

**Tartu Ülikool**  
**Peremeditsiini ja rahvatervishoiu**  
**instituut**

**Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi ning selle**  
**vastavus ravijuhenditele Eestis aastatel 2012–2014**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Anna Tisler-Sala**

**Juhendaja: Anneli Uusküla, MD, MS, PhD, Tartu Ülikool,**  
**peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, professor**

**Tartu 2016**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 26. mai 2016 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Ruth Kalda, TÜ peremeditsiini õppetooli juhataja, peremeditsiini professor, dr. med.

Kaitsmine: 7. juuni 2016

## SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID .....	4
LÜHIKOKKUVÕTE .....	5
1. SISSEJUHATUS .....	7
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	9
2.1. Seksuaalsel teel levivad infektsioonid .....	9
2.2. Urogenitaalne klamüüdia- ja gonokokknakkus.....	10
2.2.1. Haigustekitaja ravimresistentsus .....	12
2.3. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse epidemioloogia .....	13
2.3.1. Eesti .....	17
2.4. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse käsitus .....	19
2.4.1. Ravijuhendid ja ravi .....	20
2.5. Seksuaalsel teel levivate infektsioonide ravi ja selle vastavus ravijuhenditele ..	23
3. EESMÄRGID .....	25
4. MATERJAL JA METOODIKA .....	26
4.1. Eesti Haigekassa Andmekogu.....	26
4.2. Andmestiku kirjeldus .....	26
4.3. Analüütilise andmebaasi koostamine ja kasutatud tunnused .....	27
4.4. Andmeanalüüs.....	31
5. TULEMUSED .....	32
5.1. Valimi kirjeldus.....	32
5.2. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi .....	33
5.3. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi vastavus ravijuhenditele...	37
6. ARUTELU .....	40
7. JÄRELDUSED .....	45
8. KASUTATUD KIRJANDUS.....	47
SUMMARY .....	55
TÄNUAVALDUS .....	57
CURRICULUM VITAE .....	58

## KASUTATUD LÜHENDID

AOR	kohandatud šansisuhe ( <i>adjusted odds ratio</i> )
ATC	anatomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon ( <i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i> )
CDC	Haiguste ennetamise ja kontrolli keskus ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CI	usaldusvahemik ( <i>confidence interval</i> )
EHK	Eesti Haigekassa
ECDC	Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus ( <i>European Centre of Disease Prevention and Control</i> )
HIV	inimese immuunpuudulikkuse viirus ( <i>Human immunodeficiency virus</i> )
IUSTI	Seksuaalsel Teel Levivate Infektsioonide Rahvusvaheline Ühing ( <i>International Union against Sexually Transmitted Infections</i> )
OR	šansisuhe ( <i>odds ratio</i> )
PID	vaagna põletikuline haigus ( <i>pelvic inflammatory disease</i> )
RHK-10	Rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon, 10. Versioon
SD	standardhälve ( <i>standard deviation</i> )
STLI	seksuaalsel teel levivad infektsioonid
VIF	varieeruvusindeks ehk dispersiooni mõju faktor ( <i>variance inflation factor</i> )
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon ( <i>World Health Organization</i> )

## LÜHIKOKKUVÕTE

Käesolevas magistritöös käsitleti urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi ning selle vastavust ravijuhenditele aastatel 2012–2014 Eestis. Magistritöö alaeesmärgid olid kirjeldada urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse raviks väljakirjutatud ravimeid, hinnata ravivastavust ravijuhenditele ning ravivastavuse seoseid ravitud isikuid ja ordineerinud arstide kirjeldavate tunnustega.

Analüüsi läbiviimiseks tehti väljavõte Eesti Haigekassa (EHK) ravikindlustuse retseptikeskuse andmekogust. Antud uuringus hinnati Eestis perioodil 2012–2014 urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkusega patsientidele väljakirjutatud antibakteriaalse ravi vastavust Euroopa ja Eesti seksuaalsel teel levivate infektsioonide (STLI) ravijuhenditele. Analüüsiks kasutatud andmed sisaldasid infot ravi saanud isikute (sugu, vanus, valitud nakkuse raviks ordineeritud retseptid kolme aasta jooksul), ravi ordineerinud arstide (eriala, piirkond), valitud nakkuse (urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse) raviks väljastatud retseptide (välja kirjutamise kuupäev, ravim, ravimi kogus) kohta.

Kokku kaasati antibakteriaalse ravi ja ravi vastavuse analüüsi 6499 patsiendi ja 7556 unikaalse retsepti andmeid: 6074 urogenitaalse klamüüdiannakkusega patsiendi 7105 retsepti ja 425 gonokokknakkusega patsiendi 451 retsepti. Gonokokknakkuse vastu antibiootikumravi said peaaegu võrdselt mees- ja naispatsiendid (vastavalt 47,3% vs 52,7%) vanuses 25-34 aastat (38,4%) Harju piirkonnast (62,1%). Enamik retsepte oli väljastatud dermatoveneroloogia (42,4%) ning sünnitusabi ja günekoloogia eriala arstide poolt (38,8%). Klamüüdiannakkuse antibiootikumravi saajad olid peamiselt naised (81,6%) vanuses 15-24 aastat (53,7%) ning neid raviti Harju (46%) ja Tartu (32,7%) piirkondades. Enamik retseptidest (68,9%) oli väljastatud sünnitusabi ja günekoloogia eriala arstide poolt. 14% (n=1057) urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi saanud patsientidest said kolme aasta jooksul ravi korduvalt. Kõigist urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse antibakteriaalseks raviks väljastatud retseptidest ei olnud ravijuhenditega kooskõlas vastavalt 3,8% (95% CI: 3,4–4,3%) ja 48,6% (95% CI: 43,9–53,3%).

Uuringu tulemused näitavad, et urogenitaalse klamüüdiannakkuse ravi on valdavalt heas kooskõlas ravijuhenditega. Ravijuhenditele mittevastav antibiootikumravi oli seotud arsti raviasutuse piirkonna (Harju AOR 1,88, 95% CI: 1,38–2,58; Pärnu AOR

2,27, 95% CI: 1,51–3,43) ja erialaga („teised“ rühma erialade arstid AOR 3,13, 95% CI: 1,89–5,14). Kõrgem šanss mittevastavaks raviks oli korduvalt klamüüdiidnakkuse raviks väljastatud retseptidel (AOR 2,74, 95% CI: 2,11–3,93).

Gonokokknakkuse puhul peaaegu pooled juhtudest on ravitud ravijuhenditele mittevastavalt. Gonokokknakkuse mittevastav ravi oli seotud ravisaaja sooga (naine AOR 3,03, 95% CI: 1,56–5,86), arsti raviasutuse piirkonna (Ida-Viru AOR 3,31, 95% CI: 1,34–8,17; Pärnu AOR 6,53, 95% CI: 2,16–19,7) ja erialaga (üldarstiabi AOR 5,62, 95% CI: 2,28–13,82; sünnitusabi ja günekoloogia AOR 5,88, 95% CI: 2,79–12,37; „teised“ rühma erialade arstid AOR 10,03, 95% CI: 4,61–21,82). Ravijuhenditele mittevastava ravi väljakirjutamisega seotud patsienti ja raviarsti iseloomustavate tunnuste kirjeldus võimaldab suguhaiguste korrektse ravi alase suunatud teavitustöö korraldamist.

## 1. SISSEJUHATUS

Suguhaiguste, sealhulgas seksuaalsel teel levivate bakteriaalsete nakkuste, korrektne ravi on nende leviku tõkestamise lahutamatu osa (1). Vale ravi, sealhulgas vale antibiootikumi valik või mitteterapeutilise annusega ravi, ei taga tervistumist, võib põhjustada korduvaid ravikuure samale nakkusele, avaldab liigset koormust tervishoiusüsteemile ja võib kaasa aidata antibiootikumiresistentsuse tekkele ning nakkushaiguse jätkuvale levikule (2). Lisaks võib varajane diagnoos ja korrektne ravi takistada STLI-dega seotud haigustüsistuste ja kaugtagajärgede tekkimist nagu vaagna põletikuline haigus (PID, ingl *pelvic inflammatory disease*), teatud vähid (nt emakakaelavähk), viljatus ja rasedusaegsed tüsistused.

Urogenitaalne klamüüdia- ja gonokokknakkus on kaks kõige levinumat STLI-i Euroopas. 2013. aastal diagnoositi Euroopa Liidus 52 995 gonokokknakkuse juhtu, mis on 62% enam kui 2010. aastal ja 384 555 klamüüdianakkuse juhtu, mis on 7% enam kui 2010. aastal (3). Koos moodustavad need kaks STLI-i 94,9% kõigist Euroopa Liidus Euroopa haiguste ennetamise ja tõrje keskusele (ECDC, ingl *European Centre of Disease Prevention and Control*) raporteeritud STLI-st (välja arvatud immuunpuudulikkuse viirus (HIV)) (3). Mõlema STLI-i puhul on tegemist bakteriaalse nakkusega, mida on võimalik välja ravida. Ravita jäänud patsiendid on ohustatud haigustüsistustest, suurenenud riskist nakatuda teistesse nakkustesse (nt HIV) ja rasedusaegsetest tüsistustest.

Gonokokknakkuse puhul tuleb eraldi välja tuua kõrge ravimresistentsus, mida on korduvalt kirjeldatud (4-6). Ravimresistentsuse jälgimine ning arvestamine ravijuhendite koostamisel on väga oluline piiramaks ravimresistentsuse levikut ja teket. Klamüüdianakkuse kõrge esinemissageduse tõttu Euroopa Liidus (3) on vajalik õige ravi, et vältida jätkuvat transmissiooni seksuaalselt aktiivse elanikkonna seas.

STLI-de ravi järgib tõenduspõhiseid ravijuhendeid, et tagada õige ravi ja ravimite annustamine vastavalt patsiendile ning nakkuse etioloogiale ja sümptomitele. Ravijuhendid on olulised mitmel põhjusel. Selleks, et tagada nakkuse diagnoosimisel ja ravimisel nõuetekohase protokolliga järgimine arstide poolt, et anda juhised konkreetsete STLI-de raviks efektiivsete ravimite ja annuste kasutamiseks, vähendada ebaõigest või alaannustamisega raviskeemist tingitud ravimresistentsust ja ennetada tüsistusi või jätkuvat STLI-de levikut. Gonokokk- ja klamüüdianakkuse ravijuhendid uuendati Euroopas vastavalt 2012. (7) ja 2015. aastal (8), USAs 2015. aastal (9) ning Eestis 2015.

aastal (10). Juhendid sisaldavad informatsiooni käsitletud nakkushaiguste epidemioloogia ja ülekandumise, kliiniliste tunnuste, diagnoosi, ravi näidustuste, ravi (esmavaliku ravimid, alternatiivsed ehk teise valikuravimid), nakkushaigete kontaktsete jälgimise, järelkontrolli ning ravi ebaõnnestumise tuvastamise ja nakkusjärelvalve süsteemile teatamise kohta.

Ravi- ja korralduse juhendid on peamiselt suunatud praktiseerivatele arstidele. Õppematerjalid üksi ei pruugi olla piisavad, et toetada ja informeerida töötavaid arste. Ravi vastavuse hindamiseks juhenditele võib kasutada erinevaid meetodeid, sealhulgas retrospektiivset kliiniliste dokumentide läbivaatamist (11), intervjuusid praktiseerivate arstidega või nende seas küsitluse läbiviimist (12), STLI-de ravi tulemuslikkuse analüüsi (13) või ka informatsiooni administratiivsetest tervise-andmebaasidest (nt tervisekindlustuse retseptide andmebaasid) (14). Ravipraktika jälgimine ning hindamine võib aidata kaasa teadlikkuse suurenemisele praktiseerivate arstide seas.

Käesolevas magistritöös kirjeldati urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi ja analüüsi selle vastavust Eesti ja Euroopa ravijuhenditele 2012–2014 Eestis. Magistritöö analüüsis väljakirjutatud ravi juhenditele mittevastavuse seoseid patsienti ja arsti kirjeldavate tunnustega. Magistritöö tulemused annavad sisendi korrektset ravi toetavate sekkumiste planeerimisele.



## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1. Seksuaalsel teel levivad infektsioonid

STLI-d kujutavad endast olulist terviseprobleemi, aga ka sotsiaalset ja majanduslikku heaolu halvendavad tegurit, olles oluliste surma põhjustavate haiguste nimistus kogu maailmas. Maailmas on hinnanguliselt 1,15 miljardit inimest nakatunud ühte või mitmesse seksuaalsel teel levivasse haigusesse, sh 461 000 inimest Euroopas (3). Igapäevaselt toimub umbes 1 miljon uut suguhaigusse nakatumist maailmas (15). Kuna mitmed suguhaigused ei oma sümptomeid, mis viitaksid nakatumisele, alahindavad esitatud hinnangud tõenäoliselt STLI-sse nakatunud inimeste arvu. Lisaks võib stigma, mis on seotud STLI-de põdemise ja diagnoosimisega, põhjustada ravi otsimise vältimist, eriti naiste ja nende seas, kes kuuluvad kõrge riskiga rahvastikurühmadesse, ning seega võib ka sellel põhjusel olla juhtude arv rahvastikus alahinnatud (3).

Seksuaalsel teel levib enam kui 30 nakkushaigust, kuid neist vaid üksikutele on see leviku viis peamine. STLI-d on olulised eelkõige tüsistuste ja kaugtagajärgede tõttu: PID, krooniline valusündroom, emakaväline rasedus, viljatus ja pahaloomulised kasvaja suguteedes (emakakaelavähk). Ravimata põletikud suguteedes on seotud raseduse katkemise, madala sünnikaalu ning loote ja/või vastsündinu haigestumisega (1).

Bakteriaalsed nakkushaigused (gonorröa, klamüdioos) on ravitavad antibiootikumidega, kuid mitmed viiruslikud (herpesviirus tüüp 2 (HSV-2), inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV) põhjustavad eluaegseid (väljaravimatuid) nakkusi (16).

Suguhaiguste, sh bakteriaalsete nakkushaiguste tulemuslikku ravi ja kontrolli takistavad lisaks eelpoole kirjeldatuile (asümptomaatiline kulg, stigma) mitmed probleemid. Euroopa Liidus ja mujal on koostatud tõenduspõhised juhendid ravi soovitude ja järelkontrolli protseduuride kirjeldusega. Ravisoovitused eeldavad head patsiendipoolset ravijärgimist. Siiski leidub tõendeid, et paljud patsiendid ei lõpetata oma ravikuuri tervikuna või lõpetavad nende tarvitamise niipea kui tunnevad sümptomite vähenemist või nende kadumist (17). Mistõttu on STLI-de ravis võimalusel eelistatud ravimite ühekordsel manustamisel põhinevad strateegiad (18). STLI-de käsitus hõlmab lisaks isikutele, kellel nakkus on diagnoositud ka nende seksuaalpartnerite kontrolli ja ravile kaasamist. Uute nakatumiste arvu vähendamiseks on lisaks korrektsele ravile

oluline rakendada ka partnerite teavitamist ja ravi. Eduka partnerite teavituse ja ravi väljakutseteks on ühelt poolt tervishoiutöötajate aja või spetsiifiliste oskuste puudus ja teiselt poolt patsientide poolne soovimatus seksuaalpartnereid avaldada, hirm konfidentsiaalsuse kao ees, stigma, hirm vägivalla või suhte purunemise ees (19).

Suguhaigused võivad kulgeda raskemalt HIV koinfektsiooniga isikuil. Lisaks on oluline rõhutada, et kaasuvate klamüüdia- ja/või gonokokknakkuse (ka teiste STLI) puhul on tõhustunud HIV-i seksuaalsel teel ülekanne. HIV ülekannet soodustavad bioloogilised mehhanismid on seotud põletikuga. Suguteede limaskestast põletik suurendab HIV infektsiooniga nakatumisvõimeliste rakkude arvu selles piirkonnas, samuti rakkudel ekspresseeritud retseptorite arvu. Lisaks põhjustab põletik epiteeli barjäärfunktsiooni häirumist, samuti on läbi põletikulise või haavandilise limaskestast viiruste eritumine suurenenud (20). Uuringud on tõestanud, et koinfektsiooniga inimestel (HIV ja klamüüdia-, gonokokknakkus) on tõusnud HIV viiruskoormus suguelundite eritistes võrrelduna HIV mononakatunutega (20). HIV edasikandumise ja nakkuse oht suureneb nii haavandiliste kui põletikuliste STLI-de puhul kolme- kuni viiekordselt (21). Seetõttu peetakse STLI-de varajast avastamist ja ravi HIV leviku kontrolli lahutamatuks osaks. Korrektnet käsitus HIV-STLI koinfektsiooniga patsientidele peab hõlmama ravi HIV koormuse alandamiseks (antiretroviirusravi), STLI-de ravi ja kontaktsete kontrolli (20).

## **2.2. Urogenitaalne klamüüdia- ja gonokokknakkus**

*C. trachomatis* (klamüdioosi haigustekitaja) ja *N. gonorrhoeae* (gonorröa haigustekitaja) transmissioon toimub otsesel kontaktil sugulise vahekorra ajal (või läbi nakatunud tservikaalkanali sünnituse ajal). Risk omandada ureetraalne nakkus meestel pärast ühte vahekorda nakatunud naisega on hinnanguliselt 20%, ulatudes hinnanguliselt 60–80%-ni järgmise nelja vahekorra järel. On tõenäoline, et ühekordse kokkupuute ülekande määr mehel on kõrgem kui naiselt mehele, anatoomiliste iseärade ja ekspositsiooni kestuse tõttu (nakatunud ejakulaat säilib tuges) (22, 23).

*N. gonorrhoeae* isoleeriti 1879. aastal. 1970. aastate algusest on *C. trachomatis* tunnustatud kui seksuaalsel teel levivat haigustekitajat. *C. trachomatis* ja *N. gonorrhoeae* poolt põhjustatud suguelundite nakkuste tagajärjel tekkinud kliinilised sümptomid on väga sarnased. Mõlemad patogeenid nakatavad eelistatult silinder- ja transitoorse epiteeli rakke ureetras (ülenedes munandimanusesse) või

emakakaelakanalis (ülenedes endomeetriumi ja munajuhadeni). Mõlemad organismid võivad põhjustada subepiteliaalset põletikku, epiteliaalseid haavandeid ja armistumist. Harva võivad mõlemad organismid põhjustada süsteemset haigestumist. Reeglina on *C. trachomatis*'e puhused haigustunnused võrreldes gonokokknakkusega vähem väljendunud (24). Enamgi, urogenitaalne klamüüdiainakkus kulgeb enamusel juhtudel asümptomaatiliselt (nii naistel kui meestel) (25).

Urogenitaalse klamüüdiainakkust diagnoositakse sagedamini naistel kui meestel (3:1) (18). Ravimata nakkused kestavad keskmiselt 1 aasta (26) ja ühe aasta jooksul paraneb spontaanselt ~54% nakatunud naistest (27, 28). Epidemioloogilised tõendid viitavad, et korduvad nakkused põhjustavad tõsisemaid haigusjuhtumeid (29). Ülenevat suguteede klamüüdiainakkust esineb mõlemal sugupoolel, kuid on tõenäoliselt enam levinud ja tõsisemate tagajärgedega naistel (25). Ülenev klamüüdiainakkus kujuneb umbes 10% juhtudest ja võib põhjustada sümptomaatilist PID (30). Tekkinud munajuhade kahjustused võivad omakorda põhjustada emakavälist rasedust, viljatust ja kroonilist vaagnavalu (31). Umbes 45% viljatusest naistel võib olla tingitud klamüüdiainakkusest (32). Klamüüdioosi raseduse ajal on seostatud enneaegse sünnitusega (33). Haigestunud emalt võib haigustekitaja edasi kanduda vastsündinutele raseduse või sünnituse ajal (9). *C. trachomatis* võib põhjustada epididümiiti ja orhiiti meestel, kuid haigustekitaja rolli prostatiidi ja meeste viljatuse vahel ei ole veenvalt kinnitatud (34).

Klamüüdiainakkuse läbipõdemine ei anna immuunsust ja korduvad nakkused on küllaltki levinud (35). Uuringud (esmatasandi arstiabi ja seksuaaltervise kliinikutes) on dokumenteerinud reinfektsiooni umbes 25%-l ravitud juhtudel (36, 37). Esineb mitu põhjust klamüüdia korduvaks tuvastamiseks. USAs, Batteiger *et al* (38) poolt korraldatud uuringus, mis hõlmas 183 noort naist korduva klamüüdioosi episoodiga leiti, et umbes 66% nakkustest olid ilmselt saadud uuel partnerilt (uus nakkus), 17% olid reinfektsioonid ravimata või ebapiisavalt ravitud seksuaalpartneritelt, 14% oli tingitud tõenäoliselt antibiootikumiravi ebaõnnestumisest ja 3% puhul ei olnud nakkust ravitud (38). On mõningaid tõendeid, et osaline immuunsus pärast loomulikku klamüüdiainakkusest vabanemisest kestab kauem kui antibiootikumiravi järgne osaline immuunsus (27).

Gonokokknakkus on STLI, mis tavaliselt avaldub uretriidina meestel, emakakaelapõletiku ja/või salpingiidina naistel. Registreeritud haigusjuhtude hulgas antud nakkusesse nakatumise määr on naistel veidi kõrgem kui meestel (39). Sarnaselt

klamüüdiaga on ka gonokokknakkus oluline PID põhjustaja ja mille tulemuseks võib olla viljatus või emakaväline rasedus (40).

### 2.2.1. Haigustekitaja ravimresistentsus

Viimase paarikümne aasta jooksul on kliinilise praktika käigus järk-järgult selgitatud välja antibiootikumiresistentseid haigustekitajaid. Ravimresistentsuse tagajärjel on penitsilliin- ja tetratsükliinravi muutunud ebaefektiivseks enamikes valdkondades (41). Resistentsuse levimus varieerub geograafiliselt ja kliinilises praktikas tuleb piirkondlikke iseärasusi arvestada (42).

Probleem *N. gonorrhoeae* antibiootikumiresistentsusega on niivõrd aktuaalne, et Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) on *N. gonorrhoeae* resistentsuse leviku ja mõju tõkestamiseks töötanud välja globaalse tegevuskava (43). Ameerika Ühendriigid ja WHO kasutavad vahimees seiresüsteeme (ingl *sentinel surveillance*) jälgimaks antibiootikumtundlikkust gonokokknakkuse ravi juhendamiseks. Aastast 2007 ei soovita Ameerika Ühendriikide Haiguste ennetamise ja kontrolli keskus (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) antibiootikumidest kasutada fluorokinoloone gonokokknakkuse raviks (44). See muutus tähendab, et tseftriaksoon ja teised tsefalosporiinid on ainus antibiootikumiklass, mida soovitatakse gonokokknakkuse esmavaliku ravina. Aastatel 2000–2005 ja 2008–2013 Hiinas tehtud uuringu kohaselt, mis käsitles 1224 *N.gonorrhoeae* isolaati, kasvas tsiprofloksatsiini suhtes resistentsete isolaatide määr 88,9%-lt 98%-le (45). Kanadas oli 2013. aastal 24,3% *N.gonorrhoeae* isolaatidest resistentsete erütromütsiinile, 18,9% penitsilliinile, 33,0% tetratsükliinile ja 29,3% tsiprofloksatsiini suhtes. Tseftriaksooni ja/või tsefiksiimi suhtes vähenenud tundlikkusega isolaatide osakaal oli 2013. aastal 3,9% (5,9% 2012. aastal ja 7,6% 2011. aastal). Asitromütsiini resistentsete *N.gonorrhoeae* isolaatide osakaal kasvas 0,4% -lt 2009. aastal 1,2%-le 2012. aastal (46).

Euroopas osaleb *N. gonorrhoeae* ravimresistentsuse monitooringu projektis 21 riiki (47). Aastal 2011 kogutud gonokokkide tüvedest olid 7,6% ja 0,5% *in vitro* resistentsete tsefiksiimile ja tseftriaksoonile vastavalt. Tsiprofloksatsiini ja asitromütsiini resistentsuse määr oli 48,7% ja 5,3% vastavalt (47). 2012. aastal olid 93 (4,7%) isolaati 1994-st resistentsete tsefiksiimi suhtes (3,9% 2011. aastal,  $p=0,23$ ) ning tsefiksiimi vastast resistentsust kirjeldati 13-s (61,9%) projektis osalenud Euroopa riigis (48).

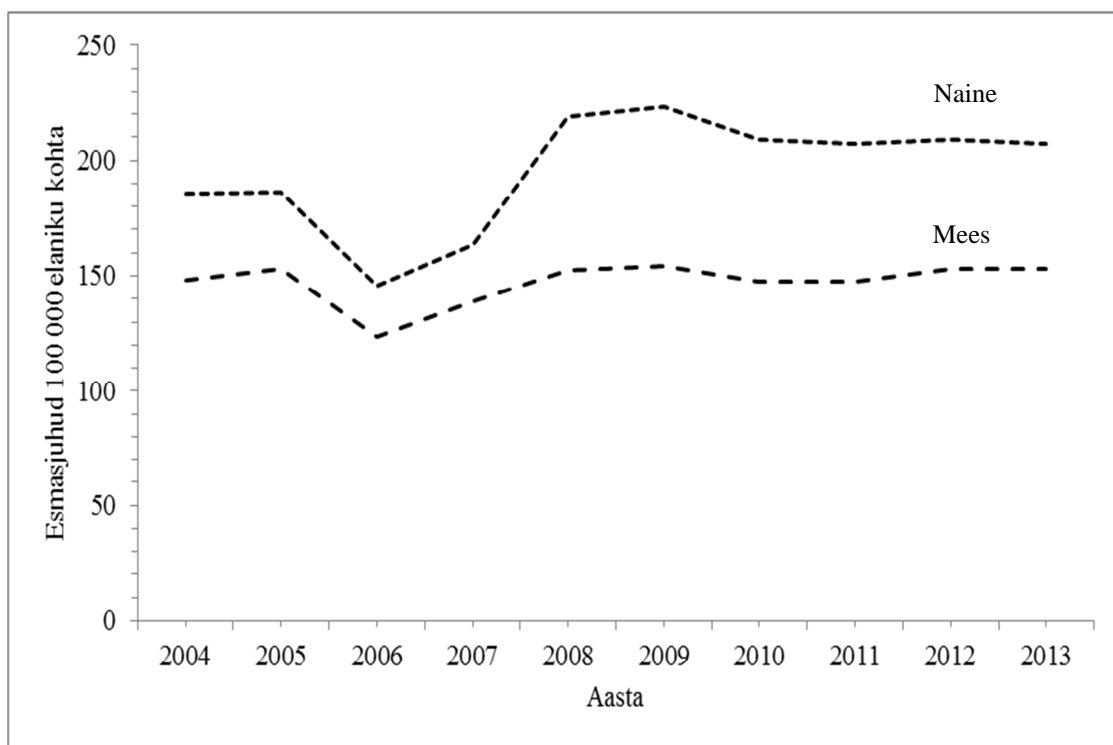
Ka *Chlamydia trachomatis*'e puhul on kirjeldatud antibiootikumiresistentsust, mida on seostatud ravi ebaõnnestumisega (34, 49).

Suguhaiguste ravimresistentsus on kõige enam levinud madala ja keskmise sissetulekuga riikides, seoses tervishoiusüsteemi korralduse, kõrge haigestumisega nakkushaigustesse, antibiootikumide kontrollimatu kasutamise ja müügi järelevalve või kontrolli puudumisega, ning oluline on ka ravimresistentsusega seotud probleemide alahindamine (50, 51). Vajalikud on jätkuv antibiootikumravi kasutuse monitooring ning teadusuuringud, et luua tõendusbaas ravijuhendite koostamiseks ja vajadusel muutmiseks.

### **2.3.Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse epidemioloogia**

#### **Haigestumus**

Haigestumise andmed põhinevad riiklike haigusejärelvalve süsteemide infol. Urogenitaalne klamüüdianakkus on kõige sagedamini raporteeritud STLI USAs (44), Euroopas (52), Austraalias (53) ja Kanadas (54). Klamüüdia on kõige sagedasem noorte seksuaalselt aktiivsete täiskasvanute seas. Aastal 2013, raporteeriti 26 Euroopa Liidu liikmesriigist 384 555 klamüüdianakkus juhtu (182 juhtu 100 000 elaniku kohta). Nakkust diagnoositi sagedamini naistel (207 juhtu 100 000 elaniku kohta) kui meestel (153 juhtu 100 000 elaniku kohta) (joonis 1) (3).



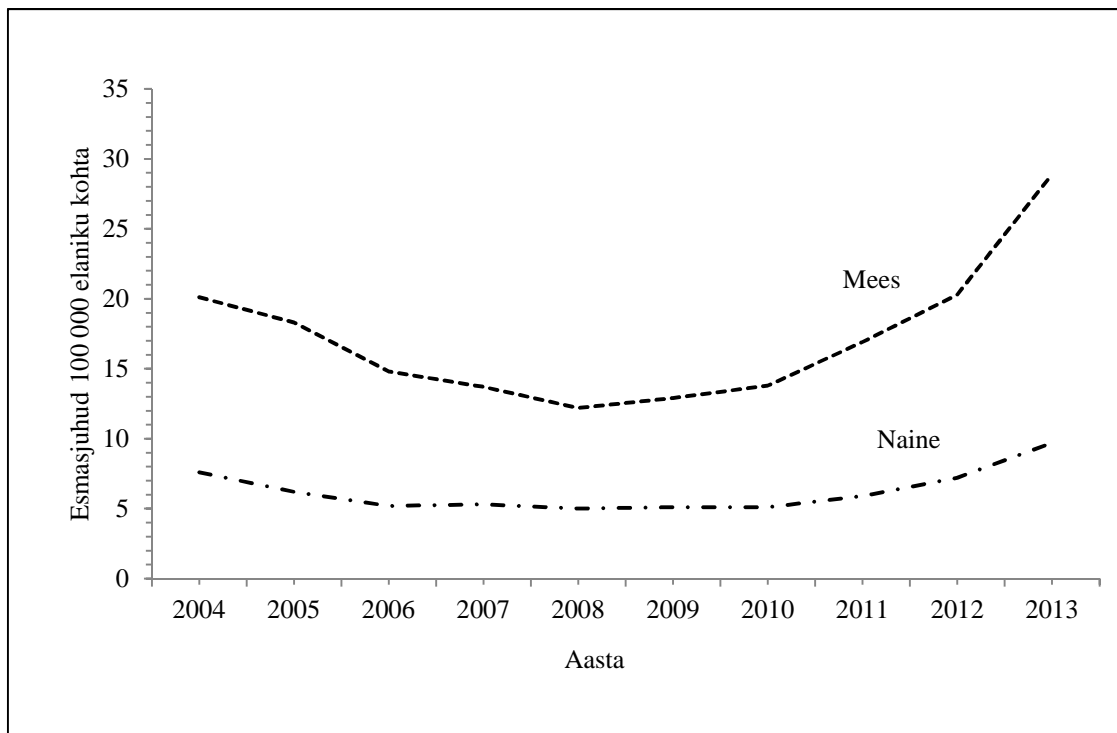
**Joonis 1.** Urogenitaalse klamüüdiainakkuse esmasjuhud 100 000 elaniku kohta Euroopa Liidus, 2004–2013 (3).

Kaks kolmandikku (67%) kõigist klamüüdiainakkuse juhtudest diagnoositi noortel vanuses 15–24 aastat (haigestumus 20–24 aastaste hulgas 1717 juhtu 100 000 elaniku kohta). Tegelik haiguse esinemissagedus on tõenäoliselt märgatavalt suurem (3).

Riigiti varieerub klamüüdiainakkusesse haigestumus oluliselt: 1 kuni 500 juhuni 100 000 elaniku kohta. Haigestumuse varieeruvus viitab ilmselt eelkõige erinevuste haiguse diagnostikas (sealhulgas selle kätte saadavuses), testimis- ja järelvalvestrateegiates. Haigestumus on oluliselt kõrgem Euroopa Liidu lääne- ja põhjaosa riikides (~200 juhtu 100 000 elaniku kohta) võrrelduna kesk- ja idaosa riikidega (sealhulgas Läti ja Leedu) (~30 juhtu 100 000 elaniku kohta). Viimastel aastatel on klamüüdiainakkusesse haigestumine stabiliseerunud paljudes riikides, kuigi mõnedes riikides on haigestumus kasvamas (3). Euroopa Liidus 2013. aastal raporteeritud haigusjuhtude hulgas oli meeste naiste suhe 0,7:1 (naiste seas 223 995 ja meeste seas 157 911 juhtu). Klamüüdioos (aga ka gonorröa) põhjustavad enam sümptomaatilist haigust naistel, lisaks külastavad noored naised günekolooge kontratseptsiooni konsultatsioonideks ja seega neid testitakse klamüüdioosi/gonorröa suhtes kaebuste alusel või oportunistliku sõeluuringu kontekstis. Kirjeldatud praktika on naiste seas oluliselt kõrgema haigestumuse (raporteeritud haigusjuhtude arvu)

võimalikuks seletuseks (3). Enamik haigusjuhtudest leiab aset heteroseksuaalses rahvastikus (vaid 6% klamüdioosi juhtudest diagnoositakse meestega seksivate meeste (MSM, ingl *men who have sex with men*) hulgas.

Urogenitaalsesse gonokokknakkusesse haigestumus oli 2013. aastal Euroopa Liidus 16,9 juhtu 100 000 elaniku kohta, mil 28 riiki raporteerisid kokku 52 995 (meeste hulgas 29 juhtu 100 000 ja naiste hulgas 9,7 juhtu 100 000 elaniku kohta) (joonis 2).



**Joonis 2.** Urogenitaalse gonokokknakkuse esmasjuhud 100 000 elaniku kohta Euroopa Liidus, 2004–2013 (3).

Haigestunud meeste ja naiste suhe oli 2,9:1 (mehed: 36 189, naised: 12 323). Ainult üks riik (Eesti) raporteeris meeste naiste suhet alla 2 (0,5:1). Kõrgeim meeste naiste suhe haigestunute hulgas oli Kreekas (43:1) (3). 2013. aastal olid suurimat haigestumusega maad Suurbritannia (51 juhtu 100 000 elaniku kohta), Iirimaa (28 juhtu 100 000 elaniku kohta) ja Läti (27 juhtu 100 000 elaniku kohta). Madal ( $\leq 1$  juhtu 100 000 elaniku kohta) oli haigestumus Horvaatias, Küprosel ja Luksemburgis (3).

Aastatel 2004–2013 on haigestumine vähenenud alla 25-aastaste hulgas ja kasvanud proportsionaalselt vanemates vanusrühmades. 2013. aastal diagnoositi 39% haigusjuhtudest vanusrühmas 15-24 aastat ja 35% juhtudest vanusrühmas 25–34 aastat

Riikides, kus on põhjalik järelevalvesüsteem, oli 2013. aasta haigestumus suurim 20–24-aastaste hulgas (100 juhtu 100 000 elaniku kohta) mõlema soo puhul (3).

## **Levimus**

Hiljuti publitseeritud süstemaatilise, rahvastikupõhistel valimitel põhineva ülevaate andmeil on klamüüdiainakkuse hinnanguline levimus seksuaalselt kogunud naiste ja meeste (25-aastased ja nooremad) seas kõrge sissetulekuga riikides 3–5% (55). Selles süstemaatilises ülevaateuuringus klamüüdioosi levimuse olulist erinevust sooti ei leitud. Klamüüdioosi levimus võib olla oluliselt suurem riskirühmade seas, nt üle 20% naistest külastavad STLI-kliinikuid (56).

Gonokokknakkuse levimuse osas (rahvastiku põhistes uuringutes hinnatuna) andmed puuduvad. On kirjeldatud nakkuse esinemist erinevaid raviasutusi külastavates rahvastikurühmades (nt 1% test positiivseid oli 15–25 aastaste pereplaneerimise kliinikuid külastavate isikute hulgas Kolumbias, Puerto Ricos ja Neitsisaartel 2009. aastal) (44).

## **Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkusega seotud riskitegurid**

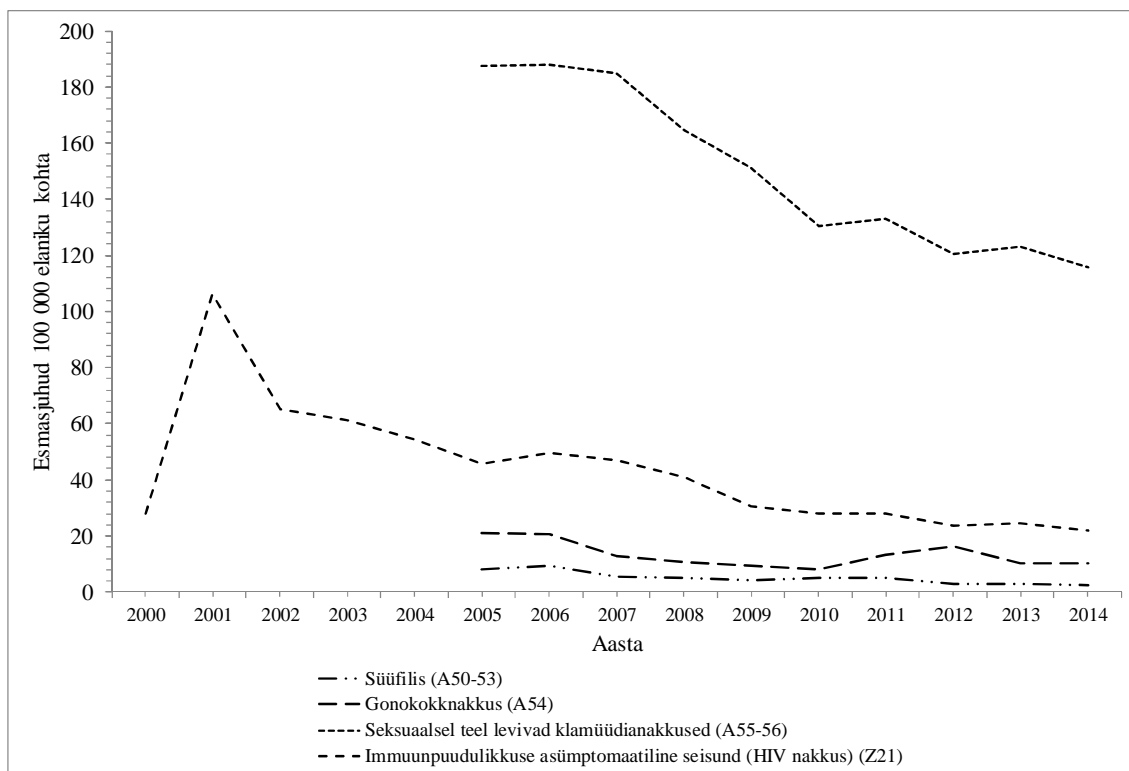
Mitmete uuringute põhjal on selgunud demograafilised tegurid, mis on seotud suurenenud klamüüdiainakkusesse haigestumuse riskiga: noor iga (kõrgeim haigestumus 15–19 a naiste seas), perekonnaseis (vallaline), suukaudsete kontratseptiivsete vahendite kasutamine ja seksuaalkäitumisega seotu (uus partner või mitu seksuaalpartnerit (57–59). Uusküla *et al* (60) klamüüdioosi levimuse uuringus Eestis oli seksuaalpartnerite arv viimase 12 kuu jooksul tugevaim nakkuse riskitegur (OR 3,1, 95% CI: 1,5–6,6). Hormonaalsete kontratseptiivsete vahendite kasutamine võib olla seotud suurenenud riskiga nakatuda klamüüdiainakkusesse nende võimaliku bioloogilise toime tõttu: hormonaalselt kontratseptsiooni kasutajate hulgas esineb sagedamini emakakaela ektoopiat (57, 61). Võimalik on ka käitumuslik mõju - kondoomi mitte kasutamine naiste hulgas, kes kasutavad hormonaalset kontratseptsiooni (62, 63). Uuringutes on hakatud tähelepanu pöörama seksuaalselt aktiivses eas noorte sihtrühmale, kelle hulgas esinevad korduvad *C. trachomatis*'ega nakkused. Mitme uuringu kohaselt on 20–30% naisi korduvalt nakatunud 6 kuud pärast esmasnakkust (64, 65). Gonokokknakkusesse nakatumise riskitegurid on sarnased: lisaks riskeerivale seksuaalkäitumisele on



kirjeldatud madalat sotsiaalmajanduslikku staatust, varajast seksuaalset aktiivsust, vallalist perekonnaseisu ja korduvat gonokokknakkusesse haigestumist (66, 67).

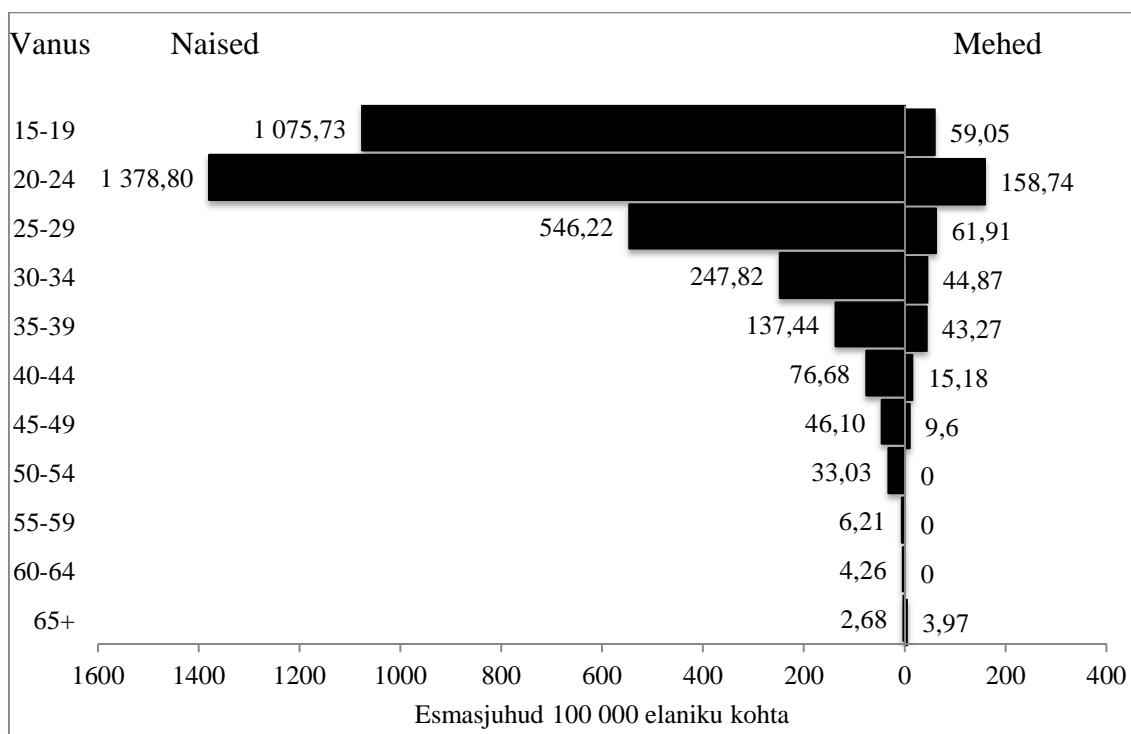
### 2.3.1. Eesti

STLI-de seire põhineb passiivsel haigusjärelvalvel ja seisneb diagnoositud haigusjuhtude kohustuslikul raporteerimisel Terviseametile. Riiklikult teavitatavate STLI-de hulka kuuluvad süüfilis, gonokokknakkus, klamüüdiainakkus ja HIV. Raporteeritavate STLI-de esinemissagedus on viimase kümne aasta jooksul vähenenud. Klamüüdiainakkuse esinemissagedus on viimastel aastatel olnud ~120 juhtu 100 000 elaniku kohta ja gonokokknakkuse haigestumus ~18 juhtu 100 000 elaniku kohta (joonis 3) (68).

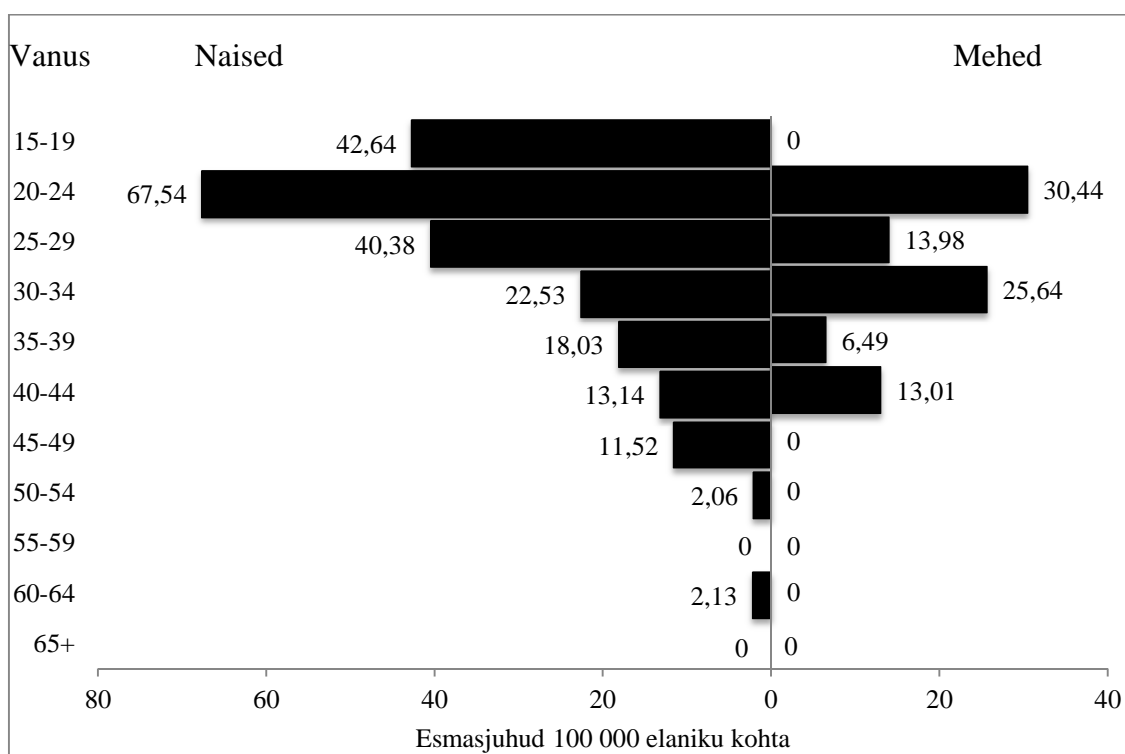


**Joonis 3.** STLI-de esmasjuhud 100 000 elaniku kohta Eestis, 2000–2014 (68).

Mõlema nakkuse puhul on haigestunud naiste seas olnud enam kui meeste seas ning kõige kõrgemad näitajad on vanusrühmas 20–24 eluaastat (joonis 4, 5) (68).



**Joonis 4.** Klamüüdiainakkusesse haigestumine sooti ja vanusrühmiti Eestis, 2013 (68).



**Joonis 5.** Gonokokknakkusesse haigestumine sooti ja vanusrühmiti Eestis, 2013 (68).

Uusküla *et al* (60) rahvastiku põhises uuringus 2005. aastal oli klamüdioosi levimus 18–35 aastaste vastanute hulgas 5,4% (95% CI: 3,0–7,5%), 6,9% (95% CI: 3,6–10,3%) naiste ja 2,7% (95% CI: 0,3–5,0%) meeste seas Eestis.

## 2.4. Urogenitaalse klamüüdia-ja gonokokknakkuse käsitlus

Nakkuskontroll on süstemaatiline tegevusprogramm, mitte ainult testimine haigustekitaja suhtes (69). See tähendab, et rakendatakse koordineeritud meetmeid, mis on vajalikud, et jõuda haigestumisriski ja tüsistuste vähendamiseni. Klamüüdia ja gonokokknakkuse puhul hõlmab haiguskontroll järgimisi tegevusi (Tabel 1):

- primaarne ennetus, mis eriti kaasab noori täiskasvanuid, seksuaaltervises ja suhtekoolituses;
- turvaseksi ja kondoomi kasutamise edendamine;
- nakatunute efektiivne diagnoosimine ja ravimine;
- nakatunud isikute partnerite tuvastamine ja ravimine;
- aktiivne juhtumite tuvastamine, nt sõeluuringute läbiviimine, et tuvastada ja ravida asümptomaatilisi juhtumeid.

Klamüdioosi sõeluuringu sihtgrupid on tavaliselt määratletud vanuse ja soo järgi. Näiteks klamüdioosi sõeluuring USAs ja Austraalias on soovitatav naistele vanuses <25 aastat (44, 70) ning Suurbritannias naistele ja meestele vanuses <25 aastat (71). Käitumis- ja demograafilisi tegureid saab kasutada klamüüdiainakkusele suurenenud riskiga rühmade määramiseks (72, 73). Siiski erinevad riskitegurid rahvastike vahel ja selektiivseid kriteeriume võib olla raske praktikas rakendada. Sõeluuring on tavaliselt rakendatud oportunistliku tegevusena, mida pakutakse sihtrühma kuuluvatele noortele täiskasvanutele, kes kasutavad tervishoiuteenuseid (44, 69, 71). Eestis rakendatakse oportunistlikku klamüdioosi sõeluuringut rasedatele. Kui klamüdioosi uuring on tehtud viimase kuue kuu jooksul enne rasestumist, siis lähtutakse rasedal analüüsi võtmise vajaduse otsustamisel anamneesist ja tervisekäitumisest (74).

Kuna ka gonokokknakkused naistel on sageli asümptomaatilised, soovitab U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) arstidel uurida kõiki seksuaalselt aktiivseid naisi, sealhulgas ka rasedaid, gonokokknakkuse suhtes, kui nad kuuluvad suurenenud riskirühma (nt naised vanuses <25 aastat). Teiste riskitegurite hulka kuuluvad varasem gonokokknakkuse või muu seksuaalsel teel leviva haiguse põdemine (75).

**Tabel 1.** Euroopa haiguste ennetamise ja tõrje keskuse poolt soovitatud urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse kontrollimeetmed (76)

Tase	Olulised tegevused	Seotud poliitikad	Hindamine
A. Primaarne ennetus	Seksuaaltervise ja suhete haridus, teadlikkus, kondoomide tutvustused ja kampaaniad	Tervise edendamise poliitika	Perioodilised uuringud, mis hõlmaksid ka teadmiste kontrolli ja käitumisuuringu
B. Juhtumihaldus	Kõik eelnev, pluss:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutiinsed juhtude seiretoimingud;</li> <li>• Nakkuste diagnostilised teenused;</li> <li>• Kliinilised teenused;</li> <li>• Partnerite teavituse teenused</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nakkuse juhtumite raporteerimise poliitika;</li> <li>• Juhendid nakkuse diagnoosimiseks;</li> <li>• Juhendid nakkuse juhtumite haldamiseks;</li> <li>• Juhendid partnerite teavitamiseks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haigestumise muutused;</li> <li>• Diagnostika kvaliteedikontrolli;</li> <li>• Perioodilised kliinilised ja korralduslikud auditid;</li> </ul>

Oluliseks haiguskontrolli instrumendiks on juhtumihaldus (Tabel 1) ning selle korraldamiseks ning juhtimiseks on koostatud tõenduspõhised STLI-de ravi- ja käsitusjuhendid, mis toimivad juhtnööridena tõhustades efektiivset ravi ning korrektse raviannuse määramist (77).

#### 2.4.1. Ravijuhendid ja ravi

##### Ravijuhendid

Viimase kümne aasta jooksul on kliinilised ravijuhendid üha enam muutunud harjumuspäraseks osaks kliinilises praktikas. Kliinilised ravijuhendid on Meditsiini Instituudi (IOM, *Institute of Medicine*) poolt defineeritud kui "süsteemiliselt arendatud seisukohad, mis aitavad raviarstil valida patsiendile teatud kliinilises olukorras õige ravi või tervishoiuteenuse" (78). Arstid, poliitikud ja tervishoiu rahastajad käsitlevad ravijuhendeid kui töövahendit, mis muudab patsientide käsitluse ühtsemaks ja tõhusamaks ning võimaldab arstidel tegutseda teaduslikust tõendusest lähtuvalt. See, et ravijuhendid parandavad kliiniliste otsuste kvaliteeti, on dokumenteeritud uuringutes (79, 80). Ravijuhendid, mis edendavad tõestatud kasuga sekkumist ja hoiavad ära ebaefektiivse sekkumise, aitavad vähendada haigestumust ja suremust ning parandada elukvaliteeti, vähemalt teatud tingimustes. Patsientidele, kellel on identsed kliinilised probleemid, võidakse määrata erinev ravi või tervishoiuteenus sõltuvalt nende arstist või

raviasutusest. Juhendites soovitatakse, kuidas konkreetsel juhul ravida ning seetõttu on tõenäolisem, et patsiendid saavad sarnase käsitlemise osaliseks, sõltumata sellest, kus neid ravitakse või kes neid ravib. Ravijuhendite arendamise meetodid tuginevad süstemaatilistele teadukirjanduse ülevaadetele ning pööravad tähelepanu valdkonna põhiuuringutes käsitletud küsimustele, mis peavad olema vastatud, et tagada efektiivne ravi (81). Süstemaatilised ülevaateuuringud toovad esile ka olemasoleva (tõenduse) lüngad erialakirjanduses.

Suguhaiguste ravijuhendid esitavad STLI-i juhu tervikliku käsitlemise ülevaate. Ravijuhend käsitleb etioloogiat, haiguse ülekandumist, kliinilisi tunnuseid, diagnoosimist, juhtnööre patsientidele, teaduslikku ja alternatiivset ravi, partnerite jälgimist, ravijärgset jälgimist. Oluline on ravijuhendi kasutamisel printsiip, et ravi peab põhinema professionaalsel kliinilisel otsusel, võtma arvesse konkreetse patsiendi asjaolusid ning ressursside kättesaadavust. Ravimi määrav arst vastutab, et patsiendile on väljastatud asjakohane ravim õiges koguses.

Euroopa gonokokknakkuse ravijuhendi viimane versioon ilmus 2012. aastal ja klamüüdiannakkuse 2015. aastal ning mõlemad juhendid on välja töötatud WHO ja Seksuaalsel Teel Levivate Infektsioonide Rahvusvaheline Ühingu (IUSTI, *International Union against Sexually Transmitted Infections*) koostöös (8, 82).

Eesti uusim STLI-de ravijuhend pärineb aastast 2015. Antud ravijuhend katab kõik peamised STLI-de käsitlemise teemad, esitleb STLI-de ravikorralduse informatsiooni ja tugineb nii CDC (Ameerika Ühendriigid), kui ka Euroopa ravijuhenditele (10).

### **Urogenitaalse klamüüdia-ja gonokokknakkuse ravi**

Urogenitaalset klamüüdia- ja gonokokknakkust ravitakse süsteemsete antibakteriaalsete preparaatidega.

Urogenitaalse klamüüdiannakkuse ravi esmavaliku ravimiteks nii Euroopa (8), kui ka Eesti (10) ravijuhendite järgi on antibiootikumid asitromütsiin ja doksütsükliin. Mõlema ravijuhendi järgi teise valiku antibiootikumideks on levofloksatsiin ja ofloksatsiin, kolmanda valiku ravimiks on josamütsiin. Euroopa ravijuhendis on erütromütsiin lisatud teise valiku ravimite hulka. Alternatiivravina Eesti ravijuhendi järgi soovitatakse kasutada klaritromütsiini. Asitromütsiini on käesoleval ajal

eelistatuid klamüdioosi raviks kasutatud antibiootikum (83). Peale suurepärase *in vitro* aktiivsuse, on sellel ravimil pikk biosaadavus, mis võimaldab kasutada ühekordse annuselisi ravikuure. Ühekordse annuseline asitromütsiinravi on efektiivsusest samaväärne nädala pikkuse (7 päeva) doksütsükliinravikuuriga (84). *C. trachomatis*'t nakkuse raviks kasutatavate tetratsükliinide (tavaliselt doksütsükliin) või makroliidide (tavaliselt asitromütsiini) efektiivsus (paranemisprotsent) on 90–95% (85). Aminoglükosiididel ei ole klamüdioosi vastast toimet. Penitsilliinid on aktiivsed *in vitro*, kuid üldjuhul ei ole need kliiniliselt efektiivsed. Tsefalosporiinidel klamüdioosi vastane toime puudub. Mitmed uuringud on näidanud, et nädalane amoksitsilliini ravi (500 mg kolm korda päevas) on efektiivne klamüdioosi raviks rasedatel. Paljud kinoloonid on aktiivsed antud haiguse vastu *in vitro*, kuid kliiniliselt on olnud efektiivne ainult ofloksatsiin (86).

Urogenitaalse gonokokknakkuse ravijuhendite esmavaliku raviks on tseftriaksoon kombinatsioonis asitromütsiiniga. Alternatiivraviks soovitatakse kasutada tsefiksiimi koos asitromütsiiniga. Gonokokkid on oma olemuselt üsna tundlikud antibiootikumidele võrreldes paljude teiste gramnegatiivsete bakteritega. Antibakteriaalne toimeaine valik gonorröa raviks on mõjutatud mitmesugustest teguritest näiteks *N. gonorrhoeae* resistentsusest (87). Eelistatakse ühekordse annusega otseselt jälgitud ravi, et ületada võimalikke ravijärgimusega seotud probleeme.

Tseftriaksoon - kolmanda põlvkonna tsefalosporiin, on seni kõige efektiivsem ühekordse annustamise skeemiga gonorröa vastane ravim maailmas (39, 88). Lisaks on antibakteriaalsete toimeainete valik raviks mõjutatud eeldusest, et gonokokknakkusega patsientidel võib olla kaasuvaid STLI-ne (koinfektsioone). Ameerika Ühendriikides gonorröa koinfektsioone põhjustavate patogeene seas on *C. trachomatis* sagedasim. Kuni 10–20% meestest ja 20–30% naistest ägeda urogenitaalse gonorröaga on nakatunud ka klamüdioosi (39). Seetõttu soovitavadki ravijuhendid koos gonokokkidevastase ravimiga (nt tseftriaksoon) manustada ka klamüdioosi vastase toimega antibiootikumi (nt asitromütsiini).

## 2.5. Seksuaalsel teel levivate infektsioonide ravi ja selle vastavus ravijuhenditele

Mitmetes uuringutes on hinnatud STLI-de ravi arstide (sealhulgas nende eriala) ja ravi saanud isikute vaates (Tabel 2). Mitmed Kanadas 1990-ndatel läbiviidud uuringud hindasid teadmisi, juhtumi korraldust ja ordineeritud ravi vastavust STLI-de juhenditele. Uuringus, mis toimus aastail 1998–1999 osales 49 arsti, kes olid väljastanud 249 STLI-i ravi retsepti, leiti, et umbes 86,3% patsientidest olid tõenäoliselt tõhusalt ravitud, kuid ainult 31,2% retseptidega väljastatud ravimitest olid vastavuses ravijuhenditega (89). Uuringus, mis viidi läbi 1991. aastal ja hindas 115 arsti praktikat bakteriaalset vaginooosi ja PID ravis, leiti, et 64,4%-l ja 52,6%-l juhul (vastavalt) ei jälgitud STLI-de ravijuhendeid (90). Kolmandas uuringus, mis käsitles aastatel 1997 ja 1998 väljastatud 2535 retsepti selgus, et umbes 75% (75,4% gonokokk- ja 70,1% klamüüdiainakkuse) retseptidest järgisid ravijuhendeid (91). Namiibias, 2005. aasta uuringus hinnati STLI-de ravi kvaliteeti 50 eraperearsti hulgas. Uuringu tulemustes toodi välja, et ainult 56,5% arstidest suutsid õigesti ordineerida uretriidi ravi ja ainult 28% suutsid määrata õige ravi PID-le (92). 1996. aasta Nigeeria uuringus hinnati STLI-de ravi kvaliteeti noorukite seas, keda ravisid 48 rahva- ja kliinilise meditsiini tervishoiutöötajat. Leiti, et enamikul tervishoiutöötajatel puudusid vajalikud teadmised suguhaiguste ravimeetoditest ning kliinilise meditsiini tervishoiutöötajatel (arstidel) olid vaid pisut paremad teadmised kui rahvameditsiini töötajatel (93). 1999. aasta uuring Pakistanis hindas teadmisi, hoiakuid ja STLI-de ravi tavasid 100 STLI eriarstide seas. Leiti, et 50% arstidest teadis soovituslikke antibiootikume gonokokknakkuse raviks, kuid ainult 46% teadsid õiget annust. Kui võrrelda perearste STLI-spetsialistidega, siis viimaste puhul on tõenäosus suguhaiguste korrektseks raviks kaks kuni kolm korda suurem (94). Ugandas tehtud uuringu käigus hinnati erasektori 36 raviarsti, kelle praktikat oli püütud mõjutada eesmärgiga suurendada STLI-de õiget ravimist. Selgus, et suguhaiguste ravi tõhustavas sekkumises osalenud arstide hulgas oli 70% võrra suurem tõenäosus, et nad tuvastavad STLI; 24% võrra suurem tõenäosus, et nad määravad õige antibiootikumravi; 55% võrra suurem tõenäosus, et nad määravad asjakohase ravi, võrreldes spetsialistidega, kes sekkumist ei saanud (95). 2004. a. uuring Eestis, võttis vaatluse alla STLI-de raviks väljastatud retseptid 2001-2002. aastal. Uuringusse kaasati 17077 retsepti 12823 patsiendilt, millest 11%-l raviepisoodidele määratud ravim ei vastanud ravijuhenditele ning lisaks 9%-le määrati küll õige ravim aga määratud annus oli liiga väike (14). Tabelis 2 lühidalt kokku võetud kõik uuringud asjakohase teabega eesmärkide, uuringuaasta, valimi ja tulemuste kohta.

**Tabel 2.** Seksuaalsel teel levivate infektsioonide ravi ja selle vastavus ravijuhenditele hindavad uuringud (kirjanduse ülevaade, sulgudes viite number kasutatud kirjanduse loetelus)

Riik	Uuringu eesmärk	Uuringu-aastad	Valim	Tulemuste kokkuvõte	Viited
Kanada	Tuvastada puudujäägid STLI teadmiste osas ja hinnata ravipraktikat	1998–1999	49 arsti 249 ravimiresepti	49 arsti väljastatud 249. retseptist, raviti edukalt 86,3%; edukatest ravijuhtumitest (N=215), 31,2% ei olnud täielikult kooskõlas STLI-de ravijuhenditega.	(89)
Kanada	Hinnata raviarstide STLI-de käsitlust	1991	115 praktiseerivat arsti	Bakteriaalse vaginooosi (64,4%) ja PID-e (52,6%) ravi ei olnud sageli kooskõlas STLI-de ravijuhenditega.	(90)
Kanada	Hinnata STLI-de vastaste antibiootikumide kasutamist ja ravijuhenditele vastavust	1997–1998	2535 STLI-de raporteeritud ravijuhtumit	Umbes 75% ravitud juhtumitest olid kooskõlas ravijuhenditega, sealhulgas 75,4%-l oli kooskõlas gonokokk- ja 70,1%-l klamüüdiainakkuse puhul.	(91)
Eesti	Hinnata STLI-de vastase ravi vastavust ravijuhenditele	2001–2002	17,077 retsepti 12,823 patsiendil	11%-l raviepisoodides määratud ravi ei vastanud ravijuhendite ettenähtuga; 9%-l raviepisoodil määrati soovitatud ravi aga määratud kogus oli liiga väike. Umbes 20% raviepisoodidest hinnati mittevastavaks.	(14)
Namiibia	Hinnata STLI ravi kvaliteeti erasektoris	2005	50 erapeearsti	Ükski perearstist ei raporteerinud sündroomset STLI-de haldamise väljaõpet. 56,5% arstidest olid võimelised korrektselt tuvastama ja määrama ravi uretraalsele voolusele ja 28% suutsid õieti määrata ravi PID-idele vastavuses Namiibia ravijuhenditega.	(92)
Nigeeria	Hinnata STLI-de raviteenuse kvaliteeti noorukieas Benini linnas	1996	48 tervishoiutöötajat	Ei rahvatervise ega kliiniline meditsiini tervishoiutöötajatel ei olnud piisavaid teadmisi STLI-de ravimise sobivatest meetoditest. Kliinilise meditsiini tervishoiutöötajate teadmised olid üksnes marginaalselt paremad. Noorukiealised pöörduvad STLI raviks enam rahvameditsiini asutustesse. Kehv suhtumine kondoomide kasutamise edendamisesse.	(93)
Pakistan	Hinnata teadmisi, suhtumist ja ravi tavasid STLI-de ravimise	1999	100 arsti, kes ravisid STLI-e	Umbes 50% arste teadis gonokokknakkuse ravi juhenditest, kuid ainult 46% teadis õiget antibiootikumravi annust. Spetsialistid ravisid 2–3 korda suurema tõenäosusega STLI-e õigesti võrreldes perearstidega. Üle 90% arste oli nõus osalema koolitustel, et parandada oma teadmisi ravijuhendite vallas.	(94)
Uganda	Käitumusliku-haridusliku sekkumise hindamine	1994	36 erasektori tervishoiutöötajad	Erasektori perearstid, kes osalesid STLI ravi toetavas sekkumises, viitavad 70%, 24%, 55% võrra suurema tõenäosusega STLI-ga seotud sündroomidele, varuvad sobivaid antibiootikume ja määravad sobiva ravi võrreldes kontrolliga (kõik võrdlused $p < 0,001$ ).	(95)



### **3. EESMÄRGID**

Käesoleva uurimistöö põhieesmärgiks oli kirjeldada urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi ning hinnata selle vastavust ravijuhendile aastatel 2012-2014.

Uurimistöö alaeesmärkideks olid:

1. Kirjeldada urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse raviks väljakirjutatud ravimeid;
2. Kirjeldada urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi saanud isikuid (sugu, vanus);
3. Kirjeldada urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi ordineerinud arste (eriala, piirkond);
4. Hinnata ravivastavuse seost ravitud isikuid ja ravi ordineerinud arsti kirjeldavate tunnustega.

## **4. MATERJAL JA METOODIKA**

### **4.1. Eesti Haigekassa Andmekogu**

Analüüsiks kasutatud andmed pärinevad EHK ravikindlustuse retseptide andmebaasist. Eesti Haigekassa korraldab riiklikku ravikindlustust. Andmete taotlemiseks oli sõlmitud Tartu Ülikooli ja EHK vaheline andmete vahetusleping.

### **4.2. Andmestiku kirjeldus**

Haigekassast saadi kõigi perioodil 01.01.2012–31.12.2014 klamüüdia- ja gonokokknakkuse raviks väljakirjutatud retseptide andmed. Andmete väljavõtt toimus EHK retseptide andmebaasist retseptil esitatud diagnoosi koodi (RHK-10: A54, A54.0, A54.1, A54.2 ja A54.9 gonokokk- ja A56, A56.0, A56.1, A56.2, A56.8 klamüüdianakkus) alusel.

Andmete koosseis:

- (1) Diagnoosi kood, RHK-10 (nelja kohaline);
- (2) Retsepti väljakirjutamise kuupäev;
- (3) Retsepti staatus (välja ostetud, annulleeritud);
- (4) Retsepti saanud isiku umbisikuline kood, sugu, vanus;
- (5) Retsepti väljastanud arsti raviasutuse piirkond;
- (6) Retsepti välja kirjutanud arsti eriala;
- (7) Väljakirjutatud ravimi anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsiooni (ATC) kood, toimeaine, preparaadi nimi, annus, kogus pakendis, välja ostetud originaalpakendite arv.

Magistritöö analüüsiks kasutatud andmestikus oli patsientide (isiku) andmed kodeeritud kujul (umbisikulise koodiga). Uurijatel (magistrandil) tagasikodeerimise võimalust ei olnud. Antud põhjusel ei taotletud magistritöö tegemiseks Andmekaitse Inspektsiooni luba delikaatsete isikuandmete käitlemiseks, kuna “Isikuandmete kaitse seaduse” § 16 järgi, andmesubjekti nõusolekuta võib teadusuuringu või riikliku statistika vajadusteks töödelda andmesubjekti kohta käivaid andmeid üksnes kodeeritud kujul (96).

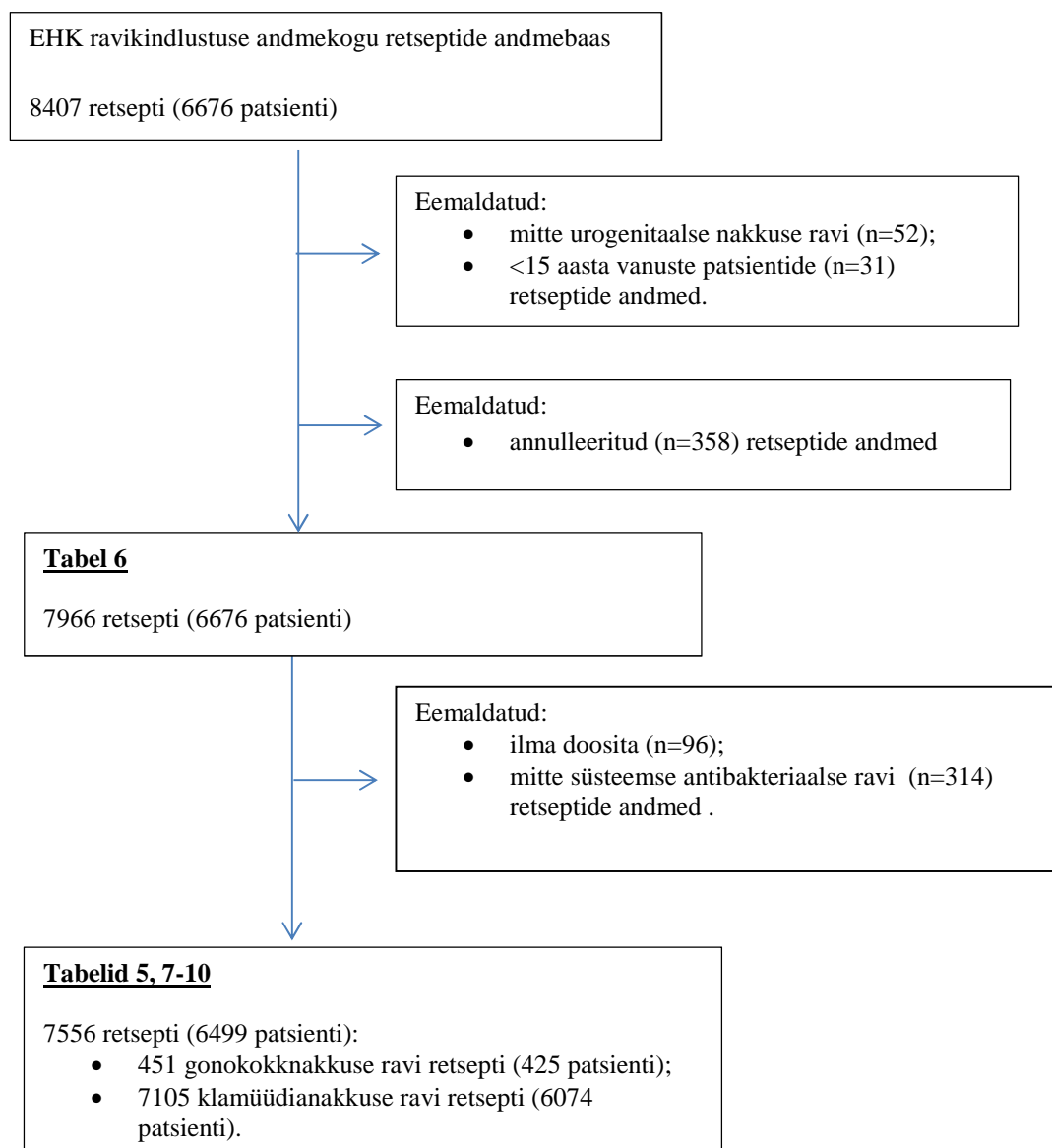
### **4.3. Analüütilise andmebaasi koostamine ja kasutatud tunnused**

#### **Analüütilise andmebaasi koostamine**

Analüütilise andmebaasi koostamine hõlmas endas uute tunnuste formuleerimist (kordusravi, ravi vastavus juhenditele), tunnuste kategoriseerimist (jaotuste tegemine, nt vanusrühmad, arsti eriala). Analüüsist jäeti välja uuringusse kaasamise kriteeriumitele mittevastavad retseptid (83 isiku retseptid, kellel diagnoositi mitte urogenitaalsed STLI-d, retseptid, mis olid ordineeritud patsientidele, kes olid nooremad kui 15 aastat), annulleeritud retseptid (annulleerimise võimalikud põhjused: arsti poolne tühistamine või patsiendi poolt mitteväljaostmine) ning mitte süsteemsete antibakteriaalsete ravimite retseptid (mitte ATC J01 koodiga ravimid). Ilma doosita retseptid jäeti analüüsist välja kuna nende puhul ei olnud võimalik hinnata ravijuhisele vastavust (puudus info väljastatud ravimi koguse kohta).

Vanuspiirangu aluseks oli asjaolu, et ravivastavuse hindamiseks kasutatud ravijuhendid reguleerivad täiskasvanud isikute ravi (97, 98). Erinevate analüüside teostamiseks kaasamise ja väljalangemise kriteeriumid on esitatud joonisel 6.

Ravi vastavuse analüüsi kaasati kokku 7105 retsepti, mis olid ordineeritud 6074 patsiendile urogenitaalse klamüüdia- ja 451 retsepti 425 patsiendile urogenitaalse gonokokknakkuse raviks.



**Joonis 6.** Andmevoodiagramm. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse antibakteriaalse ravi analüütilise andmebaasi koostamine.

### **Analüüsis kasutatud tunnused**

Tunnuste rühmitamisel lähtuti tunnuste sisust.

Sugu: sugu oli defineeritud patsiendi sooga retsepti väljakirjutamise hetkel.

Vanus: vanus rühmitati vastavalt Euroopas ja Ameerika Ühendriikides STLI-de levimuse kirjeldamisel kasutatud kategooriatele (15–24, 25–34 ja üle 35 aasta vanused) (95, 96). Patsiendi vanus oli defineeritud patsiendi vanusega retsepti väljakirjutamise hetkel.

Arsti eriala kirjeldamiseks moodustati tunnus nelja kategooriaga: eraldi kolme kõige enam retsepte väljastanud erialade jaoks: dermatoveneroloogia, üldarstiabi, sünnitus- ja

günekoloogia ning kategooria 'Teised' (sisaldab spetsialiste järgmistelt erialadelt: ämmaemand, endokrinoloogia, erakorraline meditsiin, infektsioonhaigused, laborimeditsiin, neuroloogia, oftalmoloogia, onkoloogia, pediaatria, peremeditsiin, psühhiaatria, pulmonoloogia, radioloogia, reumatoloogia, sisehaigused, taastusravi, töötervishoid, üldkirurgia ja uroloogia).

Piirkonna tunnus oli määratletud retsepti väljakirjutanud arsti raviasutuse asukohaga (lähtudes Eesti haigekassa piirkondadest; (Harju, Pärnu, Tartu ja Ida-Viru).

Ravimid: retseptidel nimetatud ravimid grupeeriti lähtudes ATC klassifikatsioonikoodidest:

- A seedekulga ja ainevahetus süsteemi ravimid
- B vereloome süsteemi ravimid
- C kardiovaskulaar süsteemi ravimid
- D dermatoloogias kasutatavad ravimid
- G urogenitaalsüsteem ja suguhormoonid
- H süsteemsed hormoonpreparaadid
- J infektsioonivastased ained süsteemseks kasutamiseks; sh:
  - J01 antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks
  - J05 antiviraalsed ained süsteemseks kasutamiseks
- M skeleti-lihassüsteemi haiguste ravimid
- N närvisüsteem haiguste ravimid
- P parasiidivastased ained
- R hingamissüsteem haiguste ravimid

Väljakirjutatud ravi ravijuhenditele vastavuse üle otsustamiseks kaasati analüüsi vaid süsteemse antibakteriaalse ravimi diagnoosiga retseptid (ATC J01 koodid).

Ravijuhenditele vastavus rühmitati järgmiselt: (a) ravijuhenditele vastav ravi; (b) ravijuhenditele mittevastav ravi; (b1) ravijuhenditele vastav antibiootikum, vale annus; (b2), ravijuhenditele mittevastav antibiootikum.

Ülevaatlikult on ravijuhendite põhised soovitusel esitatud tabelites 3 ja 4. Selleks, et teha kindlaks raviks väljastatud antibiootikumi annus kasutasime andmeid ravimi koguse kohta pakendis ja välja ostetud originaalpakendite arvu. Ravijuhenditele vastavaks lugesime ordineeritud annuse siis, kui see oli võrdne või suurem vastava nakkuse minimaalsest raviannusest hinnatuna magistr töö koostaja poolt kombineeritud Euroopa ja Eesti STLI-de ravijuhendis (82, 99, 100) esitatust (otsustusalgoritm on esitatud tabelites 3 ja 4).

**Tabel 3. Urogenitaalse gonokokknakkuse antibakteriaalne ravi vastavalt Euroopa ja Eesti ravijuhenditele ning analüüsis kasutatud minimaalselt sobiva ravimi annus (82, 99)**

Ravijuhend, aasta	Ravijuhendis nimetatud antibiootikum, selle raviannus ühe ravi episoodi kohta, mg							
	Tseftriaksoon+ asitromütsiin	Tsefiksiim + asitromütsiin	Tseftriaksoon + doksütsükliin	Tseftriaksoon+ doksütsükliin + metronidasool	Tsiprofloksatsiin	Tseftriaksoon	Tsefotaksiim	Ofloksatsiin
Eesti, 2011			C: 250+ D :2000			250	500	
Euroopa, 2012	C: 500 A: 2000	C: 400+ A: 2000	C: 500+ D :2000	C: 500+ D: 2000+ M: 8000	500	500		400
<b>Minimaalne raviannus</b>	C: 500 + A: 2000	C: 400 + A: 2000	C: 250+ D: 2000	C: 500 + D: 2000 + M: 8000	500	250	500	400

**Tabel 4. Urogenitaalse klamüüdiannakkuse antibakteriaalne ravi vastavalt Euroopa ja Eesti ravijuhenditele ning analüüsis kasutatud minimaalselt sobiva ravimi annus (99, 100)**

Ravijuhend, aasta	Ravijuhendis nimetatud antibiootikum, selle raviannus ühe ravi episoodi kohta, mg					
	Doksütsükliin	Asitromütsiin	Ofloksatsiin	Josamütsiin	Amoksitsilliin	Klaritromütsiin
Eesti, 2011	1400	1000	2800		10500	3500
Euroopa, 2010	1400	1000		7000	14000	
<b>Minimaalne raviannus</b>	1400	1000	2800	7000	10500	3500

#### 4.4. Andmeanalüüs

Andmete kirjeldaval analüüsil kasutati sagedustabeleid koos suhteliste sagedustega, kesk-  
väärtuse ja levimusmäärade (%) arvutamist. Statistilise analüüsi meetodi valikul lähtuti  
tunnuse tüübist, arvuliste (pidevate) tunnuste kesk-  
väärtuse võrdlemiseks kasutati t-testi ja  
mitte-arvuliste tunnuste võrdlemisel hii-ruut testi. Töös tulemused on esitatud kihitatuna  
ravitava haiguse (klamüüdia- ja gonokokknakkus) aga ka arsti eriala järgi. Levimusmäärade  
võrdluseks kasutati levimusmäärade šansisuhet (OR) ja selle 95% usaldusvahemikku (CI).

Klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravijuhenditele mittevastava antibiootikumravi ja  
analüüsi kaasatud sõltumatute tunnuste (sugu, vanus, piirkond, arsti eriala) vahelise seoste  
hindamiseks kasutati regressioonianalüüsi, kus juures šansisuhete arvutamiseks  
moodustatud võrdlusrühmad olid kooskõlas kirjandusega, mis käsitleb uuringuküsimusele  
lähedasi teemasid/mudeleid (101–103). Mitmeses logistilises regressioonis kasutati  
mudelitest muutujate välja jätmiseks tagasi liikuvat meetodit (ingl *backward elimination  
method*), eemaldades ühe muutuja korraga ning testides muutusi 2 log L väärtuses. Need  
tunnused, mis ei muutnud 2 log L väärtust statistiliselt oluliselt olid mudelist eemaldatud.  
Kõiki kaasatud muutujaid testiti multikollinearsuse suhtes kasutades selleks  
varieeruvusindeksit (VIF). Kõikide kirjeldavate tunnuste VIF-id jäid  $< 2$ , mis tähendas, et  
kollinearsust antud mudelis ei esinenud. Arvutati välja kohandatud šansisuhted (AOR), p-  
väärtused ja 95% usaldusvahemikud (CI) kõikide muutujate jaoks, mis jäid  
lõppmudelitesse. Andmeanalüüsiks kasutati Stata 12 ja R 3.0.2 statistika tarkvara.

## 5. TULEMUSED

### 5.1. Valimi kirjeldus

Tabelis 5 esitatakse aastatel 2012-2014 Eestis antibakteriaalse ravi saajaid ja osutajaid kirjeldavad tunnused ravitava haiguse (klamüüdia- ja gonokokknakkus) lõikes

Neist, kellele oli väljakirjutatud antibiootikum, sai valdav enamus klamüüdianakkuse (n=6074; 93,4%) ja vähem kui kümnendik gonokokknakkuse (n=425; 6,6%) ravi. Nende seas, kes said antibiootikumravi gonokokknakkuse vastu (n=425), oli mees- ja naispatsiente peaaegu võrdselt (vastavalt 47,3% vs. 52,7%) ja enamik oli ravitud Harju piirkonnas (62,1%). Patsientide keskmine vanus oli 30,2 aastat (SD 10,5). Enamik retsepte dermatoveneroloogia (42,4%) ning sünnitusabi ja günekoloogia eriala arstidele poolt väljakirjutatud (38,8%). Nendest, keda raviti antibiootikumidega klamüüdianakkuse suhtes (n=6074), oli enamik naised (81,6%) ning neid raviti Harju (46%) ja Tartu (32,7%) piirkonnas; ravitute keskmine vanus oli 26,4 aastat (SD 8,6). Enamik patsientidest külastas ravi saamiseks sünnitusabi ja günekoloogia eriala arste (68,9%). Ilmnesid olulised erinevused gonokokk- ja klamüüdianakkuse ravi saanute osas. Gonokokknakkuse ravi saajate hulgas oli meeste osakaal suurem (47,3 vs 18,4;  $p<0,001$ ), gonokokknakkuse ravi saajad olid vanemad (keskmine vanus 30,2 aastat vs 26,4 aastat,  $p<0,001$ ) ning ravi ordineerivate spetsialistide osas oli vähem günekolooge (38,8% vs 68,9%;  $p<0,001$ ) ning rohkem dermatovenerolooge (42,4 vs 10,9;  $p<0,001$ ).



**Tabel 5.** Urogenitaalse gonokokk- ja klamüüdiaravimise antibiootikumravi saanud patsiente ja ravi ordineerinud arste kirjeldavad tunnused EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2012–2014

<b>Tunnus</b>	<b>Gonokokk N (%)</b>	<b>Klamüüdia N (%)</b>	<b>p-väärtus</b>
Patsiente kokku	N=425	N=6074	-
<b>Sugu</b>			
Mees	201 (47,3)	1116 (18,4)	
Naine	224 (52,7)	4958 (81,6)	<0.001
<b>Vanus</b>			
15-24	153 (36)	3265 (53,7)	
25-34	163 (38,4)	1916 (31,5)	
35+	109 (25,6)	893 (14,7)	<0.001
<b>Piirkond</b>			
Harju	264 (62,1)	2793 (46)	
Pärnu	34 (8)	734 (12,1)	
Tartu	81 (19,1)	1987 (32,7)	
Ida-Viru	46 (10,8)	560 (9,2)	<0.001
Retsepte kokku	N=451	N=7105	
<b>Arsti eriala<sup>1</sup></b>			
Dermatoveneroloogia	191 (42,4)	774 (10,9)	
Üldarstiabi	38 (8,4)	706 (9,9)	
Sünnitusabi ja günekoloogia	175 (38,8)	4898 (68,9)	
Teised	47 (10,4)	727 (10,2)	<0.001
<b>Kordusretseptid<sup>1</sup></b>	26 (5,7)	1032 (14,5)	<0.001

<sup>1</sup>analüüsi kaasatud retseptide koguarv

## 5.2. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi

Tabelis 6 on esitatud Eestis ajavahemikul 2012–2014 gonokokk- ja klamüüdiaravimise raviks retseptidega väljastatud ravimite (toimeainete) kirjeldus. Süsteemsetest antibakteriaalsetest ravimitest kasutati olulisel osal juhtudest klamüüdiaravimise raviks asitromütsiini (54,7%) ja doksütsükliini (36,9%) ning gonokokknakkuse raviks tseftriaksooni (38,7%) ja tsiprofloksatsiini (18,4%).

Analüüsidest klamüüdiaravimise väljakirjutatud retsepte arsti erialade lõikes, selgus, et dermatoveneroloogid eelistasid ravi doksütsükliiniga (55,6%) võrreldes sünnitusabi ja günekoloogia, üldarstiabi ja „teised“ rühma erialade arstidega, kes kasutasid sagedamini asitromütsiini (vastavalt 56,2%, 66,6% ja 62,1%) Gonokokknakkuse ravimise eelistasid

dermatoveneroloogid, sünnitus ja günekoloogia ning üldarstiabi arstid tseftriaksooni (vastavalt 61,3%, 64%, 36,2%). „Teised“ rühma erialade spetsialistid väljastasid kokku <5% analüüsitud STLI-de ravi retseptidest vaatlusalusel perioodil.

314 (3,8%) retsepti puhul ei olnud väljakirjutatud antibakteriaalseid aineid süsteemseks kasutamiseks (ravimid mitte-J01 koodiga). Urogenitaalse gonokokk- ja klamüüdiidnakkuse raviks väljastatud 131 urogenitaalsüsteemi raviks lokaalselt kasutatavate ravimite (ATC G kood) retseptidest oli valdav enamus määratud sünnitusabi ja günekoloogia arstide poolt (93,6%). Välja arvatud eelnevalt mainitud ATC G koodiga ravimite kasutus, oli koodidega A, C, D, G ja H ravimite kasutus sarnane arstierialati. Ravimeid ATC koodidega J02 (antimükootilise toimega süsteemselt kasutatavaid ravimeid) kirjutasid enamikul retseptidest välja sünnitusabi ja günekoloogia arstid (85%) ning ATC koodidega M, N, P ja R ravimite puhul väljastasid retsepte dermatoveneroloogia eriarstid (47,1%).

**Tabel 6.** Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse raviks väljakirjutatavad ravimid toimeaine koodi (ATC) järgi ja nende väljakirjutamise sagedus arsti eriala järgi Eestis, 2012–2014

ATC/Toimeined	Gonokokk (N=520)				Klamüüdia (N=7446)			
	Arstieriala <sup>1</sup>							
	Derm* %	Üld* %	Sünn* %	Teised %	Derm* %	Üld* %	Sünn* %	Teised %
	N=222	N=47	N=191	N=60	N=808	N=778	N=5116	N=744
A,C,H								
tiamiin+püridoksiin+tsianokobalamiin, omeprasool fluokortoloon+lidokaiin, hõbesulfadiasiin, doksasosiin demoksütotsiin metüülprednisoloon	0	0	0	5	0	0	0,01	0,2
D								
podofüllotoksiin	0	0	0	0	0,1	0	0,1	0,1
isokonasool+diflukortoloon	0	0	0	0	0,5	0	0	0,2
imikvimood	0	0	0	0	0,4	0	0,01	0
G								
klotrimasool, klindamütsiin, ekonasool	0	0	0	5	0,2	0	2,5	0,1
J01								
asitromütsiin	6,3	12,8	12	21,7	36,8	66,6	56,2	62,1
doksütsükliin	5,9	6,4	13,6	15	55,6	22,8	38,6	28,3
tseftriaksoon	61,3	36,2	64	20	0,1	0	0,01	0,1
tsiprofloksatsiin	16,2	21,3	33,5	20	0	0,1	0,2	0,6
klaritromütsiin	0	0	0	0	4,2	0,2	1,8	3
ofloksatsiin	0,5	4,3	11,5	3,3	0,9	5,3	0,8	0,6
J02								
flukonasool, itrakonasool, ketokonasool	0	0	1	0	0,7	4,6	0	0
J05								
valatsükloviir	0	0	0	0	0,1	0	0,04	0
atsikloviir	0	0	0	0	0	0	0,01	0
M,N,P,R								
nabumetoon, etorikoksiib, deksketoprofeen, lidokaiin, metronidasool, tsetirisiin, pseudoefedriin+tsetirisiin, pseudoefedriin+loratadiin, fusafungiin	9,9	19,1	1,6	10	0,2	0,4	0,04	0,2

\*Derm- dermatoveneroloogia; Üld- üldarstiabi; Sünn- sünnitus ja günekoloogia

<sup>1</sup> hii-ruut testi järgi p<0.001

Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse korduvaks raviks väljastati perioodil 2012–2014 1057 retsepti. Korduvat gonokokknakkuse ravi said 26 isikut (6,1% kõigist gonokokknakkuse ravi saanuist) ja klamüüdianakkuse ravi 885 isikut (14,5% kõigist klamüüdianakkuse ravi saanuist). Tabelis 7 on esitatud kordusretseptid patsiendi, ravi väljastanud arstiga seotud tunnuste ja STLI-i löikes. Korduvalt sama STLI raviks väljastatud retseptide puhul puudusid soolised (mehed: 13,6%; naised: 14,1%,  $p=0,588$ ) ja vanuselised (15–24: 14,1%; 25–34: 13,9%; 35+: 13,8%,  $p=0,61$ ) erinevused. Kordusretseptide puhul ilmnisid olulised erinevused piirkonniti (Harju: 13,6%; Pärnu: 15,2%; Tartu: 14%; Ida-Viru, 14,2%,  $p=0,002$ ) ja arstierialati (dermatoverneroloogia: 14,2%; üldarstiabi: 14,4%; sünnitusabi ja günekoloogia: 13,6%; teised: 16%,  $p=0,001$ ). Kordusretseptid moodustas viiendiku ( $n=97$ ; 19,9%) juhisele mittevastava ravi retseptidest (8,2% klamüüdia- ja 46,2% gonokokknakkuse puhul,  $p<0,001$ ).

**Tabel 7.** Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse raviks väljakirjutatud kordusretseptid ning neid iseloomustavad tunnused EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2012–2014

<b>Tunnus</b>	<b>Retseptid kokku</b> N	<b>Kordusretseptid</b> N(%)	<b>Gonokokk</b> N (%)	<b>Klamüüdia</b> N (%)
Retsepte kokku	7556	N=1057	N=26	N=1031
<b>Sugu<sup>1</sup></b>				
Mees	1522	206 (13,6)	14 (53,9)	192 (18,6)
Naine	6034	851 (14,1)	12 (46,1)	839 (81,4)
<b>Vanus<sup>1</sup></b>				
15-24	3982	562 (14,1)	6 (23,1)	556 (54)
25-34	2411	334 (13,9)	14 (53,9)	320 (31)
35+	1163	161 (13,8)	6 (23,1)	155 (15)
<b>Piirkond<sup>1</sup></b>				
Harju	3534	481 (13,6)	20 (76,9)	461 (44,7)
Pärnu	908	138 (15,2)	2 (7,7)	136 (13,2)
Tartu	2401	337 (14,0)	3 (11,5)	334 (32,4)
Ida-Viru	713	101 (14,2)	1 (3,9)	100 (9,7)
<b>Arsti eriala<sup>1</sup></b>				
Dermatoverneroloogia	965	137 (14,2)	12 (46,1)	125 (12,1)
Üldarstiabi	744	107 (14,4)	1 (3,9)	106 (10,3)
Sünnitusabi ja günekoloogia	5073	689 (13,6)	8 (30,8)	681 (66,1)
Teised	774	124 (16,0)	5 (19,2)	119 (11,5)
<b>Ravijuhenditele mittevastav ravi<sup>2</sup></b>	488	97 (19,9)	12 (46,2)	85 (8,2)

<sup>1</sup>aluseks võetud retseptide, mitte patsientide koguarv

<sup>2</sup> $p<0,05$  hii ruut test (df = 1)

### 5.3. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi vastavus ravijuhenditele

Tabelis 8 on esitatud antibiootikumravi retseptide arv STLI-de lõikes, Euroopa ja Eesti ravijuhenditele mittevastavate antibiootikumravi retseptide arv (vale antibiootikumi määravate retseptide ning vale annusega retseptide arvud). Kokku kirjutati välja gonokokknakkuse raviks 451 antibiootikumravi retsepti, millest 48,6% (95% CI: 43,9–53,3%) ei vastanud ravijuhenditele; 47,9% (95% CI: 43,2–52,6%) oli mittevastav antibiootikum ja 0,6% (95% CI: 0,01–1,9%) oli tegemist vale annusega. Klamüüdia raviks kirjutati kokku välja 7105 antibiootikumravi retsepti, millest 3,8% (95% CI: 3,4–4,3%) ei vastanud ravijuhenditele; 1,4% (95% CI: 1,1–1,7%) sisaldasid mittevastava antibiootikumi ning 2,4% (95% CI: 2,1–2,8%) oli ebapiisava annusega.

**Tabel 8.** Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse diagnoosiga patsientidele väljastatud ravimid ning väljastatud antibiootikumravi (ATC J01) vastavus ravijuhenditele EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2012–2014

Retseptid	Gonokokk N (%; 95% CI)	Klamüüdia N (%; 95% CI)
Retseptide arv	609 (100)	7715 (100)
Antibiootikumravi retseptide arv	451 (74,1; CI: 70,4–77,5)	7105 (92,1; CI: 91,4–92,7)
Ravijuhenditele mittevastav ravi	219 (48,6; CI: 43,9–53,3)	269 (3,8; CI: 3,4–4,3)
Ravijuhenditele mittevastav antibiootikum	216 (47,9; CI: 43,2–52,6)	96 (1,4; CI: 1,1–1,7)
Ravijuhenditele mittevastav antibiootikumi annus	3 (0,6; CI: 0,01–1,9)	173 (2,4; CI: 2,1–2,8)

Vastavalt töö eesmärkidele analüüsiti järgnevalt ravijuhenditele mittevastava raviga seotud tegureid. Tabelis 9 ja 10 on ära toodud ravijuhenditele mittevastava urogenitaalse gonokokk- ja klamüüdiannakkuse antibiootikumraviga seotud tegurite analüüs.

Urogenitaalse gonokokknakkuse ravi saanute hulgas oli ravijuhenditele mittevastava ravi ordineerimise šanss kõrgem naistel (OR 6,34, 95% CI: 4,20–9,56), Pärnu piirkonnas ravisaajatel (OR 3,11, 95% CI: 1,27–7,6) võrreldes Tartu piirkonnas ravi saajatega; noorematel patsientidel (15-24 aastased patsiendid võrreldes 35 aastaste ja vanematega: OR 2,45, 95% CI: 1,49–4,0) ning patsientidel, kes said ravi üldarstiabi artidelt (OR 7,49, 95% CI: 3,51–15,97), sünnitusabi ja günekoloogia arstilt (OR 9,74,

95% CI: 6,03–15,76) ning teiste (OR 6,87, 95% CI: 3,44–13,73) erialaarstide vastuvõtul käinutel võrreldes nendega, kes käisid dermatoveneroloogia erialaarstide vastuvõtul. Ravijuhenditele mittevastava antibiootikumravi ei olnud seotud kordusretseptide väljakirjutamisega (OR 0,91, 95% CI: 0,41–1,99) (Tabel 9).

**Tabel 9.** Urogenitaalse gonokokknakkuse ravijuhenditele mittevastava antibiootikumraviga seotud tegurid Eestis (šansisuhted (OR), kohandatud šansisuhted (AOR) ja usaldusvahemikud (95% CI)), 2012–2014

Tunnus	Ravimretsepti staatus		OR	95% CI	AOR	95% CI
	Vastav N (%)	Mittevastav N (%)				
Retseptide arv	N=232	N=219	-	-	-	-
<b>Sugu</b>						
Naine	73 (30,9)	163 (69,1)	6,34	4,20 – 9,56	3,03	<b>1,56 – 5,86</b>
Mees	159 (73,9)	56 (26,0)	1	1	1	1
<b>Vanus</b>						
15-24	59 (37,1)	100 (62,9)	2,45	1,49 – 4	1,18	0,63 – 2,22
25-34	105 (59,3)	72 (40,7)	0,99	0,61 – 1,59	0,69	0,43 – 1,43
35+	68 (59,1)	47 (40,9)	1	1	1	1
<b>Piirkond</b>						
Harju	166 (58,7)	117 (41,3)	0,62	0,38 – 1,01	0,78	0,43 – 1,43
Pärnu	8 (22,2)	28 (71,8)	3,11	1,27 – 7,6	6,53	<b>2,16 – 19,7</b>
Tartu	40 (47,1)	45 (52,9)	1	1	1	1
Ida-Viru	18 (38,3)	29 (61,7)	1,43	0,69 – 2,96	3,31	<b>1,34 – 8,17</b>
<b>Arsti eriala</b>						
Dermatoveneroloogia	152 (79,6)	39 (20,4)	1	1	1	
Üldarstiabi	13 (34,2)	25 (65,8)	7,49	3,51 – 15,97	5,62	<b>2,28 – 13,82</b>
Sünnitusabi ja günekoloogia	50 (28,6)	125 (71,4)	9,74	6,02 – 15,76	5,88	<b>2,79 – 12,37</b>
Teised	17 (36,2)	30 (63,8)	6,87	3,44 – 13,73	10,03	<b>4,61 – 21,82</b>
<b>Kordusretseptid</b>	14 (53,8)	12 (46,1)	0,91	0,41 – 1,99	1,18	0,44 – 3,13

Mitmesel logistilise regressioonanalüüsi tulemustest nähtub, et juhenditele mittevastava gonokokknakkuse ravi saamise šans oli statistiliselt oluliselt suurem naistel (AOR 3,03, 95% CI: 1,56–5,86), Ida-Viru (AOR 3,31, 95% CI: 1,34–8,17) ja Pärnu (AOR 6,53, 95% CI: 2,16–19,7) piirkondades võrreldes Tartu piirkonnaga, üldarstiabi (AOR 5,62, 95% CI: 2,28–13,82), sünnitusabi ja günekoloogia (AOR 5,88, 95% CI: 2,79–12,37) ning teiste erialade (AOR 10,03, 95% CI: 4,61–21,82) arstidelt ravi saanuil võrreldes dermatoveneroloogia eriala arstidega.

Tabelis 10 esitatud analüüsi alusel oli urogenitaalse klamüüdiidnakkuse ravi saanute hulgas ravijuhenditele mittevastava ravi ordineerimise šans madalam naistel (OR 0,64, 95% CI: 0,48–0,85), 15–24 aastaste vanusrühmas (OR 0,53, 95% CI: 0,37–0,74)

võrreldes 35 aastaste ja vanematega. Ravijuhenditele mittevastava ravi šansid oli kõrgemad Harju (OR 1,68, 95% CI: 1,24–2,28) ja Pärnu (OR 1,93, 95% CI: 1,3–2,86) piirkonnas ravitud patsientidel võrreldes Tartu piirkonnas ravitutega ning patsientidel, kes käisid „teiste“ erialade arstide (OR 2,13, 95% CI: 1,32–3,43) vastuvõtul võrreldes dermatoveneroloogia eriala arstide juures ravi saanuiga. Kõrgem šanss mittevastavaks raviks oli ka korduvalt klamüüdianakkuse raviks väljastatud retseptide saajatel (OR 2,87, 95% CI: 2,2–3,8).

**Tabel 10.** Urogenitaalse klamüüdianakkuse ravijuhenditele mittevastava antibiootikumraviga seotud tegurid Eestis (šansisuhted (OR), kohandatud šansisuhted (AOR) ja usaldusvahemikud (95% CI)), 2012–2014

Tunnus	Ravimretsepti staatus		OR	95% CI	AOR <sup>1</sup>	95% CI
	Vastav N, %	Mittevastav N, %				
Retseptide arv	N=6836	N=269	-	-	-	-
Sugu						
Naine	5598 (96,6)	200 (3,5)	0,64	0,48 – 0,85	-	-
Mees	1238 (94,7)	69 (5,3)	1	1	-	-
Vanus						
15-24	3716 (97,2)	107 (2,8)	0,53	0,37 – 0,74	0,51	<b>0,36 – 0,73</b>
25-34	2126 (95,2)	108 (4,8)	0,94	0,66 – 1,31	0,89	0,63 – 1,26
35+	994 (94,8)	54 (5,1)	1	1	1	
Piirkond						
Harju	3107 (95,6)	144 (4,4)	1,68	1,24 – 2,28	1,88	<b>1,38 – 2,58</b>
Pärnu	828 (95,0)	44 (5,0)	1,93	1,3 – 2,86	2,27	<b>1,51 – 3,43</b>
Tartu	2254 (97,3)	62 (2,7)	1	1	1	1
Ida-Viru	647 (97,0)	19 (3,0)	1,06	0,63 – 1,79	1,25	0,73 – 2,14
Arsti eriala						
Dermatoveneroloogia	747 (96,5)	27 (3,5)	1	1	1	1
Üldarstiabi	686 (97,2)	20 (2,8)	0,80	0,44 – 1,45	1,34	0,72 – 2,47
Sünnitusabi ja günekoloogia	4728 (96,5)	170 (3,5)	0,99	0,65 – 1,5	1,30	0,84 – 1,99
Teised	675 (92,8)	52 (7,2)	2,13	1,32 – 3,43	3,13	<b>1,89 – 5,14</b>
Kordusretseptid	946 (91,7)	85 (8,3)	2,87	2,2 – 3,8	2,74	<b>2,11 – 3,93</b>

<sup>1</sup>sugu oli jäetud mudelist välja

Mitmesel logistilise regressioonanalüüsi tulemustest nähtub, et juhenditele mittevastava klamüüdianakkuse ravi saamise tõenäosus oli statistiliselt oluliselt madalam nooremas 15–24 aastaste vanusrühmas (AOR 0,51, 95% CI: 0,36–0,73) võrreldes 35 aastaste ja vanematega. Ravijuhenditele mittevastav antibiootikumravi oli seotud piirkonnaga: kõrgemad šansid Harju (AOR 1,88, 95% CI: 1,38–2,58) ja Pärnu (AOR 2,27, 95% CI: 1,51–3,43) piirkonnades võrreldes Tartuga ja ravi väljastanud arsti erialaga: kõrgemad šansid teiste erialade arstidega poolt väljastatud ravi puhul (AOR 3,13, 95% CI: 1,89–5,14) võrreldes dermatoveneroloogia eriala arstidega. Mitmesel regressioonil jäi püsima

kõrgem šanss mittevastavaks raviks korduvalt klamüüdi- ja gonokokknakkuse raviks väljastatud retseptidel (AOR 2,74, 95% CI: 2,11–3,93).

## 6. ARUTELU

Käesoleva uuringu eesmärk oli kirjeldada Eestis kasutatavat urogenitaalse klamüüdi- ja gonokokknakkuse ravipraktikat ning hinnata nende nakkushaiguste raviks ordineeritud antibiootikumravi ravivastavust Euroopa ja Eesti ravijuhenditele.

Vaatlusalusel perioodil (aastatel 2012–2014) väljastati retseptid urogenitaalse gonokokknakkuse ja klamüüdi antibakteriaalseks raviks 6499 patsiendile. Klamüüdi- ja gonokokknakkuse ravi saajad olid valdavalt naised, üle poolte neist olid alla 25 aastased ja neid ravisid peamiselt sünnitusabi ja günekoloogia eriala arstid Harju ja Tartu piirkonnas. Gonokokknakkuse ravi saajate hulgas oli mees- ja naispatsiente peaaegu võrdselt, kolmandik neist oli alla 25 aastased ja enamik patsiente oli ravitud dermatoveneroloogide ning sünnitusabi ja günekoloogia eriala arstide poolt Harju piirkonnas. Vaadeldaval perioodil oli klamüüdi- ja gonokokknakkuse ravi saanud isikute suhe 14,2:1, mis on kooskõlas Eesti nakkushaiguste seiresüsteemi andmetega (nt 2014 a. klamüüdi- ja gonokokknakkusesse haigestumine vastavalt 115,8 juhtu 100 000 ja 10,3 juhtu 100 000 elaniku kohta) (104). Samuti on kooskõlas nii Eesti nakkushaiguste seiresüsteemi andmete kui ka teaduskirjanduses kajastatuga meeste ja naiste erinevad osakaalud gonokokk- ja klamüüdi- ja gonokokknakkusesse haigestunute (diagnoositute) hulgas. Käesolevas analüüsis olid gonokokknakkuse ravi saanuist mehi 47% ja klamüüdi- ja gonokokknakkuse ravi saanuist 18%. Vastavalt Tervisemeri 2014 a. andmetele oli registreeritud gonokokknakkusesse haigestunute hulgas mehi 40% ja klamüüdi- ja gonokokknakkusesse haigestunute hulgas mehi 11%. Rohkem kui kaks kolmandikku urogenitaalse klamüüdi- ja gonokokknakkuse ravist osutavad Eestis sünnitusabi ja günekoloogia ja dermatoveneroloogia eriala arstid.

Oluline on välja tuua, et urogenitaalse klamüüdi- ja gonokokknakkuse ravi episoodide kordusretseptid moodustasid 14% retseptide koguarvust. See on murettekitav. On selge, et korduvalt väljastatud raviresept viitab korduva ravi vajadusele. Meie andmed ei võimalda selgitada, kas konkreetsetel juhtudel oli tegemist kordusnakkuse või korduvat ravi vajava esmase nakkusega (seotuna suboptimaalse ravijärgimisega või ravi ebaefektiivsusega). USAs läbiviidud analüüsis vajab 58%



klamüüdiannakkusega patsientidest kordusravi ning 14% juhtudest oli tegu antibiootikumravi ebaõnnestumisega (38).

Kordusretseptid sama nakkuse raviks, ravi ebaõnnestumine, STLI-de raviks väljakirjutatud ebakorrektned retseptid ning patsientide poolne raviskeemist mittekindlustamine on kõik tegurid, mis võivad viia ravimresistentsuseni. Kõrge ravimresistentsus on kriitiliseks praktiliseks probleemiks gonokokknakkuse puhul (4, 5). Gonokokknakkuse valikravimiks on käesoleval ajal parenteraalselt kasutatava ravim (tseftriaksoon), tingituna just ravimresistentsusest suukaudselt manustatavatele antibiootikumidele. Arusaadavalt oleks praktikas eelistatud mitte-parenteraalselt manustatavad ravimid. Perioodil 2009–2013 analüüsiti Eestis 44 isoleeritud gonokokknakkuse juhtu resistentsuse suhtes. Uuringu tulemused näitasid, et nende 44 isoleeritud juhu hulgas esines kõrge resistentsus asitromütsiini (22,7%), tsiprofloksatsiini (27,3%) ja tetratsükliini (34,1%) suhtes. Lisaks tuvastati mõned isolaadid (2,3%), millel ilmnis resistentsus viimase järelejäänud esimese valiku ravimi tseftriaksoon suhtes (6).

Käesolev uuring on ainuke, mis viimasel dekaadil on käsitlenud urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse antibiootikumravi vastavust Euroopa ja Eesti STLI-de ravijuhenditele. Käesolevas magistritöös selgus, et ravijuhenditele mittevastava antibiootikumravi oli määratud 5,4% urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi juhtudel STLI-de raviks (19,9% mittevastava ravi retseptidest olid kordusretseptid). Siinkohal on oluline välja tuua, et ravijuhenditele mittevastav ravi oli seotud ravitava nakkusega: väga kõrge gonokokknakkuse korral (48,6%) ja madal klamüüdia ravi (3,8%) puhul.

Aastal 2004 avaldatud Uusküla *et al* (14) uuring, mis analüüsis STLI-de ravi korrektsust Eestis, näitas, et kõikide ravitud STLI-de seas oli vale ravi määratud klamüüdia puhul 18%-l juhtudest ja gonokokknakkuse puhul 36,1%-l juhtudest (14). Magistritöö tulemused näitavad, et ebakorrektsel antibiootikumravi retseptide osakaal on oluliselt vähenenud (18 vs 3,8%;  $p < 0.001$ ) klamüüdia puhul ja mõõdukalt kasvanud (36,1 vs 48,6%;  $p < 0.001$ ) gonokokknakkuse puhul. Täiendavad uuringud, mis selgitaksid korduva STLI-de ravi põhjusi on vajalikud. STLI-de ravi tõhustavad sekkumised on erinevad sõltuvalt sellest, kas kordusravikuurid on peamiselt tingitud antibiootikumravi ebaõnnestumisest, antibiootikumi resistentsusest või ebatõhusa antibiootikumravi määramisest. Neid aspekte arvestades tuleks jätkuvalt jälgida

ravikvaliteedi ja selle parandamisele suunatud meetmete hindamist. See on eriti oluline gonokokknakkuse korrektseks käsitlemiseks arvestades gonokokknakkuse võimet arendada kiiresti ja efektiivselt välja ravimresistentsus.

Ravijuhenditele mittevastavat gonokokknakkuse antibiootikumravi said suurema tõenäosusega naised, Ida-Viru ja Pärnu piirkonnas ravitud ning need patsiendid, keda ei ravinud dermatoveneroloogid. Klamüüdia ravijuhenditele mittevastavat ravi said suurema tõenäosusega üle 25-aastased patsiendid, Harju ja Pärnu piirkondades ning teiste (va dermatoveneroloogia, sünnitusabi ja günekoloogia ning üldarstiabi) erialaarstide poolt ravitud patsiendid. Suguhaiguste ravipraktikate erinevus arstierialati on mõneti mõistetav. Meie uuringu tulemused on kooskõlas varasematega, kus on kirjeldatud, et ebakorrekse antibiootikumravi tõenäosus võib olla suurem teiste arstierialade puhul võrreldes STLI-spetsialistidega (Eestis dermatoveneroloogid) (105). Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi erines piirkonniti. Kirjeldatu võib olla tingitud nii erialaarstide teadmistest (ravijuhendi kohta) kui ka kliinilisest kogemusest (patsientide arvust, kellel neid STLI-e ravitakse).

Analüüsi tulemustes selgus, et juhul kui vaatlusalusel perioodil vajas isik klamüüdiainakkuse raviks kordusretsepte oli tõenäosus juhisele mittevastava ravi saamiseks suurem. Üheks võimalikuks interpretatsiooniks võib olla see, et kui esialgu juhisele vastava ravi ordineerimise järel patsient ei parane (või nakatub korduvalt) on raviarstil vahel keeruline hinnata, kas tegemist on taasnakatamise, mitte-piisava ravijärgimise või ravimresistentsusega. Mistõttu alternatiivse raviskeemi valik on üheks praktiliseks võimaluseks olukorra lahendamisel.

Ravijuhenditele mittevastava ravi ordineerimise suur erinevus gonokokk- (48,6%) ja klamüüdiainakkuse ravis (3,8%) võib olla seotud ka konkreetsete nakkuste raviskeemide keerukusega. Eelpool nimetasime, et valikravimiks gonokokknakkuse puhul on parenteraalselt kasutatav ravim. Lisaks, koosneb ravijuhendite põhine gonokokknakkuse ravi vähemalt kahe antibiootikumi koos manustamisest (klamüüdiainakkuse puhul kasutatakse ravi ühe antibiootikumiga). Ühe mõjurina võib toimida ka suguhaiguste diagnoosimise praktika. Ravijuhendite kohaselt koosneb gonokokknakkus ravi kahest komponendist: gonokokki vastasest antibiootikumist ja klamüüdiainakkuse suhtes toimivast antibiootikumist (eeldusel, et ko-infektsioonide esinemine on sage). Eestis on kasutusel suguhaiguste etioloogiline diagnostika, sageli testitakse patsiente nii gonorröa kui ka klamüüdioosi suhtes. Kui arstipoolt tehtud on

uuringud on näidanud, et gonorröad põdeval patsiendil ei ole klamüdioosi, on mõistetav, et arst ei määra ravi kahe antibiootikumiga. Lisaks, on andmeid Eesti raviasutusest nt. Ida-Viru keskhaigla, et suguhaiguste suhtes testimiseks saadetud materjalides on klamüüdia-gonokokk koinfektsiooni koos esinemine harv (1%) (A. Tisler-Sala publitseerimata andmed).

Käesoleva uuringu tulemused viitavad selgelt vajadusele tõhustada ravijuhendite järgimist STLI ravivate arstide hulgas. STLI-de õige ravi on patsiendi ravi ning rahvatervise seisukohast oluline meede, mis tagab nakkuse edasikandumise vähenemise, võib vähendada ravimresistentsuse tekkimist (106, 107) ja hoida ära ravi ebaõnnestumise (85, 108). Standardiseeritud protokollide kasutamine on soovitatav kõikidele arstidele, kes STLI-ne ravivad, et tagada nõuetekohane ravi kõikides tervishoiuasutustes ja arstierialadel (109). Varasemates teadusuuringutes on kirjeldatud mitmeid tegureid, mis olid seotud arsti poolt ravijuhistega mittevastava ravi kasutamisega (arst ei ole tuttav juhiste ja võimaliku spetsiifilise raviga või ei ole ta nendest teadlik; juhistega seotud tegurid nagu näiteks ravijuhendite iseloom ja vasturääkivuste olemasolu; oodatavate tulemuste puudus; eneseusu puudus; motivatsioonipuudus/kalduvus kasutada vanu harjumuspäraseid raviskeeme; välised mõjutajad, kaasa arvatud patsiendiga seotud tegurid näiteks suutmatus kombineerida patsiendi kogemusi ravijuhendites antud soovitustega; keskkonnaga seotud tegurid, sealhulgas ajapuudus, ressursipuudus, organisatsioonilised piirangud, alatasustamine, tajutud suurenenud vastutus väärravi korral (110).

Tulevased uuringud peaksid keskenduma juhistele mittevastava raviga seotud teguritele. Arstidel, kes ei järginud asjakohaseid gonokokknakkuse ja klamüüdia ravijuhendeid, võisid olla selleks mitmeid põhjused, mis vajavad selgitamist täienduskoolituste planeerimiseks.

### **Töö nõrgad ja tugevad küljed**

Uuringul olid mitmed märkimisväärsed piirangud. Esiteks, kuna andmed pärinesid Eesti Haigekassa administratiivsest andmebaasist, ei saanud me kontrollida analüüsi kaasatud tunnuste täpsust. Ei saa välistada, et perioodil 2012–2014 leidsid aset muutused tervist toetavas käitumises ja/või muutused tervishoiuasutuste tegevuses, mis võisid mõjutada vastuvõetud ja ravitud patsientide arvu ning seda, millist liiki antibiootikumi iga STLI-i

raviks kasutati. Osa EHK andmeväljavõtus olnud retsepte oli arsti poolt tühistatud või jäid patsiendi poolt väljaostmata. Andmeid neilt retseptidelt ei kaasatud juhistele mittevastava raviga seotud tegurite analüüsi. 4% välja kirjutatud retseptidest ei realiseeritud (ei ostetud välja). Me ei analüüsinud, kas väljastatud ravimi mitte ostmine oli piirkonnaga või arsti erialaga, mistõttu ei ole teada, kui suur on selle piiranguga seotud võimalik viga.

Haigekassa andmetes ei olnud võimalik eristada arsti eriala 100% kindlusega kõikide retseptide puhul. On võimalik, et mõned üldarstiabi arstid, olid seotud peremeditsiinikeskustega.

Meil polnud võimalik kindlaks teha, kes ravijuhendile mittevastava antibiootikumravi retsepti saanud patsientidest paranes või ei paranenud STLI-st, mis kokkuvõttes ei võimaldanud objektiivselt hinnata mitte-ravijuhendite kohase ravi tervisetulemit. Ka ei võimalda andmestik hinnata kordusretsepti väljakirjutamise aluseks olnud põhjusi (uus või välja ravimata vana nakkus). Lõpuks, kuna valimi moodustavad patsiendid, kellel raviti STLI-i, ei ole ravijuhenditele mittevastav antibiootikumravi retseptide väljastamine üldistatav teisele haigustele ja nakkustele, mille puhul määratakse samuti antibiootikumravi. Kuna kasutasime ravikindlustuse andmebaasi andmeid ei ole meil võimalik kirjeldada, milline on mitte kindlustatute STLI-i ravi või ravi tervishoiu asutustest, mille andmed Haigekassasse ei laeku. Juhistele mittevastava raviga seotud tegurite analüüs piirdus Haigekassa retseptiravimite andmetega. Me ei kaasanud analüüsi teisi võimalike olulisi tegureid nagu näiteks kaasuvad haigused, tervisekäitumine (sh ravijärgimus) aga ka ravitud patsientide majanduslik staatus.

Kasutatud andmete tugevateks külgedeks peame, et EHK andmestik on suhteliselt täielik (retseptiandmete puhul on tegemist rahalise kulu andmetega). Lisaks on jooksuvalt ajas elektroonilisse andmebaasi kogutud andmete korral minimiseeritud meenutusega seotud väärklassifitseerimise võimalus. Kuna EHK-s on kindlustatud ligi 94% rahvastikust (111) võib kasutatud andmeid teatud piirangutega käsitleda kui rahvastikupõhiseid. Andmestiku kaasatud valimimaht oli suur, mis võimaldas kirjeldada ka nõrku seoseid. Käesolev uuring kasutas isikut identifitseerida mitte võimaldavaid andmeid, mistõttu ei olnud vajalik patsiendi informeeritud nõusolek kindlustamine ja olemasoleva andmestiku kasutamine analüüsiks oli kiire ja odav võrreldes uuringuga, kus kasutataks esmast andmete kogumist.

Nendest andmetest saadud tulemused aitavad anda sihitud suuniseid edaspidisele patsiendi ja arsti koolitustele, et antibiootikumide määramine STLI-de ravimiseks muutuks korrektseks ja ravijuhenditest peetaks kinni. Antibiootikumi valikut võib mõjutada patsiendi kindlustusstaatus, kaasuvad haigused, antibiootikumide saadavus, tekitajate piirkondlik ravim tundlikkus ja muud tegurid (112, 113).

## 7. JÄRELDUSED

Käesolevas magistritöös uuriti urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi vastavust ravijuhenditele Eestis 2012–2014. Magistritöö tulemuste põhjal võib järeldada järgmist:

1. Aastatel 2012–2014 sai urogenitaalse gonokokk- ja klamüüdianakkuse antibakteriaalset ravi 6499 inimest (gonokokknakkust raviti 425 patsiendil ja klamüüdiat 6074 patsiendil).
2. Eriala arstid on klamüüdia- ja gonokokknakkuse retseptide vormistamisel küllalt täpsed. Väga väikesel hulgal (3,8%) urogenitaalse gonokokknakkuse ja klamüüdia ravi retseptidest oli väljastatud ravim selgelt kirjeldatud nakkuste raviks mittekohane (ei olnud väljastatud süsteemset antibakteriaalset ravimit).
3. Urogenitaalse gonokokknakkuse raviks kasutati kõige sagedamini tseftriaksooni (38,7%) ja tsiprofloksatsiini (18,4%). Urogenitaalse klamüüdia raviks kasutati kõige enam asitromütsiini (54,7%) ja doksütsükliini (36,9%).
4. Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi saajate, ravi väljastajate vahel on mõned olulised erinevused. Klamüüdianakkuse ravi saajad olid peamiselt naised (82%) ja neid ravisid peamiselt sünnitusabi ja günekoloogia eriala arstid (68,9%). Gonokokknakkuse ravi saajate hulgas oli mees- ja naispatsiente peaaegu võrdselt ja enamik patsiente oli ravitud dermatoveneroloogide (42,4%) ning sünnitusabi ja günekoloogia eriala arstide (38,8%) poolt.
5. Ravijuhenditele mittevastav ravi oli seotud ravitava nakkusega: väga kõrge gonokokk- ja madal klamüüdianakkuse ravi puhul. Gonokokknakkuse raviks väljakirjutatud retseptidest 48,6% (95% CI: 43,9–53,3%) ei vastanud ravijuhenditele, kusjuures 47,9% (95% CI: 43,2–52,6%) juhtudest olid mittevastavalt valitud antibiootikum ja 0,6% (95% CI: 0,01–1,9%) juhtudest oli tegemist vale (ebapiisava) annusega. Klamüüdianakkuse raviks väljastatud retseptidest 3,8% (95% CI: 3,4–4,3%)

ei vastanud ravijuhenditele; 1,4% (95% CI: 1,1–1,7%) sisaldasid mittevastava antibiootikumi; ning 2,4% (95% CI: 2,1–2,8%) oli ebapiisava annuse.

6. Ravijuhenditele mittevastane ravi oli oluliselt seotud nii patsiendi kui ka ravi väljastanud arsti poolsete teguritega. Suguhaiguste ravi spetsialistid (dermatol veneroloogid) väljastavad vähem juhisele mittevastavat ravi kui teiste erialade arstid.

## 8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. CDC. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Surveill Summ* 2012;61:590.
2. McCormack J, Allan G. A prescription for improving antibiotic prescribing in primary care. *BMJ* 2012;344:d7955.
3. ECDC. Sexually transmitted infections in Europe 2013. Stockholm: ECDC; 2015. (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexual-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf>).
4. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol* 2012;7:1401-22.
5. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea? Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3538-45.
6. Golparian D, Brilene T, Laaring Y, et al. First antimicrobial resistance data and genetic characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Estonia, 2009–2013. *New Microbes New Infect* 2014;2:150-3.
7. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24:85-92.
8. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, et al. 2015 European guideline on the management of chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS* 2016;27:333-48.
9. CDC. Sexually Diseases Treatment Guidelines 2015. *MMWR* 2015;64(RR3);1-137.
10. Seksuaalsel teel levivate infektsioonide ravijuhis Eestis. *STLIEÜ*;2015. ([http://www.eusti.ee/Ravijuhis\\_2015.pdf](http://www.eusti.ee/Ravijuhis_2015.pdf)).
11. Woods J, Bailey S, Hensel D, et al. Cervicitis in adolescents: do clinicians understand diagnosis and treatment? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 359-64.
12. Pourat N, Rice T, Tai-Seale M, et al. Association between physician compensation methods and delivery of guideline –concordant STD care: is there a link? *Am J Manag Care* 2005;11:426-32.
13. Moses S, Elliott L. Sexually transmitted diseases in Manitoba: evaluation of physician treatment practices, STD drug utilization, and compliance with screening and treatment guidelines. *Sex Transm Dis* 2002;29:840.
14. Uuskula A, McNutt LA, Dehovitz J. Treatment of sexually transmitted diseases in Estonia: consistency with the evidence-based medicine principles. *Sex Transm Dis* 2004;31:631-5.
15. WHO. Sexually Transmitted Infections. Geneva: WHO; 2015. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>).

16. NIH. Treatments for specific types of sexually transmitted diseases and sexually transmitted infections. Bethesda: NIH; 2015.  
(<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/stds/conditioninfo/Pages/specific.aspx>).
17. Cockburn J, Bibberd RW, Reid AL, et al. Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:814.
18. European Guidelines for Sexually Transmitted infections. Leeds: IUSTI; 2015.  
(<http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm>).
19. Alam N, Chamot E, Vermund S et al. Partner notification for sexually transmitted infections in developing countries: a systematic review. *BMC Pub H* 2010;10:19.
20. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
21. Flagg E, Weinstock H, Frazier E, et al. Bacterial sexually transmitted infections among HIV-infected patients in the United States: estimates from the Medical Monitoring Project. *Sexually Transmitted Diseases* 2015; 42:171-9.
22. McGee ZA, Johnson AP, Taylor-Robinson D. Pathogenic mechanisms of *Neisseria gonorrhoeae*: observations on damage to human fallopian tubes in organ culture by gonococci of colony type I or type 4. *J Infect Dis* 1981;143:413–22.
23. Holmes KK, Johnson DW, Trostle HJ. An estimate of the risk of men acquiring gonorrhea by sexual contact with infected females. *Am J Epidemiol* 1970;91:170-4.
24. Holmes KK, Handsfield HH, Wang SP, et al. Etiology of nongonococcal urethritis. *N Engl J Med* 1975; 292:1199-1205.
25. Stamm WE, Holmes KK, Sparling PF, et al. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. In: *Sexually Transmitted Diseases*. 4th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. p.575-93.
26. Althaus CL, Turner KM, Schmid BV, et al. Transmission of *Chlamydia trachomatis* through sexual partnerships: a comparison between three individual-based models and empirical data. *J R Soc Interface* 2012;9:136-46.
27. Geisler W, Lensing S, Press C, et al. Spontaneous resolution of genital chlamydia trachomatis infection in women and protection from reinfection. *J Infect Dis* 2013;2017:1850-6.
28. Molano M, Meijer CJ, Weiderpass E, et al. The natural course of *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis* 2005; 191:907–16.
29. Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, et al. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:103-7.



30. Herzog SA, Althaus CL, Heijne JC, et al. Timing of progression of Chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study. *BMC Infect Dis* 2012;12(1):187.
31. Paavonen J, Westrom L, Eschenbach D, et al. Pelvic inflammatory disease. In: *Sexually Transmitted Diseases*. 4th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. p.1017-50.
32. Price MJ, Ades AE, Welton NJ, et al. How much tubal factor infertility is caused by chlamydia? Estimates based on serological evidence corrected for sensitivity and specificity. *Sex Transm Dis* 2012;39(8):608-13.
33. Rours GI, de Krijger RR, Ott A, et al. Chlamydia trachomatis and placental inflammation in early preterm delivery. *Eur J Epidemiol* 2011;26(5):421-8.
34. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, et al. Multiple drug resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 2000;181:1421-7.
35. Batteiger BE, Xu F, Johnson RE, et al. Protective immunity to Chlamydia trachomatis genital infection: evidence from human studies. *J Infect Dis* 2010;201 (suppl) 2:178–89 .
36. Scott LaMontagne D, Baster K, Emmett L, et al. Incidence and reinfection rates of genital chlamydial infection among women aged 16 - 24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study by the Chlamydia Recall Study Advisory Group. *Sex Transm Infect* 2007;83:292-303.
37. Walker J, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Chlamydia trachomatis incidence and re-infection among young women: behavioural and microbiological characteristics. *PloS One* 2012;7:e37778.
38. Batteiger BE, Tu W, Ofner S, et al. Repeated Chlamydia trachomatis genital infections in adolescent women. *J Infect Dis* 2010;201:42-51.
39. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55(No.RR-11):38.
40. CDC. Sexually Transmitted Surveillance 2014. Atlanta: Department of Health and Human Services, Division of STD Prevention; 2015. (<http://www.cdc.gov/std/stats14/surv-2014-print.pdf>).
41. Trecker MA, Waldner C, Jolly A et al. Behavioral and socioeconomic risk factors associated with probable resistance to ceftriaxone and resistance to penicillin and tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae* in Shanghai. *PloS one* 2014; 9(2): e89458.
42. Sandoz KM, Rockey DD, Antibiotic resistance in Chlamydiae. *Future Microbiol* 2010;5:1427-42.
43. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44863/1/9789241503501\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44863/1/9789241503501_eng.pdf)).

44. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morbidity & Mortality Weekly Report* 2010;59(RR-12):44-5.
45. Cao WL, Liang JY, Li XD, et al. Trends in Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Isolated From Guangzhou, China, 2000 to 2005 and 2008 to 2013. *Sex Transm Dis* 2015;42:27-9.
46. Martin I, Sawatzky P, Liu G, et al. Antimicrobial resistance to *Neisseria gonorrhoeae* in Canada: 2009-2013. *Can Commun Dis Rep* 2015;41:35-41 .
47. Cole MJ, Spiteri G, Chisholm SA, et al. Emerging cephalosporin and multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. *Euro Surveill.* 2014;19:20955.
48. Cole MJ, Spiteri G, Jacobsson S, et al. Is the tide turning again for cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe? Results from the 2013 European surveillance. *BMC infect Dis* 2015;15:321
49. Wang SA, Papp JR, Stamm WE, et al. Evaluation of antimicrobial resistance and treatment failures for *Chlamydia trachomatis*: a meeting report. *J Infect Dis* 2005;191:917-23.
50. Laxminarayan R, Bhutta Z, Duse A, et al. Drug Resistance. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington : World Bank; 2006. Chapter 55. p 464-98.
51. Tibebu M, Shibabaw A, Medhin G, et al. *Neisseria gonorrhoeae* non-susceptible to cephalosporins and quinolones in northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2013;13:415.
52. ECDC. Annual epidemiological report 2011: Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data 2011. Stockholm: ECDC; 2011 (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2011.pdf>).
53. Australian Government Department of Health and Ageing. National notifiable diseases surveillance system. Canberra: AGDHA; 2015. (<http://www9.health.gov.au/cda/Source/CDA-index.cfm>).
54. Kropp RY, Steben M. Canadian guidelines on sexually transmitted infections, 2006 Edition. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2007.
55. Redmond SM, Alexander-Kisslig K, Woodhall SC, et al. Genital chlamydia prevalence in Europe and non-European high income countries: systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2015;10(1):e0115753.
56. Quinn TC, Gaydos C, Shepherd M, et al. Epidemiologic and microbiologic correlates of *Chlamydia trachomatis* infection in sexual partnerships. *JAMA* 1996;276:1737-42.
57. Risser WL, Bortol AT, Benjamins LJ, et al. The epidemiology of sexually transmitted infections in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:160-7.
58. Saltz GR, Linnerman CC, Brookman RR et al. *Chlamydia trachomatis* cervical infections in female adolescents *J Pediatr* 1981;98:981-5.

59. Bowie WR, Borrie-Hume CJ, Manzon LM, et al. Prevalence of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* in two populations of women. *Can Med Assoc J* 1981;124:1477-9.
60. Uusküla A, Kals M, Denks K, et al. The prevalence of chlamydial infection in Estonia: a population-based survey. *Int J STD AIDS* 2008;19:455-8.
61. Harrison HR, Costlin M, Meder JB et al. Cervical Chlamydia trachomatis infection in university women: relationship to history, contraception, ectopy and cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:244-51.
62. Harder E, Thomsen LT, Frederiksen K, et al. Risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in women: results of a population-based cohort study. *Sex Transm Dis* 2016; 43(2): 113-9.
63. Huffam S, Chow EPF, Fairley CK, et al. Chlamydia infection in individuals reporting contact with sexual partners with chlamydia: a cross-sectional study of sexual health clinic attendees. *Sexually Transmitted Infections* 2015; 91: 434-9.
64. Stamm WE, Roddy RE, Barnes RC. Repeated genital infections with *C. trachomatis*; prevalence and risk factors. In: Oriel D, Ridgeway G, Schachter J, et al. *Chlamydial Infections*. Cambridge England: Cambridge University Press; 1986.p.499-503.
65. Whittington WL, Kent C, Kissinger P, et al. Determinants of persistent and recurrent Chlamydial trachomatis infection in young women: results of a multicenter cohort study. *Sex Transm Dis* 2001;28:117-23.
66. Barnes RC, Holmes KK. Epidemiology of gonorrhea: current perspectives. *Epidemiol Rev* 1984;6:1-30.
67. Brooks GF, Darrow WW, Day JA. Repeated gonorrhea: an analysis of importance and risk factors. *J Infect Dis* 1978;137:161-9.
68. Esmashaigusjuhud soo ja vanusrühma järgi. Tervise Arengu Instituut; 2012. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Database/Haigestumus/02Nakkushaigused/02Nakkushaigused.asp>)
69. Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University; 2007.
70. Royal Australian College of General Practitioners. *Guidelines for preventive activities in general practice*. Victoria: RACGP; 2007. (<http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/>).
71. Department of Health. *The national chlamydia screening programme in England, programme overview, core requirements and data collection*. London: DoH; 2010.
72. Stergachis A, Scholes D, Heidrich FE, et al. Selective screening for Chlamydia trachomatis infection in a primary care population of women. *Am J Epidemiol* 1993;138(3):143-53.
73. Gotz HM, Van Bergen JE, Veldhuijzen IK, et al. A prediction rule for selective screening of Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect* 2005;81(1):24-30.

74. Raseduse jälgimise juhend. Eesti Naistearstide Selts; 2011.  
(<http://rasedajalgimine.weebly.com/juhend-printimiseks.html>)
75. CDC. Sexually diseases treatment guidelines 2015. MMWR 2015;64(RR3);1-137.
76. ECDC. ECDC guidance: chlamydia control in Europe. Stockholm: ECDC; 2009.  
([http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906\\_GUI\\_Chlamydia\\_Control\\_in\\_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906_GUI_Chlamydia_Control_in_Europe.pdf)).
77. Radcliffe K. European STD guidelines. Int J STD AIDS 2001;12:1–94.
78. Field MJ, Lohr KN, eds. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
79. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993;342:1317-22.
80. University of Leeds. Implementing clinical practice guidelines. Effective Health Care 1994;No 8.
81. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical practice. Ann Intern Med 1997;126:376-80.
82. Barton S, Cusini M, Gomberg M, et al. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS 2013;24:85-9.
83. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. N Engl J Med 1992;327:921–5.
84. Agacfidan A, Moncada J, Schachter J. In vitro activity of azithromycin (CP-62993) against Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1746-48.
85. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2013;56:934-42.
86. Morrissey I, Salman H, Bakker S, et al. Serial passage of Chlamydia spp. in sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations J Antimicrob Chemother 2002;49:757–61.
87. Handsfield HH, Whittington WL. Antibiotic-resistant Neisseria gonorrhoeae: the calm before the storm? An editorial. Ann Intern Med 1996;125:507-9.
88. Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, et al. Effect of treatment regimens for Neisseria gonorrhoeae on simultaneous infection with Chlamydia trachomatis. N Engl J Med 1984;310:545-9.
89. Gully PR, Fisher D, Pless R, et al. How well do family physicians manage sexually transmitted diseases? Can Fam Physician 1995;41:1890-4.

90. Sellors JW, Landis SJ, Pickard L, et al. Factors associated with appropriate physician management of sexually transmitted diseases in an urban Canadian center. *Sex Transm Dis* 1997;24:393-7.
91. Moses S, Elliott L. Sexually transmitted diseases in Manitoba: evaluation of physician treatment practices, STD drug utilization, and compliance with screening and treatment guidelines. *Sex Transm Dis* 2002;29:840-6.
92. Iipinge SN, Pretorius L. The delivery and quality of sexually transmitted infections treatment by private general practitioners in Windhoek Namibia. *Glob J Health Sci* 2012;4:156-9.
93. Okonofua FE, Ogonor JI, Omorodion FI, et al. Assessment of health services for treatment of sexually transmitted infections among Nigerian adolescents. *Sex Transm Dis* 1999;26:184-90.
94. Khandwalla H, Luby S, Rahman S. Knowledge, attitudes, and practices regarding sexually transmitted infections among general practitioners and medical specialists in Karachi, Pakistan. *Sex Transm Infect* 2000;76:383-5.
95. Walker D, Muyinda H, Foster S, et al. The quality of care by private practitioners for sexually transmitted diseases in Uganda. *Health Policy Plan* 2001;16:35-40.
96. Isikuandmete kaitse seadus. 15.02.2007. RT I, 12.07.2014, 51.
97. CDC. STD surveillance report. Atlanta: CDC; 2002. (<http://www.cdc.gov/std/labguidelines/rr5115.pdf>).
98. ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe: surveillance report: ECDC: Stockholm: ECDC; 2007.
99. Seksuaalsel teel levivate infektsioonide ravijuhis Eestis. *STLIEÜ*;2011. ([http://www.eusti.ee/STI\\_ravijuhis\\_2011.pdf](http://www.eusti.ee/STI_ravijuhis_2011.pdf)).
100. Lanjouw E, Ossewaarde J, Stary A, et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS* 2010;21:729-37.
101. Eames KT, Keeling MJ. Modeling dynamic and network heterogeneities in the spread of sexually transmitted diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13330-5.
102. Dietz K, Haderl K. Epidemiological models for sexually transmitted diseases. *J Math Biol* 1988;26:1-25.
103. Wilson TE, Uusküla A, Feldman J, et al. A case–control study of beliefs and behaviors associated with sexually transmitted disease occurrence in Estonia. *Sex Transm Dis* 2001;28:624-9.
104. Nakkushaiguste esinemine, immunoprofülakтика ja järelevalve tulemused Eestis 2014. aastal. *Terviseamet*; 2014 ([http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2014/Epid\\_ulevaade\\_2014.pdf](http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2014/Epid_ulevaade_2014.pdf)

105. Švecová D, Osuský P, Komenského U. *Dermatovenereology: Handbook for Practical Lessons*: Comenius University; 1998.
106. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post—antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050-5.
107. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2003;163:76-80.
108. Schwebke JR, Sadler R, Sutton MJ, et al. Positive screening tests for gonorrhea and chlamydial infection fail to lead consistently to treatment of patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 1997;24:181-4.
109. UNAIDS. *Sexually transmitted diseases: policies and principles for prevention and care*. Geneva: UNAIDS;1997.  
([http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/dataimport/publications/irc-pub04/una97-6\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/dataimport/publications/irc-pub04/una97-6_en.pdf)).
110. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
111. Eesti Haigekassa aastaraamat, Eesti Haigekassa 2015.  
([https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud\\_aruanded/haigekassa\\_aastaraamat\\_2015\\_web.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud_aruanded/haigekassa_aastaraamat_2015_web.pdf)).
112. Lau C-Y, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Infect* 2002;29:497-502.
113. Steinman MA, Landefeld CS, Gonzales R. Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. *JAMA* 2003;289:719-25.

## **Urogenital chlamydia and gonorrhoeae treatment and its consistency with guidelines in Estonia 2012–2014**

Anna Tisler-Sala

### **SUMMARY**

Proper treatment of sexually transmitted infections (STIs) is important as it reduces further transmission and can help to reduce antimicrobial resistance (1). Successful treatment regimens reduce serious complications from infections, follow-up visits to doctors and help to reduce burden on the healthcare system (2). This study described antibiotic treatment of gonorrhea and chlamydia infections doctors prescribed and evaluated if the treatments used correspond to the Estonian and European treatment guidelines in Estonia from 2012 to 2014. In addition, factors associated with prescribed treatment inconsistent with guideline recommendations are described. The data used for the analysis originated from the Estonian Health Insurance Fund on Pharmaceuticals reimbursement database. We obtained information on: drug (ATC) prescribed with a STD diagnosis (ICD-10: gonorrhea, genital Chlamydia trachomatis), prescribing physician specialty, region of the prescribing physician hospital/clinic and patient demographics (age, gender). To evaluate the correspondence of STI treatment to evidence-based medicine principles, the therapeutic regimens used were compared with recommendations from European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults (82), European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections (100), and Estonian guideline for STI treatment (99).

Correlates of incorrect antibiotic prescriptions explored using the chi-square test for proportions, the t-test for normally distributed continuous variables, and multiple logistic regression analysis (odds ratios and adjusted odd ratios together with 95% CI are presented).

Data on a total of 6499 patients (with 7639 unique prescriptions) were included to the analysis. Among the total number of prescriptions given to treat chlamydia and gonorrhea 14% were for repeated prescriptions. 48,6% (95% CI: 43,9–53,3) of gonorrhea and 3,8% (95% CI: 3,4–4,3) of chlamydia treatment episodes were

inconsistent with guideline recommendations. Incorrect antibiotic treatment of gonorrhea was associated with gender (female AOR 3,03, 95% CI: 1,56–5,86), regions (Ida-Viru AOR 3,31, 95% CI: 1,34–8,17; Pärnu AOR 6,53, 95% CI: 2,16–19,7) and prescribing physician specialty (general health care doctors: AOR 5,62, 95% CI: 2,28–13,82; gynecologists: AOR 5,88, 95% CI: 2,79–12,37; and other doctors AOR 10,03, 95% CI: 4,61–21,82 in comparison to STI specialist (dermatovenerologist)). For those treated for chlamydia, incorrect antibiotic treatment was associated with age (15–24 AOR 0,51, 95% CI: 0,36–0,73), region (Harju AOR 1,88, 95% CI: 1,38–2,58; Pärnu AOR 2,27, 95% CI: 1,51–3,43), prescribing doctors specialty (other: AOR 3,13, 95% CI: 1,89–5,14) and repeated treatment over the three year period (AOR 2,74, 95% CI: 2,11–3,93).

The study has delineated factors associated with non-guideline based treatment of gonorrhea and chlamydia in Estonia. Future studies are needed to explore the disparities seen in gender, age, region, and doctor specialty with respect to antibiotic treatment and examine ways to improve practice among doctors and patients. Further studies should also assess the drivers behind repeated treatment episodes (prescriptions). Increasing the accuracy of prescribing antibiotics for STI will ensure that infections are cleared effectively in a timely manner, antimicrobial resistance does not occur, and further transmission to sexual partners is reduced.



## TÄNUAVALDUS

Minu siirad tänusõnad:

- juhendajale Anneli Uuskülale väärtuslike nõuannete ja igakülgse abi eest magistr töö koostamisel,
- Sven Erik Ojaveele hindamatu nõuannete eest andmeanalüüsil,
- õppejõududele pühendumise eest,
- perele, eriti tütrele Adelele toe eest.

## CURRICULUM VITAE

1. Ees- ja perekonnanimi: Anna Tisler-Sala

2. Sünniaeg: 16.03.1988

3. Töökogemus, teenistuskäik

2016 Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna Täienduskeskuse koolitaja

2015–... Tallinna Tervishoiu kõrgkool (KJ struktuuriüksus),  
mikrobioloogia aine lektor

2013–2015 Tartu Ülikool, projektijuht

2011–... Ida-Viru Kesksaigla, mikrobioloogia laborispetsialist

4. Haridus (lõpetatud õppeasutused, lõpetamise aastad, omandatud kraadid,  
kvalifikatsioonid):

2014 Salisbury University, Salisbury, USA (Tartu Ülikooli  
partnerülikool)

2013–... Tartu Ülikool, magistrikraad, rahvatervishoid

2008-2011 Tartu Ülikool, bakalaureusekraad, geenitehnoloogia

2004-2007 Ahtme Gümnaasium, keskkharidus (kuldmedal)

5. Keelteoskus:

Vene keel (emakeel), eesti keel hea kõnes ja kirjas, inglise keel suurepärase kõnes ja kirjas

## II. Teaduslik ja arendustegevus

6. Teaduslik ja arendustegevus:

Publikatsioonid:

Tisler-Sala A, Uusküla A, Ricketss E. Urogenitaalse klamüdioosi diagnostika ja ravi peremedistiinis Suurbritannias, Prantsusmaal, Rootsis ning Eestis. Eesti Arst 2014; 93 (lisa 1):1-36

Uusküla A, Tisler-Sala A, Ricketss E (2014). Provision of chlamydia testing, and training of primary health care staff about chlamydia. Poster ECCMID, Barcelona.

Tisler A. Soole laktofloora allergilistel ja mitteallergilistel imikutel. Talveakadeemia teadusatlilite kogumik, 2012.

Saadud uurimistoetused ja stipendiumid:

2014 Tartu Ülikooli sihtasutuse stipendiaat

Muu teaduslik organisatsiooniline ja erialane tegevus:

2014 24<sup>th</sup> ECCMID, Barcelona (suuline ettekanne)

2014 Arstiteaduskonna aastakonverents (suuline ettekanne)

### III. Erialane enesetäiendus

2016 BALM, workshop of microscopy of STD

2016 TÜ arstiteaduskonna täienduskeskus, aktuaalset infektsioonhaigustest

2014 Tartu Ülikool, süstemaatilise ülevaade koostamine

2014 Tartu Ülikool, kuidas kirjutada ja publitseerida artiklit

2014 ELMÜ, algmaterjali mikroskoopia ja naised kursus

2013 23<sup>rd</sup> ECCMID, Berlin

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, ANNA TISLER-SALA (sünd. 16.03.1988)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Urogenitaalse klamüüdia- ja gonokokknakkuse ravi ja selle vastavus ravijuhenditele Eestis 2012–2014“, mille juhendaja on Anneli Uusküla,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja

lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas

digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 26. mai 2016