

Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi taotluse nr 1130 täiendavad lisaandmed.

Täiendavad küsimused

Menetluse käigus on tekkinud täiendavad küsimused seoses taotlusega "Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh. ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi - üks ravipäev tseftolosaani/tasobaktaami või tseftasidiimi/avibaktaamiga või kolistiini pluss meropeneemiga või fosfomütsiiniga", mis on järgmised:

1. Taotlusest ei selgu, miks uue teeninduskoodi taotluses on välja valitud nimetatud 3 ravimit ning meropeneemi ja kolistiini kombinatsioon olukorras, kus MDR sh. ESBL bakteritele toimivaid antibiootikume või nende kombinatsioone on teisigi. Kas taotleja peab silmas vaid olukordi, kus teiste ravimite suhtes on olemas laboratoorselt kinnitatud resistentsus või peaks nimetatud teenusekoodi alla kuuluma ka empiirilise ravi? Palun selgitada.

VASTUS: Eraldi teenuskoodi loomine MDR-de s.h ESBL raviks on kaks peamist eesmärki:

1. Laiendada reistentsete tekitajate poolt põhjustatud infektsioonide ravivõimalusi
2. Antibiootikumide optimaalne ja säästlik kasutamine.

Meie ettepanek koodi kasutamiseks on tõestatud ja/või tõenäoliste MDR (ESBL) korral.

Karbapeneemid on enim kasutatud ja enamasti efektiivne ravimiklass on karbapeneemid. GNI resistentsete tekitajate poolt põhjustatud infektsioonide raviks, ent samas on näidatud, et laialdane karbapeneemide kasutamine soodustab resistentsuse kujunemist antud klassi AB suhtes (KPC jt). Ühe konkreetse ravimiklassi kasutamise vähendamine parandab mikroobide tundlikkust sama klassi suhtes
The decreased use of carbapenems was correlated with decreased rate of carbapenem-resistant Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp (Spearman rho:0.155, p=0.712 and Spearman rho:0.180, p=0.668, respectively). <http://www.medsci.org/v08p0339.htm>

Karbapeneemidest on koodi pakutud meropeneem kombinatsioonis kolistiiniga, mis omavad sünergismi ja on sellisest soovitatud ja edukalt kasutatud kombinatsioon.<http://jac.oxfordjournals.org/content/71/5/1279.short>

Tigecyclini ei ole lisatud teenuskoodi taotlusesse seoses tema farmakokineetiline profiiliga - ei saavuta kehavedelikes piisavat efektiivset kontsentratsiooni.
<http://jac.oxfordjournals.org/content/65/6/1311.full><http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971213003007>

2. Taotluses on esitatud andmeid teenusekoodi lülitatud ravimite in vitro tundlikkuse kohta, kuid puuduvad andmed nende antibiootikumide efektiivsuse/taluvuse kohta randomiseeritud kliinilistes uuringutes või kliinilises praktikas. Palun esitada kliiniliste uuringute tulemusi kõigi kolme ravimi ning kolistiin+meropeneem kombineeritud ravi kohta. Eriti olulised on andmed nende ravimite efektiivsuse kohta MDR sh ESBL produtseerivate bakterite poolt põhjustatud infektsioonide korral.

VASTUS: Fosfomütsiin

Re Kiri nr 4-2236911-2-22.txt

Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857909001344> The treatment of bacterial infections suffers from two major problems: spread of multidrug-resistant (MDR) or extensively drug-resistant (XDR) pathogens and lack of development of new antibiotics active against such MDR and XDR bacteria. As a result, physicians have turned to older antibiotics, such as polymyxins, tetracyclines, and aminoglycosides. Lately, due to development of resistance to these agents, fosfomycin has gained attention, as it has remained active against both Gram-positive and Gram-negative MDR and XDR bacteria. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960938> We systematically reviewed the literature to assess the clinical and microbiological effectiveness of fosfomycin in the treatment of these infections by searching PubMed, Scopus and the Cochrane Library databases. In 23 microbiological studies identified, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857909001344> Kolistiin on 1949.a. leitud preparaat, mis nefro- ja neurotoksiliste kõrvaltoimete tõttu leidis vähe kasutamist, ent käesoleval ajal on ta võetud taas kasutusse kui üks võimalus ravida MDR GNB (s.h Ps.aerigonosa)

Kolistiin

Colistin: new lessons on an old antibiotic. Yahav D1, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin has been re-introduced into clinical practice for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Studies in the last decade attempted to reconstruct the path that present-day medications undergo prior to clinical use. In this review, we summarize the results of recent clinical studies. Colistin was associated with lower mortality than no effective treatment and higher unadjusted mortality than β -lactams in non-randomized clinical studies. However, it was administered to sicker patients with carbapenem-resistant bacteria. Overall, nephrotoxicity rates were not higher with colistin in these studies, and colistin-induced nephrotoxicity is reversible in most patients. The emergence of colistin resistance has been described in high-use settings. Synergy with carbapenem, rifampin and other antibiotics has been reported in vitro. Randomized controlled trials are ongoing or in planning to assess this and other aspects of colistin use in clinical practice. © 2011 The Authors. Clinical Microbiology and Infection © 2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168320> Colistin. The use of colistin for the treatment of infections caused by multiple-drug-resistant (MDR) gram-negative microorganisms was studied. CONCLUSION: Colistin was used in 80 patients infected with A. baumannii or P. aeruginosa and appeared to be efficacious and safe. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15658071>

3. Taotluses puuduvad andmed, missugused on teiste Euroopa riikide soovitusel MDR sh. ESBL poolt põhjustatud infektsioonide empiiriliseks raviks. Missugused on ravijuhiste soovitusel? On arusaadav, et empiirilist ravi korreigeeritakse vastavalt mikrobioloogilisele analüüsile. Kui tseftolosaan/tasobaktaam ja

Re Kiri nr 4-2236911-2-22.txt

tseftasidiim/avibaktaam on uued ravimid ja nende kasutamiskogemus põhineb vaid kliinilistel uuringutel, siis fosfomütsiini ja kolistiini kasutuse kohta peaks piisavalt andmeid olema.

VASTUS: Laiendatud toimespektriga β -laktamaasidega (ESBL) ja karbapenemaaside levik on tõsine rahvatervise probleem kogu maailmas. Nende põhjustatud infektsioonide ravi ja ka mikrobioloogiline on keeruline ja vastuoluline. Randomiseeritud kontrollitud uuringud puuduvad, soovitusel põhinevad peamiselt vaatlusuuringutel. Kuna MDR s.h ESBL-de variatsioonide hulk on väga suur, on väga keeruline tekitada universaalseid ravijuhiseid. Lisatud link UK ja Hispaania juhiste jaoks ning lisas ESCMIDI juhiseid, [http://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(15\)00314-X/fulltext](http://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(15)00314-X/fulltext)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25563393>

4. Taotluses pole öeldud, missugune on MDR sh ESBL produtseerivate bakterite poolt põhjustatud infektsioonide ravi Eesti haiglates praegu. Nagu eelpool öeldud on selge, et ravi korrigeeritakse vastavalt antibiootikumtundlikkusele, aga ennekõike peaks kajastama missugused on soovitusel empiiriliseks raviks?

VASTUS: Kõige enam kasutatakse karbapeneeme, ent juba praegu jäävad mõned patsiendid adekvaatse ravita, mis viib suremuse tõusuni. Praegu rakendatakse osadel juhtudel kombinatsioonravi kolistiin/meropenem ja fosfomütsiini.