

KÜSIMUS

Kas kasutada kõigil sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel empiiriliselt 2 antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni või monoterapiat, et saada parem ravitulemus?	
SIHTRÜHM:	et saada parem ravitulemus
SEKKUMINE:	kõigil sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel empiiriliselt 2 antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni
VÕRDLUS:	monoterapiat,
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	
KONTEKST:	5. Kas kõigil sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel tuleks kasutada empiiriliselt 2 antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni või monoterapiat, et saada parem ravitulemus?
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	Töörühm esitas kliinilise küsimuse nr 5: Kas kõigil sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel tuleks kasutada empiirilisel 2 antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni või monoterapiat, et saada parem ravitulemus? Kliinilise küsimuse eesmärgiks on välja selgitada, millistel juhtudel tuleb sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel kasutada empiirilisel kahe antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni. Tulemusnäitajad: suremuse vähenemine. Käesoleva juhendi jaoks vaadati läbi üks ravijuhend: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 (SSC2021) (1) SSC2021 juhend soovitatav: • Täiskasvanutel sepsise või septilise šokiga, kel on kõrge risk multiresistentse tekitajaga infektsiooniks, soovitatakse empiirilises ravis kasutada kaht gram-negatiivse kattega antibiootikumi (nõrk soovitus, väga madal tõendatuse tase). • Täiskasvanutel sepsise või septilise šokiga, kel on madal risk multiresistentse tekitajaga infektsiooniks, soovitatakse empiirilises ravis kasutada üht gram-negatiivse kattega antibiootikumi (nõrk soovitus, väga madal tõendatuse tase). • Sepsise või septilise šokiga täiskasvanutel ei soovitata kasutada kaht gram-negatiivse kattega antibiootikumi enne kui patogeeni nimi ja ravimtundlikkus on teada (nõrk soovitus, väga madal tõendatuse tase). SSC2021 juhend ei anna eraldi soovitusi neutropeenilistele patsientidele. Juhend tugineb oma analüüsis ühele (2) mõõduka kvaliteediga süstemaatilisele ülevaatele ja meta-analüüsile, <i>kuhu oli kaasatud 13 randomiseeritud uuringut ning 2633 raske sepsisega patsienti. Uuringus ei leitud erinevust suremuses. Uuringus ei olnud uuritud eraldi neutropeenilisi patsiente.</i> SSC2021 soovitatav MDR riski hinnates võtta arvesse mitmeid asjaolusid: viimase aasta jooksul dokumenteeritud infektsioon või kolonisatsioon resistentselt haigustekitajaga, kohalik resistentsete haigustekitajate levimus, iatrogenne vs kodutekkene infektsioon, laiatoimelise antibiootikumi kasutus viimase 90p jooksul, reisimine kõrge antibiootikumresistentsuse levimusega piirkondadesse viimase 90p jooksul, välismaale hospitaliseerimine viimase 90p jooksul. 2018. aasta Eesti sepsise ja septilise šoki ravijuhendis on praktiline soovitus kasutada patsiendil kahe antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni, kui sepsise või septilise šokiga neutropeeniliselt patsiendil on eelnevalt esinenud koloniseeritust/infektsioone multiresistentsete gram-negatiivsete mikroorganismidega. Soovitus põhineb samal meta-analüüsil (2), millele tugineb ka SSC2021. Täiendavalt tugineti kolmele süstemaatilisele ülevaatele ja meta-analüüsile (3), (4), (5) ning mitmele madala või väga madala kvaliteediga kohortuuringule (6), (7), (8). Ravijuhendi töörühm leidis, et seda küsimust puudutav tõendusmaterjal on kaudne ja mitmeti interpreteeritav. Kombinatsioonravi eeliseid monoterapiast ees ei ole suremuse vähendamise aspektist veenvalt tõestatud. Samas oleks kombinatsioonraviga patsientidel suurem risk ravimi kõrvaltoimete tekkeks. Kombinatsioonraviga kaasnevad ka suuremad ravikulud (ravimite maksumus, vajadus aminoglükosiidide kontsentratsiooni määramiseks seerumis). Seetõttu otsustas töörühm soovitada, et sepsise ja septilise šokiga neutropeeniliste patsientide empiirilises ravis ei peaks kasutama kahe antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni. Peale SSC2021 ravijuhendi tõendusmaterjali ja algse Eesti ravijuhendi tõendusmaterjali läbivaatamist tegi sekretariaat täiendava otsingu otsingustrateegia abil, kust täiendavat tõendusmaterjali leitud. Samuti ei leitud täiendavat tõendusmaterjali sirveotsingu kaudu.	
Soovitud mõju Kui suur eeldatav soovitud mõju?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAUTLUSED

☐ Tühine ☐ Väike ☐ keskmine ☐ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Suur ☐ keskmine ☐ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad		
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		

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge 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		

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☐ mittearvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatuse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad		

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		
--	--	--

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		

Vastuvõetavus
 Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Teostatavus
 Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

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

8. Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilise patsiendi empiirilises ravis pigem ärge kasutage kahe antibiootikumi kombinatsiooni.

Nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste

9. Sepsise, sh septilise šokiga neutropeenilise patsiendi empiirilises ravis kasutage kahe antibiootikumi kombinatsiooni juhul, kui patsiendil on eelnevalt esinenud koloniseeritust/infektsioone multiresistentsete gram-negatiivsete mikroorganismidega.

Praktiline soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med; 2021.
2. Sjövall, Fredrik, Perner, Anders, Hylander Møller, Morten. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Journal of Infection; 2017.
3. Paul, M, Dickstein, Y, Schlesinger, A, Grozinsky-Glasberg, S, Soares-Weiser, K, Leibovici, L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013.
4. Paul, M, Lador, A, Grozinsky-Glasberg, S, Leibovici, L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2014.
5. Kumar, Anand, Safdar, Nasia, Kethireddy, Shravan, Chateau, Dan. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. Critical Care Medicine; 2010.
6. Ripa, Marco, Rodríguez-Núñez, Olga, Cardozo, Celia, Naharro-Abellán, Antonio, Almela, Manel, Marco, Francesc, Morata, Laura, De La Calle, Cristina, Del Rio, Ana, Garcia-Vidal, Carolina, Ortega, María Del Mar, Guerrero-León, María De Los Angeles, Feher, Csaba, Torres, Berta, Puerta-Alcalde, Pedro, Mensa, Josep, Soriano, Alex, Martínez, José Antonio. Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. J Antimicrob Chemother; 2017.
7. Ong, David S. Y., Frencken, Jos F., Klein Klouwenberg, Peter M. C., Juffermans, Nicole, van der Poll, Tom, Bonten, Marc J. M., Cremer, Olaf L., consortium, for, the, MARS. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. Clin Infect Dis; 2017.
8. Kumar, Anand, Zarychanski, Ryan, Light, Bruce, Parrillo, Joseph, Maki, Dennis, Simon, Dave, Laporta, Denny, Lapinsky, Steve, Ellis, Paul, Mirzanejad, Yazdan, Martinka, Greg, Keenan, Sean, Wood, Gordon, Arabi, Yaseen, Feinstein, Daniel, Kumar, Aseem, Dodek, Peter, Kravetsky, Laura, Doucette, Steve, Group, Cooperative, Antimicrobial, Therapy, of, Septic, Shock, (CATSS), Database, Research. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*. Critical Care Medicine; 2010.