

Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus

Tõendusmaterjali kokkuvõte- **HIV nakkusega isikud**

Kliiniline küsimus nr 1

1. Kas kõigile kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi kahtlusega patsientidele teha diagnoosimiseks radioloogiline uuring vs Mantoux ja/või IGRA test vs bioloogilise materjali uuring vs kõik eelnimetatud uuringud (radioloogiline uuring ja Mantoux ja/või IGRA test ja bioloogilise materjali uuring)?

Tulemusnäitajad: uuringu/testi tundlikkus ja spetsiifilisus, diagnostiline viivitus

Kokkuvõte, sh kriitiliste tulemusnäitajate kaupa

Soovituse koostamiseks vaadati lisaks 16.03.2016 koosolekul arutatule läbi ravijuhend *Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.*

Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

Kokkuvõte ravijuhendis leiduvatest soovitustest (lk 63)

Kopsutuberkuloosi korral on HIV infitseeritudel tavapärase radioloogiline leid infiltraadid kopsude ülasagarates kas koos või ilma destruktsioonidega (1). Suurema immuunsupressiooniga isikutel võib radioloogiline leid erineda, võivad olla infiltraadid kopsude kesk- ja alasarates, interstitsiaalsed või miliaarsed infiltraadid tihti ilma lagunemisteta (2, 1, 3). Sageli esineb mediastinaalsete lümfisõlmede haaratust. HIV nakatunud TB haigetel, kellel rindkere röntgeniülesvõtte on patoloogiata, võib olla röga mikroskoopiliselt või külvis positiivne, eriti kui neil on haaratud kaela lümfisõlmed. Kopsuvälise TB kahtluse korral, kui patsiendile ei ole mingeid kopsu sümptomeid, peab alati tegema rindkere röntgeniülesvõtte, kuna kopsu haaratus kaasneb sageli sõltumata CD4 hulgast (4,5).

Kui patsiendil on TB-le viitavad sümptomid tuleb ka normaalse rindkere röntgenigrammi korral saata alati röga mikroskoopiale või külvile.

HIV nakatunudel peaks saatma alati 3 bioloogilist materjali mikroskoopiale ja külvile (6). Molekulaarse kiirtesti peaks saatma vähemalt 1 materjalist, kuna see võimaldab positiivse mikroskoopia korral diferentsiaaldiagnoosida mükobakterioosi (isoleerimisvajaduse otsustamine) ning on tundlikum võrreldes mikroskoopiaga (7).

IGRA ja TT võivad aidata positiivse tulemuse korral TB haigestumist diagnoosida kuid negatiivne tulemus ei välista TB haigestumist.

1. Ravijuhendi viited

<p>USA-s 1993-1995 läbiviidud prospektiivse mitmekeskuselise HIV ravi uuringu käigus kogutud andmetes võrreldi TB ravi alguses tehtud rindkere röntgeniülesvõtte leidu ja CD 4 arvu. 135 külvis positiivsel HIV/TB koinfektsiooniga patsiendil olid andmed nii röntgeniülesvõtte kui CD4 kohta. Patsientidel CD4 < 200/mm³ (n = 98) oli enam hilaarset/mediastinaalset lümfadenopaatiat (30%, vs 7% CD4 ≥ 200/mm³; P = 0,01); CD4 ≥ 200/mm³ (n = 30) esines sagedamini destruktsioone (20% vs 7%; P = 0,08).</p>	<p>1. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Clin Infect Dis. Aug 1997;25(2):242-246</p>
<p>Ruandas kaasati 17 kuulisse prospektiivsesse uuringusse 59 bakterioloogiliselt ja/või histoloogiliselt diagnoositud kopsu TB juhtu, kelledest 48 (81%) olid HIV nakatunud. HIV positiivsete ja negatiivsete patsientide vahel esinesid järgmised olulised erinevused: palavik (85 vs 36%; p < 0,001), tuberkuliintestil anergia (69 vs 0%; p < 0,01), mediastinaalne või hilaarne lümfadenopaatia (31 vs 0%; p = 0,05) ja pleura efusioon (43 vs 9%; p < 0,05). HIV negatiivsetel esines enam ülasagara infiltraate (55 vs 16%; p < 0,02) ja lagunemisi (91 vs 39%; p < 0,003).</p>	<p>2. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de Perre P. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. The American review of respiratory disease. Jul 1992;146(1):53-56</p>
<p>LAV-is analüüsiti 150 HIV nakkusega uue kopsuTB patsiendi andmeid. Leiti, et ülasagara infiltraat on tüüpiline kopsu TB leid (n=18) just kõrgema CD4 arvuga patsientidel (keskmise CD4 389), pleura efusioon oli 32 patsiendil (CD4 keskmiselt 185). Ala- või kesksagara infiltraadid, lümfadenopaatia, interstitsiaalne varjustus või normaalne rindkere röntgenogramm olid iseloomulikud suuremale immuunosupressioonile (n=136; keskmine CD4 105).</p>	<p>3. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Dec 1995;76(6):518-521</p>
<p>Prospektiivsesse kohort uuringusse kaasati HIV nakkusega patsiendid 9 polikliinikus Kambodžas, Tais ja Vietnamis. Igalt patsiendile võeti 3 röga külvi ja 1 uriini, rooja, vere analüüs ning lümfisõlme aspiraati (LS-de suurenemise korral). TB diagnoositi 267 patsiendil (15%) 1748-st. Köha > 2-3 nädala tundlikkus oli TB diagnoosimisel 22 -</p>	<p>4. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. N Engl J Med. Feb 25 2010;362(8):707-716.</p>

<p>33%. Juhul kui küsiti lisaks kroonilisele köhale ka palaviku või >3 nädala kestnud öise higistamise kohta viimase 4 nädala vältel, oli tundlikkus 93% ja spetsiifilisus 36% . Juhul kui lisati sümptomitele ka patoloogiline rindkere röntgeniülesvõte siis tõusis tundlikkus 97%-ni.</p>	
<p>LAV-is skriiniti 1 955 kullakaevanduse töötajat TB suhtes sümptomite, rindkere röntgeniülesvõtte ja röga uuringutega. Vähemalt 1 sümptomi olemasolu 3-st (tekkinud või intensiivistunud köha, öine higistamine või kaalu langus) olid sarnane tundlikkus nii rindkere röntgeniülesvõttel (29,4%) kui röga mikroskoopial (25,5%). Tundlikkus ei sõltunud HIV staatusest. Ühe või enama sümptomi olemasolu ja/või uue radioloogilise patoloogia olemasolu tõstis tundlikkust 49,0%. 3 sümptomi olemasolu oli spetsiifilisem HIV negatiivsetel (91,8%) kui HIV infitseeritudel (88,2%; P = 0,018). Rindkere röntgeniülesvõtte ja röga mikroskoopia spetsiifilisus oli sarnane (98,7% ja 99,0% vastavalt) ja ei sõltunud HIV staatusest.</p>	<p>5 .Lewis JJ, Charalambous S, Day JH, et al. HIV infection does not affect active case finding of tuberculosis in South African gold miners. Am J Respir Crit Care Med. Dec 15 2009;180(12):1271-1278.</p>
<p>Ristlabilõikeline uuring Tais ja Vietnamis. Kaasati 1060 HIV nakatunud patsienti, kes andsid 3 röga, 1 uriini, rooja ja vere analüüsi, lümfadenopaatia korral ka 1 LS aspiraadi mikroskoopiaks ja külviks vedel ja tahkel söötmel. Diagnoositi 147 (14%) TB juhtu, neist 126 oli kopsu TB.</p> <p>3 röga mikroskoopia tegemine võrreldes 2 rögaga parandas TB diagnoosimist 2% (95% CI, 0-6), 90 (71%) patsienti diagnoositi 1.röga külvist, 21 (17%) ja 12 (10%) patsienti diagnoositi teisest ja kolmandast röga külvist.</p>	<p>6. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med. Nov 1 2009;180(9):903-908</p>
	<p>7. Centers for Disease C, Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jan 16 2009;58(1):7-10.</p>

16.03.2016 koosolekul arutatud K1 EvSu HIV-nakkusega patsientidel teostatavate radioloogiliste uuringutega seotud viited

1.1.Ravijuhendite viited

Management of Tuberculosis (Malaysia)	2012
<p>Retrospektiivsesse kohortuuringusse kaasati kõik bakterioloogiliselt positiivsed respiratoorsed TB (n=601) juhud Nashvillis 10.1992 kuni 07.2003. 53 patsiendil (9%) oli normaalne r�-thoracis, neist 31 (58%) olid HIV infitseeritud ja 22 HIV negatiivsed või HIV staatus teadmata ($P < 0.001$). HIV-infitseeritute seas oli normaalne r�-thoracis seotud neerupuudulikkusega (13% vs. 3%, $P = 0.048$). HIV-negatiivsete patsientide seas oli normaalne r�-thoracis seotud sümptomite puudumisega (32% vs. 13%, $P = 0.022$).</p> <p>Multivariantses logistilise regressiooni anal�usis oli HIV infektsioon seotud kõrgema riskiga normaalseks r�-thoraciks (odds ratio [OR] 6.61, $P < 0.0001$); vähenenud risk oli seotud hingelduse (OR 0.24, $P = 0.026$), positiivse röga aigepreparaadiga (OR 0.45, $P = 0.028$) ja k�haga (OR 0.48, $P = 0.038$).</p>	<p>Pepper, T., Joseph, P., Mwenya, C Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Volume 12, Number 4, April 2008, pp. 397-403(7)</p>
NICE	2016
<p>7 riigis toimunud prospektiivsesse levimusuuringusse kaasati 801 HIV infitseeritud TB kahtlusega patsienti. Uuringus võrreldi standardset diagnostilist uuringut (SDU) tava diagnostikaga (TD). TD korral küsiti sümptomeid (k�ha, palavik, �ine higistamine ja/või kaalulangus), tehti ZN aige preparaas ja rindkere r�ntgenigramm. SDU korral küsiti enam sümptomite kohta + obj uuring ja tehti Fl mikroskoopia. Uuritavate mediaan vanus oli 33 aastat; 37% olid mehed ja mediaan CD4 arv oli 275 cells/mm³. 6 (0,8%) olid aiges positiivsed, 31 (4%) oli positiivne LJ culture ja 54 (8%) positiivne MGIT.</p> <p>54 patsiendist, kellel diagnoositi TB/HIV 29 (54%) oli patoloogilise leiuga r�-thoracis ja 26 (48%) viitas r�-leid TB-le,</p> <p>TD tundlikkus oli 54% (95%CI 40-67) ja spetsiifilisus oli 76% (95%CI 72-80). Positiivne ja negatiivne ennustav v�artus olid vastavalt 24% ja 92%. SDU kasutamine ei mõjutanud ennustatavaid v�artusi.</p> <p>Ainult sümptomite kasutamise tundlikkus TB diagnoosimisel oli 91% (95%CI 80-97%), spetsiifilisus 21% (95%CI 17-26%) ja NPV 94% (95%CI 87-98%).</p>	<p>Swindells S, Komarow L, Tripathy S et al. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5253. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.2013.17(4): 532-9</p>
Management of Tuberculosis (Malaysia)	2012
<p>Prospektiivsesse uuringusse kaasati 3 riigis 9 polikliinikus 1748 HIV infitseeritud isikut.</p>	<p>Kevin P. Cain, M.D., Kimberly D et al.An</p>

<p>TB diagnoositi 267 uuritava (15%). Mediaan CD4+ 242 mm³; IQR 82-396. Köha 2 või 3 nädalat tundlikkus 22- 33%. Ükskõik mis kestvusega köha ja palaviku esinemine; õine higistamine > 3 nädala viimase 4 nädala jooksul- tundlikkus 93% ja spetsiifilisus 36% . Sümptomite korral 2 röga skoopiaks, see negatiivne → rö-thoracis.</p> <p>HIV-nakkusega patsientidest, kellel diagnoositi TB, oli rö-thoracis normaalne 85 (32%) ja patoloogiaga, mis ei viidanud TB-le 13 (5%).</p>	<p>Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. N Engl J Med 2010; 362:707-716</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.1.Süsteematiselised ülevaated ja ristläbilõikelised uuringud

Kokkuvõte	Viide kirjandusallikale
<p>Madala kvaliteediga süstemaatiline ülevaade hindas rindkere röntgenigrammi osa TB diagnostikas. Kuni 01.2013 avaldatud artiklitest kaasati 67 artiklit. Täiskasvanud immuunkompetentsetel isikutel vale negatiivne rö-thoracis 1%, HIV infitseeritudel 7-15%. Kõrge riski populatsioonis rö tundlikkus 73-79% ja spetsiifilisus 60-63%. Lisades PA ülesvõttele ka külgülesvõtte on võimalik tundlikkust tõsta 1,8% ja spetsiifilisust 2,5%. KT tundlikum, võimaldades diagnoosida 80% aktiivse TB-ga patsientidest.</p>	<p>Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. J Rheumatol Suppl. 2014 May;91:32-40.</p>

Pubmed otsinguga täiendavalt leitud üksikuuringud

Kokkuvõte	Viide kirjandusallikale
<p>Retrospektiivne uuring, kuhu kaastati olemasolevate kliiniliste andmetega 98 HIV testitud patsienti, kellel oli bakterioloogiliselt tõestatud tuberkuloos. Kaasati 67 HIV-positiivset ja 31 HIV-negatiivset patsienti, KT oli kättesaadav 15 HIV-positiivsel ja 4 HIV-negatiivsel.</p> <p>Rindkere röntgenigrammil oli HIV-positiivsetel enam mediastinaalset lümfadenopaatiat (60% vs. 23%) ja atüüpilisi infiltraate (55% vs. 10%). HIV-negatiivsetel oli enam tüüpilisi infiltraate (77% vs. 30%) ja lagunemisi (52% vs. 18%). Analoogsed erinevused olid ka KT uuringul, statistiliselt oluline oli HIV-positiivsetel sagedasem mediastinaalse lümfadenopaatia esinemine.</p>	<p>Haramati LB, Jenny-Avital ER, Alterman DD.Effect of HIV status on chest radiographic and CT findings in patients with tuberculosis.Clin Radiol. 1997 Jan;52(1):31-5.</p>
<p>Retrospektiivne uuring, mis kaasas 76 uut kopsutuberkuloosi juhtu (47 HIV negatiivset ja 29 HIV-nakkusega). Kõigil patsientidel oli tehtud 1 kuu jooksul diagnoosimisest rindkere KT uuring. HIV-nakkusega patsientidel oli vähem kavitatsioone ja bronhi seina paksenemist (24% vs. 49% [p < 0,05]; ja 14% vs. 45% [p < 0,01], vastavalt). HIV-negatiivsetel oli harvem tsentrilobulaarseid sõlmi (<i>nodules</i>) (14% vs. 45%, p</p>	<p>Laissy JP, Cadi M, Boudiaf ZE, et al.Pulmonary tuberculosis: computed tomography and high-resolution computed tomography patterns in patients who are either</p>

< 0,05). Lümfadenopaatiat esines HIV positiivsetel harvemini (3% vs. 15%, p < 0,05). 2 patsiendil, kelle oli CD4 < 50/mm³, oli KT patoloogiata.

HIV-negative or HIV-seropositive.
J Thorac Imaging. 1998
Jan;13(1):58-64.

HIV positiivsetel on sageli KT leid ebatüüpiline.

Medinfotsing 29.10- 3.11.16

("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("hiv infections"[MeSH Terms] OR ("hiv"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "hiv infections"[All Fields] OR ("hiv"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "hiv infection"[All Fields]) AND ("thorax"[MeSH Terms] OR "thorax"[All Fields] OR "chest"[All Fields]) AND radiograph[All Fields] AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR ("ct"[All Fields] AND "scan"[All Fields]) OR "ct scan"[All Fields])

9 vastet, 0 sobivat

("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields]) AND detection[All Fields] AND HIV-infected[All Fields] AND ("thorax"[MeSH Terms] OR "thorax"[All Fields] OR "chest"[All Fields]) AND radiograph[All Fields] AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR ("ct"[All Fields] AND "scan"[All Fields]) OR "ct scan"[All Fields])

0 vastet

active[All Fields] AND ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields]) AND ("hiv infections"[MeSH Terms] OR ("hiv"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "hiv infections"[All Fields] OR ("hiv"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "hiv infection"[All Fields]) AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR ("ct"[All Fields] AND "scan"[All Fields]) OR "ct scan"[All Fields])

50 vastet, 2 sobivat

((("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND high[All Fields] AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR ("ct"[All Fields] AND "scan"[All Fields]) OR "ct scan"[All Fields])) AND ("2006/10/30"[PDat] : "2016/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

310 vastet, 2 sobivat

("tuberculosis, pulmonary"[MeSH Terms] OR ("tuberculosis"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "pulmonary tuberculosis"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "tb"[All Fields]) OR "pulmonary tb"[All Fields]) AND ("hiv infections"[MeSH Terms] OR ("hiv"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "hiv infections"[All Fields] OR ("hiv"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "hiv infection"[All Fields]) AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR

("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR ("ct"[All Fields] AND "scan"[All Fields]) OR "ct scan"[All Fields]) AND ("computers"[MeSH Terms] OR "computers"[All Fields] OR "computer"[All Fields]) AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomography"[All Fields] OR "tomography"[MeSH Terms])

5 vastet, 0 sobivat