

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	GBS-kiirtest ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral
<b>Taotluse number</b>	1265
<b>Kuupäev</b>	30.04.2018

Teenuse nimetus vajab täpsustamist: „GBS-kiirtest“ tuleks asendada „GBS NAAT test“.

Taotluses esitatud ettepaneku eesmärk (p. 2.4) tuleks re-defineerida: TTL olemasolevate laboriteenuste (HK kood 66510) rakendamine ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral. Võib-olla seda võib käsitleda kui „Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine“?

Taotluses esitatud peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma (tegelikult juba sisaldub) on „Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid“.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse p.3.1 teksti tuleb täpsustada GBS (beeta-hemolüütiline streptokokk **grupp B**).

Taotluse p.3.1 ja 3.6 selgitused külvi kohta, mida võetakse ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral, on üldjuhul korrektsed ja põhjendatud. Täpsustamist vajavad kaks momenti:

- Taotluse p.3.1 näidatud külville kuuluv aeg on veidi suurem, kui see tegelikult on. Negatiivse külvi korral kulub 1-2 päeva ja positiivse külvi korral 2-4 päeva (koos antibiogrammile kuluva ajaga).
- Taotluse p.3.6 esitatud hetkeolukorra kirjelduses HK kasutatavate koodide osas on esitatud kood 66501 (mikroskoopiline uuring), mida reaalses tingimustes ei kasutatata GBS külvi kodeerimisel.

Selleks, et uuringu tulemuse põhjal saaks teha otsust antibakteriaalsest profülaktilisest ravist, on külville kuluva aeg suboptimaalne ning on vaja rakendada GBS kiirdiagnostikat 24/7, mis oleks kõrge tundlikkusega, lihtne tehniliselt teostada ning lühikese vastuse saamise ajaga. Intranataalne GBS kiire skriining on võimalik kahel meetodil: GBS-NAAT (molekulaardiagnostika) või GBS immuunkromatograafiline test (immundiagnostika). Kuna testi PPV (positiivne ennustusjõud) on skriiningu puhul tähtsaim parameeter testi sobivuse hindamiseks, siis eelistatud on kõrge tundlikkusega GBS-NAAT (käsoleva taotluse kontekstis GBS-real-time PCR test). Selle HK koodiks on käsoleva hinnakirja raames 66610 ning maksumuseks alates 01.04.2018 64.89 EUR. See võimaldab parimal viisil selekteerida välja situatsioone, kus on vaja õigeaegselt alustada antibakteriaalse profülaktikaga vastsündinu varajase sepsise ärahoidmiseks. Samas tuleb arvestada sellega, et mitte kõikides Eesti laborites ei ole võimalik kohe juurutada GBS-PCR testi 24/7. Küsitluse käigus on selgunud, et ühes laboris on see võimalus juba realiseeritud, 3-4 suuremas laboris on vastav aparatuur olemas (selle aparatuuri kasutusala on laiem, kui ainult see test) ning vajadusel saaks seda testi juurutada. Arvestades sellega, et 70% sünnitustest toimub Eestis kolmes suures

haiglas (TÜK, LTKH, ITK), oluline on vastava diagnostika juurutamine esimesel etapil vähemalt nendes keskustes. Edaspidi peaks teenus olema kättesaadav kõikides sünnitusosakondades, kuhu hospitaliseeritakse rasedaid ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnitusega ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral.

Mikrobioloogilise külvi näidustuseks on enamasti antenataalne skriining vastavalt RASEDUSE JÄLGIMISE JUHEND-ile (Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhend, versioon 4), p. 8.1.3. B-grupi streptokokk (GBS, lad. *Streptococcus agalactiae*): kui anamneesis on B-grupi streptokoki infektsiooniga seotud tüsistused eelmise raseduse/sünnituse ajal (nt vastsündinul GBS sepsis), siis on soovitatav võtta bakterioloogiline külv tupe keskmisest ja alumisest kolmandikust kuni lahklihani B-grupi streptokoki tuvastamiseks. Sellises kontekstis külvile kuuluv aeg on täiesti vastuvõetav. Samas külviga kaasnevad antibiogrammi andmed on väga informatiivsed ja Eesti meditsiinilistes laborites saadud 2017.a andmete põhjal on nt resistentsus makroliididele isoleeritud tüvedel vahemikus 20-27% ning resistentsus klindamütsiini suhtes on 10-33%. Need on väga olulised andmed, mis võimaldavad planeerida empiirilist ravi. Näiteks penitsilliinallergilistel naistel on empiiriliseks alternatiiviks just klindamütsiin (VARASE NEONATAALSE GBS HAIGUSE PREVENTSIOON, TÜK Naistekliiniku juhend). Seega tuleks kaaluda võimalust ka käesoleva taotluse raames planeerida kiirdiagnostikat paralleelselt külviga.

Teen ettepaneku taotluse p.3.6 teksti sõnastama järgnevalt:

- GBS kiirtest lisandub mikrobioloogilisele külvile ennekõike ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse korral ning enneaegse (enne 37.rasedusnädalat) ja sünnituseelse (pärast 37.rasedusnädalat) lootevee puhkemise korral, kus on vajalik saada võimalikult kiiresti vastus ema GBS kolonisatsiooni kohta, et otsustada profülaktilise antibakteriaalse ravi vajalikkust ja kaitsta vastsündinud varase ja hilise algusega GBS infektsiooni eest.

Värskematest allikatest, mis kinnitab taotletava teenuse näidustust, on pilootuuring Iirimaal, mis kinnitab GBS-PCR skriiningu olulist rolli intranataalse antibiootikumprofülaktika kasutamise optimeerimisel ja suunamisel. Selles uuringus selgub, et GBS kandluse rasedatel oli ca 20% nii kultuuraalsel meetodil, kui ka PCR meetodil ja 67,5% rasedatest, kes said antibiootikumprofülaktikat sünnituse ajal, ei vajanud seda.

*Viide: J Obstet Gynaecol. 2018 Jan; 38 (1): 49-54. doi: 10.1080/01443615.2017.1328490. Epub 2017 Aug 1. Screening for group B Streptococcus (GBS) at labor onset using PCR: accuracy and potencial impact – a pilot study. Ramesh Babu S, McDermott R, Faroog I, Le Blanc D, Ferguson W, McCallion N, Drew R, Eogan M.*

## 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Vastsündinute varajane infektsioon (esimesel 7 elupäeval), mis avaldub sepsisena ja pneumooniana, on enamusel juhtudel seotud GBS-ga ning selle olulisem riski faktor on ema seedetrakti ja urogenitaaltrakti kolonisatsioon GBS-ga. Selle infektsiooni profülaktikaks on kõige efektiivsem varajane (vähemalt 4 tundi enne sünnituse algust) antibiootikumprofülaktika vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Kuna Eestis toimub rasedate skriining GBS suhtes ainult riskigrupi kuuluvatel rasedatel (antenataalne skriining vastavalt RASEDUSE JÄLGIMISE JUHEND-ile (Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhend, versioon 4), p. 8.1.3., siis arvestatav osa sünnitajatest on sünnituse ajaks GBS suhtes uurimata ning see on seotud riskiga vastsündinule, kelle ema on GBS-ga koloniseeritud.

Eriti suur risk on aga enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral. Taotluses esitatud viited kinnitavad seda piisavalt.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluse p. 3.2 esitatud kliiniliste uuringute ja spetsiifiliste GBS kiirtesti uuringute ülevaade on piisav.

Värskematest publikatsioonidest täiendab seda ülevaadet ja toetab taotletava teenuse tulemuslikkust:

*J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Feb; 30(3): 368-373. Epub 2016 Apr 25. Replacing risk-based early-onset-disease prevention with intrapartum group B streptococcus PCR testing. Björklund V, Nieminen T, Ulander VM, Ahola T, Saxen H.*

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	6688 ajalist sünnitajat Helsinki University Hospital
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	GBS-PCR testi kasutamine sünnituse käigus
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	GBS-EOD (varajane GBS infektsioon) esinemine: 139 võimalikku infektsiooni ja 3 kinnitatud infektsiooni
Uuringu pikkus	01.01.2014-12.11.2014
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Voodipäevade arv vastündinutel GBS infektsiooni kahtlusega Antibiootikumide kasutamine
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Voodipäevade arv vastündinutel GBS infektsiooni kahtlusega on vähenenud 1,16 päeva võrra (p-0,01) Antibiootikumide kasutamine ei suurenenud
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	-
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	-

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Teenuse osutamist tuleb planeerida laborite baasil, sellega on võimalik tagada teenuse kvaliteetset teostamist ja hindamist.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluse olulisem viide on süstemaatiline ülevaade:

Renzo GCD, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al.

Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference.

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(7):766–82.

Euroopa konsensus GBS osas: kui patsient hospitaliseeritakse ähvardava enneaegse sünnituse

tunnustega või enneaegse lootevee puhkemisega, siis tuleb võtta analüüs GBS kolonisatsiooni hindamiseks. Soovitav on kasutada GBS-PCR testimist. Analüüs tuleb võtta kõigil, kellel seda ei ole tehtud viimase 5 nädala jooksul. Kui test osutub positiivseks ja sünnitus käivitub, siis tuleb rakendada sünnitusaegset antibakteriaalset profülaktikat. Kiirtest võimaldab saada kohese vastuse kolonisatsiooni kohta ja mitte viivitada antibakteriaalse ravi rakendamisega. Kuna Eestis on enamus rasedatest sünnituse hetkeks on GBS suhtes uurimata, siis on väga Oluline juurutada skriining riski grupis (enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral).

## 6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Hetkel teenusel ei ole alternatiivi.

## 7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses esitatud ravijuhised toetavad GBS kandluse tuvastamist ning sünnitusaegset antibakteriaalset profülaktikat positiivse leiu korral. NAAT-test on eelistatud.

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenuse osutamist tuleb planeerida laborite baasil 24/7, sellega on võimalik tagada teenuse kvaliteetset teostamist ja hindamist.

*Viide: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Feb; 37(2): 265-270. doi:10.1007/s10096-017-3125-2. Epub 2017 Oct 29, Intrapartum group B Streptococcus screening in the labor ward by Xpert® GBS real-time PCR. Plainvert C, El Alaoui F, Tazi A, Joubrel C, Anselem O, Ballon M, Frigo A, Branger C, Mandelbrot L, Goffinet F, Poyart C.*

Rõhutatakse personali kohustuslikku koolitust GBS-PCR teenuse osutamiseks.

Ka HK kood, millega kodeeritakse vastava teenuse osutamist, koosneb paljudest komponentidest (laboripind, kvaliteedi kontroll, pre-ja post-analüütiline teenus), mis tagavad selle teenuse kvaliteeti. Koodi 66610 kalkulatsioonis kasutatud reagenti ja proovivõtuvahendi hind on vastavuses praegu pakutava reagenti ja tarviku hinnaga.

## 9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: haigla labor

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: laborianalüüs

9.3. Raviarve eriala: laborimeditsiin

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: ei ole tähtis. Pigem on oluline laboris toimiv kvaliteedi tagamise süsteem (sisemise ja välise kvaliteedikontrolliga, personali pädevuse tagamise poliitika, aparatuuri hooldus, reagentide kontroll).

9.5. Personal (täiendava) väljaõppe vajadus: vastavalt labori kvaliteedi süsteemile iga uue testi rakendamisel dokumenteeritud koolitus ning süstemaatiline pädevuse kontroll. Proovivõtjate koolitus pre-analüütika küsimustes.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: 24/7

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

SA Pärnu Haigla laboris osutatakse vastavat teenust kahe viimase aasta jooksul.

## 11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluse p. 5.1 esitatud andmete põhjal võib prognoosida stabiilset teenust vajavate patsientide arvu: 740 aastas. Esialgu teenuse juurutamise perioodil võib see arv olla väiksem.

## 12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: 66610 Biomarkeri (patogeeni, geneetilise või somaatilise mutatsiooni) määramine real-time-PCR-meetodil (§ 69. Geneetiliste ja molekulaarbioloogiliste uuringute piirhinnad).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Alternatiivi pole.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Ei asenda

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Ei ole

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Rakendatakse profülaktiline antibakteriaalne ravi sünnituse käigus GBS-positiivsetel rasedatel.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Ei ole alternatiivi.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle. Ei ole teenusega seotud

## 13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Puudub.

## 14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenusel on väga spetsiifiline ja kindel sihtgrupp. Liigkasutamine on vähetõenäoline.

## 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Puudub.

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenust kohaldatakse ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral haigla laboris 24/7.

## 17. Kokkuvõte

Teenuse kasutamine ja hüvitamine planeeritakse sünnitusabi osutavates haiglates ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral konkreetse haigusjuhu raames.

Hetkel on teenus kajastatud Eesti ravijuhendis „ENNEAEGSE SÜNNITUSE JA ENNEAEGSE VASTSÜNDINU PERINATAALPERIOODI KÄSITLUS RJ-P/15.1-2017“ punktis 23.

## 18. Kasutatud kirjandus

*Ramesh Babu S et al. Screening for group B Streptococcus (GBS) at labor onset using PCR: accuracy and potential impact – a pilot study. J Obstet Gynaecol. 2018 Jan; 38 (1): 49-54. doi: 10.1080/01443615.2017.1328490. Epub 2017 Aug 1*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28764569>

*Björklund V et al. Replacing risk-based early-onset-disease prevention with intrapartum group B streptococcus PCR testing. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Feb; 30(3): 368-373. Epub 2016 Apr 25.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033364>

*Plainvert C et al. Intrapartum group B Streptococcus screening in the labor ward by Xpert® GBS real-time PCR. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Feb; 37(2): 265-270. doi:10.1007/s10096-017-3125-2. Epub 2017 Oct 29.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29082442>