

Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus

Tõendusmaterjali kokkuvõte

Kliiniline küsimus nr 5

Kas kõigil tuberkuloosi kahtlusega patsientidel tuleks tuberkuloosi diagnoosimisel kasutada bioloogilise materjali uuringuks ainult mikroskoopilist vs ainult külvimeetodit vs mikroskoopilist ja külvimeetodit vs kiirtesti vs kõiki eelnimetatud uuringuid?

Tulemusnäitajad: Uuringu/testi tundlikkus ja spetsiifilisus, diagnostiline viivitus

Kokkuvõte, sh kriitiliste tulemusnäitajate kaupa

Kokkuvõte tõendusmaterjali kvaliteedist

Soovituse koostamiseks vaadati läbi 18 ravijuhendit. Teemakohast infot sisaldus neist 11-s. Lisainformatsiooni saamiseks teostati otsing PubMed andmebaasis.

Kokkuvõte tõendusmaterjalist

10 ravijuhendit (v.a. Systematic screening for TB) soovitavad kasutada mikroskoopiat ja külvi. Kiirtesti võib kasutada lisatestina kõikide patsientide puhul.

Seitsmest ravijuhendist, milles käsitletakse uuringuks võetava bioloogilise materjali proovide hulka, neljas (NICE, Kanada, HIV ja Hispaani) soovitatakse võtta kolm kopsusekreedi proovi millest vähemalt üks on hommikune. Kolmes ravijuhendis (ISTC, Malaisia ja Guidelines for treatment of TB 2010) soovitatakse võtta vähemalt kaks proovi millest üks on hommikune.

Kiirtesti peaks kasutama esmase testina juhul, kui patsient on HIV positiivne, kui on kahtlus MDR-TB-le, kui patsient on raskes seisundis, kui tegu on lapsega ja kui kahtlustatakse TB meningiiti (8 ravijuhendit). Alati peaks lisaks kiirtestile tegema ka mikroskoopia ja külvi, et ravim tundlikkuse tulemust kinnitada. Kui liikvorit on vähe ja kahtlustatakse meningiiti peaks eelistama Xpert testi külvile ja mikroskoopiale (2 ravijuhendit). Kehtib ka maoloptusvedeliku ja aspiraadi puhul. Viis ravijuhendit soovitavad kiirtestina Xpert MTB/Rif testi.

Kopsuvälise TB kahtluse korral saata materjal haiguskoldest histoloogiasse ja mükobakterioloogiasse (mikroskoopiaks ja külviks). Külvile minevat materjali ei tohi panna formaliini.

Kokkuvõte ravijuhenditest.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016

Saata kolm enne ravi algust võetud või ravi algusest 7 päeva jooksul võetud röga, millest vähemalt üks on hommikune laborisse mikroskoopiaks ja külviks. Laste puhul võib kasutada ka indutseeritud röga ja maoloputusvedelikku.

Kiirtesti esimese testina peaks kasutama kui patsient on HIV positiivne ja kui on kahtlus MDR-TB-le.

Kopsuvälise TB kahtluse korral saata materjal laborisse mikroskoopiaks ja külviks. Kiirtesti kasutada juhul, kui see võib parandada ravitulemust. Külvile minevat materjali ei tohi formaliinis säilitada.

Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition 2015

Vähemalt kolm röga (K.a. indutseeritud röga) tuleks saata mikroskoopiale+külvile. Võib võtta ühe päeva jooksul vähemalt 1 tunniste vahedega. Mikroskoopias peaks eelistama fluorestsentsmikroskoopiat. Kõik mikroskoopiale saadetud proovid tuleks külvata ka ühele vedel-ja ühele tahkele söötmele.

Uute mikroskoopia positiivsete juhtude vähemalt üks proov tuleb saata kiirtestile.

Mikroskoopia negatiivsetele võib samuti kiirtesti tellida. Ravim tundlikkuse määramiseks kiirtesti kasutada vaid juhul kui on kahtlus MDR-TB-le, kuid kinnitamiseks kindlasti kasutada ka fenotüübilist ravim tundlikkuse testi.

Kopsuvälise TB korral saata vastavast kohast materjal mikroskoopiale ja külvi.

International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) 3RD Edition 2014

Kõikidel patsientidel, k.a. lastel, kes suudavad röga produtseerida tuleks saata vähemalt kaks proovi mikroskoopiale või üks proov kiirtestile (Xpert MTB/Rif).

Xpert MTB/Rif peaks olema esimene test kui patsient on raskes seisus, kui patsient on HIV positiivne, kui on MDR-TB kahtlus ja kui patsient on laps. Xperti kõrval peab alati kasutama ka mikroskoopiat, külvi ja ravim tundlikkuse testi. Xpert MTB/Rif võib kasutada testina patsientidel, kelle mikroskoopia tulemus on negatiivne.

Kopsuvälise TB kahtluse korral saata materjal haiguskoldest mikrobioloogiasse ja histoloogiasse. Patsientidel, kellel on meningiit peaks esmase testina kasutama Xpert-i.

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

Xperti peaks kasutama esialgse testina lastel, kellel kahtlustatakse MDR-TB või HIV kaasuvat TB-d. Xperti võiks kasutada esialgse testina kõikidel lastel, kellel kahtlustatakse TB-d. Bioloogiline materjal uuringuks võiks olla röga või indutseeritud röga, maoloputusvedelik või ka aspiraadid. Xpert negatiivne tulemus nõuab edasist diagnostilist testimist traditsiooniliste meetoditega (Mikroskoopia, külv) ja kui TB kahtlus on väga suur peaks last ikkagi ravima, kuigi Xpert tulemus negatiivne.

Kopsuvälise TB puhul peaks Xperti eelistama esialgse testina kui kahtlustatakse TB meningiiti ja võiks kasutada teiste kopsuväliste TB vormide puhul. **Kui liikvorit on vähe ja kahtlustatakse meningiiti peaks eelistama Xpert testi külvile ja mikroskoopiale.**

Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of

drug-resistant tuberculosis 2014

Xperti peaks kasutama esialgse testina isikutel ja lastel, kellel kahtlustatakse MDR-TB või HIV seoselist TB. Xperti võib kasutada kõikidel teistel esialgse testina, kuid see ei asenda vajadust ka külvi järele, sest ravim tundlikkus tuleb kinnitada.

Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations 2013

Xpert peaks olema esimene test, et diagnoosi kinnitada. Eriti HIV positiivsetel, lastel alla 10 aasta ja raskes seisundis patsientidel.

Management of Tuberculosis (3rd Edition) 2012 Malaysia

Vähemalt kaks röga, millest üks on hommikune tuleks saata mikroskoopiale ja külvile. Eelistatud on fluorestsentsmikroskoopia. Molekulaarseid meetodeid võib kasutada lisatestina.

Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system 2011

Xperti peaks kasutama esimese testina tuberkuloosi diagnoosimisel lastel ja täiskasvanutel, kellel kahtlustatakse MDR-TB või HIV seoselist TB ja kui tegemist on tuberkuloosse meningiidi kahtlusega (kui materjali vähe, siis ainukese testina) (2013 update). (Kehtib ka maoloputusvedeliku ja aspiraadi kohta)

Xperti võib kasutada esialgse testina kõikidel kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi kahtlusega patsientidel. Xperti võib kasutada lisatestina mikroskoopia negatiivsete patsientide puhul.

2011 aasta versioonis veel kopsuvälise tuberkuloosi käsitlust ei ole. 2013 aasta väljaandes juba on.

Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition 2010

Vähemalt 2 röga mikroskoopiale, üks hommikune.

Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis 2010 Hispaania

Vähemalt kolm kopsusekreedi proovi (röga), soovitatavalt hommikused, tuleb saata mikroskoopiale, külvile, samastamisele ja ravim tundlikkusele. Kui on tugev kahtlus TB-le tuleks kasutada ka molekulaarseid meetodeid.

Kopsuvälise TB kahtluse korral tuleks võtta materjali haiguskoldest ja saata seda nii histoloogiasse, kui ka mikroskoopiale ja külvile mükobakterioloogiasse. Bioloogiline materjal tuleks panna kuiva potti, kindlasti ei tohi kogu materjali säilitada formaliinis.

Juhul, kui ravi on vaja alustada kiiresti peaks kasutama ka kiirtesti. Näiteks meningiidi ja dissemineerunud tuberkuloosi puhul.

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents 2015

Soovitatakse võtta kolm röga mikroskoopiale ja külvile. Viidatakse sellele, et vedelsööde on kolmandas rögaproovis külvis positiivsete arvu suurendanud 10%. Soovitatakse ka ühest rögaproovist teha kiirtest.

Viited

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)				2016
Metaanalüüsi kaasati 27 uuringut, mis käsitlesid Xperti täpsust TB diagnoosimisel. Referentsiks oli külv tahkel ja/või vedelsöötmes.				(Steingart et al. 2014)
Analüüsi tüüp	Tundlikkus (95% CrI)	Spetsiifilisus (95% CrI)	Patsientide arv (uuringuid)	<i>Kõrge kvaliteediga metaanalüüs</i> Canada
Xpert esmasena bakterioskoopia asemel	89% (85, 92)	99% (98, 99)	8998 (22)	
Bakterioskoopia + külv positiivsetes	98% (97, 99)	N/A	1936 (21)	
Bakterioskoopia negatiivsetes + külv positiivsetes	67% (60, 74)	99% (98, 99)	7565 (21)	
HIV positiivsetes	79% (70, 86)	98% (96, 99)	1789 (7)	
HIV negatiivsetes	86% (76, 92)	99% (98, 100)	1470 (7)	
Xpert lisatestina pärast negatiivset bakterioskoopiat	67% (60, 74)	99% (98, 99)	7151(23)	
Xpert tundlikkus võrreldes mikroskoopiaga oli 23% (15, 32) suurem. Xpert tundlikkus rifampitsiini resistentsuse määramisel võrreldes fenotüübilise meetodiga oli 95% (90, 97) ja spetsiifilisus 98% (97, 99).				
Kaasati 18 uuringut, mis käsitlesid Xpert MTB/Rif täpsust kopsuvälise TB diagnoosimisel. Referentsiks oli külv või ühendstandard, mis hõlmas nii teisi kiirteste, kliinilist diagnoosi ja mikroskoopiat. Leiti, et meetodi tundlikkus varieerus sõltuvalt materjali/haiguse tüübist.				(Denkinger et al. 2014) <i>Hea kvaliteediga metaanalüüs</i>

<p>Spetsiifilisus oli kõrge olenemata materjali tüübist (>98.7%) võrreldes ühendstandardiga.</p>	
<p>International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) 3RD Edition</p>	<p>2014</p>
<p>Süsteematisse ülevaatesse kaasati 45 uuringut, mis käsitlesid fluorestsentsmikroskoopia täpsust võrreldes valgusmikroskoopiaga. Leiti, et fluorestsentsmikroskoopia oli keskmiselt 10% ($p < 0.001$; 95% CI 5–15) tundlikum valgusmikroskoopiast, kuid spetsiifilisus oli kahel meetodil sama (0.94–1.00). Fluorestsentsmikroskoopia oli tundlikum kui valgusmikroskoopia madala positiivsusega preparaatides 0,73, (95% CI 0.61–0.85) vs 0,68, (95% CI 0.65–0.71) ja ühe preparaadi hindamine võttis fluorestsentsmikroskoopiast kasutades aega 1 minuti, kuid valgusmikroskoobiga hinnates 4 minutit.</p>	<p>(Steingart et al. 2006)</p> <p><i>Hea kvaliteediga süstemaatiline ülevaade</i></p> <p>Malaysia</p>
<p>Võrreldi standardmikroskoopiast samal päeval teostatava mikroskoopiaga. Analüüsi kaasati kaheksa uuringut 7771 patsiendiga. Värvides Ziehl-Neelsen meetodiga ja hinnates valgusmikroskoobiga kahte äige preparaati kahel erineval päeval või samal päeval saadi enamvähem sama tundlikkus ja spetsiifilisus, vastavalt 64% [95% CI 60 to 69] standardmikroskoopia vs 63% [58 to 68] sama päeva mikroskoopia ja 98% [97 to 99] vs 98% [97 to 99]). Sarnased tulemused saadi ka LED fluorestsentsmikroskoopiast kasutades ja kui hinnati kokku kolme preparaati. Sama päeva strateegia on sama tundlik kui standardmeetod.</p> <p>Standardmikroskoopia strateegia- Kaks röga võetakse ja analüüsitakse kahel järjestikusel päeval.</p> <p>Sama päeva strateegia- Kui kaks röga võetakse ja analüüsitakse samal päeval.</p>	<p>(Davis et al. 2013)</p> <p><i>Hea kvaliteediga metaanalüüs</i></p>
<p>Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system</p>	<p>2011</p>
<p>Uuringusse kaasati 6648 patsienti vahemikus 11. august 2009- 26. juuni 2010. MTB/Rif test viidi läbi töötlemata rögaproovist. Meetod tuvastas 90,3% külvis positiivsetest</p>	<p>(Boehme et al. 2011)</p>

juhtudest; mikroskoopia tuvastas 67,1% juhtudest. MTB/Rif testi tundlikkus oli 76,9% mikroskoopia negatiivsetes, külvi positiivsetes materjalides ja spetsiifilisus 99%. Xpert MTB/Rif testi kasutamine mikroskoopia negatiivsetes juhtudes lühendas keskmist ravi alustamise aega 56 (39-81) päevalt 5-le (2-8) päevale. Tundlikkus rifamitsiini resistentsuse määramisel oli 94,4% ja spetsiifilisus 98,3%.	<i>Prospektiivne uuring</i>
Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents	2015
Uuringusse kaasati 1060 HIV infitseeritud isikut, kes ei omanud TB diagnoosi ja kes tulid HIV nõustamiskeskusesse. 147 (14%) isikutest tuvastati TB kellest 126-l oli kopsutuberkuloos. Leiti, et kolmanda äigepreparaadi tegemise tulem TB tuvastamises oli 2% võrreldes kahe preparaadi tegemisega. Esimesest röga prooviga tuvastati külvis 90 (71%) TB patsientidest, teise prooviga 21 (17%) ja kolmandaga 12 (10%) patsientidest.	(Monkongdee et al. 2009) <i>Prospektiivne uuring</i>

Süstemaatilised ülevaated ja ristlääbilõikelised uuringud

Kokkuvõte	Viide kirjandusallikale
Metaanalüüsi kaasati 12 uuringut, mis käsitlesid LED fluorestsentsmikroskoopia (FM) tundlikkust ja spetsiifilisust kasutades külvi referentsina. Välja jäeti uuringud, kus röga töödeldi või kontsenteeriti enne äigepreparaadi tegemist. LED-FM tundlikkus oli 66.9% (95% CI 60.5-72.7%) ja spetsiifilisus 96.8% (95% CI 93.1-98.6%). HIV infitseeritute seas saadi LED-FM tundlikkuseks 53.0% (95% CI 42.8-63.0%) ja spetsiifilisuseks 96.1% (95% CI 86.0-99.0%)	(Chang, Page, and Bonnet 2016) <i>Hea kvaliteediga metaanalüüs</i>
Kaasati 15 enne 6. Jaanuari 2015 avaldatud uuringut, mis käsitlesid Xpert MTB/Rif kasutamist alla 16 aasta vanuste laste (olenemata HIV infektsiooni staatusest) bioloogilise materjali (röga, indutseeritud röga, maoloputusvedelik) analüüsiks. Võrreldi Xpert tundlikkust ja spetsiifilisust mikroskoopiaga, referentsiks oli külvi tahkel ja/või vedelsöötmes.	(Detjen et al. 2015) <i>Keskmise kvaliteediga metaanalüüs</i>

Table 3

Meta-analysis findings for estimated Xpert and microscopy sensitivity and specificity against the reference standards

	Number of studies (number of children)	Pooled and predicted median sensitivity (pooled 95% credible interval; predicted 95% credible interval)	Pooled and predicted median specificity (pooled 95% credible interval; predicted 95% credible interval)
Xpert against culture			
Expectorated and induced sputum	12 (2380) ^{12,14-16,18-20,22,23,25*†}	62% (51-73; 30-87)	98% (97-99; 90-100)
Gastric lavage	7 (1319) ^{12-14,17,20,21†}	66% (51-81; 33-91)	98% (96-99; 91-100)
Xpert against culture-negative and started on ATT			
Expectorated and induced sputum	8 (1512) ^{14-16,18,19,23,25*}	2% (1-3; 0-6)	100% (99-100; 99-100)
Smear microscopy against culture			
Expectorated and induced sputum	12 (2380) ^{12,14-16,18-20,22,23,25*†}	26% (14-39; 4-69)	100% (99-100; 94-100)
Gastric lavage	7 (1319) ^{12-14,17,20,21†}	22% (12-35; 6-51)	99% (97-100; 93-100)

Xpert oli röga analüüsidest 36% tundlikum kui mikroskoopia ja maoloputusvedelikus 44% tundlikum. Leiti, et Xpert tundlikkus on seotud mikroskoopia positiivsusega, HIV staatus ei mõjutanud meetodi tundlikkust.

Xpert võrreldes mikroskoopiaga kinnitab tuberkuloosi diagnoosi kiiremini, kuid võrreldes külviga on tulemus suboptimaalne.

Kaasati 36 uuringut ajavahemikust 2010-2014, kus käsitleti Xpert MTB/Rif diagnostilist täpsust kopsuvälise TB diagnoosimisel. Referentsiks oli külv tahkel ja/või vedelsöötmes. Xpert tundlikkus 77% (95%CI 66-85) ja spetsiifilisus 97% (95%CI 94-98). Xpert tundlikkus oli kopsuvälise TB tüübi järgi sorteerides varieeruv. Leiti, et Xpert tundlikkus pleuravedelikes on madalam (37%, 95%CI 26-50, meta-regression P<0.001) ja kõrgem lümfisõlmest võetud materjalides (87%, 95%CI 75-95, meta-regression P<0.03)

(Penz et al. 2015)

Hea kvaliteediga metaanalüüs

Medinfootsing

((((((("mycobacterium tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms]) OR "tuberculosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis suspect"[All Fields] OR "tuberculosis diagnosis"[All Fields] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculosis patient"[All Fields] OR "TB suspect"[All Fields] OR "TB patient"[All Fields] OR "TB diagnosis"[All Fields]) AND ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "diagnosis/methods"[MeSH Terms] OR "diagnosis/microbiology"[MeSH Terms] OR "sensitivity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields])) AND systematic[sb]) NOT (interferon[Title] OR TST[Title] OR IGRA[Title] OR latent[Title] OR adenosine[Title])) AND "2006/04/02"[PDat] : "2016/03/29"[PDat]) , 29. märts 2016

Kokku kirjeid 189, millest sobivaid täistekste 18, millest teemakohaseid 3.

Viited

- Boehme, Catharina C., Mark P. Nicol, Pamela Nabeta, Joy S. Michael, Eduardo Gotuzzo, Rasim Tahirli, Ma Tarcela Gler, et al. 2011. 'Feasibility, Diagnostic Accuracy, and Effectiveness of Decentralised Use of the Xpert MTB/RIF Test for Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance: A Multicentre Implementation Study.' *Lancet (London, England)* 377 (9776): 1495–1505. doi:10.1016/S0140-6736(11)60438-8.
- Chang, Eva W., Anne-Laure Page, and Maryline Bonnet. 2016. 'Light-Emitting Diode Fluorescence Microscopy for Tuberculosis Diagnosis: A Meta-Analysis.' *The European Respiratory Journal* 47 (3): 929–37. doi:10.1183/13993003.00978-2015.
- Davis, J. Lucian, Adithya Cattamanchi, Luis E. Cuevas, Philip C. Hopewell, and Karen R. Steingart. 2013. 'Diagnostic Accuracy of Same-Day Microscopy versus Standard Microscopy for Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.' *The Lancet. Infectious Diseases* 13 (2): 147–54. doi:10.1016/S1473-3099(12)70232-3.
- Denkinger, Claudia M., Samuel G. Schumacher, Catharina C. Boehme, Nandini Dendukuri, Madhukar Pai, and Karen R. Steingart. 2014. 'Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.' *The European Respiratory Journal* 44 (2): 435–46. doi:10.1183/09031936.00007814.
- Detjen, Anne K., Andrew R. DiNardo, Jacinta Leyden, Karen R. Steingart, Dick Menzies, Ian Schiller, Nandini Dendukuri, and Anna M. Mandalakas. 2015. 'Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis.' *The Lancet. Respiratory Medicine* 3 (6): 451–61. doi:10.1016/S2213-2600(15)00095-8.
- Monkongdee, Patama, Kimberly D. McCarthy, Kevin P. Cain, Theerawat Tasaneeyapan, H. Dung Nguyen, T. N. Lan Nguyen, T. B. Yen Nguyen, et al. 2009. 'Yield of Acid-Fast Smear and Mycobacterial Culture for Tuberculosis Diagnosis in People with Human Immunodeficiency Virus.' *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180 (9): 903–8. doi:10.1164/rccm.200905-0692OC.
- Penz, E., J. Boffa, D. J. Roberts, D. Fisher, R. Cooper, P. E. Ronksley, and M. T. James. 2015. 'Diagnostic Accuracy of the Xpert(R) MTB/RIF Assay for Extra-Pulmonary Tuberculosis: A Meta-Analysis.' *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 19 (3): 278–84, i – iii. doi:10.5588/ijtld.14.0262.
- Steingart, Karen R., Megan Henry, Vivienne Ng, Philip C. Hopewell, Andrew Ramsay, Jane Cunningham, Richard Urbanczik, Mark Perkins, Mohamed Abdel Aziz, and Madhukar Pai. 2006. 'Fluorescence versus Conventional Sputum Smear Microscopy for Tuberculosis: A Systematic Review.' *The Lancet. Infectious Diseases* 6 (9): 570–81. doi:10.1016/S1473-3099(06)70578-3.
- Steingart, Karen R., Ian Schiller, David J. Horne, Madhukar Pai, Catharina C. Boehme, and Nandini Dendukuri. 2014. 'Xpert(R) MTB/RIF Assay for Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance in Adults.' *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1: CD009593. doi:10.1002/14651858.CD009593.pub3.