud täiskasvanutel ravi soostumuse vähenemisele. Mõningaid toksilisuse vorme ei tohiks allahinnata, kuna see raviskeem võetakse kasutusele programmilistes seadetes. Resistentsuse ilmnemise tulemused olid ebaselged, kuigi need ei olnud KRIITILISED tulemused.
Tulemusnäitajad Koos muu raviskeemi või mitte rakendada profülaktilist ravi Koos 6 kuud levofloksatsiini Erinevus Suhteline mõju (95% CI)						
Surm (mis tahes põhjusega)	3 / 1,000	3 / 1,000 (1 to 13)	1 rohkem / 1,000 (2 vähem to 10 rohkem)	suhteline risk (RR) 1.26 (0.34 to 4.68)		
Kõrvaltoimed (järelkontroll: 6 kuud pluss 21 päeva; 3. või kõrgem aste, mis on vähemalt tõenäoliselt seotud uuritava ravimiga (TB CHAMP; alla 18-aastased))	17 / 1,000	9 / 1,000 (3 to 29)	8 vähem / 1,000 (14 vähem to 12 rohkem)	suhteline risk (RR) 0.53 (0.16 to 1.70)		
Kõrvaltoimed (järelkontroll: 6 kuud pluss 30 päeva päeva; 3. või kõrgem aste, mis on vähemalt tõenäoliselt seotud uuritava ravimiga (V-QUIN; 97% osalejatest >14 aastat))	2 / 1,000	11 / 1,000 (2 to 50)	9 rohkem / 1,000 (0 vähem to 48 rohkem)	suhteline risk (RR) 5.26 (1.16 to 23.95)		
Mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravi katkestus (järelkontroll: 6 kuud pluss 21 või 30 päeva)	8 / 1,000	53 / 1,000 (29 to 98)	45 rohkem / 1,000 (20 rohkem to 89 rohkem)	suhteline risk (RR) 6.32 (3.43 to 11.63)		
Fluorokinolooniresistentsuse tekkimine	Üheski V-QUIN-uuringu indeksi-intsidentide paaride tüvest, mida testiti kogu genoomi sekveneerimisega, ei tuvastatud resistentsust levofloksatsiini või muude antimikroobsete ainete suhtes. a					
a. Tulemused ei ole saadud juhuslikust võrdlusest. V-QUINis oli 43-st TB-kahtlusega isikust pärast randomiseerimist 17 laboratoorselt kinnitatud tuberkuloosi juhtum, kellest 4-l ei õnnestunud isolaati taastada. Tulemused olid saadaval ainult 8/13 kohta. Neist 6 kuulusid platseeborühma ja 2 LFX rühma. TB CHAMP uuringus tekkis TB platseeborühmas 14 ja LFX rühmas 7 isikul, kellest vastavalt 7 ja 3 oli kinnitatud tuberkuloosiga. Eraldatud tüvedes levofloksatsiini tundlikkuse kohta tulemusi ei olnud. Ajavahemikus 2016. aasta juunist kuni 2023. aasta septembrini avaldatud uuringute süstemaatiline ülevaade tuvastas viis vaatlusuuringut, milles hinnati FQ kõrvaltoimeid (üksinda või kombinatsioonis teiste tuberkuloosiravimitega). Kõik olid vaatlusuuringud, millel oli märkimisväärne eelarvamuste, eriti valiku kallutatuse oht. Tuvastamist, raskusastme hindamist ja omistamist ei pimestatud, mis võib viia tuvastamise eelarvamuseeni. Kolmes uuringus leiti, et FQ monoterapiaga (st ainult LFX, OFX või MFX) oli üldiselt ohutu, lastel esines mõningaid kergeid või möödukaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid, kuid 3. või 4. astme kõrvaltoimeid või tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud. Uuringus, milles hinnati FQ-d kaasravimiga (ETH/EMB), oli raviskeemi puhul täheldatud kõrgem 1. või 2. astme ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes FQ monoterapiaga tehtud uuringutega (ETH+FQ oli						

	oluliselt kõrgem kui EMB-ga), kuid tõsistest kõrvaltoimetest ei teatatud ja kõrvaltoimetest ei seostatud ravi katkestamisega. Bedini jt 2016. aastal leiti, et PZA-ga FQ-l on väga madal talutavus kinnipeetavate lähikontaktsete seas (7/12 lähikontaktset katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu). 496 527 lähikontaktist koosnev andmebaas tuvastas 8952 MDR/RR-TB lähikontaktseid, kellest 722 said isoniasiidid ja 4223 ei saanud profülaktilist ravi. Ravi lõpetamine ja kõrvaltoimed ravitud rühmas ei olnud kättesaadavad. Kuigi kahes uuringus koguti andmeid lisandunud fluorokinolooniresistentsuse tekkimise kohta, olid ravimitundlikkuse testimise tulemused või kogu genoomi sekveneerimise tulemused koosoleku ajal puudulikud. V-QUIN uuringus testitud 8 TB tüvest (millest 2 levofloksatsiini rühmast) lisati tõendite kokkuvõtlikusse tabelisse ainult üks tulemus, mis ei näidanud lisandunud resistentsust. Levofloksatsiini mõju resistentsusele teistes mikroobioomides ei olnud tõendite tabelisse lisamiseks võimalik piisavalt kvantifitseerida. Tulemused viitasid muu hulgas väljaheite bakteripopulatsioonide taksonoomilise mitmekesisuse langusele levofloksatsiinravi lõpus võrreldes algtasemega, mis püsis ka pärast ravi lõpetamist; fluorokinolooniresistentsusega seotud geenide suurenemine arvukus, samuti geen, mida tavaliselt seostatakse laiendatud spektriga beetalaktamaasiga (ESBL); ja fluorokinoloonidele tundlike metitsilliiniresistentsete Staphylococcus aureuse (MRSA) isolaatide kadu ninatampoonidest. E. coli / K. pneumoniae kinolooniresistentsuse suurenemist väljaheites täheldati 16. nädalani TB CHAMP mõlemas rühmas, kuid see oli suurem levofloksatsiini rühmas; kuigi need olid sobitatud proovid, ei olnud andmeid koosoleku ajaks osalejate tasandil analüüsitud. Neid toimeid ei olnud võimalik võrrelda teiste profülaktiliste režiimide põhjustatud toimetega ega hinnata nende leidude pikaajalist kliinilist tähtsust.	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED

☐ Väga madal ☐ madal ☒ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Täiskasvanute puhul hinnatakse kindlust KÕRGEks tuberkuloosi esinemissageduse, ravi lõpetamise, 3. astme või kõrgemate kõrvaltoimete osas, mis on vähemalt tõenäoliselt seotud uuritava ravimiga täiskasvanutel, MÕÕDUKAKs 3. astme või kõrgemate kõrvaltoimete osas, mis on vähemalt tõenäoliselt seotud uuritava ravimiga lastel, ja VÄIKEks surm osas (kõik KRIITLISED tulemused). Seda hinnati väga madalaks lisandunud fluorokinolooniresistentsuse tekkimise osas TB tüvedes ning seda ei olnud võimalik hinnata lisandunud fluorokinolooniresistentsuse tekkimise osas muus mikrobiomis peale TB (nt soolestiku mikrofloora) (mõlemad OLULISED tulemused). Tõendid, mis saadi süstemaatilise ülevaate käigus tuvastatud uuringutest, hinnati väga madala usaldusväärsusega tõenditeks efektiivsuse osas ja madala usaldusväärsusega tõenditeks kõrvaltoimete osas (kõik uuringud olid vaatluslikud). Kolmanda ja neljanda raskusastme kõrvaltoimete madal esinemissagedus ning fluorokinoloonidega (FQ) seotud profülaktilise ravi katkestamise madal esinemissagedus kõrvaltoimete tõttu täiskasvanutel ja lastel vaatluslike uuringute põhjal on kooskõlas kliiniliste uuringute tõenditega. Tõendid analüüsist, kus uuriti MDR/RR-TB patsientide kontaktis olnud laste grupe, kellest 722 said isoniasiidid ja 4 223 ei saanud profülaktilist ravi, viitavad sellele, et isoniasiidid kasutamine vähendas märkimisväärselt TB haigestumust. Kuid neid tõendeid hinnatakse väga madala usaldusväärsusega tõenditeks, kuna esines märkimisväärne valikulisuse võimalus, ebakindlus ravi lõpetamises ja järelkontrollis ning ebakindlus selles, kas täheldatud efekt oli seotud varasema nakkusega või kokkupuutega ravimitega tundlike TB tüvedega. Lisaks ei vastanud see uuring PICO küsimusele, mille eesmärk oli võrrelda FQ mõju muu raviga, näiteks isoniasiidiga, või ravi puudumisega.	Kaks kliinilist uuringut olid hästi läbi viidud, ulatuslikud ning andsid üksteisest sõltumatult väga sarnased hinnangud TB haigestumuse vähenemise kohta kahes erinevas keskkonnas ja erineva iseloomuga populatsioonides. Lähitulevikus on ebatõenäoline saada fluorokinoloonide kasutamise kohta MDR-TB profülaktikaks sama kvaliteetseid tõendeid (PHOENIX-uuring kasutab 26-nädalast delamaniidi ravikuuri ja see loodetakse lõpetada 2026. aasta lõpuks). Kõrvaltoimete andmetes esines tõsiseid või väga tõsiseid ebatäpsusi ning uuringuid oli vaid kaks. Kahe uuringu lõpp-punktide standardiseerimine võib osutada keeruliseks. Koondatud hinnangute mõju peeti vähem usaldusväärseks. Fluorokinoloonide suhtes lisa resistentsuse tekkimise tõendid hinnati ebaselgeks. Süstemaatilise ülevaate ja isoniasiidid individuaalse patsiendi andmete alusel esitatud hinnangutel on väga madal kindlus.
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Tõendid süstemaatilise ülevaatest (2 avaldatud uuringut MDR-profülaktilist ravi alustamise vastuvõetavuse kohta, 2 avaldatud uuringut MDR-profülaktilist ravi hüpoteetilise võtmise soovi kohta, 1 avaldatud uuring uue lastesõbraliku LFX-formulatsiooni vastuvõetavuse kohta ja 1 süstemaatilisse ülevaatesse kaasatud kvalitatiivne uuring) viitavad sellele, et MDR-profülaktiline ravi vastuvõetavus TB haigestumuse ennetamiseks on üldiselt kõrge. Kvalitatiivse uuringu (36 lähikontakti viiest riigist) tulemused viitavad siiski olulisele ebakindlusele või muutlikkusele vastuvõetavuse osas. Kuigi valimi suurus oli suhteliselt väike, hõlmas see uuring inimesi, kellel oli väga erinev teadlikkus TB ja MDR kohta ning erinev sotsiaalmajanduslik ja kultuuriline taust. See tõi esile olulisi erinevusi profülaktilist ravi vastuvõetavuses. Näiteks, kuigi enamik inimesi hindas MDR-TB väljakujunemise riski vähenemise oluliseks, keeldusid mõned profülaktilisest ravist, kuna ei aktsepteerinud mingit tõsiste kõrvaltoimete riski. Uuring näitas, et kui puuduvad koolitatud tervishoiutöötajad või teadlased, kes võtaksid aega profülaktilise ravi selgitamiseks, on ennetuse väärtustamine madal ning arusaam MDR-i tõsidusest ja riskidest madal. See on väga oluline väärtuste varieeruvus, mis võib tõesti mõjutada MDR profülaktilise ravi omastamist reaalses elus.	Väärtused sõltuvad tõenäoliselt sellest, kui hästi profülaktilise ravi pakutavad inimesed on informeeritud profülaktilise ravi efektiivsusest, puudustest ja MDR-TB tõsidusest. Kõigis olukordades on ohutus esmatähtis, eriti inimese jaoks, kes ei ole haige. Ravisoostumusele mõjutasid mitmed finantsilised, emotsionaalsed ja psühholoogilised tegurid. Kuigi neid võib patsiendi haridusega ületada, on need siiski olulised. Profülaktilise ravi alustanud inimeste vastuvõtlikkus oli üsna kõrge ja suurem kui sarnaste sekkumiste korral programmipõhises kontekstis. Siiski pärinevad läbivaadatud tõendid olid väikestest valimitest ja seetõttu ei pruugi need olla üldistatavad.
---	--	--

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrje 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	LFX-i sekkumisega MDR-TB haigestumuse vähenemine 60% võrra nii täiskasvanutel kui ka lastel on tasakaalustatud vaid kergete 1.–2. astme kõrvaltoimetega. Nii soovitatavate kui ka ebasoovitavate mõjude hinnangud põhinevad kahel randomiseeritud kontrolluuringul, mida hinnatakse üldiselt kõrgekvaliteedilisteks. Nende tulemuste tuvastamine oli vaba kallutusest ning piisava täpsusega, et võime olla nende mõjude osas mõistlikult kindlad. 1.–2. astme kõrvaltoimete madalate määrade ja 3.–4. astme kõrvaltoimete väga madalate määrade hinnangud on kooskõlas süstemaatilises ülevaates leitud vaatlusuuringutega. Siiski ei olnud ülevaates võimalik arvutada kergete või raskete kõrvaltoimete hinnangud (pooled estimates), kuna teatatud sekkumised ja kõrvaltoimete definitsioonid olid heterogeensed.	Esitatud tõendite põhjal kaaluvad kasud üles riskid, eriti lastel. Suur osa kõrvaltoimetest olid kerged ja iseenesest mööduvad. Kuigi see ei ole selle hinnangu jaoks kriitiline, on teiste resistentsusvormide tekkimine oluline ning jääb ebakindlus selle kohta, kuidas see võiks vähendada sekkumisest saadavat võimalikku kasu. Läbivaadatud tõendid olid puudulikud ning nende mõjude pikaajalised tagajärjed nii kogu elanikkonnale kui ka üksikisikutele on teadmata. Fluorokinoloonide kasutamist MDR-TB profülaktiliseks raviks tuleks pidada antimikroobsete ainete asjakohaseks kasutamiseks, erinevalt sobimatust kasutamisest, mis tõenäolisemalt tekitab vältimatavat resistentsust. Levofloksatsiini laialdase kasutamise mõju populatsioonis on teadmata.

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	Tuginedes isehaldusliku küsimustiku uuringule, mis viidi läbi 30 kõrge MDR-TB koormusega riigi rahvuslike tuberkuloosiprogrammide juhtide seas, kellest vastas 18 (60%), märkis 7 vastajat, et täiendavate ressursside nõuete kulud võivad olla rakendamise takistuseks. Levofloksatsiini laste dispersiooni tablettivorm on palju kallim kui täiskasvanutele mõeldud vorm.	Levofloksatsiini maksumus, mis on laialdaselt kasutatav geneeriline ravim, on suhteliselt madal võrreldes teiste profülaktilise ravi võimaluste või ravi puudumisega. Siiski võivad tervishoiusüsteemi kulud kogu sekkumise rakendamiseks nõuda täiendavaid investeeringuid nõrkadesse programmkomponentidesse, näiteks kontaktide sõelumine ja tuvastamine, ravimiresistentsuse testimine, kõrvaltoimete jälgimine, tervishoiutöötajate oskuste parandamiseks vajaliku võimekuse suurendamine, kogukondade kaasamine, raviteadlikkuse tõstmine ja sotsiaalse toe pakkumine. Puudub põhjus eeldada, et need kulud oleksid ülemääraseks. Investeeringud võivad pikas perspektiivis tuua kasu, ning vajadus lisakulutuste järele ei tohiks takistada programme sekkumise rakendamisel. Oluline on mõista, et sellised investeeringud tugevdavad tervishoiusüsteemi tervikuna ja võivad aidata vähendada tuberkuloosi levimust ning parandada patsientide ravitulemusi, mis omakorda võib vähendada tervishoiu üldiseid kulusid tulevikus. Levofloksatsiini ravi 750mg/päevas, 183 päeva mis on ravikuuri maksumus ühele patsiendile? 250mg/tablett x10 5,27€ Eelduslikult on lähikontaktsete arv umbes 40 inimest, aga täpset arvu hetkel öelda ei oska. Eestis ei ole ühtegi laste ravimit, neid ravitakse täiskasvanute ravimitega. Vajalik patsientide nõustamine ravimi võtmise osas - ajakulu tervishoiutöötajatele
---	---	---

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Väga madal ☒ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Üksik isehaldatav küsimustik ja millele on vastanud 60%.	Arvutati vaid üks küsitlus ja ei olnud tõendeid rakenduskulude kohta.

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	Süsteemne ülevaade uuringutest, mis avaldati ajavahemikus juuni 2016 kuni september 2023, tuvastas ühe TB ennetuse kulutõhususe uuringu FQ kasutamise kohta MDR-kontaktide puhul. Kvaliteetne kulutõhususe analüüs autorilt Dodd (2022) näitas, et kulutõhusus oli kõrgeim, kui levofloksatsiin/moksifloksatsiin kasutati laste puhul, kelle vanus on alla 5 aasta ja alla 15 aasta, kellel on HIV (ICER, US\$738 per DALY), kuid see aitas vältida vähem surmasid ja elu kaotamise aastaid kui levofloksatsiini/moksifloksatsiini kasutamine kõigi laste puhul alla 15 aasta (870 vältimist võrreldes 1240-ga). Levofloksatsiini/moksifloksatsiini kulutõhusus vähenes riikides, kus FQ resistentsus oli kõrgem, kuna rohkem kontakte, kelle vanus oli alla 15 aasta, tuli ravida iga TB episoodi vältimiseks. See analüüs värskendati hiljuti, kasutades kahest uuringust (TB CHAMP ja V-QUIN) saadud efektiivsuse hinnanguid, ja tulemused olid väga sarnased (avaldamata andmed, mida pakkus J. Seddon). V-QUIN uurijate poolt läbiviidud alauuringu kohaselt hinnati, et iga 1000-le täiskasvanud MDR-kontaktile, kellele pakuti levofloksatsiiniga profülaktilise ravi võrreldes ainult jälgimisega, tuleks: (i) kokkuvõttes tervishoiusüsteemi kulude kokkuhoid US\$2,091 ja kokkuvõttes tervise kasu 40,96 QALY-d. Levofloksatsiiniga profülaktilise ravi vähendaks ka 0,56 MDR-TB juhtumit ja 2,66 surma. TB CHAMP uurijate poolt läbiviidud alauuringu kohaselt hinnati, et iga 1000-le lapsele, kellele pakuti profülaktilise ravi võrreldes ainult jälgimise stsenaariumi, kus algne (ravimata) MDR-haiguse tekkimise risk on 2,5%: (i) kokkuvõttes tervise kokkuhoid \$11,3 miljonit ja kokkuvõttes tervise kasu 30 tervet elu aastat (QALY-d); (ii) profülaktilise ravi ennetaks ka 11 mitte-raske MDR-TB juhtumit, 4 raske MDR-TB juhtumit ja 1 surma.	Kulutõhusus soosib sekkumist, kuna see säästab raha, mitte ei tekita kulusid. Kuigi laste ravimvorm on kallim, leidub kulutõhususe analüüs, et see on ikkagi kulutõhus, ja märgitakse, et lastel on üks kõrgeimaid riske progressiooniks TB haiguseks nakkuse tagajärjel. Esitatud kulutõhususe alaanalüüs põhineb tingimustel, kus TB haiguseks progresseerumise risk on 2,5%; piirkondades, kus risk on madalam, ei pruugi analüüs anda samu tulemusi.

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

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

☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☒ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Põhinedes küsitlusele, mis viidi läbi MDR-TB suure koormusega riikide tuberkuloosi programmi juhtide seas (kokku 30 riiki, millest vastas 18 ehk 60%), oodati juhtide perspektiivist üldiselt võrdsuse kasvu kontaktide osas tänu TB haiguse esinemise vältimisele. Siiski mainisid 6 vastajatest, et teatud kaugemates piirkondades ei pruugi LFX-i varusid piisavalt olla. Lisaks mainisid 11 vastajatest kontaktide jaoks suurenevat omaosalust, kusjuures 2 neist märkis vajadust tervisekindlustuse järele, et katta profülaktilist ravi ja tagada võrdsus. Oluline on märkida, et kvalitatiivse aktsepteeritavuse uuringus (36 kodukontakti viiest riigist) intervjueritud kontaktid viitasid sellele, et madala sissetulekuga, ebastabiilse või puuduva tööhõivega, vähese või olematu sotsiaalse toega inimesed ei pruugi olla võimelised vastu võtma ja läbima 6-kuulist profülaktilist ravi, mis nõuab vähemalt igakuiseid kontrollvisiite ja võib ravi alguses põhjustada kergeid kõrvaltoimeid, mis mõjutavad igapäevaseid tegevusi ja kohustusi. Seega viitavad selle kvalitatiivse uuringu tulemused, et võrdsus võib MDR kontaktide jaoks profülaktilise ravi kasutuselevõtuga väheneda, kui sellega ei kaasne paranenud sotsiaalset ja rahalist tuge.	Mõned inimesed võivad levofloksatsiinist rohkem kasu saada kui teised. Ravimi seisukohalt on võrdsus suurem, kuna saame ravimi efektiivsuse tõttu ennetada TB-d suuremal hulgal inimestel. Võrdsus võib suureneda, kui teenuseid osutatakse ravimresistentse TB kõrge riskiga kontaktidele, kes on üldiselt marginaliseeritud ja kellel on raskusi teenustele juurdepääsuga. Hooldusmudeli seisukohalt on võrdsus tõenäolisem olukordades, kus ravimite kulud katab rahvatervisesüsteem. Vastasel juhul võib sekkumine kanda kulud üle mõjutatud isikule, põhjustades omaosalustasusid, mis võivad vähendada võrdsust. Seetõttu on oluline mõelda hooldusmudelite täiustamisele, et kaitsta ravivajajat ravimite ja muude tervishoiusüsteemi komponentide kulude eest.
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED

☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Aastatel juuni 2016 kuni september 2023 avaldatud uuringute süstemaatiline ülevaade tuvastas viis kvantitatiivset vaatlusuuringut, mis hindasid profülaktilise ravi alustamise vastuvõtmist selle pakkumisel, valmisolekut võtta hüpoteetiline MDR-TPT raviskeem ning TB ennetusravi vastuvõetavust FQ-ga. Samuti kaasati ülevaatesse kuues kvalitatiivne uuring, mis viidi läbi Lõuna-Aafrikas TB CHAMP uuringu osana. Kahe uuringu kohaselt oli hooldajate vastuvõtmise määra profülaktilise ravi alustamisel laste puhul 80%, samuti noorukite ja täiskasvanute kontaktide puhul. Kahe uuringu kohaselt oli hooldajate seas valmisolek MDR-TB jaoks profülaktilist ravi võtta 90% ja täiskasvanute seas 70%. Üks uuring näitas, et hooldajad olid väga vastuvõtlikud uue, lapsele sobiva levofloksatsiini dispersiooniformulatsiooni manustamisel oma lastele. Avaldatud kvalitatiivne uuring leidis, et üldine vastuvõetavus LFX suhtes oli samuti kõrge hooldajate seas, kuid ilmnesisid praktilised raskused, mis olid seotud profülaktilise ravi pakkumisega lastele. Eelkõige väljendusid need finants- ja hoolduskoormuse näol, eriti juhul, kui hooldajad ise olid TB haiguse tõttu ravil. Siiski oli sotsiaaltoetuse olemasolu seotud parema võimekusega tagada ravi järgimine nii hooldajate kui ka laste jaoks. Kvalitatiivne uuring, mis viidi läbi 36 MDR-TB kontakti seas viies riigis (Gruusia, India, Indoneesia, Lõuna-Aafrika ja Vietnam), järeldas, et profülaktilise ravi MDR jaoks oli vastuvõetav ja kõrge sotsiaalse väärtusega kõigis viies asukohas. Kõige vastuvõetavam profülaktilise raviskeem oleks: väga efektiivne MDR/RR-TB ennetamisel, ei põhjustaks püsivaid või igapäevaeltu segavaid kõrvaltoimeid, sisaldaks vähe tablette ja lühikest kestust, oleks madala sotsiaalmajandusliku hinnaga ja vajaks minimaalseid kliinilisi järelkontrolli külastusi. Retrospektiivne kvantitatiivne alamuuring, mille viisid läbi V-QUIN uurijad, uuris vastuvõetavust juhuslikult valitud 240 osaleja seas. Leiti, et ravimi maitse, suuruse ja manustamissageduse hinnangud ei erinenud oluliselt platseebo ja LFX rühmade vahel. Vähem kui 20% osalejatest hindas ravi kestust ideaalseks, peaaegu kolmandik pidas kestust liiga pikaks. Need, kes ei lõpetanud uuringuravimi võtmist, leidsid, et vastuvõetavus oli halvem. Ainult väike osa osalejatest oleks nõus ravi uuesti võtma või seda teistele soovitada. Prospektiivne kvantitatiivne alamuuring TB CHAMP uuringu kõigi osalejate seas hindas vastuvõetavust igal ravifaasi visiidil. Lapsed hindasid levofloksatsiini maitset vähem meeldivaks kui platseebo, kuid mõlema rühma lapsed harjusid maitsega ravi jooksul. Hooldajad leidsid, et levofloksatsiini manustamine oli raskem kui platseebo, kuid üle 95% hooldajatest teatas, et neil ei olnud levofloksatsiini manustamisel raskusi. Uurijad järeldasid, et üldine vastuvõetavus oli mõistlik, kuid märkisid, et kehv vastuvõetavus oli seotud kehv ravisooustumisega. Lisaks viidi TB CHAMP uuringu raames läbi poolstruktureeritud intervjuud, et hinnata uue lapsele sobiva levofloksatsiini manustamise kogemust 10 lapse ja hooldaja paariga. Üldine vastuvõetavus oli suhteliselt kõrge. Peamiseks motiveerijaks oli hooldajate enda kogemus MDR-TB haiguse ja raviga. Siiski väljendati praktilisi raskusi, mis olid seotud profülaktilise ravist tuleneva majandusliku ja hoolduskoormusega leibkonnale. Raskused olid suuremad hooldajatel, kes olid ise MDR-TB haiguse tõttu ravil, mis piiras nende võimekust oma laste eest hoolitseda. Suurem sotsiaaltoetus aitas parandada hooldajate ja nende laste ravisooustumust.	Riiklike tuberkuloosiprogrammide juhtide uuringus märkisid paljud, et nad aktsepteerisid soovitusi ainult siis, kui see on tugev. Kuuekuuline ravikuur võib kujutada endast väljakutset, kuigi see on sama, mis isoniasiidiga minimaalse kestusega ravikuur, mis on endiselt üks maailmas kõige laialdasemalt kasutatavaid profülaktilise raviskeemi. Kuus kuud on olnud ka tunduvalt tuberkuloosi standardravi kestus ning uue BPaL(M) raviskeemi kestus MDR/RR-TB korral. Siiski eelistatakse tulevikus lühemat profülaktilist ravi. Muud tegurid, nagu kulud, manustamisprobleemid ja ravimi maitse, mainiti samuti väljakutsetena. Eriti rõhutati kõrvaltoimete suurt esinemissagedust täiskasvanutel. Selge teabe andmine ravi kasulikkuse ja riskide kohta ning toetava keskkonna pakkumine hooldajatele ja abisaajatele võib tõenäoliselt parandada vastuvõetavust: inimeste arusaam profülaktilise ravi efektiivsusest ja väärtusest on oluline.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED

☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Riiklike tuberkuloosiprogrammide juhtide uuringu põhjal, milles osales 30 kõrge MDR-TB koormusega riigist 18 (60%), teatasid veel 8 riiki (lisaks kuuetele, kes juba rakendasid 6LFX skeemi), et nad on valmis rakendama LFX-i kogu programmi ulatuses juhul, kui WHO annab tugeva soovitus. Tingimuslik soovitus vähendas tõenäosust rakendamiseks 7 riigis. Kõik juhid ootasid, et ravimite ladustamine, transport ja jaotus oleks jätkusuutlik. Siiski tõstatasid 7 juhust 18 lisaressursside vajaduse (DST, jälgimine ja järelkontroll) kui murekohti ja takistusi rakendamisel.	WHO soovitus MDR-TB puhul profülaktilise ravi kasutamiseks on juba olemas ning seda on mingil määral rakendatud, kuigi soovitus on tingimuslik. Levofloksatsiin on üks soovitatud võimalustest. Teostatavus sõltub sellest, kas täiendavaid ressursse on võimalik eraldada sekkumise nõuetekohaseks rakendamiseks, näiteks: oletatava nakkusallika ravimitundlikkuse testimine, tuberkuloosi nakkuse testimine (TB-CHAMP uuringus ei nõutud enamike osalejate puhul nakkuse positiivset testi; V-QUIN uuringus said täiskasvanud osaleda, kui TST test oli positiivne), kopsuröntgen, mis viidi läbi mõlemas uuringus osalejate puhul. Levofloksatsiin on laialdaselt saadaval geneerilise ravimina nii täiskasvanutele kui lastele mõeldud vormides.
---	--	--

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

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 ☐	Nõrk soovitus sekkumise vastu ☐	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ☐	Nõrk soovitus sekkumise poolt ☒	Tugev soovitus teha ☐
--	--	---	--	--

JÄRELDUSED

Soovitus

Multiravim- või rifampitsiinresistentsele tuberkuloosile eksponeeritud lähikontaktset võiks tuberkuloosi profülaktilise ravina kasutada kuus kuud igapäevast levofloksatsiini. Enne ravi alustamist konsulteerida ravijärelvalve ekspertrühmaga. *Nõrk positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste.*

Kuna Eestis on lastele levofloksatsiini kasutamine vastunäidustatud, siis tuleb enne mittenäidustatud (*off-label*) ravi alustamist kaaluda kasu ja kahju suhet.

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus