

Taotlus uue tervishoiuteenuse lisamiseks loetellu

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Perinatoloogia Selts
Postiaadress	Lunini 6, Tartu 51014
Telefoni- ja faksinumber	Tel. +372 6207 15
E-posti aadress	pille.andresson@itk.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Pille Vaas, pille.vaas@kliinikum.ee, [REDACTED]

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	GBS-kiirtest ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	Uus teenus ja uus kood
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Rakendatakse ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastsündinu perinataalperioodi käsitus“ raames Eestis sünnitusabi osutavates haiglates.
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ Ettepaneku eesmärk on lisada loetellu uus teenus nimetusega „GBS-kiirtest“, mida on vajalik rakendada sünnitusabi osutavates haiglates ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse ja/või enneaegse lootevee puhkemise korral. <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ²

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

	<input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

GBS (beeta-hemolüütiline streptokokk) on oluline enneaegse sünnituse riskitegur ning enneaegne sünnitus on vastsündinul GBS-infektsiooni väljakujunemise riskitegur. GBS-tekitatud infektsioon, mis võib avalduda vastsündinul varase või hilise sepsise, pneumoonia või meningiidina on üks tõsisemaid vastsündinute haigestumise ja surma põhjuseid. Samuti võib GBS emal tekitada koorioamniioniiti ja sünnitusjärgselt metroendometriiti. Ema sünnitusaegne kolonisatsioon GBS-ga on nende seisundite peamiseks riskiteguriks. Koloniseeritud on 10-30% rasedatest, infektsiooni tekkimise risk on kõrgem, kui kaasneb sünnituse käivitumine enne 37.rasedusnädalat, lootevee enneaegne puhkemine

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

(eriti üle 12 tunni kestev), palaviku tõus sünnituse ajal jt.tegurid (3).

20 uuringut (kohortuuringud, läbilõikeuuringud ja juhtkontrolluuringud) hõlmava süstemaatilise ülevaate põhjal esineb seos enneaegse sünnituse ja sünnitusaegse GBS-i kolonisatsiooni vahel (1). Euroopa neonatoloogia ja günekoloogia eriala eksperdid soovivad ähvardava enneaegse sünnituse sümptomite või enneaegse lootevee puhkemisega naistel, keda pole eelneva viie nädala jooksul GBS-i kandluse suhtes skriinitud, võtta GBS-analüüs vatipulgaga tupe alumise kolmandiku ja rektumi piirkonnast (2).

Tavapärase mikrobioloogilise külvi vastuse saamine võtab aega, kuid ähvardava enneaegse sünnituse korral on oluline võimalikult kiiresti saada info mikroobikandluse kohta ja vajadusel alustada antibakteriaalset ravi, et kaitsta nii last kui ema. Tavapärase mikrobioloogilise külvi sensitiivsus on ca 83% ning vastuse saamine võtab aega vähemalt 48 tundi, sageli 3-5 päeva, samas kui kiiresti vastus on kättesaadav 60-75 min. jooksul ja selle sensitiivsuseks hinnatakse erinevates uuringutes 92-99%. (3). Kiirtestimine (GBS-PCR, NAAT) GBS-i kandluse suhtes enneaegse sünnituse ajal võimaldab operatiivselt otsustada sünnitusaegse antibakteriaalse profülaktika vajalikkuse üle ning ära hoida võimalikke tüsistusi emal ja vastsündinul, samuti võimaldab vähendada antibakteriaalse ravi koormust – juhtudel, kus GBS staatus on teadmata, tuleb ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse korral ning sünnituseelse lootevee puhkemise korral täiskantud raseduse puhul rakendada antibiootikum profülaktikat vastavalt GBS ravi skeemile. Kui GBS staatus on teada, saaks loobuda antibiootikumravist juhtudel, kus GBS on negatiivne.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Ravijuhendi „Enneaegne sünnitus ja enneaegse vastsündinu perinataalperioodi käsitlemine“ koostamisel oli otsingustrateegia järgmine: uuringuid otsiti PubMed'i andmebaasist: märksõnadeks ((((((((((*preterm birth*) OR *preterm labor*) OR *preterm labour*) OR *preterm delivery*) OR *premature birth*) OR *premature labor*) OR *premature labour*) OR *premature delivery*) OR *preterm premature rupture of membranes*) OR *PPROM*)) AND ((((((((((*microscopy*) OR *microbiology*) OR (*microscopy, Culture and Sensitivities*)) OR *MC AND S*) OR *swab*) OR *gonorrhoea*) OR *chlamydia*) OR *GBS*) OR *urinalysis*) OR *urogenital infection*) OR *bacterial vaginosis*). Uuringute valikul oli ajaliseks piiranguks 10 aastat ja keeleks inglise keel. Otsingu tulemusena leiti 3 ravijuhendit, 4 süstemaatilist ülevaadet/meta-analüüsi, 2 retrospektiivset uuringut, 1 prospektiivse uuringu. Kuna ravijuhendi jaoks oli otsinguküsimus laiem ning hõlmas erinevaid mikrobioloogilisi uuringuid, siis järgnevalt on välja toodud ravijuhised ja uuringud, mis käsitlesid GBS-analüüsi.

Ravijuhised:

Queensland Clinical Guidelines. Preterm labour and birth. 2014

Queenslandi ravijuhis soovib võtta kombineeritud tupe ja rektumi külvi GBS kandluse tuvastamiseks.

ICSI ravijuhis (Creedon D, Akkerman D, Atwood L, Bates L, Harper C, Levin A, McCall C, Peterson D, Rose C, Setterlund L, Walkes B, Wingeier R. Institute for Clinical Systems Improvement. Management of Labor. Updated March 2013.) soovib muude mikrobioloogiliste analüüside hulgas võtta ähvardava enneaegse sünnituse korral analüüsi GBS tuvastamiseks.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-10):15-17.

CDC ravijuhend soovib kõigil ähvardava enneaegse sünnitusega patsientidel, kes saavad kas sünnitustegevuse või enneaegse lootevee puhkemisega enne 37+0 rasedusnädalat võtta analüüs GBS kolonisatsiooni määramiseks, kui seda pole tehtud eelnenud 5 nädala jooksul. Võimalusel soovitatakse eelistada NAAT-testi (ing. *nucleic acid amplification test*) tavapärase mikrobioloogilise külvile.

RCOG ravijuhend ei pea vajalikuks kõigi patsientide rutiinset skriinngut GBS kandluse suhtes, kuid soovib analüüsi võtta ähvardava enneaegse sünnituse tunnuste korral ja lootevee enneaegsel puhkemisel.

NICE sünnituse induktsiooni juhend soovib GBS-positiivsetel rasedatel lootevee puhkemise korral induktsiooniga mitte oodata ja rakendada sünnitusaegset antibakteriaalset profülaktikat.

Süsteematilised ülevaated:

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. Soovitatav 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.

Valkenburg-van den Berg, A.W., Sprij, A.J., Dekker, F.W., Dörr, P.J., Kanhai, H.H.H., 2009. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 88, 958–967. doi:10.1080/00016340903176800

Süsteemiline ülevaade, mis kaasas 20 uuringut (16 kohort- ja läbilõikeuuringut, 4 juht-kontrolluuringut, 45888 patsienti), hindas ema GBS kolonisatsiooni ja enneaegse sünnituse vahelist seost. Läbilõikeuuringud ja juht-kontrolluuringud näitasid, et enneaegse sünnitusega naistel

esines sagedamini GBS kandlus.

Tajik, P., van der Ham, D.P., Zafarmand, M.H., Hof, M.H.P., Morris, J., Franssen, M.T.M., de Groot, C.J.M., Duvekot, J.J., Oudijk, M.A., Willekes, C., Bloemenkamp, K.W.M., Porath, M., Woiski, M., Akerboom, B.M., Sikkema, J.M., Nij Bijvank, B., Mulder, A.L.M., Bossuyt, P.M., Mol, B.W.J., 2014. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. BJOG 121, 1263–1272; discussion 1273. doi:10.1111/1471-0528.12889

Kahe randomiseeritud kontrolluuringu sekundaarne analüüs vaatles naisi 34.-37. rasedusnädalas enneaegse lootevee puhkemisega. Leiti, et kohesest sünnitusest oleks kasu naistele, kel on GBS kandlus. GBS positiivsetel naistel esines jälgimistaktika korral kõrge risk varaseks neonataalseks sepsiseks, kuid kui rasedus lõpetati kohe, oli risk oluliselt väiksem. GBS negatiivsetel naistel võiks sünnituse induksiooniga oodata 37. rasedusnädalani.

Lisaks otsiti spetsiifilisi uuringuid **GBS kiirtesti kohta**, mis käitlevad testi spetsiifilisust ja sensitiivsust võrreldes tavapärase mikrobioloogilise külviga. Uuringuid otsiti PubMed andmebaasist, ajapiiriks oli aasta 2010, keeleks inglise keel ja märksõnadeks *rapid group B Streptococci screening, real-time polymerase chain reaction, intrapartum group B streptococcus detection, group B streptococcus perinatal screening, cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus screening.*

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁷</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühise loomustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
7	Young BC, Dodge LE, Gupta M, Rhee JS, Hacker MR	B	559	Prostpektiivne kohort-uuring	Võrreldi sünnituseelselt kogutud mikrobioloogilise külvi tulemust sünnituse ajal tehtud GBS kiirtestiga (NAAT)	Hinnati: testide tulemuste kattuvus, GBS prevalents, testide sensitiivsus ja spetsiifilisus, varase GBS infektsiooni esinemine vastsündinul. NAAT test osutus sensitiivsemaks kui mikrobioloogiline külv (90,8% vs 69,2%), samuti oli kõrgem spetsiifilisus (97,6 vs 96%), parem positiivne ennustav väärtus (92,3 vs 84,4%) ja parem negatiivne ennustav väärtus (97,1 vs 90,9%). Järeldus: NAAT test sünnituse ajal on spetsiifilisem ja sensitiivsem kui mikrobioloogiline külv. Mikrobioloogilise külvi teostamine võtab aega, mistõttu see soovitatakse võtta riskigrupil kuni 5 näd. enne sünnitust. Kolonisatsioon	Mikrobioloogilise külvi võrdlemine kiirtestiga (NAAT)	Ei ole hinnatav

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

						GBS-ga võib aga olla muutlik. Teostamise ajamahukuse tõttu (vähemalt 48h) ei ole külv parim meetod GBS kolonisatsiooni hindamiseks sünnituse ajal, samas kui NAAT testi vastused võib saada 60 min.jooksul.		
8	Park JS, Cho, D-H, Yang JH, Kim MJ, Shin SM, Kim E-C, Park SS, Seong, M-W	B	175	Prospektiivne kohort-uuring	Võrreldi sünnituseelselt kogutud mikrobioloogilise külvi tulemust sünnituse ajal tehtud GBS kiirtestiga (NAAT)	PCR kiirtest (Xpert GBS) oli sensitiivsem kui mikrobioloogiline külv (91% vs 68%), mõlema meetodi spetsiifilisus oli 100%. Järeldati, et kiirtest on lihtne kasutada, täpne ja kiire ning selle kasutamine on näidustatud olukordades, kus mikrobioloogilise külvi kasutamine ei ole võimalik või kättesaadav.	Mikrobioloogilise külvi võrdlemine kiirtestiga (<i>rapid real time PCR Assay, Xpert GBS</i>).	Ei ole hinnatav
9	El Helali N, Nguyen J-C, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L	B	968	Prospektiivne kohort-uuring	Võrreldi sünnitajatelt võetud mikrobioloogilise külvi tulemust sünnituse ajal tehtud GBS kiirtestiga (Xpert GBS, Cepheid).	GBS kiirtesti sensitiivsus oli 98,5%, spetsiifilisus 99,6%, positiivne ennustav väärtus 97,8%, negatiivne ennustav väärtus 99,7%. Mikrobioloogilise külvi positiivne ennustav väärtus oli madal – 58,3% ja negatiivne ennustav väärtus kõrge (92,1%). Järeldati, et PCR kiirtest on väga sobiv leidmaks GBS kandlusega sünnitajaid sünnituse käivitumisel ning aitab täpsustada antibakteriaalse ravi vajalikkust sünnituse käigus sh ka naistel, kellel on tegemist sünnituseelse lootevee puhkemisega.	Mikrobioloogilise külvi võrdlemine kiirtestiga (<i>rapid real time PCR Assay, Xpert GBS</i>).	Ei ole hinnatav

10	El Halali N, Giovangrandi Y, Guyot K, Chevet K, Gutmann L, Durand-Zaleski I	B	5575	Prospek- tiivne kohort- uuring	Võrreldi ühes sünnitushaiglas kahel aastal (2009 ja 2010) toimunud sünnituste hinda. 2009.a. toimus 2761 sünnitust, kõigil sünnitajatel võeti mikrobioloogiline külv GBS-le; 2010.a. toimus 2814 sünnitust ja kõigilt sünnitajatelt võeti PCR kiirtest GBS kandluse hindamiseks.	GBS koloniseeritust tuvastati mikrobioloogilise külviga 11,7% sünnitajatest, kiirtestiga 16,7% sünnitajatest. Sünnituse hind oli 2009.a. 1759 +/- 1209 dollarit, 2010.a. 1754 +/- 842 dollarit. Järeldati, et bakteriaalse külvi asendamine GBS kiirtestiga ei tõsta sünnituse hinda, küll aga olid 2009.a. kõrgemad varasest GBS sepsisest tingitud haigestumise tõttu tehtud ravikulutused.	Mikrobioloogilise külvi võrdlemine kiirtestiga (<i>rapid real time PCR Assay, Xpert GBS</i>) kulutõhuse osas	Ei ole hinnatav
11	Buchan BW, Faron ML, Fuller D, Davis TE, Mayne D, Ledeboer NA	B	861	Prospek- tiivne kohort- uuring	Võrreldi erinevaid GBS kiirtestide (Xpert GBS, Xpert GBS LB assay, Smart GBS assay) tavapärase mikrobioloogilise külviga. Eesmärgiks oli sensitiivsemate molekulaar-diagnostiliste meetodite kasutusele võtmine universaalseks sünnitajate sünnitusaegseks skriininguks.	Kõigilt randomiseeritudelt koguti testid, mida hinnati 4 erineva meetodikaga. Kiirtestide sensitiivsus oli 99,0% ja spetsiifilisus 92,4% võrrelduna mikrobioloogilise külviga. GBS kolonisatsiooni esines 23,1% sünnitajatest. GBS kiirtestimine sünnituse ajal on kulutõhus ja hoiab ära antibiootikumide liigtarvitamise ning juhtudel, kus test oli positiivne ja rakendati profülaktilist antibakteriaalset ravi langetas see varase algusega GBS-infektsioonide esinemissagedust vastsündinutel.	Mikrobioloogilise külvi võrdlemine kiirtestidega efektiivsuse ja kulutõhuses osas.	

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Kõik Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhised nõustuvad, et GBS analüüs ähvardava enneaegse sünnituse korral on vajalik, kuid ei määratle analüüsi tüüpi. Euroopa konsensus GBS osas soovib kasutada võimalusel kiirtesti, et mitte lükata edasi antibakteriaalse ravi algust. Molekulaardiagnostikale suunatud uuringud soovivad eelistada kiirtesti, kuna selle sensitiivsus ja spetsiifilisus on kõrgemad, testi teostamine on lihtne ning testi vastuse saab 60-75 min. jooksul (mikrobioloogilise külvi vastuse saab mitte varem kui 48h pärast). Vastuse olemasolu võimaldab vähendada antibakteriaalse ravi koormust ja rakendada seda vaid GBS-positiivsetele patsientidele. Õigeaegne antibakteriaalne ravi vähendab vastsündinutel varase algusega GBS infektsioonide sagedust. Kiirteste peetakse kulutõhusaks ja nende kasutamine ei mõjuta oluliselt kulutusi sünnitusele, küll aga võimaldab vähendada varase GBS sepsise ravikuluid (7,8,9,10,11).

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.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162923>

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.

ICSI ravijuhis (Creedon D, Akkerman D, Atwood L, Bates L, Harper C, Levin A, McCall C, Peterson D, Rose C, Setterlund L, Walkes B, Wingeier R. Institute for Clinical Systems Improvement. Management of Labor. Updated March 2013.) soovib muude mikrobioloogiliste analüüside hulgas võtta ähvardava enneaegse sünnituse korral analüüsi GBS tuvastamiseks.

<http://www.spog.org.pe/web/phocadownloadpap/GUIAMANEJODELPARTO.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-10):15-17. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf>

CDC ravijuhend soovib kõigil ähvardava enneaegse sünnitusega patsientidel, kes saavad kas sünnitustegevuse või enneaegse lootevee puhkemisega enne 37+0 rasedusnädalat võtta analüüs GBS kolonisatsiooni määramiseks kui seda pole tehtud eelnenud 5 nädala jooksul.

RCOG ravijuhend (Group B Streptococcal Disease, Early Onset. Green Top Guideline No.36. Royal College of Obstetrician and Gynecologists) ei pea vajalikuks kõigi patsientide rutiinset skriinngut GBS kandluse suhtes, kuid soovib analüüsi võtta ähvardava enneaegse sünnituse tunnuste korral ja lootevee enneaegsel puhkemisel (12).

NICE juhendid (Preterm Labor and Birth ja Inducing Labor) soovivad võtta GBS analüüsi ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnituse korral ja GBS positiivsetel naistel mitte oodata sünnituse indutseerimisega ja rakendada sünnitusaegset antibakteriaalset ravi (13, 14).

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Eestis ei ole GBS kiirteste kasutatud, kuigi testid on Eestis saadaval ja haiglatel on valmidus nende ostmiseks ja kasutamiseks olemas. Seetõttu ei ole Eestis läbi viidud ka uurimusi mikrobioloogilise külvi ja uute molekulaardiagnostiliste meetodite võrdlemiseks.

Rahvusvahelised uuringud näitavad eelistust kiirtestide kasuks.

Young *et al.* võrdlesid oma uuringus sünnituseelselt kogutud mikrobioloogilise külvi tulemust sünnituse ajal tehtud GBS kiirtestiga. Hinnati testide tulemuste kattuvust, GBS prevalentsi, testide sensitiivsust ja spetsiifilisust, varase GBS infektsiooni esinemist vastsündinul. NAAT test osutus sensitiivsemaks kui mikrobioloogiline külv (90,8% vs 69,2%), samuti oli kõrgem spetsiifilisus (97,6 vs 96%), parem positiivne ennustav väärtus (92,3 vs 84,4%) ja parem negatiivne ennustav väärtus (97,1 vs 90,9%). Järeldati, et NAAT test sünnituse ajal on spetsiifilisem ja sensitiivsem kui mikrobioloogiline külv. Mikrobioloogilise külvi teostamine võtab aega, mistõttu see soovitatakse võtta riskigrupil kuni 5 näd. enne sünnitust. Kolonisatsioon GBS-ga võib aga olla muutlik ning varasemalt võetud külv ei pruugi peegeldada reaalselt GBS kolonisatsiooni sünnituse ajal. Teostamise ajamahukuse tõttu (vähemalt 48h) ei ole külv parim meetod GBS kolonisatsiooni hindamiseks sünnituse ajal, samas kui kiirtesti vastuse võib saada 60 min. jooksul (7).

Park *et al.* võrdlesid sünnituseelselt kogutud mikrobioloogilise külvi tulemust sünnituse ajal tehtud GBS kiirtestiga. PCR kiirtest (Xpert GBS) oli sensitiivsem kui mikrobioloogiline külv (91% vs 68%), mõlema meetodi spetsiifilisus oli 100%. Järeldati, et kiirtest on lihtne kasutada, täpne ja kiire ning selle kasutamine on näidustatud olukordades, kus mikrobioloogilise külvi kasutamine ei ole võimalik või kättesaadav.(8)

El Helali *et al.* võrdlesid oma uurimuses sünnitajatelt võetud mikrobioloogilise külvi tulemust sünnituse ajal tehtud GBS kiirtestiga (Xpert GBS, Cepheid). GBS kiirtesti sensitiivsus oli 98,5%, spetsiifilisus 99,6%, positiivne ennustav väärtus 97,8%, negatiivne ennustav väärtus 99,7%. Mikrobioloogilise külvi positiivne ennustav väärtus oli madal – 58,3%. Järeldati, et PCR kiirtest on väga sobiv leidmaks GBS kandlusega sünnitajaid sünnituse käivitumisel ning aitab täpsustada antibakteriaalse ravi vajalikkust sünnituse käigus sh ka naistel, kellel on tegemist sünnituseelse lootevee puhkemisega.

Buchan *et al.* võrdlesid oma töös erinevaid GBS kiirteste (Xpert GBS, Xpert GBS LB assay, Smart GBS assay) tavapärase mikrobioloogilise külvi. Eesmärgiks oli sensitiivsemate molekulaardiagnostiliste meetodite kasutusele võtmine universaalseks sünnitajate sünnitusaegseks skriininguks. Kõigilt randomiseeritud koguti testid, mida hinnati 4 erineva meetodikaga. Kiirtestide sensitiivsus oli 99,0% ja spetsiifilisus 92,4% võrrelduna mikrobioloogilise külvi. GBS kolonisatsiooni esines 23,1% sünnitajatest. Järeldati, et GBS kiirtestid on piisavalt sensitiivsed

ja spetsiifilised, kiirtestimine sünnituse ajal on kulutõhus ja hoiab ära antibiootikumide liigtarvitamise ning juhtudel, kus test oli positiivne ja rakendati profülaktilist antibakteriaalset ravi langetab see varase algusega GBS-infektsioonide esinemissagedust vastsündinutel.

3.5. meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,;

Hetkel on GBS diagnostikaks Eestis kasutusel vaid tavapärane mikrobioloogiline külv, mis võetakse tupe alumisest kolmandikust ja perineumilt riskigrupi kuuluvatel rasedatel ja sünnitajatel (15,16). Võrdlevaid uuringuid (mikrobioloogiline külv vs GBS kiirtest Eestis tehtud ei ole).

GBS kolonisatsioon Euroopas on uuritud süstemaatilises ülevaates (17). Uuringusse olid kaasatud 21 uuringut, kokku oli 24093 uuritavat 13 riigist. GBS kolonisatsiooni esinemissagedus oli väga varieeruv: 6,5% kuni 36%, üks kolmandik uuringutest raporteerisid esinemissagedust 20%. Ida-Euroopas oli kolonisatsioon 19,7-29,3%, Lääne-Euroopas 11-21%, Skandinaavias 24,3-36% ja Lõuna-Euroopas 6,5-32%. On teada, et emadel, kes on koloniseeritud GBS-ga, on suurem risk vastsündinul varase või hilise algusega GBS nakkuse tekkeks, mis tõstab neontaalset suremust. Varajase GBS infektsiooni esinemissagedus on profülaktika abil aastatega langenud: 1990 oli esinemissagedus 1,8 juhtu/1000 ja 2010 0,26 juhtu/1000 (18). Samas hilise GBS-infektsiooni esinemissagedus ei ole langenud (18). Eestis GBS kolonisatsiooni uuringuid sünnitajatel läbi viidud ei ole.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga

GBS-kiirtesti kehtivas teenuste loetelus ei ole. Hetkel on võimalik GBS-kandlust määrata tupe alumisest kolmandikust, perineumilt (ja rektumi ümbrusest) võetud mikrobioloogilise külviga (bioloogilise materjali aeroobne külv põhisoõtm(e)le, teenuse kood 66510 + algmaterjali mikroskoopiline uuring, teenuse kood 66501 + mikroorganismi samastamine, teenuse kood 66522 + ravim tundlikkuse määramine diskdifusiooni meetodil kuni 6 preparaadi suhtes, teenuse kood 66530). GBS kiirtest asendaks osaliselt mikrobioloogilist külvi ja oleks kasutatav 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 vajalikkus ja kaitsa vastsündinud varase ja hilise algusega GBS infektsiooni eest.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Vajadus GBS-PCR kiirtesti järele on ennekõike sünnitusosakondades (statsionaarne abi), mingil määral saab testi kasutada ka naistenõuandlas (ambulatoorne abi). Ambulatoorses abis on ennekõike tegemist vältimatu ambulatoorse abiga, kui patsient saabub ähvardava enneaegse sünnituse

tunnustega või enneaegse lootevee puhkemisega.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Teenuse oodatav tulemus on kiire GBS-kolonisatsiooni täpsustamine ähvardava ja käigusoleva enneaegse sünnitusega ning enneaegse või sünnituseelse lootevee puhkemisega patsientidel ning neile sünnitusaegse profülaktilise antibakteriaalse ravi rakendamine, et vältida võimalikke tüsistusi lapsele ja emale. GBS kiirtest on hea spetsiifilisuse ja sensitiivsusega, võimaldab vastuse saada 60-75 min. jooksul, on lihtne teostada ja patsiendile ohutu. Lisandväärtuseks on kiirem ja sensitiivsem testi tulemus, mis võimaldab rakendada õigeaegset ja efektiivset antibakteriaalset ravi naisele, kellel on selleks näidustus ning vältida liigset antibakteriaalse ravi koormust.

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Ei ole teada teenuse osustamisega seotud kõrvaltoimeid ega tüsistusi.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid)).

Ei ole teada teenuse osustamisega seotud kõrvaltoimeid ega tüsistusi.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Positiivse GBS-kiirtesti korral rakendatakse sünnitusaegset profülaktilist antibakteriaalset ravi, mille eesmärgiks on laste ja emade tõsise tervisekahjustuse ennetamine ja vähendamine.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenuse väär- ja liigkasutamist tõenäoliselt ei teki.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei mõjuta testi tulemust, analüüsi kasutatakse väga kindlalt määratletud sihtgrupil.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenust vajavad kõik ähvardava või käigusoleva enneaegse sünnitusega ja/või enneaegse või sünnituseelse lootevee puhkemisega sünnitusosakondadesse või naistenõuandlasse pöördunud, kellel ei ole võetud mikrobioloogilist külvi GBS-le viimase 5 nädala jooksul või kellel ei ole GBS kandlus tupes/uriinis tõestatud varasemalt raseduse jooksul tehtud analüüsidega.

Tervise Arengu Instituudi juures töötava Eesti meditsiinilise sünniregistri (www.tai.ee) andmetel toimus 2016.a. Eestis 14052 ja 2015.a. 14051 elussündi. Enneaegseid sünnitusi oli 2016.a. 746 (5,4%) ja 2015. aastal Eestis 736 (5,3%), neist enne 32.rasedusnädalat vastavalt 133 ja 141.

Sama registri andmed näitavad, et rasedusaegse riskitegurina või tüsistusena registreeriti ähvardavat enneaegset sünnitust 2016.a. 282 korral e. 2,0/100 sünnitaja kohta. 2015a. oli sama näitaja 286 juhtu e. 2,1/100 sünnitaja kohta. Eelnevatel aastatel ähvardavat enneaegset sünnitust vastavalt 2014. a – 397, 2013. a – 400, ja 2012. a – 361 juhtu.

Enneaegset ja sünnituseelset lootevee puhkemist Eestis sünnikaardile ei registreerita, mistõttu ei ole võimalik vastavaid numbreid esitada.

Aastate lõike ei ole eeldada teenust vajavate patsientide arvu olulist muutust, kuna enneaegse sünnituse esinemissagedus ja ähvardava enneaegse sünnituse diagnoosimise sagedus on viimastel aastatel püsinud stabiilne

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse kasutamiskordade arv patsiendi kohta on eeldatavalt 1 teenus ravijuhu kohta. GBS kiirtesti ei tehta korduvalt ning seda võetakse ennekõike juhtudel, kus on vajalik kiire informatsioon GBS staatuse kohta st. peamiselt sünnituse ajal. Kui sünnituste arv püsib Eestis stabiilsena, siis 4 aasta lõikes ei muutu oluliselt ka teenust vajavate patsientide arv.

6. Taotletava teenuse kirjeldus
<p>6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);</p> <p>Teenust osutatakse Eesti haiglate sünnitusosakondades või naistenõuandla kabinetis.</p>
<p>6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;</p> <p>Patsient ei vaja spetsiaalset ettevalmistust. Analüüs võetakse vaginaalse läbivaatuse käigus.</p>
<p>6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;</p> <p>Patsiendi informeerimine ja teavitamine, nõusoleku küsimine vaginaalse läbivaatuse tegemiseks ja analüüside võtmiseks. Patsiendi teavitamine kiirtesti tulemustest ja positiivse testi korral informeerimine planeeritavast profülaktiliselt antibakteriaalsest ravist sünnituse ajal, raviskeemist, ootatavast tulemusest emale ja lapsele ning võimalikest ohtudest ravist keeldumise korral.</p>
7. Nõuded teenuse osutajale
<p>7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);</p> <p>Teenuse osutajaks on sünnitusosakonna või naistenõuandla personal (naistearst, ämmaemand).</p>
<p>7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;</p> <p>Analüüsi võtmine toimub sünnitusosakonna vaginaalse läbivaatuse ruumis, sünnitustoas või naistenõuandla kabinetis. Lisaruume ega teenistusi ei ole vaja.</p>
<p>7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;</p> <p>Naistearstide ja ämmaemandate teavitamine GBS kiirtesti olemusest ja eesmärkidest toimus ravijuhendi „Enneaegse sünnituse ja enneaegse vastündinu perinataalperioodi käsitlemine“ tutvustamise käigus. GBS analüüsi võtmine ei ole naistearstidele ega ämmaemandatele võõras, uus on vaid testi tüüp.</p>

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Kui testi tehakse vastavalt etteantud juhistele, siis on tagatud kvaliteetne teenus ja minimaalsed mahud ei ole olulised.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Teenuse osutaja peab oskama antud testi teha ja seda adekvaatselt hinnata. Edasine ravi (profülaktiline antibakteriaalne ravi sünnituse ajal vastavalt GBS raviskeemile) on otseses sõltuvuses testi tulemustest ning rakendatakse vaid positiivse tulemuse korral.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuse täpne hind ei ole hetkel teada. Firma Diamedica OÜ andmetel on testi hind [redacted] eurot (suuline päring 8.11.2017).

Hetkel on kasutatav vaid tavapärane mikrobioloogiline külv, mille hind kujuneb järgnevatest teenustest:

bioloogilise materjali aeroobne külv põhisöötme(te)le, kood 66510, hind 10.45 + algmaterjali mikroskoopiline uuring fikseeritud värvitud preparaadis, kood 66501, hind 7.52 + mikroorganismi samastamine, kood 66522, hind 12.81 + ravim tundlikkuse määramine diskdifusiooni meetodil kuni 6 preparaadi suhtes, kood 66530, hind 7.05.

Kokku on väljakasvuta (negatiivse) mikrobioloogilise külvi hind 10.45 eurot, väljakasvuga (positiivse) külvi hind 37 eurot 83 senti. [redacted]
[redacted]

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

GBS-kiirtestimine ei eelda ravimite kasutamist, küll aga kasutatakse ravimeid, kui kiirtest osutub positiivseks. Testimine võimaldab vähendada sünnitusaegset profülaktilist antibakteriaalset ravi ja rakendada seda vaid kindlate näidustuste (GBS-kandluse kinnitumine) korral.

8.3. ajutise töövõimetus hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ei ole antud teenusega seotud.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega.

Patsiendi kulutused puuduvad.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult.

Teenus ei vaja patsiendi omaosalust.

10. Esitamise kuupäev

8.detsember 2017.a.

11. Esitaja nimi ja allkiri

Pille Vaas, Eesti Perinatoloogia Seltsi president
Allkirjastatud digitaalselt

12. Kasutatud kirjandus

1. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dörr PJ, Kanhai HHH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(9):958–67.
2. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2014 Aug 27;1–17.
3. 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.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162923>
4. Queensland Clinical Guidelines. Preterm labour and birth. 2014. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0019/140149/g-ptl.pdf

5. ICSI ravijuhis (Creedon D, Akkerman D, Atwood L, Bates L, Harper C, Levin A, McCall C, Peterson D, Rose C, Setterlund L, Walkes B, Wingeier R. Institute for Clinical Systems Improvement. Management of Labor. Updated March 2013.) soovitab muude mikrobioloogiliste analüüside hulgas võtta ähvardava enneaegse sünnituse korral analüüsi GBS tuvastamiseks.
<http://www.spog.org.pe/web/phocadownloadpap/GUIAMANEJODELPARTO.pdf>
6. Tajik, P., van der Ham, D.P., Zafarmand, M.H., Hof, M.H.P., Morris, J., Franssen, M.T.M., de Groot, C.J.M., Duvetkot, J.J., Oudijk, M.A., Willekes, C., Bloemenkamp, K.W.M., Porath, M., Woiski, M., Akerboom, B.M., Sikkema, J.M., Nij Bijvank, B., Mulder, A.L.M., Bossuyt, P.M., Mol, B.W.J., 2014. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. BJOG 121, 1263–1272; discussion 1273. doi:10.1111/1471-0528.12889
7. Young BC, Dogge LE, Gupta M, Rhee JS, Hacker MR. Evaluation of rapid, real time intrapartum group B *streptococcus* assay. Am J Obstet Gynecol 2011; 205:372.1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.087
8. Park JS, Cho D-H, Yang JH, Kim MY, Shin SM, Kim E-C, Park SS, Seong M-W. Usefulness of a Rapid Real-time PCR Assay in Prenatal Screening for Group B Streptococcus Colonization. Ann Lab Med 2013; 33:39-44, <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2013.33.1.39>
9. El Halali N, Nguyen J-C, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic Accuracy of a Rapid Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for Universal Intrapartum Group B Streptococcus Screening. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:000-000. doi: 10.1086/600303
10. El Halali N, Giovangrandi Y, Guyot K, Chevet K, Gutmann L, Durand-Zaleski I. Cost and Effectiveness of Intrapartum Group B Streptococcus Polymerase Chain Reaction Screening for Term Deliveries. Obstet Gynecol 2012; 119:822-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824b1461
11. Buchan BW, Faron ML, Fuller D, Davis TE, Mayne D, Ledeboer NA. Multicenter Clinical Evaluation of the Xpert GBS LB Assay for Detection of Group B Streptococcus in Perinatal Screening Specimens. Journal of Clinical Microbiology, Feb 2015, vol 53, no2, 443-447. doi: 10.1128/JCM.02598-14
12. Group B Streptococcal Disease, Early Onset. Green Top Guideline No.36. Royal College of Obstetrician and Gynecologists. <http://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg36/>
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Preterm Labor and Birth. London: National Institute for Health

- and Care Excellence; 2015. Clinical Guidelines. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3275571/>
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Inducing labor. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2008. Clinical Guidelines. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/evidence/full-guideline-pdf-241871149>
 15. Eesti Naistearstide Selts. Raseduse jälgimise juhend. 2011. rasedajalgimine.weebly.com
 16. Tartu Ülikooli Kliinikumi juhend JNA-18. Varase neonataalse GBS haiguse preventatsioon. https://kodu.kliinikum.ee/infektsioonikontrolliteenistus/audent/JNA_18.pdf
 17. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(3):260-71. doi: 10.1080/00016340801908759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307064>
 18. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine.* 2013 Aug 28;31 Suppl 4:D20-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.056. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219695>
 19. Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika. Vastu võetud 19.01.2007 nr 9. RTL 2007, 8, 135. <https://www.riigiteataja.ee/akt/125112011004?leiaKehtiv>