

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Tupe sekreedi testid enneaegse lootevee puhkemise kahtlusel
Taotluse number	1238
Kuupäev	05.05.2017

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Enneaegse lootevee puhkemise kahtlusel, kui lootevesi ei ole tupes tupepeeglika visualiseeritav, on vaja määrata tupe sekreedis sisalduvaid looteveest pärinevaid markereid.

Taotluses on määratud meditsiinilise näidustuseks enneaegse sünnituse oht. Samas võib lootevee puhkemise diagnostika olla vajalik kogu raseduse ajal, kuid meditsiinilise tegevuse taktika ja lapse prognoosi aspektist on vahe, kas tegemist on lootevee puhkemisega ähvardava enneaegse sünnituse (enne 37. rasedusnädala (RN) lõppu e P-PROM) või täiskantud raseduse (üle 37 RN) korral. Lootevee enneaegse puhkemise diagnoosimine enne 37 GN on oluline meditsiiniline tegevus, sest selle alusel otsustatakse raseduse edasine juhtimise taktika ja ravimaht. Näidustus ja tegevus P-PROM korral on sees nii rahvusvahelistes (NICE 2015, (2)) kui Eesti ravijuhendis „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastündinu perinataalperioodi käsitlus“ (soovitus nr. 3; algoritm „Tegutsemine PPROM-i kahtluse korral, lk. 19) (1).

Teenuse näidustused taotluses on põhjendatud, kuid piiratud. Täiendus: Seda testi ei tehta vaid enneaegse lootevee puhkemise korral, vaid sageli ka täiskantud raseduse puhul, kui pole selge, kas lootevesi võib olla puhkenud, kas lapsel on infektsiooni oht ja kas on näiteks vaja sünnitus indutseerida. Ka alla 22 nädala kestnud raseduste korral, kui on kahtlus lootevee puhkemisele, on vaja diagnoos täpsustada, et otsustada, kas rasedust on üldse võimalik jätkata (3).

Seega on teenuse meditsiiniline näidustus palju laiem.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Enneaegne sünnitus on ülemaailmselt üks peamisi haigestumise ja surma põhjusi lastel varajases ja hilises neonataalperioodis ning imikueas. Laste prognoosi parandamiseks on vajalik võimalikult kiiresti ära tunda enneaegse sünnituse riskiga rasedad ja rakendada tõenduspõhiseid ravivõtteid nagu raseduse prolongeerimine ravimitega, sünnieelne glükokortikoidravi loote kopsude ettevalmistuseks, neuroproteksioon loote/lapse ebaküpse aju kaitseks ja antibakteriaalse ravi rakendamine rasedal vastavate näidustuste olemasolul. Enneaegse lootevee puhkemise diagnostika on võtmeküsimusena oluline raseduse käsitlemisel. Enneaegse sünnituse ohuga raseda lootevee puhkemise tuvastamise järel on vaja alustada antibakteriaalset ravi koorionamniotiidi profülaktikaks, jälgida ema ja loote tervist, valmistada loote kopsud ette ning vajadusel lõpetada rasedus (1).

Taotluses p 3.1 on esitatud tõesed ja ajakohased andmed tervishoiuteenuse näidustuse aluseks oleva terviseseisundi (enneaegse lootevee puhkemise kahtlus enne 37. GN lõppu) iseloomustamiseks.

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

Kirjanduses puudub metaanalüüs taotletava tervishoiuteenuse kohta. Taotluses esitatud andmed pärinevad 2 madala tasemega kliinilisest uuringust. Leidsin kirjandusest juurde 4 uuringut, mis käsitlesid PAMG-1 või IGFBP-1 testide tundlikkust, spetsiifilisust, positiivset ja negatiivset ennustuväärtust võrreldes vanemate nn standardmeetoditega. Kokku taotluses esitatud uuringutega on seega suurem tõenduspõhisus uute testide kasutamiseks, mis baseerub 6 uuringul, kokku 730 lootevee enneaegse puhkemisega raseda andmetel.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	120 rasedat, kellel oli lootevee puhkemise kahtlus 11-42 RN (Liang) (4)	150 rasedat >37RN (Abdelazim (5)) ja 187 (Ng (6)) rasedat lootevee enneaegse puhkemisega	80 rasedat lootevee enneaegse puhkemise kahtlusel 24-42 RN (Marcellin 2011) (7)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	PAMG-1, IGFBP-1 test	PAMG-1	PAMG-1-test
Võrdlusravi	Nitrasiiin-test	Ferning-test ja nitrasiiin-test	
Esmane tulemusnäitaja	Testi tundlikkus, spetsiifilisus, PPV, NPV	Testi tundlikkus, spetsiifilisus, PPV, NPV	Testi tundlikkus, spetsiifilisus, PPV, NPV
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	PAMG-1 test kõrgeimate näitajatega (kõik 100%); IGFBP-1 –test: kõik näitajad 93-98%; nitrasiiin-test: 84-93%	PAMG-1 tundlikkus ja spetsiifilisus >97%; Ferning ja nitrasiiin-test-näitajad 69-85%	PAMG-1 – test kõik >94%; IGFBP-1 – test – kõik väärtused >97%

Lisaks on 2016 ilmunud kulutõhususe analüüs (Echebiri, NC et al 2016), mis näitab, et võrreldes varasemate testidega on PAMG-1 kõige kulutõhusam meetod (74% võrreldes traditsioonilise meetodiga - 26%) – PAMG-1 testimine vältis oluliselt valespetsialiseerimisi (8).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Tegemist on diagnostilise testiga, mis ei kujuta endast ohtu naisele. Taotluses on see selgelt väljendatud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Lootevee puhkemise diagnostikaks, kui lootevee eritumine ei ole silmaga nähtav, võib kasutada tupe ja lootevee pH erinevusel põhinevaid meetodeid – nitrasiiin-test ja värvuse muutmise test, kuid mõlemal on kõrge valepositiivsus (nt sperma, veri ja seep mõjutavad) ja valenegatiivsus (kui lootevett eritub vähe ja seguneb tupesekreediga). On kasutatud ka karminpunase testi – lootevette süstitakse punast värvainet ning vaadatakse, kas see eritub tupe – see on invasiivne ja ohtlik meetod. Varasemalt on olnud kasutusel ka

sõnajalafenomeni e. arborisatsiooni hindamine (e ferning-test, mikroskoopiline meetod) (3). Austraalia ja Uus-Meremaa Kuningliku Naistearstidekolleegiumi 2010 konsensusdokumendis (10) on sõnastatud, et lootevee enneaegset puhkemist täiskantud raseduse puhul võib diagnoosida nitraasiin-testi või PAMG-1 kasutamisega. Väga hea kvaliteediga ravijuhendites (NICE 2015; (2) on nitraasiini testi tegemine selgelt mittesoovitav.

Maailmapraktikas kasutatakse PAMG-1 ja IGFBP-1 teste kindlatel näidustustel umbes 15 aastat. On tehtud mitmeid uuringuid testide võrdlemiseks, tulemustes ei ole olulist vahet (9). USA-s on FDA heakskiit kasutamiseks aastast 2003, kuid kasutamist piirab kõrge enneaegsuse tase ja testi kallis hind. Euroopas ja ka Austraalias (10,11) kasutatakse rohkem IGFBP-1 põhinevaid teste (Actim-PROM). Andmed on saadud google.com ja Uptodate aprill 2017

Eestis on vähemalt SA Tartu Ülikooli Kliinikumis kasutatud IGFBP-1-testi (Actim-PROM) viimased kümmekond aastat. Testi kirjeldus on ka SA TÜK ühendlabori käsiraamatus (12). SA TÜK kasutab testi mitte ainult P-PROM diagnoosimiseks, vaid kogu raseduse vältel lootevee puhkemise kahtlusel, kui seda ei saa teiste meetoditega tuvastada.

Taotluse esitajad on Tallinna haiglatest ega ole olnud kursis testi kasutamisega mujal Eestis.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tegemist on diagnostiliste testidega, seega ei saa seda võrrelda raviviisidega, kuid on võimalik võrrelda varem kasutusel olnud lootevee puhkemise diagnoosimiseks kasutatud meetoditega.

Placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1; test Amni-sure) või insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) (test Actim-PROM) määramine tupesekreedis on tõenduspõhised väga tundlikud ja spetsiifilised diagnostilised testid (4,5,6,7,9).

Tegemist on patsiendi kõrval teostatavate kiirtestidega immuunkromatograafia meetodil. Vastus ilmub värvitriipudena 5-10 minutiga (olemas 3 võimalikku tulemit: negatiivne, positiivne ja mittesooritatud).

Mõlema testi eeliseks nn ajalooliste meetodite (pH või arborisatsioonitest) ees on sagedaste häirivate faktorite (sperma, infektsioosne eritis, veri) mõju ignoreerimine, st valepositiivsuse puudumine; sest määratakse valke, mis pärinevad platsentast ja esinevad lootevees; kiire vastus, ei vaja laborit ega spetsialisti mikroskoobiga; kõrge tundlikkus ja spetsiifilisus. See tagab naistearstile hea baasi järgmiste asjakohaste otsuste kiireks vastuvõtmiseks, seega mõjutab ravimahtu ja potentsiaalse vastsündinu paremat elukvaliteeti. (4,6,7,8)

UK-s on välja töötatud naiste hügieenilised sidemed AmnioSense, mis muudavad värvust, kui tupeeritise pH on >5,2. Nende sidemete tundlikkus on küll 98%, kuid spetsiifilisus on alla 65% ning tõsisel kliinilises praktikas kasutamiseks need ei sobi. (uptodate.com)

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased. Teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne.

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

Euroopas kõige olulisem ravijuhend on NICE 2015 (2), millele viidatakse ka taotluses – soovitatakse kaaluda PAMG-1 või IGFBP-1 testi tegemist; ei soovitata P-PROM-i diagnoosimiseks nitraasiin-testi.

Kopeeritud:

1.3.1 In a woman reporting symptoms suggestive of P-PROM, offer a speculum examination to look for pooling of amniotic fluid and:

- if pooling of amniotic fluid is observed, do not perform any diagnostic test but offer care consistent with the woman having P PROM (see sections 1.4, 1.5 and 1.9)*
- if pooling of amniotic fluid is not observed, consider performing an insulin like growth factor binding protein 1 test or placental alpha microglobulin 1 test of vaginal fluid.*

1.3.2 If the results of the insulin like growth factor binding protein 1 or placental alpha microglobulin 1 test are positive, do not use the test results alone to decide what care to offer the woman, but also take into account her clinical condition, her medical and pregnancy history and gestational age, and either:

- offer care consistent with the woman having P PROM (see sections 1.4, 1.5 and 1.9) or*

- re-evaluate the woman's diagnostic status at a later time point.*

1.3.4 Do not use nitrazine to diagnose P PROM.

Eesti ravijuhend (1) baseerub suuresti ka NICE-2015 juhendil.

Seega taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid (NICE ja Eesti ravijuhend) ning need mõlemad toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Loetletud on sünnitusabiasutused, haiglates erakorralise meditsiini osakonnad, perearsti- ja tervisekeskused.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Tegemist on patenteeritud ja kasutuslooga kiirtesti komplektiga, millele tootja annab garantii ning tagab kvaliteedi. Testide tundlikkus ja spetsiifilisus on üle 95%. Kasutamine ei vaja erilist väljaõpet. Seega on teenus eeldatavasti kvaliteetne.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on vähemalt SA Tartu Ülikooli Kliinikumis kasutatud IGFBP-1-testi (Actim-PROM) viimased kümmekond aastat. Testi kirjeldus on ka SA TÜK ühendlabori käsiraamatus (11). SA TÜK kasutab testi mitte ainult P-PROM diagnoosimiseks, vaid ka raseduse muul ajal (enne 22 või üle 37 RN) lootevee puhkemise kahtlusel, kui seda ei saa teiste meetoditega tuvastada. Kasutavad naistenõuandla valvekabinet ja tavakabinetid, naistekliiniku perekeskuse vastuvõttud, sünnitusosakond, sünnieelne osakond, günekoloogia osakond. Aastas on tehtud 450-500 testi.

Teenus on seni puudunud haigekassa tervishoiuteenuste nimekirjast.

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

Lootevee enneaegse puhkemise kahtlusega patsientide arvu pole taotluses välja toodud. Aastas toimub Eestis u 700-800 enneaegset sünnitust, millest rohkem kui u 30% võiks olla tegemist olla P-PROM seisundiga (EPICE uuringust aastal 2001-2012 eksperdi poolt kogutud andmed), kuid pole teada, kui paljudel rasedatest võiks olla taotluses näidatud testimist vajav lootevee enneaegse puhkemise kahtlus. Kui lisada negatiivseks jäävad juhud, mil rasedus saab edasi kulgeda ning naine ei vaja hospitaliseerimist, siis testitavate arv tõuseb. Täpseid arve ei ole võimalik prognoosida.

Kui arvestada, et SA TÜK teenindab vähem kui 25% Eesti potentsiaalsetest patsientidest (rasedad) ning kasutatud on 450-500 testi aastas, on Eesti vajadus u 2000-3000 testi aastas.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva looteluga, ravimite looteluga või meditsiiniseadmete looteluga ning mõju töövõimetusele

Haigekassa tervishoiuteenuste hulgas lootevee kaasaegset testi pole. On olemas kaks aegunud meetodit, millel on teenuse kood, aga mida ei kasutata.

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva looteluga. Seoseid on vähe.

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

Tupe sekreedi testid enneaegse lootevee puhkemise kahtlusel sellisel kujul nagu neid taotluses esitatakse, on mõeldavad kasutamiseks ainult kindlatel kliinilistel näidustustel tervishoiupersonali poolt ning patsiendi omaosalus ei ole võimalik.

Taotluses esitatud andmed on tõesed.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on vaid enneaegse sünnituse ohu korral, kuid vajadus teste kasutada on laiem – kogu raseduse vältel võib esineda lootevee puhkemist, mis vajab kiiret diagnoosimist tegevusotsuse vastuvõtmiseks. Seega ei saa lugeda väär- ega liigkasutuseks testi kasutamist taotluses ja käesolevas eksperthinnangus esitatud kliiniliste uuringutes viidatud rasedusnädalatel 11-42, mil on hinnatud testide tulemuslikkust, st laiemalt kui enneaegse sünnituse oht (3,4,5,6,7,10,11). Mitterasedatel või juhtudel, kui lootevee puhkemine on visualiseeritav, ei ole testi kasutamine näidustatud.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Testi tulemus ei sõltu patsiendi isikupärast.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ainus kohaldamise tingimus saab olla kasutamine vaid rasedatel. Tervishoiuteenust võib laiendada naistekliinikutest perearstide ja ämmaemandate vastuvõtule, kes tegelevad rasedate jälgimisega. Samuti võiks see olla kasutusel erakorralise meditsiini osakondades. See hoiaks kokku ebavajalikke suunamisi kõrgemasse etappi.

17. Kokkuvõte

Tupe sekreedi testid on näidustatud lootevee enneaegse puhkemise kahtlusega rasedatel, kui lootevee puhkemine pole teiste meetoditega diagnoositav. Teenuse kasutamine aitab täpsustada diagnoosi tundlikumalt ja spetsiifilisemalt kui varasemalt kasutatud alternatiivsed võimalused. Raseda edasine käsitlus ja ravivajadus sõltub otseselt testi tulemusest. Nii testide kasutamine kui raseda

edasine käsitlus lootevee enneaegse puhkemise kahtlusel enne 37. rasedusnädala lõppu on kirjas Eesti ravijuhendis „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinu perinataalperioodi käsitlus“, mis on koostatud 2016 leiduva tõendus põhise alusel ning üheks allikaks on Euroopa NICE ravijuhend 2015.

Teenuse kasutamise on otseselt seotud lootevee puhkemise kahtlusega kõigi rasedate jälgimine ja edasine ravitaktika. Õigeaegne ning täpne diagnoos, mida käesolev teenus pakub võrreldes vanemate alternatiivsete meetoditega, aitab vähendada täiendava diagnostika vajadust ja ravikuluid (8).

18. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Ravijuhend „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinu perinataalperioodi käsitlus“ <http://www.ravijuhend.ee/juhendid/ravijuhendid/158/enneaegse-synnituse-ja-enneaegse-vastsyndinu-perinataalperioodi-kasitlus>
2. NICE 2015 ravijuhend
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/recommendations>
3. El-Messidi A1, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Jun;32(6):561-9. [http://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)34525-X/pdf](http://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)34525-X/pdf)
4. Liang DK et al. Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1555.
5. Abdelazim IA, Makhlof H. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure®) test for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Apr;285(4):985-9. Epub 2011 Oct 30.
6. Ng BK et al. Comparison between AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay and standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:587438. doi: 10.1155/2013/587438. Epub 2013 Sep 1.
7. Marcellin L et al. Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011 Nov;40(7):651-6. Epub 2011 Oct 17.
8. Echebiri, Nelson C. et al. Placental Alpha-Microglobulin-1 Test in Resource-Limited Settings: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstetrics & Gynecology*: March 2016 ;127 ;3: 584–591 doi: 10.1097/AOG.0000000000001258
http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/03000/Placental_Alpha_Microglobulin_1_Test_in.23.aspx
9. Palacio et al. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy and Childbirth*2014;14:183 DOI: 10.1186/1471-2393-14-183
10. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists. Statement: Term prelabour rupture of membranes.
[https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Term-Prelabour-Rupture-of-Membranes-\(Term-Prom\)-\(C-Obs-36\)-Review-Mar-14.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Term-Prelabour-Rupture-of-Membranes-(Term-Prom)-(C-Obs-36)-Review-Mar-14.pdf?ext=.pdf)

11. Royal Hospital Obstetrics, Australia: Clinical Policies, Procedures & Guidelines 2009:
<https://www.seslhd.health.nsw.gov.au/rhw/Manuals/documents/Delivery/Actim%20PROM%20-%20Qualitative%20diagnosis%20of%20Preterm%20Premature%20Rupture%20of%20Membranes%20Guideline.pdf>

12. SA TÜK Ühendlabor. IGFBP-1 tupekaapes (Vag-IGFBP-1)
<http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/images/stories/kasiraamat/HIJ/igfbp-1%20tupekaapes.pdf>