

Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitlemine

Tõendusmaterjali kokkuvõtte

Kliiniline küsimus nr 8.

Kas kõigile nakkusohtliku tuberkuloosiga lähikontaktsetele on tuberkuloosi haigestumise ennetamiseks näidustatud profülaktiline ravi vs mitte?

Tulemusnäitajad: esmahaigestumus, elulemus/suremus, ravisoostumus, patsiendi rahulolu, patsiendi elukvaliteet, kõrvaltoimed

Kokkuvõtte, sh kriitiliste tulemusnäitajate kaupa

Kokkuvõtte tõendusmaterjali kvaliteedist

Soovituste koostamiseks vaadati läbi 18 ravijuhendit. Teemakohast infot sisaldas neist 12 ravijuhendit. Kõige põhjalikum tõendusmaterjal on käesoleva küsimuse kohta ära toodud NICE 2016, PHAC 2015, MHTA 2012 juhendites. Uuema lisainfo saamiseks teostati otsing PubMed andmebaasist.

Tõendusmaterjali kvaliteeti nõrgestab tõsiasi, et mitmed soovitused põhinevad kas ekspertarvamustel või üksikuuringutel (nt profülaktiline ravi MDR-TB kontaktsete seas) ning osa tõendusmaterjale on üle 20 aasta vanad.

Kokkuvõtte tõendusmaterjalist

6 ravijuhendit toob välja, et tuberkuloosi profülaktiline ravi on soovituslik nakkusohtliku (kopsu- või kõri) tuberkuloosiga haige lähikontaktsetele, kellel on tuvastatud latentne tuberkuloos ja välistatud aktiivne tuberkuloos (NICE 2016, PHAC 2015, WHO 2014a, WHO 2012, MHTA 2012, MSIS 2010).

Profülaktilise ravi määramisel on oluline arvestada lähikontaktse puhul mitmeid riskitegureid, mis võivad tõsta isiku TB-sse haigestumise riski või ka profülaktilise raviga kaasnedes võivad riske (nt rTNF- α , kortikosteroidid- või immuunosupressant-ravi saajad; kaasuvate haigustega, nagu diabeet, krooniline neeruhaigus, pea või kaela neoplaasia, parenteraalne ravi (kui on HIV-negatiivne); <5aastased lapsed; HIV-infitseeritud; Mantoux konversiooniga; silikoosiga; isikud, kelle leitakse kopsus TB jääknähud või fibroossed muutused, ent puudub aktiivne TB; siirdamise ootejärjekorras olevad patsiendid. 2 ravijuhendit soovitab selgitada enne TB profülaktilise ravi määramist välja kontaktse riskitegurid maksafunktsiooni häirete esinemiseks ravi võimaliku hepatotoksilise mõju tõttu (NICE 2016, PHAC 2015, MSIS 2010).

Kahes hea kvaliteediga süstemaatilises ülevaates selgus, et TB profülaktiline ravi (**Smieja** et al 2003) vähendas TB-sse haigestumist 60% (RR=0.40, 95% CI 0.31-0.52) kahe või enama aasta vältel.

Üks mõõduka kvaliteediga süstemaatiline ülevaade (**Ayele** et al 2015) tuvastas positiivse tuberkuloosiga HIV-infitseeritud uuritavate seas 52% (RR=0.48, 95% CI 0.29-0.82) madalamat tuberkuloosi haigestumust kui kontrollrühmas, kes said platseebot. Keskmise kvaliteediga süstemaatilises ülevaates (**Wilkinson** et al 1998) täheldati samuti madalamat tuberkuloosi haigestumist profülaktilise ravi isoniazidiga saajate seas kui platseebot kontrollgrupis. Kõrge kvaliteediga süstemaatilises ülevaates (**Akolo** et al 2010) kajastus TB profülaktilise ravi saajate seas 32% (RR=0.68, 95% CI 0.54-0.85) ja positiivse Mantoux testiga patsientide seas 62% (RR=0.38, 95% CI 0.25-0.57) madalam TB-sse haigestumus kui kontrollrühmas, kes said platseebot.

2 ravijuhendit soovitab TB profülaktilise ravi ülemiseks vanusepiiranguks 65 aastat, kuna <65aastaste seas ületab TB profülaktilise ravi kasu enamasti kaasnedes võivat kahju. Üks hea kvaliteediga süstemaatiline ülevaade (**Hosford** et al 2015), mis hõlmas 38 uuringut 40,034 uuritava, tuvastas

>60aastaste uuritavate seas kõrgemat riski hepatotoksilise mõju esinemiseks antituberkuloosiravi saamisel.

Lapskontaktused

Kaks ravijuhendit soovib pakkuda TB profülaktilist ravi lapsele või noorele, kes on kopsu- või kõri-TB-haige lähikontaktne, kellel on Mantoux positiivne ja välistatud on aktiivne TB (sh teostatud esmase negatiivse Mantoux korral kordustest 6 nädalat hiljem) (NICE 2016, PHAC 2015). Keskmise kvaliteediga metaanalüüsist (*Ayieko* et al 2014) selgus, et 4 kuu-15aastaste laste seas, kes said TB profülaktilist ravi, esines 59% (RR=0.41, 95% CI 0.31-0.55, p <0.001) madalam TB-sse haigestumus, võrreldes kontrollrühmaga, kes sei saanud profülaktilist ravi.

HIV-infitseeritud kontaktused

7 ravijuhendit soovib määrata HIV-infitseeritud lähikontaktsetele aktiivse TB välistamisel TB profülaktilise ravi, olenemata nende vanusest (PHAC 2015, ISTC 2014, WHO 2013, WHO 2010, MSIS 2010, WHO 2012, AIDS 2015).

MDR-TB-sse haigestunud isiku lähikontaktused

MDR-TB-haige kontaktsete profülaktiliseks raviks puuduvad kindlad kokkulepitud standardsoovitused, mistõttu konkreetseid tõenduspõhiseid soovitusi ei paku ükski ravijuhend. WHO (2015) soovib eelistada MDR-TB kontaktsete profülaktilisele ravile järjepidevat kliinilist jälgimist ja monitooringut, et tuvastada võimalikult varakult LTB progresseerumine TB-ks.

Kolm ravijuhendit soovivad MDR-TB kontaktseid on jälgida kahe aasta vältel pärast arvatavat nakatumist (PHAC 2015, WHO 2014b, MSIS 2010). Üks ravijuhend (MHTA 2012) soovib nõrgestatud immuunsusega MDR-TB kontaktsete jälgimist 6 kuud ja lapskontaktseid kaks aastat. MDR-TB kontaktseid on soovituslik informeerida põhjalikult TB-le viitavate sümptomite osas ja paluda end jälgida, et kontaktne teaks sümptomite esinemisel pöörduda esimesel võimalusel arsti poole.

Primaarse TB profülaktilise ravi määramine

Primaarse TB profülaktilise ravi puhul alustatakse TB profülaktilise raviga kohe, ka siis, kui esialgne Mantoux vastus on negatiivne, ning kestab vähemalt Mantoux/IGRA kordustestini 6-8 nädalat pärast kontaktse viimast kokkupuudet TB-haigega.

Primaarset TB profülaktilist ravi soovivad:

- **Vastsündinutele** 4 ravijuhendit (NICE 2016, PHAC 2015, MHTA 2012, MSIS 2010), kui:
 - vastsündinud on olnud lähikontaktis äiges positiivse leiuga kopsu- või kõri-TB-haigega,
 - kui lähteisik ei ole saanud vähemalt 2 nädalat TB-ravi,
 - vastsündinul pole tuvastatud esmasel läbivaatusel TB-d.Üks ravijuhend ei soovita vastsündinul profülaktilist ravi juhul, kui ema TB on diagnoositud >2 kuud enne lapse sünni või kui tuvastatud on äiges negatiivse leiuga TB.
- **Lastele vanuses 4 nädalat – 2 aastat** 1 ravijuhend (NICE 2016), kui:
 - laps on olnud lähikontaktis äiges positiivse kopsu- või kõri-TB-haigega,
 - kui lähteisik ei ole saanud vähemalt 2 nädalat TB-ravi,
 - lapsel pole tuvastatud esmasel läbivaatusel TB-d.
- **<5aastastele kontaktsetele** 3 ravijuhendit (PHAC 2015, ISTC 2014, MSIS 2010), kui:
 - lapse esmane Mantoux on negatiivne ning välistatud aktiivne TB.2 ravijuhendit soovivad <5aastastele TB-haige lähikontaktsetele määrata profülaktilist ravi nn tavaskeemi alusel (WHO 2014a, MHTA 2012).

Rasedad kontaktseid

6 ravijuhendit soovitab ravida rasedaid kontaktseid profülaktiliselt TB suhtes sama režiimi alusel kui teisi kontaktseid, kuna tõenäoliselt ületab ravist saadav kasu võimaliku kahju (NICE 2016, PHAC 2015, WHO 2014a, MSIS 2010, MHTA 2012).

Kokkuvõte ravijuhenditest

1. NICE 2016

NICE'I seisukoht on, et kõik <65aastased patsiendid, kes on olnud kopsu- või kõri-TB-sse haigestunud isiku lähikontaktseid ja kel on LTBI-le viitavaid tõendeid ning kes kvalifitseeruvad profülaktilise ravi saamisele, peaksid saama profülaktilist ravi, kuna ravist tulenev kasu on suurem kui võimalik kahju (nt kõrvaltoimete esinemine, maksakahjustustest tulenev suremus).

Uuringute läbitöötamise ja tööühma arutelu tulemusel toob NICE eraldi välja inimrühmad, kellel on suurem tõenäosus LTBI progresseerumiseks TB-ks, mida võib arvestada profülaktilise TB ravi määramisel. Suurem risk TB-sse haigestumiseks on järgmistel: HIV-infitseeritud; <5aastased lapsed; alkoholi liigtarvitajad; narkootikumide süstivad inimesed; isikud, kellel on hematoloogiline kasvaja; isikud, kes saavad kemoterapiat; isikud, kellel on tehtud jejunoileaalne bypass; diabeetikud; kroonilised neeruhaiged või kes käivad hemodialüüsis; isikud kellel on tehtud gastrektoomia; bioloogilist ravi saavad patsiendid (nt TNF- α või muu ravimiga); silikoosihaiged.

35-65aastastele isikutele võib pakkuda ravi vaid siis, kui puudub kahtlus maksafunktsiooni häirete osas, kuna ravi võib olla hepatotoksiline.

Kõigile 18-65aastastele kopsu- või kõri-TB haige lähikontaktsetele tuleks pakkuda Mantoux tegemise võimalust:

- kui Mantoux tõlgendamine on ebamäärane, suuna isik TB-spetsialisti poole.
- kui Mantoux on positiivne (<5mm, olenemata vaktsineeritusest), tuleb kaaluda IGRA teostust.
- kui kumbki testidest on positiivne, teosta läbivaatus TB suhtes; negatiivse tulemuse korral paku kontaktsele TB profülaktilise ravi võimalust.

<65aastastele isikutele (sh HIV-infitseeritud), kel on tuvastatud LTB ja kes on olnud lähikontaktis ravim tundliku kopsu- või kõri-TB haigega, tuleks pakkuda TB profülaktilist ravi.

>65aastastel asümptomaatilistel lähikontaktsetel tuleks teostada esmalt rindkereröntgen (kui puuduvad vastunäidustused) ning jätkata hindamist TB suhtes.

Kohest TB profülaktilist ravi soovitab NICE vastusündinute puhul, kes on olnud lähikontaktis äiges positiivse kopsu- või kõri-TB-haigega, kes ei ole saanud vähemalt 2 nädalat TB-ravi. Eelnevalt on vajalik vastsündinu esmase läbivaatuse teostamine TB suhtes. Mantoux on soovituslik teha kuus nädalat pärast ravi alustamist (sh viimast kokkupuudet nakkusohtliku TB-haigega):

- ebamäärase tulemuse korral tuleb suunata laps TB-spetsialisti juurde;
- positiivse Mantoux vastuse korral (>5mm, olenemata vaktsineeritusest), tuleb teostada uus hindamine TB suhtes; negatiivse tulemuse korral jätkata profülaktilist ravi;
- kui Mantoux on negatiivne, teostada uus hindamine TB suhtes ja kaaluda IGRA teostamist:
 - kui IGRA on negatiivne, lõpetada profülaktiline ravi ja teostada BCG vaktsiin
 - kui IGRA on positiivne, teostada uus hindamine TB osas; kui TB on välistatud, jätkata profülaktilist ravi.

Kui laps vanuses 4 nädalat-2 aastat on olnud lähikontaktis äiges positiivse kopsu- või kõri-TB-haigega, kes pole saanud vähemalt 2 nädalat TB-ravi, soovitab NICE teostada lapse läbivaatus TB suhes, alustada TB profülaktilise raviga ja teostada Mantoux:

- Kui Mantoux on positiivne (>5mm, olenemata vaktsineeritusest), tuleb teostada uus hindamine TB suhtes, kui tulemus on negatiivne, jätkata profülaktilist ravi.
- Kui Mantoux on negatiivne, tuleb profülaktilise TB raviga jätkata, teostada 6 nädala pärast uus hindamine TB suhtes ja korrata Mantoux:
 - kui Mantoux on negatiivne, kaaluda IGRA teostamist
 - kui IGRA on negatiivne, võib profülaktilise TB ravi peatada; vaktsineerimata lapsel teostada BCG vaktsiin
 - kui kumbki testidest on positiivne, teostada uus hindamine TB suhtes; kui TB on välistatud, tuleb TB profülaktiline ravi lõpuni viia.

Kui laps või noor vanuses 2-17 aastat on olnud lähikontaktis kopsu- või kõri-TB-haigega, tuleb pakkuda Mantoux teostamise võimalust:

- Kui Mantoux on positiivne (>5mm, olenemata vaktsineeritusest), teostada läbivaatus TB suhtes; kui TB on välistatud, tuleb pakkuda võimalust TB profülaktiliseks raviks.
- Kui algne Mantoux on negatiivne, võib IGRA teostada 6 nädala pärast ja korrata Mantoux.

2. PHAC 2015

Enne TB profülaktilise ravi alustamist tuleb välistada patsiendil TB-sse haigestumus. TB profülaktilise ravi määramisel tuleks lähtuda iga patsiendi puhul individuaalselt, arvestades kõrvaltoimete esinemise (nt hepatotoksikoos) ning TB-sse haigestumise tõenäosusega/riskidega.

TB profülaktilise raviga võib erandkorras alustada ka juhtudel, kui esmane Mantoux vastus on negatiivne või võimalus testimiseks puudub. Sellisel juhul tuleb hoolikalt kaaluda iga patsiendi puhul individuaalselt kaasneva võimalike riske ja kasu. Soovituslik on alustada primaarse TB profülaktilise raviga kontaktsete seas, kel on väga kõrge TB-sse haigestumise risk (<5aastased lapsed, HIV-infitseeritud või teised nõrgestatud immuunsusega isikud). St et TB profülaktilise raviga alustatakse koheselt ka siis, kui esmane Mantoux on negatiivne, ning jätkatakse vähemalt Mantoux kordustestini 8 nädalat pärast viimast kokkupuudet TB-haigega, kuna kontaktse risk TB-sse haigestumiseks on kõrge.

TB profülaktilise ravi alustamine ≥ 35 aastaste patsientide puhul ei ole vastunäidustatud, kui TB-sse haigestumise risk ületab võimalike tõsiste kõrvaltoimete/tüsistuste tekke riski. <65aastastele kontaktsetele, kellel ei ole kaasuvaid haiguseid, tuleks pakkuda TB profülaktilist ravi, kui neil on mõeldukas või kõrgem risk haigestumiseks.

HIV-infitseeritud kontaktsetel põhineb TB profülaktilise ravi alustamine samadel soovitusel, mis tavapopulatsioonil. Nakkusohtliku TB-haige kontaktsetel, kes on HIV-infitseeritud, on soovituslik alustada TB profülaktilise raviga olenemata Mantoux tulemusest.

Kõiki lapskontaktseid tuleks uurida TB suhtes ning teha Mantoux. <5aastased lapsed, kelle Mantoux on negatiivne ja puuduvad TB-le viitavad tunnused, peaksid saama nn primaarse TB profülaktilist ravi, et ennetada TB-sse haigestumist. Profülaktilise ravi võib katkestada, kui Mantoux kordustest, teostatud 8 nädalat pärast viimast kokkupuudet TB-haigega, on negatiivne, lapsel puuduvad TB-le viitavad sümptomid, on immuunkompetentne ja >6kuud vana. Lapskontaktsetel, kelle esmane Mantoux on positiivne (≥ 5 mm) ja puuduvad TB-le viitavad kliinilised või radioloogilised märgid, tuleb alustada TB profülaktilise raviga täies pikkuses.

Kui lapse emal või kodusel kontaktsetel on nakkusohtlik TB sünnituse ajal või selle lähiajal, on näidustatud TB profülaktiline ravi, kui on välistatud TB. Kui ema saab raseduse ajal TB ravi ning ei tema ega ükski kodune isik ei ole sünnituse hetkel nakkusohtlik, ei ole TB profülaktiline ravi vastusündinul näidustatud. Kui emal esineb rindkereröntgenil muutuseid, mis võivad viidata TB-le, kuid puuduvad tõendid aktiivse TB kohta, võib määrata vastsündinule TB profülaktilise ravi kuniks püsib ebakindlus ema diagnoosi osas.

MDR-TB kontaktseid, kes on tõenäoliselt nakatunud, tuleb põhjalikult informeerida TB-le viitavate sümptomite ja märkide ning kohese läbivaatuse teostamise vajalikkuse osas, juhul kui esineb

sümptomeid. Seoses piiratud info olemasolust profülaktilise ravi efektiivsusest MDR-TB-sse nakatumise korral, on oluline, et kontaktseid jälgitakse kahe aasta vältel pärast nakatumist. MDR-TB-haige kontaktseid, kes ei soovi või ei talu TB profülaktilist ravi või kelle puhul profülaktilise ravi võimalus puudub, tuleks hoolikalt jälgida kahe aasta vältel (6., 12. ja 24. kuul) TB-le viitavate sümptomite ja märkide osas.

3. WHO 2015

WHO 2015 paneel oli ühisel seisukohal, et on selget tõendust järgmiste rühmade süstemaatilise TB testimise ja TB profülaktilise ravi määramise kasu kohta: HIV-infitseeritud, kopsu-TB-sse haigestunud täiskasvanud ja lapskontaktseid, anti-TNF ravi saajad, silikoosi haigestunud patsiendid.

Kvaliteetse tõendusmaterjali puuduse tõttu on MDR-TB profülaktilise ravi alaste soovitude väljatöötamine piiritletud. Soovituslik on eelistada MDR-TB kontaktsete profülaktilise ravi määramisele järjepidevat kliinilist jälgimist ja monitooringut LTB progresseerumisel TB-ks. Raviarstid võivad kaaluda individuaalselt kohandatud raviskeeme, tulenevalt ravimitundlikkuse profiilist või lähteisikust. Seda ennekõike <5aastaste lapskontaktsete puhul, mil profülaktilisest ravist saadav kasu võib ületada võimalikku kaasnevat kahju.

4. ISTC 2014

Kõiki nakkusohliku TB patsientide lähikontaktseid tuleb käsitleda TB suhtes vastavalt rahvusvahelistele soovitudele

Kõigile nakkusohliku TB-haige lähikontaktsetele, kes on <5aastased või HIV-infitseeritud (olenemata vanusest), kellel on välistatud TB ja eldatavalt LTB, on näidustatud TB profülaktiline ravi.

5. WHO 2014a

Profülaktiline ravi on näidustatud kontaktsetele, kellel ei ole TB-d, ent on tõenäosus, et nakkus progresseerub TB-ks. See hõlmab TB-haige lähikontaktsetest lapsi, kes on <5aastased ja HIV-infitseeritud (olenemata vanusest).

<5aastastele TB-sse haigestunud isiku kodu- või lähikontaktsetele, kellel ei ole tuvastatud TB-d, soovib WHO 2014a TB profülaktilist ravi (tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus põhisisus). Järelkontroll tuleks viia läbi vähemalt iga 2 kuu tagant kuni profülaktilise ravi lõpuleviimiseni.

6. WHO 2014b

Tulenevalt tõendusmaterjali puudusest MDR-TB profülaktilise ravi osas lähikontaktsete seas (van der Werf et al 2012), ei ole profülaktilise ravi läbiviimine MDR-TB lähikontaktsete seas teise rea TB-ravimitega standardiseeritult soovituslik. Samas on soovituslik viia kõigi lähikontaktsete seas läbi põhjalik läbivaatus TB suhtes ja jälgida TB-le viitavate sümptomite ilmnemist.

Juhul kui esmase läbivaatuse käigus ei tuvastata TB-d, tuleks teavitada kontaktseid sellest, et nad pöörduksid esimeste TB-le viitavate sümptomite ilmnemisel koheselt arsti poole. <5aastaste laste ja kõigis vanuses HIV-infitseeritud lähikontaktsete seas on soovituslik teostada kliiniline läbivaatus TB suhtes iga kuue kuu tagant kahe aasta vältel, alates nende viimasest kokkupuutest lähteisikuga. Ka juhul, kui TB-le viitavad sümptomid esialgu puuduvad.

7. WHO 2013

<5aastased lapsed, kes on TB-sse haigestunud isiku kodu- või lähikontaktseid ja kellel on pärast põhjalikku läbivaatust TB välistatud, peaksid TB-sse nakatumise eeldusel saama profülaktilist TB ravi vastavalt WHO juhenditele.

HIV-infitseeritud kodu- või lähikontaktid, kellel on TB-sse haigestumus välistatud, peaksid LTB eeldusel saada TB profülaktilist ravi vastavalt WHO juhenditele.

8. WHO 2012

TB profülaktilise ravi määramisel on oluline esmalt välistada aktiivne TB.

Kui HIV-infitseeritud lapsel, kes on olnud teadaolevalt kontaktis TB-haigega, ei tuvastata TB-d, tuleks talle määrata TB profülaktiline ravi olenemata vanusest (tugev soovitus, väga nõrk tõendus põhisisus). <12kuused HIV-infitseeritud lapsed, kes on olnud teadaolevalt kontaktis TB-haige isikuga ning kel ei tuvastatud läbivaatusel TB-d, peaksid saada profülaktilist ravi (tugev soovitus, väga nõrk tõendus põhisisus).

9. MHTA 2012

Kontaktsetele, kellel on tuvastatud LTB, on näidustatud TB profülaktiline ravi.

Vaatamata tõendite vähesusele soovitab Malaisia ravijuhend WHO soovituste põhjal alustada lastel, kellel on tuvastatud LTBI, TB profülaktilist ravi. TB profülaktiline ravi on näidustatud <5aastastel lapskontaktsetel, kelle Mantoux test ≥ 10 mm, rindkere röntgen muutusteta ja puuduvad TB-le viitavad sümptomid. >5aastased lapsed, kel on samad eelmainitud tunnused, peaksid käima regulaarselt kontrollis, kuid profülaktiline ravi ei ole näidustatud.

Vastsündinutele, kellel on välistatud TB ja kellel on oht nakatumiseks ema kaudu (st emal on aktiivne kopsutuberkuloos), on soovituslik määrata TB profülaktiline ravi, mille järel tuleks neid vaksineerida. Profülaktiline ravi ei ole näidustatud juhul, kui ema TB on diagnoositud >2 kuud enne lapse sündi või kui emal on tuvastatud äiges negatiivne TB.

Active PTB diagnosed before delivery		Active PTB diagnosed after delivery	
>2 months before		<2 months before	<2 months after
Smear negative just before delivery	Smear positive just before delivery	-	-
No prophylaxis for infant	Give prophylaxis: Isoniazid for six months OR isoniazid for three months followed by TST	Give prophylaxis: Isoniazid for six months OR isoniazid + rifampicin for three months	
BCG at birth	Defer BCG at birth, give after stopping isoniazid	Reimmunise with BCG after stopping isoniazid	If BCG given at birth, no need to reimmunise

Modified: World Health Organization. Breastfeeding and Maternal Tuberculosis, Geneva: WHO; 1998

Tabel 1. MHTA 2012. TB profülaktika vastsündinutele, kui emal on TB

MHTA soovitab vältida streptomüsiini kasutamist raseduse ajal selle ototoksilisuse tõttu lootele, ning loetleb raseduse ajal ohutute ravimitena isoniaziidi, rifampitsiini, ethambutooli ja pyrazinamiidi. Teise rea TB ravimite kasutamiseks raseduse ajal tuleks soovitada MHTA konsulteerida TB spetsialistiga, tulenevalt vähesest infost nende ohutuse kohta.

Kuigi puuduvad randomiseeritud-kontrollitud uuringud MDR-TB lähikontaktsete profülaktilise ravi efektiivsuse kohta (Fraser et al 2006), soovitab MHTA ravijuhend CDC USA, American Thoracic Society ja IDRA soovituste põhjal nõrgestatud immuunsusega MDR-TB kontaktsete jälgimist 6 kuud,

olenemata sellest, kas nad saavad ravi või mitte. Lapsi, kes on MDR-TB haige kontaktsetel, on soovituslik jälgida kahe aasta vältel. (WHO 2006, updated 2014a)

10. WHO 2010

Kodukontaktsetel, kes on HIV-infitseeritud või lapsed (olenemata vanusest), kes ei ole haigestunud TB-sse, on näidustatud TB profülaktiline ravi.

Vastsündinutele, kelle ema on haigestunud TB-sse ning kellel ei ole tuvastatud TB-d, on soovituslik määrata TB profülaktiline ravi ning selle järgselt manustada BCG vaktsiin (WHO 2006, updated 2014a).

11. MSIS 2010

TB profülaktilise ravi alustamine on näidustatud kõrge prioriteediga kontaktsetel, kellel on diagnoositud LTBI (CDC 2005):

- Riskirühmad: TNF- α ravi saajad, kortikosteroidid- või immuunosupressant-ravi saajad, kaasuvate haigustega, nagu diabeet, krooniline neeruhaigus, pea või kaela neoplasia, parenteraalne ravi (kui on HIV-negatiivne);
- <5aastased lapsed;
- HIV-infitseeritud;
- Mantoux konversioon;
- silikoosi haigestunud;
- isikud, kelle leitakse kopsus TB jääknähud või fibroossed muutused (kui aktiivne TB on välistatud);
- siirdamise ootejärjekorras olevad patsiendid.

Vastunäidustused LTBI raviks on: akuutne hepatiit, raskekujuline krooniline maksahaigus, tõsised ebasoodsad toimed ravile.

Isikutele, kelle Mantoux testi tulemus on positiivne ja kellel on kõrge risk TB-sse haigestumisel, on soovituslik määrata TB profülaktiline ravi (tugev soovitus).

TB profülaktiline ravi on näidustatud rasedatele (sh I trimestril) kes on äiges positiivse TB leiuga lähteisiku kontaktne ning kellel Mantoux test oli positiivne (≥ 5 mm); kui Mantoux test on positiivne (≥ 5 mm) ja naine on HIV-infitseeritud (sh riskikäitumine või HIV-testist keeldumine, kui HIV-staatus pole teada).

Primaarne profülaktiline ravi on soovituslik <5aastastele lastele, HIV-infitseeritutele ja nõrgestatud immuunsusega isikutele, juhul kui nad on olnud kontaktis nakkusohtliku TB-patsiendiga (nõrk soovitus). TB profülaktiline ravi on näidustatud ka vastsündinule, kui tema emal on tuvastatud äiges positiivse leiuga kopsu-TB.

MDR-TB-sse haigestunud lähteisiku kontaktsetel tuleb kliiniliselt monitoorida vähemalt 2 aasta vältel. MSIS ei soovita konkreetset TB profülaktilise ravi skeemi MDR-TB-haige kontaktsetele tõendusmaterjali puuduse tõttu.

12. AIDS 2015

HIV-infitseeritud isikud, kellel on tuvastatud LTBI ning puuduvad tõendid aktiivse TB osas, peaksid saama TB profülaktilist ravi. HIV-infitseeritud isikud, kes on olnud lähikontaktis nakkusohtliku TB-haigega, peaksid saama TB profülaktilist ravi, olenemata nende läbivaatuse tulemusest TB või LTBI suhtes. HIV-infitseeritud isikutele, kes on anergilised ja kellel ei ole olnud hiljutist kontakti nakkusohtliku TB-haigega, ei ole TB profülaktilise ravi alustamine soovituslik.

Viited

ISTC	2014
<p>Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs TB ja LTB esinevusest TB-haige kontaktsete seas. Uuring hõlmas kokku 203 läbilõike-, juhtkontroll- ja kohortuuringut.</p> <p>Kõrge sissetulekuga riikides (108 uuringut) oli TB esinevus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kõikide kontaktsete seas 1.4% (95% CI 1.1–1.8%, $I^2=98.7\%$), • äiges BK+ lähteisiku kontaktsete seas 3.3% (95% CI 2.2-4.8%, $I^2=98.3\%$), • kodukontaktsete seas 3% (95% CI 2.0-4.4%, $I^2=98.2\%$), • HIV-infitseeritud kontaktsete seas 11.4% (95% CI 7.0-18.0, $I^2=9.0\%$, kuna andmed kahest uuringust ja väga madal heterogeensus, ei ole ole täpne näitaja), • ≤5aastaste kontaktsete seas 4.7% (95% CI 3.4-6.4, $I^2=79.0\%$), • 5-14aastaste kontaktsete seas 2.9% (95% CI 1.7-5.1, $I^2=95.5\%$), • ≥15aastaste kontaktsete seas 2.3% (95% CI 1.1-4.8%, $I^2=99.0\%$). <p>LTB esinevus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kõikide kontaktsete seas 28.1% (95% CI 24.2–32.4%, $I^2=99.5\%$), • äiges BK+ lähteisiku kontaktsete seas 34.8% (95% CI 27.6-42.7%, $I^2=99.1\%$), • kodukontaktsete seas 30.0% (95% CI 21.3-40.5%, $I^2=9.6\%$), • kõikide lähikontaktsete seas 28% (95% CI 18.9-39.4%, $I^2=99.6\%$), • HIV-infitseeritud kontaktsete seas 25.0% (95% CI 11.4-46.4%, $I^2=86.6\%$), • ≤5aastaste kontaktsete seas 16.3% (95% CI 9.2-27.0%, $I^2=99.2\%$), • 5-14aastaste kontaktsete seas 18.4% (95% CI 11.8-27.5%, $I^2=95.5\%$), • ≥15aastaste kontaktsete seas 41.9% (95% CI 30.5-54.2%, $I^2=99.4\%$). <p>Mikrobioloogiliselt kinnitatud TB esinevus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kõikide kontaktsete seas 0.4% (95% CI 0.2-0.7%, $I^2=96.1\%$), • äiges BK+ lähteisiku kontaktsete seas 0.7% (95% CI 0.3-1.9%, $I^2=97.6\%$), • kodukontaktsete seas 1.4% (95% CI 0.8-2.5%, $I^2=92.6\%$), • kõikide lähikontaktsete seas 0.4% (95% CI 0.2-0.9%, $I^2=96.9\%$). 	<p>Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013; 41(1): 140-56</p> <p><i>Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs</i></p> <p><i>Mõõdukas tõenduse kvaliteet</i></p>

<p>Antud analüüsis ei olnud võimalik hinnata antud analüüsis valikunihet. Ka valdavalt kõrge heterogeensus viitab vajadusele olla tulemuste tõlgendamisel tähelepanelik ning arvestada, et enim võib olla esindatud kõrgemat TB-sse nakatumise ja/või haigestumise taset kajastavad uuringud.</p>	
<p>MSIS</p>	<p>2010</p>
<p>Hõlmab 4 uurimust (4055 uuritavat) Haitist, Keeniast, Ameerika Ühendriikidest ja Ugandast, mis võrdlevad TB profülaktilist ravi isoniasiidiga (6-12 kuud) platseeboga, sh üks uuring võrdles mitme ravimiga profülaktilist ravi (3 kuud) platseeboga. Järelkontroll toimus 15-33 kuu jooksul.</p> <p>TB esinevus (RR=0.57, 95% CI 0.41-0.79) oli profülaktilise ravi saajate seas madalam kui kontrollrühmas. Suremus ei vähenenud märkimisväärselt (RR=0.93, 95% CI 0.83-1.05). Isikutel, kel oli Mantoux test positiivne ning said TB profülaktilist ravi, vähenes nii TB-sse haigestumise (RR=0.32, 95% CI 0.19-0.51) kui ka suremuse (RR=0.73, 95% CI 0.57-0.95) risk, võrreldes kontrollrühmaga. Isikutel, kelle Mantoux test oli negatiivne ning said TB profülaktilist ravi, TB-sse haigestumise (RR=0.82, 95% CI 0.50-1.36) kui ka suremuse (RR=1.02, 95% CI 0.89-1.17) risk oluliselt ei vähenenud.</p>	<p>Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. BMJ. 1998; 31(7): 625-9.</p> <p><i>Süsteemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Mõõdukas tõenduse kvaliteet, kuna hõlmab vaid 4 uuringut piirkondadest, mis on sotsiaal-majanduslikult Eestist erinevad.</i></p>
<p>Süsteemaatiline kirjanduse otsing 1985-10.1997, mis hõlmab 7 randomiseeritud kontrolluuringuid (Mehhikost, Haitilt, Ameerika Ühendriikidest, Zambias, Ugandast ja Keeniast) TB profülaktilise ravi isoniasiidiga HIV-infitseeritute seas. Järelkontroll viidi läbi 0,4-3,2 aasta jooksul.</p> <p>TB profülaktilist ravi isoniasiidiga saavate patsientide seas oli TB-sse haigestumine 42% (RR=0.58, 95% CI 0.43-0.80) ja suremus 6% (RR=0.94, 95% CI 0.83-1.07) madalam võrreldes kontrollrühmaga, kes sai platseebot või ei saanud ravi.</p>	<p>Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS. 1999; 11;13(4):501-7</p> <p><i>Metaanalüüs</i></p>

<p>PHAC 2015, WHO 2014a, MSIS 2010</p>	
<p>Kaasas 11 uuringut 73 375 patsiendiga.</p> <p>Baasrisk TB-sse haigestumisel oli platseebo-rühmas 1.7% (vahemikus 0.4-34.3%) 5 aasta jooksul, hõlmates kõiki 11 uuringut. TB profülaktiline ravi isoniasiidiga vähendas TB-sse haigestumise riski 60% (RR=0.40, 95% CI 0.31-0.52) kahe või enama aasta vältel, võrreldes platseebo-kontrollrühmaga. Puudus oluline erinevus eri pikkusega (6 ja 12 kuud) ravikuuride mõju vahel.</p> <p>TB profülaktiline ravi vähendas küll TB-sse suremust, ent see mõju ei avaldunud üldise suremuse puhul.</p>	<p>Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001363. DOI: 10.1002/14651858.CD001363.</p> <p>Assessed up to date: 5.5.2003</p> <p><i>Süsteemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Kõrge tõenduse kvaliteet</i></p>

Isoniasiidi seostati hepatotoksikoosiga 0.36% 6-kuu ja 0.52% 12-kuu profülaktilise ravi patsientidel.	
ISTC 2014, WHO 2014b	
A systematic review was conducted to determine the yield of household contact investigation. The yield for all tuberculosis (bacteriologically confirmed and clinically diagnosed) was 4.5% (95% CI 4.3–4.8, I ² =95.5%) of contacts investigated; for cases with bacteriological confirmation the yield was 2.3% (95% CI 2.1–2.5, I ² =96.6%). Latent tuberculosis infection was found in 51.4% (95% CI 50.6–52.2, I ² =99.4%) of contacts investigated. The substantial heterogeneity in all analyses indicated high variability among studies that was not accounted for by subgroup analyses. These results suggest that contact investigation merits serious consideration as a means to improve early case detection and decrease transmission of <i>M tuberculosis</i> in high-incidence areas.	<p>Morrison JL, Pai M, Hopewell P. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2008; 8(6):359-68.</p> <p><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Kõrge tõenduse kvaliteet</i></p>
NICE 2016, MSIS 2010	
<p>TB profülaktiline ravi HIV-infitseeritute seas vähendab aktiivse TB riski, eriti kui HIV-infitseeritud isiku Mantoux testi tulemus on positiivne.</p> <p>Süstemaatiline ülevaade hõlmas 12 uuringut 8578 osalejaga (>13aastased) ning võrdles TB profülaktilist ravi (ükskõik millise TB-vastase ravimiga) platseeboga. TB profülaktilise ravi saajatel oli TB esinevus väiksem 32% (RR=0.68, 95% CI 0.54-0.85). Erinevus oli märgatav positiivse Mantoux testi tulemuse korral, vähendades TB esinevust 62% (RR=0.38, 95% CI 0.25-0.57), samas kui negatiivse Mantoux testi tulemusega isikute seas oluline mõju puudus (RR=0.89, 95% CI 0.64-1.24).</p> <p>Puuduvad kindlad tõendid TB profülaktilise ravi mõjust üldise suremuse vähendamisele (RR=0.94, 95% CI 0.85-1.05, hõlmas 9 uuringut 5762 osalejaga).</p>	<p>Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Colmink J. Treatment of patent tuberculosis infection in HIV infected persons. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010; Jan 20;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub3.</p> <p><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Kõrge tõenduse kvaliteet</i></p>

Süstemaatilised ülevaated, ristlääbilõikelised uuringud ja üksikuuringud

Kokkuvõte	Viide kirjandusallikale
<p>Hõlmati 38 uuringut (40034 inimest, kellest 1208 esines hepatotoksikoos), võrreldes <60 ja >60aastaste riski TB või TB profülaktilisest ravist tingitud hepatotoksikoosi esinemist.</p> <p>>60aastaste seas esines nii TB ravi (overall mean effect of 0.277, p= 0.024, 95% CI 0.037-0.517; OR 1.32, 95% CI 1.04-1.68) kui TB profülaktilise ravi (1.42, p<0.001, 95% CI</p>	<p>Hosford JD, von Fricken ME, Lauzardo M, et al. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: A systematic review. <i>Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).</i> 2015;95(2):112-122. doi:10.1016/j.tube.2014.10.006.</p>

<p>0.794–2.05; OR 4.14, 95% CI 2.21–7.74) puhul enam hepatotoksikoosi kui <60aastaste seas.</p>	<p><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Keskmine tõenduse kvaliteet, puudub info valikunihke osas</i></p>
<p>Hinnati 10 randomiseeritud kliinilist uuringut, mis hõlmas 7619 HIV-infitseeritud patsienti, kellele oli määratud kas TB profülaktiline ravi isoniasiidiga või pltseeboga.</p> <p>Kõikide patsientide seas täheldati TB-sse haigestumise riski vähenemist 35% (RR=0.65, 95% CI 0.51-0.84). Positiivse Mantoux testiga patsientide TB-sse haigestumise risk vähenes profülaktilise ravi saamisel 52% (RR=0.48, 95% CI 0.29-0.82), samas kui Mantoux-negatiivsete või teadmata nakatumisega patsientidel ei täheldatud TB profülaktilise ravi olulist mõju TB-sse haigestumise vähendamisele.</p> <p>TB profülaktiline ravi isoniasiidiga vähendas ka HIV progresseerumist 31% (RR=0.69, 95% CI 0.48-0.99). Profülaktiline ravi saajate seas täheldati statistiliselt mitte-olulist ravimite kõrvaltoimete sagedasemat esinevust (RR=1.20, 95% CI 1.20-1.71).</p>	<p>Ayele HT, van Mourik MSM, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Wilkinson KA, ed. <i>PLoS ONE</i>. 2015;10(11):e0142290. doi:10.1371/journal.pone.0142290.</p> <p><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Kõrge tõenduse kvaliteet</i></p>
<p>Metaanalüüs hõlmas 8 randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis kaasas 10 320 ≤15aastast last, olenemata HIV-infitseeritusest. Võrreldi profülaktilist ravi isoniasiidiga vs platseebo või ilma profülaktilise ravita.</p> <p>TB profülaktiline ravi isoniasiidiga võimaldas ennetada TB-d 35% (kaalutud RR=0.65, 95% CI 0.47-0.89, p=0.004, usaldusvahemik heterogeensuse osas kohandatud).</p> <p>Tulemustest selgus aga, et vanus võib olla mõjutav faktor TB profülaktilise ravi isoniasiidiga efektiivsuses. <4kuuliste imikute seas ei täheldatud olulist mõju TB esinevuse vähendamisel. Selle vanusrühma väljajätmisel tulemustest, selgus, et 4kuu-15aastaste vanuserühmas vähendas TB profülaktiline ravi isoniasiidiga TB esinevust ligi 59% (RR=0.41, 95% CI 0.31-0.55, p <0.001).</p> <p>Olulist mõju ei täheldatud TB primaarse profülaktilise ravi isoniasiidiga määramisel <4kuu vanuste imikute seas (RR=0.93, 95% CI 0.71-1.21, p=0.29, põhines kahel uuringul), samas kui 5-15aastaste laste seas oli TB profülaktilise ravi suurem ja statistiliselt oluline (RR=0.53, 95% CI 0.30-0.94, p=0.014).</p> <p>Tulemustes ei ole eristatud HIV-infitseeritud ja mitte-infitseeritud lapsi, kuna puudus sobiv materjal kahe rühma omavaheliseks võrdluseks. Autorid on arvestanud ja tegelenud võimaliku valikunihkega ning ei usu, et see võib tulemusi oluliselt mõjutada.</p>	<p>Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, Bukusi EA, Smith AH, Reingold A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. <i>BMC Infectious Diseases</i>. 2014;14:91. doi:10.1186/1471-2334-14-91.</p> <p><i>Metaanalüüs</i></p>

Infootsing

PUBMED (07.03.2016)

Kokku 95 kirjet, millest sobivaid ja teemakohaseid täistekste 3.

Infootsing hõlmas kirjeid aastas 2014, kuna NICE 2016 samateemaline põhjalik andmeotsing viidi läbi jaanuar-veebruar 2014.

("preventive therapy"[All Fields] OR "preventive treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("latent tuberculosis"[MeSH Terms] OR ("latent"[All Fields] AND "tuberculosis"[All Fields]) OR "latent tuberculosis"[All Fields]) AND ("outcome"[All Fields] OR "impact"[All Fields] OR "preventing"[All Fields]) AND ("close contacts"[All Fields] OR "household contacts"[All Fields] OR "contact"[All Fields]) AND ("review"[All Fields] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields]) AND "meta analysis"[All Fields] AND ("research and review articles"[filter] AND "2014/03/12"[PDat] : "2016/03/07"[PDat]) AND ("research and review articles"[filter] AND "2013/03/12"[PDat] : "2016/03/07"[PDat])

PUBMED (07.03.2016)

Kokku 203 kirjet, millest teemakohaseid täistekste 1.

("LTBI"[All Fields] OR "latent TB"[All Fields] OR "latent tuberculosis"[All Fields]) AND ("preventive treatment"[All Fields] OR "prophylactic treatment"[All Fields] OR "isoniazid preventive treatment"[All Fields] OR "preventive therapy"[All Fields] OR "prophylactic therapy"[All Fields]) AND ("close contacts"[All Fields] OR "household contacts"[All Fields]) AND ("treatment outcome"[All Fields] OR "outcome"[All Fields] OR "impact"[All Fields])

Viited kasutatud ravijuhenditele:

1. National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Tuberculosis.	NICE 2016
2. Public Health Agency of Canada. (2015). Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition.	PHAC 2015
3. World Health Organization. (2015). Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection.	WHO 2015
4. AIDS info. (2015). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents.	AIDS 2015
5. TB Care I Organizations. (2014). International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) 3RD Edition.	ISTC 2014
6. World Health Organization. (2014). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.	WHO 2014a
7. World Health Organization. (2014). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis	WHO 2014b
8. World Health Organization. (2013). Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations.	WHO 2013
9. World Health Organization. (2012). WHO policy on collaborative TB/HIV activities.	WHO 2012
10. Malaysia Health Technology Assessment Section Ministry of Health Malaysia. (2012). Management of Tuberculosis (3 rd Edition).	MHTA 2012
11. World Health Organization. (2010). Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition.	WHO 2010
12. Ministry of Science and Innovation, Spain. (2010). Ministry of Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis.	MSIS 2010