

Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus

Tõendusmaterjali kokkuvõte- **lapsed**

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

Kokkuvõte tõendusmaterjali kvaliteedist

Soovituse koostamiseks vaadati läbi 17 ravijuhendit. Teemakohast infot sisaldus neist 9-s. Lisainformatsiooni saamiseks teostati otsing PubMed andmebaasist.

Kokkuvõte tõendusmaterjalis (ravijuhendites ja süstemaatiliste ülevaadetes) leitudavatest soovitustest

Kõik 7 ravijuhendit (RJ), mis käsitlesid laste aktiivse tuberkuloosi (TB) diagnostikat soovitasid TB-le viitavate sümptomite korral teha rindkere röntgenogrammi ja saata vähemalt 2 bioloogilise materjali uuringut ägeks ja külviks. Molekulaarset kiirtesti soovitasid kasutada 7 RJ-st 6, konkreetselt XpertMTB/RIF testi 4 RJ. XpertMTB/RIF kasutamine on vajalik HIV infektsiooni (selle kahtluse) korral (4 RJ), MDR-TB riski korral (2 RJ) või kui laps on raskes seisundis (2 RJ). Tuberkuliintesti (TT) ja IGRA määramist soovitasid TB haigestumise korral abistava testina, 7 RJ-st 6.

Kokkuvõte ravijuhenditest

NICE 2016

Kopsu TB kahtluse korral rindkere röntgenogramm, TB-le viitava leiu korral vähemalt 3 röga analüüsi (sh 1 hommikune röga) skoopiaks ja külviks, eelistatud on spontaanne röga. Kui röga analüüsi ei õnnestu saada, siis 3 maoloputusvedelikku või indutseeritud röga. 1-st analüüsist molekulaarne kiirtest.

IGRA ja TT kasutatakse TB haigestumise diagnostikaks täiendava analüüsina.

Canadian TB standards 2015

Rindkere röntgenogramm, TB kahtluse korral seejärel skoopia/külv. 3 röga analüüsi (spontaanne või indutseeritud), 1 materjal molekulaarsele kiirtestile. TT ja IGRA TB haigestumise diagnostikas 1 lisakomponendina.

Lastel raskem kinnitada mikrobioloogilist diagnoosi, enamasti diagnoosi aluseks positiivne TT/IGRA + patol rö-leid + eelnev lähikontakt nakkusohtliku TB haigega.

International Standards for Tuberculosis Care 2014

Sümptomid → rindkere röntgenogramm → FL skoopia, XpertMTB/RIF → külv.

XpertMTB/RIF esmane uuring kui on MDR-TB ja/või HIV kahtlus.

Väga oluline saada mikrobioloogiline tõestus (röga, indutseeritud röga, maoloputusvedelik).

Laste diagnostilised skoorid ei ole väga usaldusväärsed.

WHO Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2014

Kaebused → TT → rindkere röntgenogramm → skoopia/külv
Xpert MTB/RIF esmane diagnostika MDR-TB ja/või HIV kahtluse korral.
IGRA ei asenda TT TB nakatumise diagnostikas sõltumata HIV staatusest.

WHO Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2014

Xpert MTB/RIF peaks olema esmane diagnostika skoopia ja külvi asemel TB kahtluse korral lastel, kes on HIV infitseeritud, raskes seisundis või kellel on HIV infektsiooni kahtlus.

WHO Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations 2013

>10.a lapsed: sümptomid → rindkere röntgenogramm → skoopia või XpertMTB/RIF.
Xpert MTB/RIF peaks olema esmane diagnostika skoopia ja külvi asemel TB kahtluse korral lastel, kes on HIV infitseeritud, raskes seisundis või kellel on HIV infektsiooni kahtlus.

Management of Tuberculosis (Malaysia 2012).

Rindkere röntgenogramm → röga (maoloputusvedelik) → TT/IGRA.

Position statement on interferon- γ release assays in the detection of patient tuberculosis infection (Australia 2012)

IGRA ja TT on kasutatavad täiendava uuringuna lisaks mikrobioloogilistele ja radioloogilistele uuringutele.

Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis (SPAIN 2010)

Sümptomid → rindkere röntgenogramm → 3 analüüsi FL skoopia/külv.
Lastel, kes on olnud kontaktis skoopiliselt positiivse haigega ning kellel esinevad TB sümptomid, TT on positiivne ja rindkere röntgenogramm on korras peaks tegema kompuutertomograafia.

Ravijuhendite viited

NICE	2016
Madala kvaliteediga süstemaatilisse ülevaatesse kaasati kuni 19.10.2009 avaldatud artiklid laste TB korral kasutatavate diagnostilist punkttabelite või diagnostiliste kriteeriumide kohta. Leiti 2261 artiklit, neist 40 kaasati analüüsi. Kasutatud punktiskoorid/diagnostilised kriteeriumid olid väga raskesti valideeritavad, nende tundlikkus ja spetsiifilisus varieerus eriti kõrge HIV- koinfektsiooniga populatsioonis.	Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC & Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. AIDS Research and Treatment 2012, Article ID 401896.
Retrospektiivne analüüs kaasas 6 suures UK pediaatria keskuses	Bamford A, Crook A,

<p>TB haigestumise kahtluse uuritud 333 last. Neist 49 kinnitus TB, 146 oli tõenäoliselt TB. Kindla TB diagnoosiga kohordis TT (15 mm) tundlikkus oli 82% (95%CI 68-92%), Quantiferon-Gold tundlikkus 78% (95%CI 64-89%) ja T-Spot.TB-1 67% (95%CI 46-83%). Kombineerides TT ja IGRA tundlikkus suurenes 96% TT + T-Spot.TB ja 91% TT + QFG-IT kinnitunud TB grupis.</p>	<p>Clark J, et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis in children in the UK: a paediatric TB network study. <i>Archives of Disease in Childhood</i>. 2010. 95: 180-186</p>
<p>Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition</p>	<p>2015</p>
<p>Ülevaateartikkel hetkel väljatöötatud punktisüsteemidest lastel TB haigestumise diagnoosimiseks. Punktisüsteemid ei ole hästi valideeritavad. Kõige viimasena väljatöötatud Brasiilia punktisüsteemi tundlikkus skoori ≥ 40 punkti korral on 58% ja spetsiifilisus 98%.</p>	<p>Graham SM. The use of diagnostic systems for tuberculosis in children. <i>Indian J Pediatr</i> 2011;78(3):334-39</p>
<p>Ülevaateartikkel lastel TB diagnostikast. Lähikontakt nakkusohtliku haigega \rightarrow positiivne TT \rightarrow TB-le viitav leid rindkere röntgenogrammil. Bakterioloogilise kinnituse saamiseks röga, maoloputusvedelik, ninaneelu aspiraati, indutseeritud röga. HIV- infitseeritud laste korral diagnostika eripärad: TT tundlikkus väiksem; TB-le viitavad sümptomid võivad olla, seotud muude HIV-ga seotud seisunditega; rindkere röntgenogrammi interpreteerimine võib olla keeruline (atüüpiline leid või muud HIV-ga seotud seisundid).</p>	<p>Marais BJ, Rabie H, Cotton MF. TB and HIV in children –advances in prevention and management. <i>Paediatr Respir Rev</i> 2011;12(1):39-45</p>
<p>WHO Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children</p>	<p>2014</p>
<p>Prospektiivsesse uuringusse kaasati <16.a lapsed, kes olid uuringutel 2 Cape Towni, LAV haigas kopsutuberkuloosi kahtlusega 19.02.2009- 30.11. 2010. Võrreldi MTB/RIF ja FL mikroskoopi referentsstandardina vedelsöötmes külvi kahest järjestikkusest indutseeritud rögest. Kaasati 452 last (mediaan vanus 19,4 kuud, IQR 11,1–46,2), kellel oli vähemalt 1 indutseeritud röga. 108 last (24%) olid HIV infitseeritud. 27 last (6%) olid skoopiliselt positiivsed, 58 (13%) olid positiivse MTB/RIF-ga ja 70 (16%) olid külvis positiivsed. Tõenäoline TB diagnoositi 216 lapsel (48%). MTB/RIF tundlikkus oli 74% (95%CI 64-85%) ja spetsiifilisus 98% (95%CI 97-100%) ja äigel vastavalt 39% (95%CI 27-50%) ja 100% (95%CI 99-100%). HIV infitseeritudel oli MTB/RIF tundlikkus 100% (95%CI 81-100%) ja spetsiifilisus 100% (95%CI 96-100%), HIV negatiivsetel vastavalt 66% (95%CI 53-79%) ja 98% (95%CI 97-100%). Võrrelduna külvi kui referentsstandardiga, leiti MTB/RIF-ga testituna 2 indutseeritud rögas kaks korda enam haigusjuhte võrrelduna skoopiaga (75,9%, 95% CI 64,5–87,2) vs (37,9%, CI 25,1–50,8). MTB/RIF tulemused olid kättesaadavad mediaan 1 päevaga (IQR 0–4), külvi korral median 12 päevaga (9–17) ($p < 0.0001$).</p>	<p>Nicol MP et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. <i>Lancet Infectious Diseases</i>, 2011, 11(11):819-824.</p> <p>Canada</p>

Süsteematilised ülevaated ja ristläbilõikelised uuringud

Kokkuvõte	Viide kirjandusallikale
<p>Madala kvaliteediga süstemaatiline ülevaade, mis kaasas Pubmedis jaanuarist 2000 kuni august 2013 avaldatud ravijuhendid. Kaasati 27 RJ. Peamine erinevus oli soovitustes TT ja IGRA kasutamise kohta. TB haigestumise diagnostikas rõhutasi kõik RJ mikrobioloogilise tõestuse (sh ravim tundlikkus) vajalikkust bioloogilises materjalis. Vanematel lastel analüüsiks spontaanne või indutseeritud röga, noorematel hommikune maoloputusvedelik 3 järjestikkusel päeval. Äie→Külv (lastel positiivne <50%, imikutel <75% kopsuTB korral), paralleelselt ka molekulaarne kiirtest. Selle kasutamine mitterespiratoorsetes materjalides on hetkel veel küsitav. Kõik ravijuhendid soovivad TB kahtluse korral rindkere röntgenogrammi, KT üksnes komplitseeritud juhtudel.</p>	<p>Berti E, Galli L, Venturini E et al. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. BMC Infect Dis. 2014;14 Suppl 1:S3</p>
<p>Keskmise kvaliteediga metaanalüüsi kaasati kõik kuni 6.01.2015 avaldatud uuringud, kus kasutati Xperti lastel < 16.a, võrrelduna mikroskoopiaga, referentsiks oli positiivne külvi või külvis negatiivsed lapsed kellel alustati TB ravi. Leiti 15 uuringut, kuhu oli kaasatud 4768 respiratoorset materjali 3640 lapselt, keda uuriti kopsu TB suhtes. Külvid olid positiivsed 12% (420/3640-st) ja Xpert oli positiivne 11% (406/3640-st). Võrreldes külviga Xperdi tundlikkus ja spetsiifilisus oli rögas või indutseeritud rögas 62% (95% CrI 51-73) ja 98% (95% CrI 97-99), maoloputusvedelikus vastavalt 66% (95% CrI 51-81) ja 98% (95% CrI 96-99). Võrreldes äiet külviga oli rögas/indutseeritud rögas ja maoloputusvedelikus tundlikkus 26% (95% CrI 14-39%) ja 22% (95% CrI 12-35%) ning spetsiifilisus vastavalt 100% (95% CrI 97-99%) ja 99% (CrI 97-100%). Bakterioskopiiliselt positiivsetel HIV infitseeritud lastel oli rögas määratuna Xperdi tundlikkus 97% (95% CrI 87-100%) ja HIV negatiivsetel 94% (95% CrI 83-99%). Ainult bakterioloogiliselt positiivsetel HIV infitseeritud lastel oli Xperdi tundlikkus 60% (95% CrI 40-77%) ja HIV negatiivsetel 44% (95% CrI 30-59%). RIF resistentsuse tundlikkus ja spetsiifilisus olid 86% (95% CrI 53-98) ja 98% (94-100). Xpert võimaldab kiiremini TB diagnoosi kinnitada, kuid võrreldes külviga on tundlikkus suboptimaalne ja negatiivne Xpert ei välista TB haigestumist.</p>	<p>Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015 Jun;3(6):451-61.</p>

Medinfo tsing

("tuberculosis"[MeSH Terms] AND "diagnosis"[MeSH Terms]) AND (systematic[sb] AND "2011/03/03"[PDAT] : "2016/02/29"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

19.02.2016, vasteid 193, sobivaid täistekste 6, neist 2 lasteTB kohta.