

## Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitlus

Tõendusmaterjali kokkuvõte

### Kliiniline küsimus nr 7

Kas kõigil tuberkuloosiga patsientidel, kellel PCR kiirtest näitab resistentsust rifampitsiinile, tuleb järgnevalt teha teiste ravimite suhtes tundlikkust/resistentsust määravad PCR kiirtestid?

Tulemusnäitajad: uuringu/testi tundlikkus ja spetsiifilisus, diagnostiline viivitus

### Kokkuvõte, sh kriitiliste tulemusnäitajate kaupa

#### Kokkuvõte tõendusmaterjali kvaliteedist

Soovituse koostamiseks vaadati läbi 19 ravijuhendit. Teemakohast infot sisaldas neist neljas. Lisainformatsiooni saamiseks teostati otsing PubMed andmebaasis.

#### Kokkuvõte tõendusmaterjalist

Kõik ravijuhendid soovitavad PCR kiirtesti RIF-R tulemuse korral alustada MDR raviga. Juhul, kui patsient on populatsioonist mille RIF-R osakaal on alla 15% tuleks kasutada teist kiirtesti ja/või fenotüübilist ravimtundlikkust diagnoosi kinnitamiseks.

Kolmes ravijuhendis ei ole soovitatud kasutada teise rea ravi määramiseks PCR kiirtesti, kuna ei ole WHO poolt soovitatud. Kõige värskem WHO soovitus on aga, et teise rea PCR kiirtesti(MTBDRsl) võib kasutada RIF-R või MDR tulemuse korral esialgse testina (mitte fenotüübilist ravimtundlikkust) ja selle järgi ravi alustada. Hiljem tuleks kiirtesti vastus fenotüübilise ravimtundlikkusega kinnitada. Teise rea PCR kiirtesti soovitatakse kasutada sõltumata mikroskoopia vastusest.

Ravijuhendites tõendusmaterjalidena kasutatud metaanalüüsides on analüüsitud MTBDRsl ver.1. 2015 aastal tuli turule sama testi ver.2 mida on tootja poolt soovitatud kasutada ka mikroskoopia negatiivsetes proovides. Kui esimeses versioonis on kasutatud fluorokinolonide resistentsuse määramisel üht lookust ja teise rea süstitavate ravimite resistentsuse määramisel samuti üht lookust siis uues versioonis on mõlema ravimigrupi resistentsuste määramiseks lisandunud üks lookus, kaasa arvatud *eis* lookus, mis põhjustab meie regioonis kanamütsiini resistentsust.

### Kokkuvõte ravijuhenditest

#### NICE Tuberculosis (2016)

Juhul, kui PCR kiirtest näitab resistentsust rifampitsiinile tuleks patsienti ravida vähemalt kuue tõenäoliselt efektiivse ravimiga ja tuleks testida teise rea ravimitele. Ravijuhend ei maini, et teise rea ravimite tundlikkuse määramiseks tuleks kasutada esialgu PCR kiirtesti.

#### Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of

### **drug-resistant tuberculosis (2014)**

Teise rea ravimite PCR kiirtest ei ole soovitatud WHO poolt, kuna ei aita määrata sobivat ravi. Pärast RIF resistentsuse kinnitamist tuleks alustada MDR ravi ja teha isoniasiidi tundlikkust määrav PCR kiirtest ning fenotüübiline ravimtundlikkus. Vastavalt ravimtundlikkuse tulemustele tuleks ravi muuta.

### **Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (2011)**

GeneXpert RIF resistentne tulemus on üldjuhul piisav selleks, et patsiendil alustada MDR raviga. RIF resistentne tulemus tuleb kinnitada fenotüübilise ravimtundlikkusega või LPA kiirtestiga(HAIN MTBDRplus) populatsioonides, kus RIF resistentsus on madal. Mainitakse, et kiirtest mis leiab nii RIF kui INH resistentsuse(MTBDRplus) on kulutõhusam. Teise rea PCR kiirtest ei ole WHO poolt soovitatud.

### **The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs (2016)**

Patsientide puhul, kellel on määratud RIF reistentsus või MDR-TB võib teise rea LPA-d kasutada esialgse testina määramaks teise rea ravimtundlikkusi. Arvesse tuleb võtta, et moksifloksatsiini ja gatifloksatsiini tundlikkust saab kõige paremini määrata fenotüübilise ravimtundlikkusega, kuna SL-LPA tulemused ei korreleeru nende ravimite tundlikkusega väga hästi. SL-LPA tulemus korreleerub levofloksatsiini ja ofloksatsiini fenotüübilise ravimtundlikkuse tulemusega. Arvesse tuleb võtta ka seda, et näteks *eis* C14T mutatsioon põhjustab meie regioonis kanamütsiini resistentsust.

SL-LPA tulemus korreleerub väga hästi süstitavate teise rea ravimite fenotüübilise ravimtundlikkusega ja seetõttu on soovitatud MDR ravi vastavalt SL-LPA tulemusele muuta. Kuigi SL-LPA tulemuse järgi võib ravi alustada tuleb läbi viia ka bioloogilise materjali külv ja fenotüübiline ravimtundlikkus, et määrata tundlikkused teistele ravimitele ja kinnitada SL-LPA tulemus.

SL-LPA soovitatakse kasutada mükobakterite kultuuridel ja rögaproovidel sõltumata mikroskoopia vastusest. Arvesse tuleb võtta, et mikroskoopia negatiivsete puhul on ebamääraseid tulemusi rohkem. SL-LPA ei ole valideeritud teiste bioloogiliste materjalide jaoks.

### **Viited**

<b>NICE Tuberculosis</b>	<b>2016</b>
Viidi läbi kõrgekvaliteediline süstemaatiline ülevaade kus hinnati kolme PCR kiirtesti (GenoType® MTBDRplus, INNO-LiPA Rif.TB® ja Xpert® MTB/RIF) diagnostilist täpsust resistentsuse määramisel. Süstemaatilisse ülevaatesse kaasati kokku 56 uuringut. Leiti, et kõik kolm meetodit omavad kõrget tundlikkust ja spetsiifilisust resistentsuse määramisel. Referentsina kasutati fenotüübilist ravimtundlikkuse testi. Antud publikatsioonis viidi läbi ka kulutõhususe analüüs kasutades tavapärasest diagnostilist	Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. Drobniowski F, Cooke M, Jordan J, et al., Health Technol Assess. 2015 May;19(34):1-188, vii-viii.

<p>jada(mikroskoopia+külv+ravimtundlikkus) ja võrreldes seda jadaga kuhu oli lisatud PCR kiirtest. Leiti, et kulutõhusamad on kiirtestiga variandid ja, et GeneXpert on kõige kulutõhusam kiirtest kui seda kasutada populatsioonides kus RIF resistentsuse osakaal on üle 15%. Sel juhul on testi PPV üle 90%. Kui RIF resistentsuse osakaal langeb alla 7% muutub ka testi PPV väga väikeseks. Seetõttu on soovitatud madala RIF resistentsusega populatsioonides kasutada testi ainult riskirühmades (korduvravijuhud).</p> <p>Antud uuringu kulutõhususe analüüsis kasutati kiirtesti sõltumata mikroskoopia vastusest.</p> <p><a href="#">Antud uuring leiab, et kõige kulutõhusam on kasutada Xpert kiirtesti riskirühmades.</a></p>	<p>doi: 10.3310/hta19340.</p>
<p><b>Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis</b></p>	<p><b>2011</b></p>
<p>Hüpopoetiline kohortanalüüs, kus mudeldati PCR kiirtesti kasutamist pärast mikroskoopia positiivse vastuse saamist. Leiti, et MTBDRplus on kõige tulusam kuna leiab ka INH resistentsuse. Sedaviisi välditakse INH resistentsete, kuid RIF tundlike tüvedega nakatunud patsientide vale ravi ja MDR-TB teket.</p> <p><a href="#">Uuring leiab, et tulusam on kasutada MTBDRplus kiirtesti.</a></p>	<p>The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. Eur Respir J. 2012 Mar;39(3):626-34. doi: 10.1183/09031936.00065311. Epub 2011 Aug 4.</p>
<p><b>The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs</b></p>	<p><b>2016</b></p>
<p>Kõrgekvaliteediline süstemaatiline ülevaade kus analüüsiti teise rea PCR kiirtesti diagnostilist täpsust fluorokinoloonide ja teise rea süstitavate ravimite tundlikkuse määramisel.</p> <p><a href="#">Uuringu tulemusel soovitab WHO kasutada teise rea PCR kiirtesti esialgse testina RIF-resistentsetel või MDR tüvedel määramaks teise rea ravi sõltumata mikroskoopia vastusest.</a></p>	<p>WHO 2016 The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs</p>

## Süsteematiselised ülevaated ja ristlääbilõikelised uuringud

Kokkuvõte	Viide kirjandusallikale
<p>Kõrgekvaliteedilisse metaanalüüsi kaasati 21 uuringut, et leida teise rea ravim tundlikkuse PCR kiirtesti (Genotype MTBDRsl ver. 1) diagnostiline täpsus. Referentsmeetodiks oli fenotüübiline ravim tundlikkus.</p> <p>Leiti, et tundlikkus ja spetsiifilisus <a href="#">ei ole sõltuvad sellest kas test viiakse läbi mikroskoopia positiivsest rögamaterjalist või kultuurist</a>. Siia toon välja rögaproovist tehtud testi väärtused.</p> <p><a href="#">Koondtundlikkus fluorokinoloonide resistentsuse määramisel oli 85,1%, spetsiifilisus vastavalt 98,2%. Teise rea süstitavate ravimite resistentsuse määramisel saadi tundlikkuseks 94.4% ja spetsiifilisuseks 98.2%. Kuna kanamütsiini resistentsust meie piirkonnas põhjustab ka mutatsioon väljaspool <i>rrs</i> geeni siis antud uuring leidis kanamütsiini resistentsuse määramise tundlikkuseks 66,9%</a></p> <p>Metaanalüüs ei käsitle küsimust, kas GeneXpert RIF-R tulemuse korral peaks enne ravi alustamist teisi PCR teste läbi viima, kuid <a href="#">soovitab teise rea ravim tundlikkuse määramiseks kasutada esialgu PCR kiirtesti ja hiljem tulemus fenotüübilise ravim tundlikkusega kinnitada</a>.</p>	<p>The diagnostic accuracy of the GenoType(®) MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Theron G, Peter J, Richardson M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 29;(10):CD010705. doi: 10.1002/14651858.CD010705.pub2.</p>
<p>Kõrge kvaliteediga metaanalüüs käsitleb MTBDRsl ver. 1 diagnostilist täpsust kui testi kasutada kultuuridel. Uuringus leitud koondtundlikkused olid 0.874(0.845–0.899), 0.826(0.777–0.869), 0.820(0.772–0.862), 0.444(0.396–0.492), ja 0.679(0.652–0.706) vastavalt fluorokinoloonidele, amikatsiinile, kapreomütsiinile, kanamütsiinile ja etambutoolile. Uuringus määratud spetsiifilisused olid 0.971(0.961–0.980), 0.995(0.987–0.998), 0.973(0.963–0.981), 0.993(0.985–0.997), and 0.799(0.773–0.823), vastavalt fluorokinoloonidele, amikatsiinile, kapreomütsiinile, kanamütsiinile ja etambutoolile.</p> <p><a href="#">Soovitatakse meetodit kasutada fluorokinoloonide</a></p>	<p>Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. Feng Y, Liu S, Wang Q, et al., PLoS One. 2013;8(2):e55292. doi: 10.1371/journal.pone.0055292. Epub 2013 Feb 1. Review.</p>

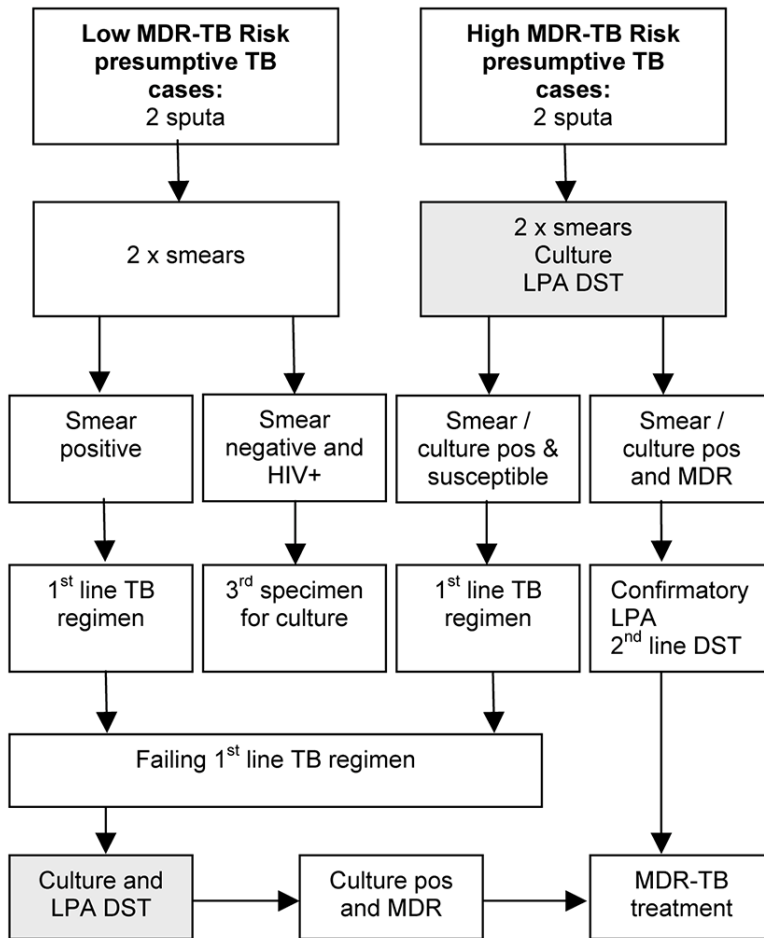
<p>resistentsuse määramisel ja kapreomütsiini ning amiksatsiini puhul, kuid mitte kanamütsiini ja etambutooli resistentsuse määramiseks.</p> <p>MTBDRsl ver 2 puudub embB lookus etambutooli tundlikkuse määramiseks. Selle asemele on lisatud eis lookus süstitavate ravimite(eriti kanamütsiini) tundlikkuse täpsemaks määramiseks.</p>	
---	--

## Üksikuuringud

<b>Kokkuvõte</b>	<b>Viide kirjandusallikale</b>
<p>Kohortuuring kus võrreldakse kahte diagnostilist algoritmi. Ühes neist on kasutatud Xpert MTB/Rif testi. Uuringu kohaks on Cape Town, kus RIF resistentsuse osakaal riigis on ligikaudu 5%. Võrreldi ravi alustamiseks kuluvat aega MDR-TB kohordis. Leiti, et Xpert kasutamine vähendas ravi alustamiseks kuluvat aega 25 päeva. Antud uuringus tehakse PCR kiirtest(MTBDRPlus) pärast Xpert Rif-R tulemuse saamist.</p> <p>Algselt viidi MTBDRPlus läbi ainult külvidest. Hiljem hakati testi kasutama ka otse rögaproovidel. Seetõttu on ilmselt ka ravi alustamiseks kuluv aeg Xpert kohordis lühem.</p>	<p>A comparison of multidrug-resistant tuberculosis treatment commencement times in MDRTBPlus line probe assay and Xpert® MTB/RIF-based algorithms in a routine operational setting in Cape Town. Naidoo P, du Toit E, Dunbar R, et al., PLoS One. 2014 Jul 31;9(7):e103328. doi: 10.1371/journal.pone.0103328. eCollection 2014.</p>

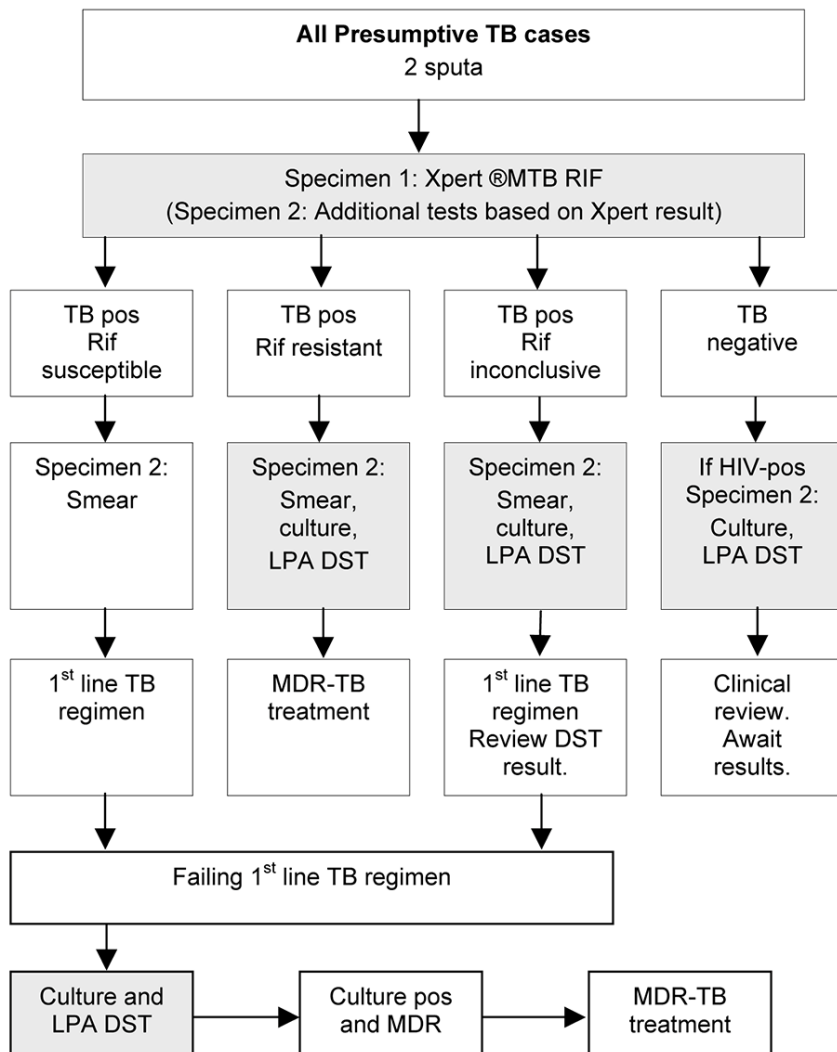
### LPA-based Algorithm

Pre-treatment: Hain-MDR-TBPlus LPA DST for high MDR-risk presumptive TB cases.  
Cases in whom 1st line regimens failed: Culture and LPA DST.



### Xpert-based Algorithm

Pre-treatment: Xpert® MTB/RIF for both low and high MDR-risk presumptive TB cases.  
Cases in whom 1st line regimens failed: Culture and LPA DST.



	<b>HAIN MTBDRplus</b>	<b>Xpert MTB/Rif</b>	<b>HAIN MTBDRsl ver. 2</b>	<b>Fenotüübiline ravim tundlikkus I rida</b>	<b>Fenotüübiline ravim tundlikkus II rida</b>
<b>Algmaterjal</b>	Mikroskoopia pos või neg materjal/Müko bakterite kultuur	Mikroskoopia pos või neg materjal	Mikroskoopia pos või neg materjal/Müko bakterite kultuur	Mükobakterite puhaskultuur	Mükobakterite puhaskultuur
<b>Sisend</b>	DNA	Algmaterjal	DNA	Mükobakterite puhaskultuur	Mükobakterite puhaskultuur
<b>Aeg alates materjali saabumisest laborisse</b>	1-2 päeva	2h- 1 päev	1-2 päeva või 2-3 päeva kui enne tehakse plus või Xpert	u. 20-40 päeva. 14 päeva alates puhaskultuuri saamisest.	u. 20-40 päeva. 14 päeva alates puhaskultuuri saamisest.
<b>Samastamine?</b>	Jah	Jah	Jah	ei	ei
<b>Ravim tundlikkus</b>	INH+RIF	RIF	fluorokinolooni d+süstivad	SIRE	ami+kan+kap+m ox+pth
<b>Hind</b>	83,07+45,25	83,07	83,07+45,25	83,07	83,07

## Medinfootsing

### *Otsing PubMed andmebaasis*

#### *20.07.16 Süstemaatiliste ülevaadete otsing*

*(( "molecular"[All Fields] OR PCR[All Fields] OR "rapid test"[All Fields] OR "rapid analysis"[All Fields] OR "MTBDRplus"[All Fields] OR "MTBDRsl"[All Fields] OR "HAIN"[All Fields] OR "GeneXpert"[All Fields] OR "Xpert"[All Fields]) AND ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "mycobacterium tuberculosis"[MeSH Terms] OR (tuberculosis[Title/Abstract] OR TB[Title/Abstract] OR "Mycobacterium tuberculosis"[Title/Abstract]))) AND systematic[sb]*

*Kokku kirjeid 159, millest sobivaid täistekste 18, millest teemakohaseid 2*

#### *21.07.16 Üksikuuringute otsing*

*(multidrug[Title/Abstract] OR MDR-TB[Title/Abstract]) AND (MTBDRsl[Title/Abstract] OR MTBDRplus[Title/Abstract] OR Xpert[Title/Abstract]) AND (outcome[Title/Abstract] OR delay[Title/Abstract])*

*Kokku kirjeid 16, millest teemakohaseid 1*