

Pulmonoloogia

UUED SUUNAD RAVIMIRESENTENTSE TUBERKULOOSI RAVIS

Maaailma Terviseorganisatsiooni (WHO) eelmine resistentse tuberkuloosi ravijuhend multiravimiresistentse ja/või rifampitsiiniresistentse tuberkuloosi (MDR/RR-TB) ravi kohta avaldati 2016. aasta oktoobris. Selle juhendi soovitusel põhinesid peamiselt eksperdihinnangutel ja vähem tõendus põhised infol. Seetõttu edastas WHO üleskutse liikmesriikide tuberkuloositõrje programmidele ning sõltumatutele uurijatele ravimiresistentsete tuberkuloosihaigete raviandmete edastamiseks ülemaailmsesse patsiendiandmebaasi (*individual patient database*, IPD). Andmebaasi haldab WHO lepingu alusel Kanada McGill'i ülikool.

- Üleskutse tulemusena koguti andmed 50 uuringust rohkem kui 12 000 multiravimiresistentse tuberkuloosiga patsiendi ravi kohta, kes olid ravijuhendi kohaselt saanud ravi 18–20 kuud.
- Lisaks koguti multiravimiresistentse tuberkuloosiga patsiendi raviandmed 26-st Aafrika ja Aasia riigist standarditud lühiraviskeemi (kuni 12 kuud) kasutamise kohta.

- Esimest korda olid kasutatavad üle maailma kogutud andmed patsientide kohta, keda oli ravitud MDR-TB uue ravimi bedakviliiniga.

Eesti edastas MDR/RR-TB juhpõhised anonüümseks muudetud andmed (sh kaasuvad haigused, paige, tuberkuloosi ravi, ravimiresistentus, kasutatud ravimid, ravitulemused) 2016. aastal ülemaailmsesse patsiendiandmebaasi (2, 3).

Lisaks ülemaailmse patsiendiandmebaasi andmetele kasutati uue ravijuhendi väljatöötamiseks ka järgmiste kliiniliste ravimiuuringute tulemusi:

- Ravimifirma Otsuka III faasi juhulikustatud delamaniidiuuringu tulemused 2017. aasta seisuga.
- Uuringu STREAM (*Evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multidrug-resistant tuberculosis*) 1. etapi juhulikustatud kontrolluuringu lõpptulemuste kokkuvõtte MDR-TB 9kuulise raviskeemi kasutamisel (4).
- Farmakokineetika ja ohutuse andmed bedakviliini ja dela-

maniidi kasutamisel laste ja noorukite multiravimiresistentse tuberkuloosi ravis.

Ülemaailmsesse patsiendiandmebaasi kogutud andmeid analüüsis ja kliiniliste uuringute tulemusi hindas WHO jaanuaris 2018.

Eelneva analüüsi põhjal avaldati ravimiresistentse tuberkuloosi ravi uus ravijuhend, arvestades järgmisi üldisi põhimõtteid:

- Igat tuberkuloosijuhtu, kus haigustekitaja on rifampitsiiniresistentne sõltumata tundlikkusest isoniaziidi suhtes, tuleb ravida MDR-TB ravi põhimõtteid järgides kas pika või lühikese raviskeemi järgi.
- Enne multiravimiresistentse tuberkuloosiga patsientide ravi alustamist peaksid kõik isikud saama asjakohast nõustamist.
- Patsiendi infomaterjalid peavad olema ajakohastatud, et patsiendid oleksid kursis uusimate ravivõimalustega.
- Oluline roll ravis on sotsiaalsel toetusel ja patsiendikesksel lähenemisel, et parandada ravi soostumust ja tagada paranemine. Kõiki multiravimiresistentse tuberkuloosi ravi saavaid isikuid tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes

Tabel. Multiravimiresistentse tuberkuloosi raviskeemi koostamise üldpõhimõtted Eestis, arvestades Maaailma Terviseorganisatsiooni soovitusi (5)*

Ravimirühm	Ravimid	Raviskeemi koostamise põhimõtted
A	Levofloksatsiin (Lfx) Moksifloksatsiin (Mfx) Bedakviliin (Bdq) Linesoliid (Lzd)	1. Lisa 1 ravim igast rühmast. 2. Vali üks fluorokinolonidest, eelistatult moksifloksatsiin. Bedakviliini korral eelista moksifloksatsiinile levofloksatsiini
B	Klofasimiin (Cfz) Tsükloseriin (Cs)	1. Lisa mõlemad ravimid
C	Etambutool (E) Delamaniid (Dlm) Pürasiinamiid (Z) Imipeneem-tsilastatiin (Ipm-Cln) Meropeneem (Mpm) Amikatsiin (Am) Protioonamiid (Pto) Paraaminosalitsüülhape (PAS) Kapröomütsiin (Cm)	1. Efektivse raviskeemi (5 preparaati) saamiseks lisa sellest rühmast vajalik arv ravimeid. 2. Pürasiinamiid ja etambutool lisatakse raviskeemi üksnes juhul, kui need on labori andmetel toimivad

* Plaanis on avaldada Eesti ravijuhendi „Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus“ (2017) lisana.

ja vajaduse korral korrigeerida raviskeemi.

Kõike eeltoodud arvesse võttes on muudetud ka Eesti tuberkuloosiravijuhendi multiravimiresistentse tuberkuloosi ravi osa. Lisatud on soovitusel alustada ravi viie erineva tuberkuloosiravimiga uue ravimite jaotuse alusel ning seejärel jätkata 4 toimiva teise valiku ravimiga. Ravimite valikul tuleb juhinduda ravimitundlikkuse andmetest ja rifampitsiiniresistentsuse ilmne misel teha kiirtestid fluorokinoloonide ja süstitavate ravimite (amikatsiin, kapreomütsiin) tundlikkuse määramiseks. Arvesse tuleb võtta ka eelnevalt saadud tuberkuloosiravi andmeid ning pidevalt jälgida kõrvaltoimeid.

Eestis kasutatakse tavaliselt multiravimiresistentse tuberkuloosiga patsientide ravis individuaalselt koostatud raviskeeme, lähtudes ravimitundlikkuse andmetest. Nn lihtsat ravimiresistentsust esineb Eestis harva, enamikul juhtudel on tegu hulgiravimiresistentsusega, mis tähendab, et kõigi esimese valiku ja mitme teise valiku ravimi suhtes esineb resistentsus ning ei saa kasu-

tada WHO soovitatud standardseid lühiraviskeeme. Multiravimiresistentse tuberkuloosi raviskeemi koostamise uued üldpõhimõtted Eestis on esitatud tabelis.

WHO soovitusel tuleb eelistada suukaudseid preparaate, lähtudes tabelis toodud uutest raviskeemi koostamise põhimõtetest, ning esimeses järjekorras kasutada ravimeid rühmast A ja B.

Süstitavatest ravimitest tuleb eelistada amikatsiini. Kapreomütsiini kasutamine on lubatud vaid ravimitundlikkuse andmetest lähtudes ning arvestades kõrvaltoimeid. Amokitsilliini-klavulaanhapet tohib kasutada ainult koos imipeneemi-tsilastiiniga ning fluorokinoloonidest tuleb eelistada uue põlvkonna preparaate levofloksatsiini ja moksifloksatsiini.

Mõlemad uued tuberkuloosiravimid (bedakviliin, delamaniid) on Eestis kasutusel alates 2008. aastast, algul määrati neid kliiniliste ravimiuuringute käigus ning alates 2015. aastast on need tavakasutusel.

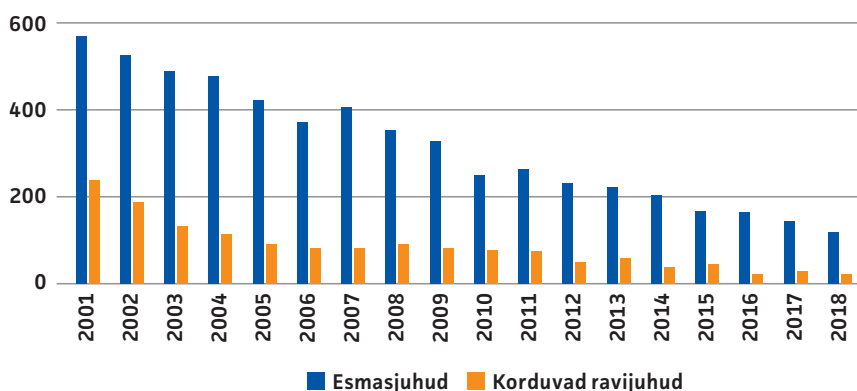
Lühema individuaalse raviskeemi kasutamine multiravimiresistentse tuberkuloosi ravis vähendab ravi

katkestamise ja ebaõnnestumise tõenäosust ning kiirendab tuberkuloosist paranemist.

Kõik tuberkuloosiravimid ja ravi ajal sagedamini tekkivate ravimite kõrvaltoimete leevendamiseks kasutatavad ravimid on patsientidele tasuta. Ravimid hangitakse tsentraalselt „Rahvastiku tervise arengukava 2009–2020“ IV osa ja selle tegevuskava eelarvest ning tagatakse patsiendile tuberkuloosi ravi läbiviivate tervishoiuasutuste kaudu.

KIRJANDUS

1. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. [Pre-final text]. https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prelinal.text.pdf.
2. WHO. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1.
3. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman O, ... Viiklepp P, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018;392:821–34.
4. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, ... Viiklepp P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2018;6:265–75.
5. Moodley R, Godec TR on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *European Respiratory Review* 2016;25:29–35. <https://err.ersjournals.com/content/errev/25/139/29.full.pdf>.



Tuberkuloosi esmasjuht – tuberkuloos (TB) diagnoositakse isikul esimest korda elus, ta pole varem TB-vastaseid ravimeid kasutanud või on neid tarvitanud vähem kui üks kuu. Tuberkuloosi korduvate ravijuhtude hulka on arvestatud tuberkuloosi (TB) retsidiivjuhud, mil TB on diagnoositud isikul, kes on varem tuberkuloosi põdenud, saanud TB ravi ja paranenud; ning haigusjuhud, kui alustatakse uut ravikuuri pärast varasema TB ravi katkestamist enam kui kaheks kuuks või kui eelnev TB ravi on olnud tulemuseta ehk mitteefektiivne.

Allikas: tuberkuloosiregister 12.03.2019

Joonis 1. Tuberkuloosi esaste ja korduvate ravijuhtude arv aastatel 2001–2018. Aasta 2018 andmed on esialgsed, lõplikud andmed avaldatakse 16.05.2019 tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi kodulehel <http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb>.



Vahur Hollo –
Tervise Arengu
Instituut



Piret Viiklepp –
Tervise Arengu
Instituut



**Manfred
Danilovitš –**
Tartu Ülikooli
Kliinikumi
kopsukliinik