

Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus

Tõendusmaterjali kokkuvõte

Kliiniline küsimus nr 15

Kas kõigile latentse tuberkuloosiga patsientidele on tuberkuloosi haigestumise ennetamiseks näidustatud tuberkuloosi profülaktiline ravi vs mitte?

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

Kokkuvõte, sh kriitiliste tulemusnäitajate kaupa

Kokkuvõte tõendusmaterjali kvaliteedist

Soovituste koostamiseks vaadati läbi 18 ravijuhendit (RJ). Teemakohast infot sisaldas neist 12 RJ-s. Uuema lisainfo saamiseks teostati otsingud PubMed andmebaasist.

Kokkuvõte tõendusmaterjalist

Profülaktiline ravi on soovituslik latentse tuberkuloosiga (LTB) patsientidele, kellel on keskmine või kõrgem risk tuberkuloosi (TB) haigestumiseks ja kelle puhul ületab ravist saadav kasu raviga kaasneda võiva kahju.

4 RJ-s on eraldi välja toonud järgmised TB-sse haigestumist soodustavaid riskitegurid: rTNF- α , kortikosteroidid- või immuunosuppressant-ravi saajad; kaasuvate haigustega, nagu diabeet, krooniline neeruhaigus, pea või kaela neoplasia, parenteraalne ravi (kui on HIV-negatiivne); <5aastased lapsed; HIV-infitseeritud; TT konversiooniga; silikoosihaiged; isikud, kelle leitakse kopsus TB jääknähud või fibroossed muutused, ent puudub aktiivne TB; siirdamise ootjärjekorras olevad patsiendid.

Ühes kõrge kvaliteediga süstemaatilises ülevaates (*Smieja et al 2003*) täheldati TB profülaktilist ravi (isoniasiidiga) saavate patsientide seas TB-sse haigestumise vähenemist 60% (RR=0.40, 95% CI 0.31-0.52) kahe või enama aasta vältel. Ühes keskmise kvaliteediga meta-analüüsis esines TB <15aastaste vanuserühmas 35% (kaalutud RR=0.65, 95% CI 0.47-0.89, p=0.004), 4kuu-15aastaste vanuserühmas 59% (RR=0.41, 95% CI 0.31-0.55, p <0.001) vähem kui kontrollrühmas, kes ei saanud TB profülaktilist ravi (*Ayieko et al 2014*).

2 RJ soovitavad arvestada patsiendi soostumust maksakahjustuse tekkeks TB profülaktilise ravi võimaliku hepatotoksilise mõju tõttu (NICE 2016, PHAC 2015). Kahes süstemaatilises uuringus täheldati sagedasemat hepatotoksikoosi esinevust >60aastaste (OR 4.14, 95% CI 2.21–7.74, keskmise kvaliteediga, *Hosford, Fricken & Lauzardo 2015*) ja ≥ 35 aastaste (1.7%, 95% CI 1.4–2.2, madala kvaliteediga, *Kunst & Khan 2010*) patsientide seas, kes said TB profülaktilist ravi.

10 RJ soovitavad alustada TB profülaktilise raviga HIV-infitseeritute seas, eriti juhul, kui on diagnoositud LTB. Ühes kõrge tõenduse kvaliteediga süstemaatilises ülevaates (*Ayele et al 2015*) täheldati TB profülaktilise ravi saanud HIV-infitseeritud patsientide seas TB-sse haigestumise riski vähenemist 35% (RR=0.65, 95% CI 0.51-0.84) ning positiivse Mantoux testiga patsientide seas 52% (RR=0.48, 95% CI 0.29-0.82). Teises kõrge kvaliteediga süstemaatilises ülevaates 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 (*Akolo et al* 2010). Ühes metaanalüüsis oli TB profülaktilist ravi (isoniasiidiga) saavate patsientide seas TB-sse haigestumus 42% (RR=0.58, 95% CI 0.43-0.80) ja TB-sse suremus 6% (RR=0.94, 95% CI 0.83-1.07) madalam kui kontrollrühmas, kes sai platseebot või ei saanud ravi (*Bucher et al* 1999). Keskmise kvaliteediga süstemaatilises ülevaates kajastus samuti madalam TB-sse haigestumus TB profülaktilise ravi (isoniasiidiga) saajate seas kui kontrollgrupis, kes said platseebot (*Wilkinson et al* 1998).

Ühes keskmise kvaliteediga süstemaatilises ülevaates esines diabeeti haigestunudel kõrge risk TB-sse haigestumisel (*Jeon & Murray* 2008). Ühes metaanalüüsis täheldati TNF- α antagonistidega ravitavate reumatoidartriidi patsientide seas 4 korda kõrgemat TB-sse haigestumise riski kui patsientidel, keda ei ravitud TNF- α antagonistidega. Patsientide seas, kellel oli tuvastatud LTBI ja kes said TB profülaktilist ravi, vähenes TB-sse haigestumise risk 65% , võrreldes LTBI-ga patsientidega, kes ei saanud TB profülaktilist ravi (*Ai et al* 2015).

6 RJ-s on käsitletud latentset multiresistentset (MDR) TB-d, tõdedes piisavate tõendite puudumist MDR-TB profülaktilise ravi soovitude koostamiseks. WHO soovib eelistada latentse MDR-TB kahtlusel profülaktilisele ravile patsientide järjepidevat kliinilist jälgimist ja monitooringut latentse MDR-TB progresseerumise osas.

Kokkuvõtte ravijuhenditest

1. NICE 2016

NICE'i soovib profülaktilist ravi patsientidele vanuses 2-65, kellel on tuvastatud LTBI ning kes kvalifitseeruvad TB profülaktilise ravi saamisele. 35-65aastastele isikutele võib pakkuda ravi vaid siis, kui puudub kahtlus maksafunktsiooni häirete osas, kuna ravi võib olla hepatotoksiline.

TB profülaktiline ravi on soovituslik määrata ka immuunkomprimeeritud inimestele, sh raskelt immuunkomprimeeritud inimestele, kui on välistatud aktiivne TB.

Uuringute läbitöötamise ja tööühma arutelu tulemusel toob NICE eraldi välja inimrühmad, kelle tõenäosust LTBI progresseerumisel TB-ks hindas tööühm tavapopulatsioonist suuremaks: HIV-infitseeritud; <5aastased lapsed; alkoholi liigtarvitajad; narkootikumide süstivad inimesed; isikud, kellel on hematoloogiline kasvaja; isikud, kes saavad kemoterapiat; isikud, kellel on tehtud jejunooileaalne bypass; diabeetikud; kroonilised neeruhaiged või kes käivad hemodialüüsis; isikud kellel on tehtud gastrektoomia; bioloogilist ravi saavad patsiendid (nt TNF- α või muu ravimiga); silikoosiga haiged.

Isikutele, kellele ei määrata TB profülaktilist ravi, peaksid saama vajaliku TB-alase infoga "informeerimis- ja nõustamisvoldiku", lähtudes nende individuaalsest riskihinnangust.

2. PHAC 2015

PHAC soovib TB profülaktilist ravi <65aastastele patsientidele, kel puuduvad kaasuvad haigused ja kellel on keskmine või kõrgem risk haigestumiseks. PHAC rõhutab, et TB profülaktilise ravi määramisel lähtutakse kahest indikaatorist: hiljutine nakatumine ja kõrge risk reaktivatsiooniks (mõjutavad tunnused on loetletud Tabelis 1).

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

tõenäosusega/riskidega. Ettevaatlik tuleb olla >65aastaste patsientidele TB profülaktilise ravi määramisega, kuna ravist saadav kasu ei pruugi ületada raviga kaasnedavad võivad kahju patsiendi tervisele (nt hepatotoksikoos).

PHAC soovib alustada TB profülaktilise raviga HIV-infitseeritud isikutel, kel on LTB, olenemata vanusest, kuna ravist saadav kasu ületab suure tõenäosusega raviga kaasnedavad võivad kahju.

PHAC soovib viivitada TB profülaktilise raviga alustamist naistel kuni 3. sünnitusjärgse kuuni, seoses kõrgeenenud hepatotoksikoosi riskiga, välja arvatud juhtudel, kui on väga kõrge risk haigestumiseks (HIV-infitseeritud, hiljutine nakatumine). Profülaktilist ravi soovitatakse määrata ka naistele, kes imetavad.

Risk factor	Estimated risk for TB relative to people with no known risk factor
High risk	
Acquired immunodeficiency syndrome	110 - 170
Human immunodeficiency virus infection	50 - 110
Transplantation (related to immune-suppressant therapy)	20 - 74
Silicosis	30
Chronic renal failure requiring hemodialysis	7 - 50
Carcinoma of head and neck	11.6
Recent TB infection (≤ 2 years)	15.0
Abnormal chest x-ray – fibronodular disease	6 - 19
Moderate risk	
Tumour necrosis factor alpha inhibitors	1.5 - 5.8
Diabetes mellitus (all types)	2 - 3.6
Treatment with glucocorticoids (≥ 15 mg/d prednisone)	4.9
Young age when infected (0-4 years)	2.2 - 5
Slightly increased risk	
Heavy alcohol consumption (≥ 3 drinks/day)	3 - 4
Underweight ($< 90\%$ ideal body weight; for most people, this is a body mass index ≤ 20)	2 - 3
Cigarette smoker (1 pack/day)	1.8 - 3.5
Abnormal chest x-ray – granuloma	2
Low risk	
Person with positive TST, no known risk factor, normal chest x-ray ("low risk reactor")	1
Very low risk	
Person with positive two-step TST (booster), no other known risk factor and normal chest x-ray	0.5

Tabel 1. Hinnanguline risk TB-sse haigestumisel. PHAC 2015

Latentse MDR-TB kahtluse korral ei ole näidustatud profülaktiline ravi, seoses piiratud info olemasoluga selles 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 haigestunu täiskasvanud ja lapskontaktised, anti-TNF ravi saajad, silikoosi haigestunud patsiendid.

Kvaliteetse tõendusmaterjali puuduse tõttu on MDR-TB profülaktilise ravi 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. Seda ennekõike <5aastaste lapskontaktsete puhul, mil profülaktilisest ravist saadav kasu võib ületada võimalikku raviga kaasnevat kahju.

Risk group	Risk of progression ¹		TB Incidence ²		LTBI risk ratio ³	
	Relative risk	95%CI	Relative risk	95%CI	Risk ratio	range
PLHIV	> 10.5 9.4	1.3 -471.2 2.9-27.1	345.0	158.0 – 753.0	0.91	0.04-3.33
TB contacts	5.2 – 10.6	2.2 – 94.8	8.0	4.8 – 13.4	1.38	0.06-8.33
Patients on anti-TNF	/	/	16.2	14.6 – 18.0	1.08	0.17-2.63
Patients under dialysis	8.4 – 41.1	3.1 – 44.8	703.2	38.1 - 12984.5	1.76	0.40-5.14
Candidates organ transplantation	/	/	26.6	17.4 – 40.8	1.37	/
Patients with silicosis	/	/	170.3	137.9 – 210.2	/	/
Prisoners	/	/	20.0	9.0 - 45.0	5.83	
Health workers	/	/	2.4	1.2 – 3.6	0.59	0.03-8.83
Immigrants from high TB burden countries	/	/	90.7	22.8 – 361.5	2.26	0.79-8.08
Homeless	/	/	7.27	0.51 – 103.70	2.27	1.55-3.30
Illicit drug users	/	/	6.0	2.7 – 14.3	2.61	0.02-5.00
People with diabetes	/	/	1	3.1	/	/
People with harmful alcohol use	/	/	14	2.94	/	/
Tobacco smokers	/	/	7	2.703	/	/
Under-weight people	3.4	/	/	/	/	/

Tabel 2. WHO 2015 koostatud kolme süstemaatilise ülevaate tulemused.

4. ISTC 2014

ISTC 2014 soovib TB profülaktilist ravi kõigile arvatava LTB-ga HIV-infitseeritud isikutele, ning nakkusohtliku TB-haige lähikontaktsetele, kes on <5aastased ja kellel on välistatud TB. Juhendis ei ole “arvatava LTB” osas täpsustatud, kas profülaktilise ravi alustamiseks on vajalik LTB kinnitus IGRA või Mantoux testiga või alustatakse profülaktilise raviga ka ainult kahtluse korral.

5. WHO 2014a

Ei käsitletud konkreetselt kinnitatud LTB-d, vaid n-ö oletatavat LTB-d kontaktsete seas.

<5aastased lapsed ja HIV-infitseeritud (olenemata vanusest), kel on välistatud TB, kuid kes on olnud lähikontaktis TB-haigega ning oletatavasti nakatunud, peaksid saama TB profülaktilist ravi. (tugev soovitus, kõrge tõendus põhisisus)

6. WHO 2014b

Tulenevalt tõendusmaterjali puudusest MDR-TB profülaktilise ravi osas lähikontaktsete seas, ei ole profülaktilise ravi läbiviimine MDR-TB lähikontaktsete seas teise rea TB-ravimitega standardiseeritult soovituslik. Samas soovitab WHO viia kõigi lähikontaktsete ehk oletatavate LTB-juhtude seas läbi põhjalik läbivaatus TB suhtes ja jälgida nendel TB-le viitavate sümptomite ilmnemist.

Oletatavaid LTB-juhtusid tuleb teavitada 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

Ei käsitletud konkreetselt kinnitatud LTB-d, vaid n-ö oletatavat LTB-d kontaktsete seas.

WHO 2013 soovitab, et <5aastased lapsed ja HIV-infitseeritud, kes on TB-sse haigestunud isiku kodu- või lähikontaktid ja kellel on pärast põhjalikku läbivaatust TB välistatud, peaksid TB-sse nakatumise eeldusel saama profülaktilist TB ravi vastavalt WHO juhenditele.

8. WHO 2012

WHO 2012 soovitab alustada TB profülaktilise raviga isikute seas, kellel on tuvastatud LTB ning välistatud aktiivne TB.

HIV-infitseeritud lastele, kellel on TB-le viitavad sümptomid, ent läbivaatuse järel välistatud aktiivne TB, tuleks pakkuda TB profülaktilist ravi olenemata vanusest (tugev soovitus, väga madala kvaliteediga tõendus põhisisus).

HIV-infitseeritud teismelised või täiskasvanud, kellel Mantoux testi vastus on positiivne või teadmata ja kellel ei ole tõenäoliselt aktiivset TB-d, peaksid saama TB profülaktilist ravi, olenemata nende immuunsupresseerituse tasemest, antiretroviirusravist, varasemast TB-ravist ja rasedusest. (tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus põhisisus)

WHO 2012 toob välja, et Mantoux test ei ole HIV-infitseeritudel TB profülaktilise ravi alustamise eelduseks (tugev soovitus, keskmise kvaliteediga tõendus põhisisus), kuigi TB profülaktilisest ravist saavad enamasti rohkem kasu positiivse Mantoux vastusega isikud (tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus põhisisus).

9. MHTA 2012

MHTA 2012 soovitab pakkuda TB profülaktilist ravi kõigile LTB-ga patsientidele. Lapsi, kes ei ole HIV-infitseeritud, kuid kellel on tuvastatud LTB, tuleks ravida TB profülaktilise raviga.

TB profülaktilist ravi võib pakkuda kõikidele HIV-infitseeritud patsientidele, kellel on LTB ja välistatud aktiivne TB.

Kuigi puuduvad randomiseeritud-kontrollitud uuringud MDR-TB lähikontaktsete profülaktilise ravi efektiivsuse kohta, soovib MHTA RJ 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.

10. WHO 2010

Ei käsitletud konkreetselt kinnitatud LTB-d, vaid n-ö oletatavat LTB-d kontaktsete seas.

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.

11. MSIS 2010

TB profülaktiline ravi on soovituslik isikutele, kelle Mantoux test on positiivne ja kes on immuunkompetentsed või kõrge TB-sse haigestumise riskiga (tugev soovitus). Sama soovitus kehtib ka laste ja noorte kohta.

MSIS 2010 soovib määrata TB profülaktilist ravi kõrge prioriteediga nakkusohliku TB-haige kontaktsetel, kellel on diagnoositud LTB: riskirühmad (TNF- α ravi saajad, 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; TT konversiooniga; silikoosi haigestunud; isikud, kelle leitakse kopsus TB jääknähud või fibroossed muutused (kui aktiivne TB on välistatud); siirdamise ootejärjekorras olevad patsiendid.

TB profülaktiline ravi on näidustatud rasedatele (sh I trimestril), kellel on Mantoux test positiivne ja kes on äiges positiivse TB leiuga lähteisiku kontaktne ja/või on HIV-infitseeritud (sh riskikäitumine või HIV-testist keeldumine, kui HIV-staatust pole teada). Maksakahjustuse ennetamiseks on soovituslik alustada TB profülaktilise raviga 2-3 nädalat pärast sünnitust.

TB profülaktiline ravi ei ole soovituslik isikutele, kes on MDR-TB kontaktsetel.

TB profülaktilist ravi ei soovita MSIS 2010 määrata patsientidele, kellel on akuutne hepatiit, raskekujuline krooniline maksahaigus või tõsised ebasoodsad toimed ravile.

12. AIDS 2015

TB profülaktiline ravi on soovituslik HIV-infitseeritud isikutele, kelle IGRA või Mantoux test oli positiivne, puuduvad tõendid aktiivse TB osas ning keda ei ole varem ravitud aktiivse või latentse TB suhtes. HIV-infitseeritud isikutele, kes on anergilised ja kellel ei ole olnud hiljutist kontakti nakkusohliku TB-haigega, ei ole TB profülaktilise ravi alustamine soovituslik.

TB profülaktiline ravi on soovituslik ka juhul, kui LTB on diagnoositud raseduse ajal ja välistatud on aktiivne TB.

Viited

NICE	2016
<p>We searched the PubMed and EMBASE databases to identify observational studies that had reported an age-adjusted quantitative estimate of the association between DM and active TB disease.</p> <p>The search yielded 13 observational studies ($n=1,786,212$ participants) with 17,698 TB cases. Random effects meta-analysis of cohort studies showed that DM was associated with an increased risk of TB (RR=3.11, 95% CI 2.27–4.26).</p> <p>Case-control studies were heterogeneous and odds ratios ranged from 1.16 to 7.83. Subgroup analyses showed that effect estimates were higher in non-North American studies.</p>	<p>Jeon CY, Murray MB. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. Williams B, ed. PLoS Medicine. 2008;5(7):e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152</p> <p><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Keskmine tõenduse kvaliteet (hõlmab vaatlusuuringuid)</i></p>
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>	<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>Keskmine tõenduse kvaliteet</i></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>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>	
MSIS	2010
<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</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>Keskmine tõenduse kvaliteet</i></p>

<p>oli negatiivne ning said TB profülaktilist ravi, TB-sse haigestumuse (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>Süsteemiline 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>

NICE 2016, MSIS 2010, AIDS 2015	
<p>TB profülaktiline ravi HIV-infitseeritute seas vähendab aktiivse TB riski, eriti kui HIV-infitseeritud isiku Mantoux testi tulemus on positiivne.</p> <p>Süsteemiline 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. Cochrane Database Syst Rev. 2010; Jan 20;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub3.</p> <p><i>Süsteemiline ülevaade</i></p> <p><i>Kõrge tõenduse kvaliteet</i></p>
PHAC 2015, WHO 2014a, MSIS 2010	
<p>Kaasas 11 uuringut 73 375 patsiendiga.</p> <p>Baasrisk TB-sse haigestumisel oli platseeborühmas 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</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.</p>

<p>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>Isoniasiidi seostati hepatotoksikoosiga 0.36% 6-kuu ja 0.52% 12-kuu profülaktilise ravi patsientidel.</p>	<p>Art. No.: CD001363. DOI: 10.1002/14651858.CD001363.</p> <p>Assessed up to date: 5.5.2003</p> <p><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Kõrge tõenduse kvaliteet</i></p>
---	--

Süstemaatilised ülevaadet ja meta-analüüsid

Kokkuvõte	Viide kirjandusallikale
<p>Hinnati 10 randomiseeritud kliinilist uuringut, mis hõlmas 7619 HIV-infitseeritud patsienti, kellele oli määratud kas TB profülaktiline ravi isoniasiidiga või platseeboga.</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 ja metaanalüüs</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). Tulemustest selgus aga, et vanus võib olla mõjutav faktor TB profülaktilise ravi isoniasiidiga efektiivsuses. <4kuuliste imikute seas ei täheldatud olulist mõju TB esinevuse vähendamisel.</p>	<p>Ayieko J, Abuogi L, Simchowit 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>

<p>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 tähedatud 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>Metaanalüüs hõlmas 50 randomiseeritud kontrollitud ja 13 mitte-randomiseeritud kontrollitud uuringut. RR analüüsimiseks kasutati Mantel-Haenszel testi.</p> <p>Mitte-randomiseeritud kontrollitud uuringutes täheldati TNF-α antagonistidega ravitavate reumatoidartriidi patsientide seas kõrgemat TB-sse haigestumise riski (RR=4.03, 95% CI 2.36-6.88) kui patsiendid, kes ei saanud ravi TNF-α antagonistidega. TB esinevus oli infliximabi tarvitavate patsientide seas 2.78 ja adalimumabi tarvitavate patsientide seas 3.88 korda kõrgem kui etanertsepti tarvitavate patsientide seas.</p> <p>4 uuringu põhjal võrreldi TB-sse haigestumise riski LTB-ga patsiente, kes said ja kes ei saanud TB profülaktilist ravi. TB profülaktiline ravi vähendas LTB-ga patsientide seas TB-sse haigestumust 65% (RR=0.35, 95% CI 0.15–0.82).</p>	<p>Ai J-W, Zhang S, Ruan Q-L, Yu Y-Q, Zhang B-Y, Liu Q-H, Zhang W-H. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. <i>The Journal of Rheumatology</i>. 2015; 42(12):2229-2237. doi: 10.3899/jrheum.150057</p> <p><i>Metaanalüüs</i></p>
<p>Süstemaatiline ülevaade hõlmas seitse uuringut (neist 5 retrospektiivsed ja 2 prospektiivsed) 18610 osalejaga, kellest 115 esines hepatotoksikoos. Profülaktiline ravi teostati kõikides uuringutes isoniasiidiga.</p> <p>Hepatotoksikoosi esinevus oli kõrgem \geq35aastaste seas (1.7%, 95% CI 1.4–2.2) kui <35aastaste seas (0.2%, 95% CI 0.1–0.3). Nende kahe vanuserühma</p>	<p>Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i>. 2010; 14(11):1374-1381.</p> <p><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p>

<p>vaheline erinevus hepatotoksikoosi esinevuses oli statistiliselt oluline.</p>	<p><i>Madal tõenduse kvaliteet</i></p> <p><i>Hõlmab 7 uuringut, autorite sõnul on valiminihe on võimalik, kuna mitmed uuringud jäid välja seetõttu, et ei käsitletud hepatotoksikoosi esinevust eri vanuserühmades.</i></p>
<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 0.794–2.05; OR 4.14, 95% CI 2.21–7.74) puhul enam hepatotoksikoosi kui <60aastaste seas.</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><i>Süstemaatiline ülevaade</i></p> <p><i>Keskmine tõenduse kvaliteet, puudub info valikunihke osas</i></p>

Medinfootsing

1. Medline: 01.04.2016

("tuberculosis"[All Fields] OR "TB"[All Fields]) AND ("preventive therapy"[All Fields] OR "prophylactic treatment"[All Fields] OR "isoniazid preventive therapy"[All Fields] OR "IPT"[All Fields]) AND ("systematic review"[All Fields] OR "meta-analysis"[All Fields] OR "metaanalysis"[All Fields])

26 vastet, millest täistekste 25, millest sobivaid 2.

2. Medline: 01.04.2016

("LTBI"[All Fields] OR "Latent tuberculosis infection"[All Fields] OR "tuberculosis infection"[All Fields] OR "latent tuberculosis"[All Fields]) AND ("preventive therapy"[All Fields] OR "preventive treatment"[All Fields] OR "prophylactic treatment"[All Fields] OR "IPT"[All Fields] OR "isoniazid preventive therapy"[All Fields] OR "isoniazid preventive treatment"[All Fields]) AND ("systematic"[All Fields] OR "meta-analysis"[All Fields] OR "metaanalysis"[All Fields])

13 vastet, millest täistekste 13, millest sobivaid 2.

3. Medline 02.04.2016

("latent tuberculosis"[All Fields] OR "LTBI"[All Fields] OR "tuberculosis infection"[All Fields]) AND ("therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields]) AND ("meta-analysis"[All Fields] OR "metaanalysis"[All Fields] OR "systematic review"[All Fields]) AND "loattrfull text"[sb]

66 vastet, millest täistekste 64, millest sobivaid tekste 2

Viited kasutatud RJitele:

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