



---

# KOPSU- JA KOPSUVÄLISE TUBERKULOOSI KÄSITLUS

**Eesti ravijuhend**

---

RJ-A/18.1-2017

## Ravijuhendi töörühma liikmed

Manfrid Daniloviš (juhataja)	Pulmonoloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Kopsuarstide Selts
Alan Altraja	Professor, Tartu Ülikool; pulmonoloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Kopsuarstide Selts
Kaja Hurt	Vanemõde, SA Tartu Ülikooli Kliinikum kopsutuberkuloosi osakond; Eesti Õdede Liit
Veronika Iljina	Pulmonoloog, SA Ida-Viru Kesksaigla; Eesti Kopsuarstide Selts
Marika Jürna-Ellam	Laboriarst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti LaborimeditSiini Ühing
Tiina Kummik	Ühendlabori mükobakterioloogia osakonna juhataja, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti LaborimeditSiini Ühing
Anu Kurve	Pulmonoloog, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Kopsuarstide Selts
Tanel Laisaar	Torakaalkirurg, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; dotsent, Tartu Ülikool; Eesti Torakaalkirurgide Selts, Eesti Kopsuarstide Selts, Eesti Kudede ja Organite Siirdamise Ühing, Tartu Kirurgide Selts, Eesti Kirurgide Assotsiatsioon
Kaie Mõtte	Arendusjuht, Eesti Haigekassa
Margit Närska	Pediaater, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Lastearstide Selts; Eesti Infektsioonhaiguste Selts
Lea Pehme	Pulmonoloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Kopsuarstide Selts
Rein Raudsepp	Radioloog, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Radioloogia Ühing
Marika Raukas	Infektsionist, AS Lääne-Tallinna Kesksaigla; Eesti Infektsioonhaiguste Selts
Merike Toomik	Sisearst, AS Lõuna-Eesti Haigla; Eesti Sisearstide Ühendus, Eesti Hüpertensiooni Ühing
Kaia Varblane	Perearst, OÜ Pirita-Kose Perearstikeskus; Eesti Perearstide Selts
Piret Viiklepp	Tervise Arengu Instituut, tuberkuloosiregister; Eesti Kopsuarstide Selts, Tallinna Arstide Liit, Eesti Arstide Liit
Sirle Võsu	Patsientide esindaja

## Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Kai Kliiman (juhataja)	Pulmonoloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Kopsuarstide Selts
Argo Aug	Ravimite ja meditsiiniseadmete talituse spetsialist, Eesti Haigekassa; Tartu Ülikooli Rohuteaduse Selts
Katze Jürgenson	Pulmonoloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Kopsuarstide Selts, Eesti Nooremärstide Selts
Marju Raukas	Ortopeed, AS Ida-Tallinna Kesksaigla; Eesti Traumatoloogide-Ortopeedide Selts, Eesti AO Alumni Selts, Eesti Nooremärstide Ühendus, Eesti Arstide Liit
Maarja Sukles	Üliõpilane, Tallinna Tervishoiu Kõrgkool; Eesti Õmmaemandate Ühing, Eesti Seksuaaltervise Liit
Kadri Klaos	Laborispetsialist, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti LaborimeditSiini Ühing

## Konsultandid

Margus Krabi	Uroloog, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Uroloogide Selts
Mark Kusnetski	Ortopeed, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Traumatoloogide-Ortopeedide Selts
Pille Taba	Professor, Tartu Ülikool; neuroloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Ludvig Puusepa Nimeline Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts

## Metoodiline tugi

Kaja-Triin Laisaar	Spetsialist, Tartu Ülikooli peremeditSiini ja rahvatervishoiu instituut
Mare Oder	Ravikvaliteedi talituse peaspetsialist, Eesti Haigekassa

Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsiooni koond on leitav: [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)

**Soovituslik viitamine:** Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus, RJ-A/18.1-2017 Ravijuhendite nõukoda. 2017

**Otsingusõnad:** *kopsutuberkuloos, kopsuväline tuberkuloos, ravijuhend.*

© Eesti Haigekassa 2017  
Lastekodu 48, Tallinn 10144

[www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)  
[info@haigekassa.ee](mailto:info@haigekassa.ee)

ISBN 978-9949-585-36-6  
ISBN 978-9949-585-37-3 (pdf)  
ISBN 978-9949-585-38-0 (html)

# Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitlus

**Eesti ravijuhend**

---

---



---





**RJ-A/18.1-2017**

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule ([www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)).


Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balshem 2011)

Kõrge	Võib olla väga kindel, et interventsiooni tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et interventsiooni tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel interventsiooni mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla interventsiooni mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)

<b>Tugev soovitus teha</b> 	<p>Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et interventsioonist saadav kasu ületab võimaliku kahju.</p> <p>Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus;</li> <li>- teadusliku tõenduse kvaliteet;</li> <li>- patsientide eelistuste varieeruvuse määr;</li> <li>- ressursikulu.</li> </ul>
<b>Soovitus pigem teha</b> 	
<b>Soovitus pigem mitte teha</b> 	<p>Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamus hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõnealuse interventsiooni kasuks.</p> <p>Nõrga soovituse puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest, ning arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.</p>
<b>Tugev soovitus mitte teha</b> 	<p>Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditena „võib teha, kaaluge tegemist“.</p>

## Hea tava suunised

	<p>Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi tööühma liikmete kliinilisel kogemusel, ja mis võivad olla praktikas abiks prima ravitulemuse saamisel.</p>
---	---

## Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	7
Sissejuhatus	10
Ravijuhendi koostamise vajadus	10
Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm	11
Soovitused	12
Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõtetega	16
Tuberkuloosi mõiste	16
Tuberkuloosi haigestumist soodustavad tegurid	16
Tuberkuloosi diagnoosimine	17
Kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi diagnoosimine	19
Kopsuvälise tuberkuloosi diagnoosimine opereeritaval patsiendil	23
Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi laboratoorne diagnostika	26
Tuberkuloosi ravikorraldus	32
Jälgimine pärast tuberkuloosiravi	35
Tuberkuloosihaige kontaktsete profülaktiline ravi	37
Latentne tuberkuloos	40
Tervishoiukorralduslikud küsimused	44
Ravijuhendi koostamine	45
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	46
Lisad	
Lisa 1. Kopsuvälise tuberkuloosi diagnostikas kasutatavad uuringud	50
Lisa 2. Juhend röga indutseerimiseks	52
Lisa 3. Mycobacterium tuberculosis' e ravimitundlikkuse määramise meetodid	53
Lisa 4. Maailma Terviseorganisatsiooni soovitatavad tuberkuloosi raviskeemid	54
Lisa 5. Põhi- ja reservrea tuberkuloosiravimite sagedasemad kõrvaltoimed	56
Kasutatud kirjandus	58

## Lühendid

<b>AGREE</b>	Ravijuhendite hindamise tööriist ( <i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Instrument</i> )
<b>EHK</b>	Eesti Haigekassa
<b>HIV</b>	Inimese immuunpuudulikkuse viirus ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>IGRA</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 'e gammainterferooni määramine ( <i>Interferon-Gamma Release Assay</i> )
<b>KT</b>	Kompuutertomograafia
<b>MDR-TB</b>	Multiravimiresistentne tuberkuloos ( <i>Multidrug-resistant Tuberculosis</i> )
<b>MRT</b>	Magnetresonantstomograafia
<b>OKR</b>	Otseselt kontrollitav ravi
<b>PCR</b>	Polümeraasi ahelreaktsioon ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>TB</b>	Tuberkuloos
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tuumori nekroosi faktor alfa ( <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> )
<b>UH</b>	Ultraheli
<b>WHO</b>	Maaailma Terviseorganisatsioon ( <i>World Health Organization</i> )
<b>XDR-TB</b>	Eriti resistentne tuberkuloos ( <i>Extensively Drug-resistant Tuberculosis</i> )

## Mõisted

<b>Abatsilleerumine</b>	Tuberkuloosiravi alustamisel positiivse röga mikroskoopia ja külvi tulemuse muutumine ravi käigus negatiivseks.
<b>Aktiivne tuberkuloos</b>	Tuberkuloosijuht, kui raviarst on diagnoosinud patsiendil tuberkuloosi mistahes vormi, välja arvatud latentse tuberkuloosi, ning alustanud ravijuhendi järgi ravikuuri. Mõistet kasutatakse tuberkuloosi haigestumise sünonüümina.
<b>Eriti resistentne tuberkuloos (XDR-TB)</b>	MDR-TB-juht, mille korral on lisandunud haigustekitaja resistentsus ühe fluorokinolooni ja vähemalt ühe reservrea süstitava tuberkuloosivastase ravimi (kanamütsiin, kapreo-mütsiin või amikatsiin) suhtes (3).
<b>Fenotüübiline ravimitundlikkuse määramine</b>	Metoodika, mille käigus määratakse bakteri tundlikkus vastava tuberkuloosivastase ravimi suhtes. Selle tegemiseks hinnatakse mikroobi ellujäämisvõimet kindla ravimikonsentratsiooniga keskkonnas. Sünonüüm ravimitundlikkuse määramisele külvimeetodil.
<b>Genotüübiline ravimitundlikkuse määramine</b>	Metoodika, mille käigus määratakse bakteri genoomis ravimiresistentsust põhjustavaid mutatsioone. Sellel metoodikal põhinevad molekulaarsed testid MTBDRplus, MTBDRsl ja Xpert® MTB/RIF.
<b>Kopsutuberkuloos</b>	Tuberkuloosi vorm, mille puhul on haaratud kopsu parenhüüm või kõri, bronhid ning trahhea (4). Tuberkuloosijuht, kus patsiendil on samaaegselt nii kopsu- kui ka kopsuväline tuberkuloos, loetakse statistiliselt kopsutuberkuloosi juhtude hulka.
<b>Kopsuväline tuberkuloos</b>	Tuberkuloosi vorm, mille korral võib olla haaratud mistahes paige, välja arvatud kopsu parenhüüm, kõri, bronhid ning trahhea (4). Kopsuvälise tuberkuloosi hulka kuuluvad ka tuberkuloosne pleuriit ja rindkeresistest lümfisõlmede tuberkuloos.
<b>Korduvravi juht</b>	Tuberkuloosiravi on uuesti alustatud inimesel, kes on varem ravi katkestanud või kelle varasem ravi on olnud tulemuseta ehk mitteefektiivne (3).
<b>Külvis tuberkuloosile positiivne bioloogiline materjal</b>	Bioloogilise materjali külvist kas tahkel söötmel või vedel-söötmes isoleeritakse ja samastatakse tuberkuloositekitaja.
<b>Latentne tuberkuloos</b>	Kliiniline seisund, mille korral inimese organismis võib olla eluvõimeline tuberkuloosibakter, kuid inimene ei ole haigestunud tuberkuloosi. Kasutatakse tuberkuloosi nakatumise sünonüümina.

<b>Lähikontaktne</b>	Inimene, kellel on olnud nakkusohtliku tuberkuloosihaigega pikaaegne või sage kontakt. Näiteks on lähikontaktset inimesed, kellega nakkusohtlik haige elab koos, samuti lähedased sõbrad, mõningatel juhtudel ka töökaaslased või inimesed, kes puutuvad sageli kokku ühise hobi raames.
<b>Mikroskoopiliselt positiivne analüüs</b>	Bioloogilise materjali äigepreparaadi mikroskopeerimisel on leitud happekindlaid pulkbaktereid (mükobaktereid).
<b>Mikroskoopiliselt positiivne haige</b>	Tuberkuloosahaige, kelle bioloogilise materjali äigepreparaat on mikroskoopial positiivne happekindlate pulkbakterite suhtes.
<b>Mikroskoopilise analüüsi negatiivseks muutumine</b>	Bioloogilise materjali mikroskoopia analüüs, mille eelnevalt positiivne tulemus muutub ravi käigus negatiivseks.
<b>Molekulaarne kiiruuring</b>	Uuring, mille korral kasutatakse meetodikana molekulaarseid meetodeid ja mis on kiirem, kui tavadiagnostikana kasutatav külv. Selle ravijuhendi kontekstis peetakse molekulaarse kiiruuringu all silmas Xpert® MTB/RIF, MTBDRplus ja MTBDRsl teste. Lihtsuse tõttu eelistatakse esimese valikuna alati Xpert® MTB/RIF testi.
<b>Morfoloogiline kiiruuring</b>	Operatsiooni ajal kiiruuringuna tehtav operatsioonimaterjali morfoloogiline (tsütoloogiline ja/või histoloogiline) uuring.
<b>Multiravimi-resistentne tuberkuloos (MDR-TB)</b>	Tuberkuloosijuht, mille korral on haigustekitaja resistentne samaaegselt kahe tuberkuloosi põhiravimi, isoniasiidi ja rifampitsiini suhtes. Lisaks võib esineda resistentsus ka teiste tuberkuloosivastaste ravimite suhtes (3).
<b>Mükobakterioloogilised uuringud</b>	Bioloogilise materjali uuringud, mille eesmärk on tuberkuloosi diagnoosi mikrobioloogiline kinnitamine. Siia kuuluvad mikroskoopia, molekulaarne kiiruuring, külvideks söötmel ja vedelsöötmes, <i>M. tuberculosis</i> 'e kompleksi samastamine ning ravimitundlikkuse määramine.
<b><i>M. tuberculosis</i> 'e gammainterferooni määramine (IGRA)</b>	Laboratoorne meetod, mille korral määratakse <i>M. tuberculosis</i> 'e peptiidseid antigene simuleerides immuunvastusena toodetud gammainterferooni hulk patsiendi veres. Meetodit kasutatakse latentse tuberkuloosi diagnostikaks.
<b>Nakkusohtlik tuberkuloos</b>	Üldjuhul peetakse nakkusohtlikuks kopsutuberkuloosiga (sh kõrituberkuloosiga) patsienti, kelle röga mikroskoopia on positiivne.



<b>Otseselt kontrollitav ravi</b>	WHO poolt tuberkuloosiraviks soovitatav ravikorraldus, mille korral toimub ravimite võtmine kogu ravikuuri vältel vahetult tervishoiutöötaja kontrolli all.
<b>PCR-kiiruring</b>	Vt molekulaarne kiiruring.
<b>Profülaktiline ravi</b>	Latentse tuberkuloosi korral määratav ravikuur, mille eesmärgiks on pärast tuberkuloosi nakatumist ära hoida tuberkuloosi haigestumist.
<b>Ravimiresistentne tuberkuloosijuht</b>	Haigusjuht, mille korral on haigustekitaja resistentne ühe või mitme tuberkuloosivastase ravimi suhtes.
<b>Ravimitundlik tuberkuloosijuht</b>	Haigusjuht, mille korral on haigustekitaja tundlik kõigi testitud tuberkuloosivastaste ravimite suhtes.
<b>Ravisoostumus</b>	Patsiendi nõusolek ettekirjutatud raviga ning tahe ettekirjutusi täita.
<b>Retsidiivjuht</b>	Korduv tuberkuloosi haigestumine diagnoositakse inimesel, kes on varem tuberkuloosi põdenud, saanud tuberkuloosi ravi ja paranenud (4).
<b>TB/HIV koinfektsioon</b>	Haigusjuht, mille korral HIV-nakkusega patsient haigestub tuberkuloosi või vastupidi.
<b>Tuberkuloosi intensiivse ravi faas</b>	Tuberkuloosiravi esimene faas, mille vältel kasutatakse raviskeemis samaaegselt rohkem kui kahte ravimit. See kestab tundliku tuberkuloosi korral keskmiselt kaks-kolm kuud, MDR-TB korral kuus kuni üheksa kuud.
<b>Tuberkuloosi järelravi faas</b>	Tuberkuloosi intensiivse ravi faasile järgnev ravifaas, mille vältel kasutatakse raviskeemis intensiivse ravi faasiga võrreldes väiksemat arvu ravimeid.
<b>Tuberkuloosi nakatumine</b>	Vt latentne tuberkuloos.
<b>Tuberkuloosi põhirea ravimid</b>	Ravimitundliku tuberkuloosi raviks kasutatavad ravimid: isoniasiid, rifampitsiin, etambutool, pürasiinamiid ja streptomütsiin.
<b>Tuberkuloosi reservrea ravimid</b>	Kõik tuberkuloosiravis kasutatavad ravimid, mis ei ole põhirea ravimid.
<b>Tuberkuliinitest</b>	Aeglast tüüpi allergilisel reaktsioonil põhinev uuring, mille käigus süstitakse nahasiseselt <i>M. tuberculosis</i> 'e puhastatud proteiinderivaati ning tulemust hinnatakse 72 tunni pärast. Kasutatakse tuberkuloosi nakatumise kindlakstegemiseks ja latentse tuberkuloosi diagnoosimiseks. Tulemust võib mõjutada eelnev tuberkuloosivastane vaksineerimine.

## Sissejuhatus

### Ravijuhendi koostamise vajadus

Alates 2000. aastast on Eestis tuberkuloosi (TB) haigestumus vähenenud ligi kolm korda, olles siiski jätkuvalt kolm korda suurem kui lähinaabritel Põhjamaades (3). Eesti probleem on suur multiravimiresistentse (MDR) tuberkuloosi osakaal. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel olid 2015. aastal 16% uutest ja 54% korduvalt diagnoositud tuberkuloosijuhtudest Eestis MDR-TB juhud (5).

Üle 90% Eestis registreeritud tuberkuloosijuhtude puhul on haaratud kopsud, kuid tuberkuloos võib haigusena avalduda ka erinevates kopsuvälistes paikmetes. Euroopa nakkushaiguste ennetamise ja tõrje keskuse andmetel on Euroopas keskmine kopsuväliste tuberkuloosivormide osakaal 20% kõigist tuberkuloosijuhtudest, Soomes ja Rootsis üle 30% (4). Seetõttu on alust arvata, et Eestis on kopsuväline tuberkuloos aladiagnoositud.

Tuberkuloosi haigestumise vähenedes ja selle diagnoosimise kahanedes on tekkinud olukord, kus tuberkuloosi diagnoosimine nii tavaelanikkonna seas kui ka riskirühmades hilineb ja seda just teadlikkuse vähenemise tõttu nii arstkonna kui ka elanikkonna hulgas. Lisaks on viimastel aastatel kasutusele tulnud mitmeid uusi mükobakterioloogilisi uurimismeetodeid, mille kasutamise kohta on vajalikud ühtsed soovitusel.

Ravijuhendi eesmärgiks on tagada nii kopsu- kui ka kopsuvälise tuberkuloosi varajane diagnoosimine ja ravi ühtsetel põhimõtetel kõigis raviasutustes ning aidata kaasa ravitulemuste paranemisele, seda eelkõige vähendades ravi katkestamisi ja ravi ebaõnnestumisi.

## Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm

Ravijuhend käsitleb kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi diagnoosimist, ravi-korraldust ja patsientide jälgimist. Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi diagnostika ning raviga tegelevatele tervishoiutöötajatele (sealhulgas pulmonoloogidele, perearstidele, sisearstidele, infektsioonhaiguste arstidele, torakaalkirurgidele, neuroloogidele, ortopeedidele, uroloogidele, laboriarstidele, pediaatritele jne).

Ravijuhend annab vastuseid küsimustele, millised on efektiivseimad diagnostilised meetodid tuberkuloosi haigestumise diagnoosimiseks, kuidas peab patsienti jälgima tuberkuloosiravi ajal ja pärast ravi ning käsitleb ka nakkusohtliku tuberkuloosihaike lähikontaktsetele ja latentse tuberkuloosi korral profülaktilise tuberkuloosiravi määramist. Lisaks esitatakse ka tervishoiukorralduslikud küsimused tuberkuloosiravi määramise ja koordineerimise, patsiendi ravijärgse jälgimise ning latentse tuberkuloosiga patsiendi jälgimise kohta. Ravijuhendi lisades on kokkuvõtlik tabel kopsuvälise tuberkuloosi diagnostikas kasutatavate uuringutega, juhend röga indutseerimiseks, kokkuvõtlik ülevaade Eestis *Mycobacterium tuberculosis* 'e ravimitundlikkuse määramiseks kasutatavatest meetoditest, Maailma Terviseorganisatsiooni soovitatavad tuberkuloosi raviskeemid ning põhi- ja reservrea tuberkuloosiravimite sagedasemad kõrvaltoimed.








Olulisemad tulemusnäitajad on paranemine ja tervistumine (kui ravitulemused), abatsilleerumine ning ravisoostumus.

Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõenduspõhiste uuringute ja kliinilise praktika tulemustest. Siiski ei asenda ravijuhend tervishoiutöötaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid lähtuvalt konkreetsest patsiendist. Ravijuhend ei anna detailset teavet konkreetsete ravimite kohta.












Ravijuhendi käsitusala, sh kliinilised küsimused, on kättesaadavad veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).










Ravijuhendis ei käsitleta detailselt tuberkuloosi medikamentooset ravi (praegu tuberkuloosiraviks soovitatavad raviskeemid on toodud lisas 4), atüüpiliste mükobakterite põhjustatud haigusi (mükobakterioose), tuberkuloosihaike kontaktsete väljaselgitamise ja tervisekontrolli kutsumise korda (vastavat dokumenti töötab Sotsiaalministeerium välja) ja kaasuvate haiguste ning seisundite ravi tuberkuloosiga patsientidel.









## Soovitused

<b>Kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi diagnoosimine</b>		
1		Kõigile kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi kahtlusega patsientidele peab tegema rindkere röntgeniülesvõtte ja bioloogilise materjali <sup>1</sup> mükobakterioloogilised uuringud (mikroskoopia, molekulaarne kiiruuring, külv, <i>M. tuberculosis</i> 'e kompleksi samastamine ning ravimitundlikkuse määramine).
2		Kopsutuberkuloosi kahtlusega HIV-nakkusega patsientidele, kellel on rindkere röntgeniülesvõtte tuberkuloosile viitava leiuta, soovitame teha rindkere kompuutertomograafilise uuringu.
3		Kopsutuberkuloosi kahtlusega HIV-nakkusega patsientide puhul, kelle rindkere röntgeniülesvõtte on tuberkuloosile viitava leiuta, peaks saatma bioloogilise materjali mükobakterioloogilistele uuringutele.
4		Kopsutuberkuloosi või tuberkuloosse pleuriidi kahtlusega lastel peaks lisaks rindkere röntgeniülesvõttele ja bioloogilise materjali mükobakterioloogilistele uuringutele kasutama täiendava uuringuna IGRA- ja/või tuberkuliinitesti.
5		Kopsutuberkuloosi või tuberkuloosse pleuriidi esmases diagnostikas ei peaks täiskasvanutel kasutama IGRA- ja/või tuberkuliinitesti.
6		Kõigi eelneva morfoloogilise diagnoosita patsientide puhul, kellele tehakse torakaalkirurgiline operatsioon, soovitame operatsioonimaterjali saata morfoloogiliseks (histoloogiliseks ja/või tsütoloogiliseks) kiiruuringuks. Kui kiiruuring ei anna kindlat diagnoosi või kui diagnoositakse kopsutuberkuloos, saata operatsioonimaterjal ka mükobakterioloogilisteks uuringuteks. Mükobakterioloogiliste uuringute tegemiseks säilitada osa algsest materjalist kiiruuringu vastuse saabumiseni steriilses anumas, kuhu ei tohi lisada formaliini või muud fiksatiivi.
<b>Kopsuvälise tuberkuloosi diagnoosimine opereeritaval patsiendil</b>		
7		Ebaselge diagnoosiga luu-liigese haigusega opereeritavatel patsientidel soovitame võtta koldest bioloogilise materjali ja saata selle mükobakterioloogilistele ja morfoloogilistele uuringutele. Mükobakterioloogilise uuringu materjalile ei tohi lisada formaliini või muud fiksatiivi.

<sup>1</sup> röga, indutseeritud röga, bronhiaspiraad, pleuravedelik, maoloputusvedelik (lastel).

8		Ebaselge diagnoosiga kuse-suguelundite haigusega opereeritavatel patsientidel soovitame võtta koldest bioloogilise materjali ja saata selle mükobakterioloogilistele ja morfoloogilistele uuringutele. Mükobakterioloogilise uuringu materjalile ei tohi lisada formaliini või muud fiksiatiivi.
<b>Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi laboratoorne diagnostika</b>		
9		Kopsutuberkuloosi kahtluse puhul peab saatma vähemalt kaks erineval ajal võetud rögaanalüüsi mükobakterioloogilisteks uuringuteks. Materjal võtta erinevatel päevadel või samal päeval vähemalt ühetunnise vahega, üks neist võetakse hommikul.
10		Juhul kui tuberkuloosi kahtlusega patsient ei ole võimeline rögaanalüüsi andma, soovitame röga indutseerida või võtta mao- või bronhiloputusvedelikku.
11		Kopsuvälise tuberkuloosi kahtluse puhul peab saatma haiguskoldest võetud bioloogilise materjali morfoloogilisteks ja mükobakterioloogilisteks uuringuteks. Mükobakterioloogilisteks uuringuteks võetud materjalile ei tohi lisada formaliini ega muud fiksiatiivi.
12		HIV-nakkusega patsientidel peab tuberkuloosi kahtluse korral saatma mükobakterioloogilisteks uuringuteks vähemalt kolm rögaanalüüsi.
13		HIV-nakkusega patsientidel soovitame tuberkuloosi kahtluse korral saata mükobakterioloogilisteks uuringuteks lisaks rögale ka teisi bioloogilisi materjale (uriin, veri, punktaadid, väljaheide jt).
14		Tuberkuloosi kahtluse korral peab esmaste mükobakterioloogiliste uuringutena samaaegselt kasutama nii mikroskoopiat kui ka külvimeetodit.
15		Tuberkuloosse meningiidi kahtluse korral, MDR-TB kahtlusega lastel ja MDR-TB kahtlusega HIV-nakkusega patsientidel peab lisaks mikroskoopiale ja külvile tegema ka molekulaarse kiiruuringu.
16		Tuberkuloosse meningiidi kahtluse korral, kui liikvorit on vähe, peab külvimeetodile ja mikroskoopiale eelistama molekulaarset kiiruuringut.
17		MDR-TB kahtlusega ja/või raskest seisundis patsientidele soovitame teha lisaks mikroskoopiale ja külvile ka molekulaarse kiiruuringu.
18		Kõigil tuberkuloosi kahtlusega patsientidel peab tuberkuloosi diagnoosimisel kasutama bioloogilise materjali külviks vedelsöödet.

19		Kõigil tuberkuloosi kahtlusega patsientidel soovitame tuberkuloosi diagnoosimisel kasutada lisaks vedelsöötmele ka tahket söödet.
20		Kõigil tuberkuloosiga patsientidel, kellel PCR-kiiruuring näitab resistentsust rifampitsiinile, peab tegema ka teiste tuberkuloosiravimite suhtes tundlikkust määrava PCR-kiiruuringu.
<b>Tuberkuloosi ravikorraldus</b>		
21		Mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosihaike ravi peaks alustama statsionaarselt. Nakkusohu kadumisel ja vastunäidustuste puudumisel jätkata ravi ambulatoorselt. Statsionaarset ravi eelistada järgmistel juhtudel: patsiendi raske üldseisund, sobiva ravimikombinatsiooni valimine, ravimite tõsiste kõrvaltoimete esinemine, ravimiresistentsus või raske kaasuva haiguse (nt HIV-nakkus) esinemine ning kui ravi pole võimalik korraldada ambulatoorselt (nt halva ravisoostumuse korral).
22		Kopsutuberkuloosi ravi ajal soovitame ravitulemuse hindamiseks teha igakuiselt bioloogilise materjali mikroskoopia ja külvi, eelistades külvimeetodina vedelsöödet.
23		Kopsutuberkuloosi ravitulemuse hindamiseks soovitame teha rindkere röntgeniülesvõtte teise ja kuuenda ravikuu lõpus, edasi iga kuue ravikuu järel ning ravi lõppedes. Kui tuberkuloosiravi ajal patsiendi üldseisund halveneb või kahtlustatakse tüsistusi, teha radioloogilisi uuringuid vastavalt vajadusele.
<b>Jälgimine pärast tuberkuloosiravi</b>		
24		Pärast edukat tuberkuloosiravi patsiente jälgima ei peaks, v.a ravimiresistentse tuberkuloosiga, TB/HIV koinfektsiooni ning halva ravisoostumusega patsiente.
25		Ravimiresistentse TB, MDR-TB, TB/HIV koinfektsiooni ja halva ravisoostumusega patsiente peaks pärast kopsutuberkuloosi ravi jälgima kahe aasta jooksul iga kuue kuu järel. Tuberkuloosiravi järgse jälgimise käigus hinnata sümptomite olemasolu, teha rindkere röntgeniülesvõtte ning bioloogilise materjali mükobakterioloogilised uuringud.
26		Tuberkuloosiravi lõppedes soovitame õpetada patsienti tuberkuloosi retsidiivi sümptomeid ära tundma ja nõustada teda sümptomite tekkimisel arsti poole pöörduma.
27		Tuberkuloosi retsidiivi kahtluse korral soovitame diagnoosi kinnitamiseks teha paikmele vastavad uuringud, sh mükobakterioloogilised uuringud.

<b>Tuberkuloosihaike kontaktsete profülaktiline ravi</b>		
28		Tuberkuloosi profülaktilise ravi peab määrama ravimitundliku, mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosiga patsiendi lähikontaktsetele, kellel on latentne tuberkuloos ja kes saavad immunosupressiivset bioloogilist ravi või on kaasuvate haiguste või nende ravi tõttu immuunkomprimeeritud või on siirdamise ootejärjekorras. Enne tuberkuloosi profülaktilise ravi määramist peab välistama tuberkuloosi haigestumise.
29		Tuberkuloosi profülaktilise ravi peaks määrama ravimitundliku mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosiga patsiendi alla viieaastastele lähikontaktsetele, kellel on diagnoositud latentne tuberkuloos ja välistatud tuberkuloosi haigestumine.
30		Tuberkuloosi profülaktilise ravi peab määrama ravimitundliku mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosiga patsiendi lähikontaktsetele, kellel on HIV-nakkus ja latentne tuberkuloos ning kellel on välistatud tuberkuloosi haigestumine.
31		Tuberkuloosi profülaktilist ravi soovitate mitte määrata nakkusohtrliku multiravimiresistentse tuberkuloosihaike lähikontaktsetele. Neid soovitate jälgida kahe aasta vältel pärast arvatavat nakatumist.
<b>Latentne tuberkuloos</b>		
32		Tuberkuloosi profülaktilise ravi peab määrama latentse tuberkuloosiga patsiendile, kes saab immunosupressiivset bioloogilist ravi või on kaasuvate haiguste või nende ravi tõttu immuunkomprimeeritud või on siirdamise ootejärjekorras. Enne tuberkuloosi profülaktilise ravi määramist peab välistama tuberkuloosi haigestumise.
33		Latentse tuberkuloosiga patsiente, kellel on olnud teadaolev lähikontakt MDR-TB-haigega, soovitate profülaktilise ravi määramise asemel jälgida kahe aasta vältel pärast arvatavat nakatumist.
34		Latentse tuberkuloosiga patsientidest soovitate jälgida neid, kes saavad immunosupressiivset bioloogilist ravi või on kaasuvate haiguste või nende ravi tõttu immuunkomprimeeritud või on siirdamise ootejärjekorras, ning kuni 14-aastaseid lapsi. Nende patsientide jälgimiseks soovitate teha rindkere röntgeniülevõtte vähemalt kord aastas kahe aasta jooksul. Tuberkuloosi haigestumise riski püsimisel pikendada jälgimise perioodi.
35		Kõiki latentse tuberkuloosiga patsiente soovitate õpetada tuberkuloosi haigestumise sümptomeid ära tundma ja nõustada sümptomite tekkimisel arsti poole pöörduma.

## Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõtetega

### Tuberkuloosi mõiste

Tuberkuloos on õhu teel leviv nakkushaigus, mille tekitajaks on *Mycobacterium tuberculosis*’e kompleksi kuuluv mükobakter. Tuberkuloosi korral on enamasti haaratud kopsud, kuid infektsioon võib paikneda ka teistes organites. Üldjuhul peetakse nakkusohtlikuks kopsutuberkuloosi (sh kõrituberkuloosi) põdevat patsienti, kelle røgaanalüüs on ravi alustamisel tuberkuloositekitajate suhtes mikroskoopiliselt positiivne.

Kopsutuberkuloosi sümptom on rohkem kui kaks nädalat kestnud kõha (6, 7). Haiguse alguses on kõha sageli kuiv, kuid hiljem võib kõha muutuda produktiivseks. Ulatusliku haigusprotsessi korral võivad kaasneda ka verikõha ning rindkerevalu. Lisaks hingamiselditega seotud sümptomitele võivad kaasneda ka üldsümptomid: palavik, öine higistamine, isutus ja kehakaalu langus.

### Tuberkuloosi haigestumist soodustavad tegurid

Kui inimene on nakatunud tuberkuloosi bakteriga (tal on diagnoositud latentne tuberkuloos), on tal hilisema elu jooksul tuberkuloosi haigestumise (aktiivse tuberkuloosi) risk 5–15% (5), kusjuures haigestumiskord on suurim nakatumisele järgneva kahe aasta jooksul (8). Suurim risk tuberkuloosi haigestumiseks on HIV-nakkusega patsientidel, organisiirdamise järgse seisundi või dialüüsi nõudva kroonilise neerupuudulikkuse korral, silikoosiga patsientidel, tuumori nekroosi faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibiitoritega bioloogilist ravi saavatel patsientidel ning nakkusohtlike tuberkuloosihaigete lähikontaktsetel (9). Ka diabeedihaigetel ja süsteemset kortikosteroidravi saavatel patsientidel on risk pärast nakatumist tuberkuloosi haigestuda suurem kui tavapopulatsioonis, kuid siiski mitte nii suur kui eelnimetatud riskirühmadel. Tuberkuloosi haigestumise riski suurendavad ka sotsiaalsed riskifaktorid, sealhulgas alkoholi ja muude sõltuvusainete kuritarvitamine (10–12).



## Tuberkuloosi diagnoosimine

Kopsutuberkuloosile viitavate sümptomite korral tehakse rindkere röntgeni-ülesvõtte ning tuberkuloosile viitava radioloogilise leiu olemasolul saadetakse hingamisteedest pärit sekreet (rõga, indutseeritud rõga, bronhiaspiraate või lastel maoloputusvedelik) mükobakterioloogilistele uuringutele. WHO soovitude kohaselt peab alati tegema bioloogilise materjali mikroskoopia, külvi ja mikroobikultuuri samastamise ning ravimitundlikkuse määramise (5).

Tuberkuloosi diagnoosi kinnitab bioloogilisest materjalist *M. tuberculosis*’e kompleksi isoleerimine ja samastamine. Tuberkuloosiregistri andmetel ei õnnestunud 22,5%-l kõigist Eestis aastatel 2005–2013 diagnoositud kopsutuberkuloosijuhtudest haigustekitajat isoleerida (3). Sellistel juhtudel põhines diagnoos iseloomulikult kliinilisel pildil ja radioloogilisel leiul ning teiste analoogse kliinilise leiuga haiguste välistamisel. Diagnoosi kinnitas ka tuberkuloosivastaste ravimitega saavutatud hea raviefekt.

Mikroskoopilise uuringu vastus väljastatakse ühe tööpäeva jooksul pärast bioloogilise materjali laborisse jõudmist. Mükobakterite mikroskoopia on positiivne suure bakterierituse korral, kuid mikroskoopiast happekindlate pulkbakterite leidmine ei kinnita tuberkuloosi diagnoosi, kuna tegemist võib olla ka atüüpiliste mükobakteritega.


Külvi meetoditest on kasutusel külv tahkel söötmel (Löwensteini-Jenseni muna-sööde) ja külv vedelsöötmesüsteemis (BACTEC™ MGIT™ 960). Lõplik külvi vastus tahkel söötmel saadakse kaheksa nädala jooksul, vedelsöötmesüsteemist kuue nädala jooksul. Külvi reostumise korral tehakse allesjätud algmaterjalile uus algtootlus ja külvatakse uuesti, mistõttu aega loetakse uuesti alates külvamisest: kaheksa nädalat tahke söötme ja kuus nädalat vedelsöötme puhul. Positiivne külvi vastus väljastatakse kohe pärast kinnitava mikroskoopilise preparaadi vaatamist.

Tuberkuloosi diagnoosi kinnitamiseks on vaja patsiendi bioloogilisest materjalist pärinevate happekindlate pulkbakterite samastamine vähemalt *M. tuberculosis*’e kompleksi tasemele. Juba kinnituse saanud tuberkuloosi diagnoosiga patsiendi positiivset külvi samastatakse tuberkuloosiravi ajal korduvalt vaid juhul, kui morfoloogiliselt või kliiniliselt on põhjust kahtlustada, et patsient on haigestunud mõne muu mükobakteri põhjustatud haigusesse (mükobakterioosi). Samastamiseks on erinevate meetodite rakendamise võimalik kasutada patsiendi töötlemata bioloogilist materjali, dekontamineeritud bioloogilist materjali ja ka külvis väljakasvanud mikroobikultuuri.

Viimastel aastatel on kasutusel molekulaarne kiiruuring Xpert® MTB/RIF. See põhineb poolkvantitatiivsel astmelisel reaalaja polümeraasi ahelreaktsioonil (PCR) ja võimaldab määrata rögast *M. tuberculosis* 'e kompleksi ning samaaegselt ka rifampitsiini resistentsust põhjustavaid mutatsioone. See test võimaldab kinnitada tuberkuloosi diagnoosi ka mikroskoopiliselt negatiivsetest analüüsides ning annab esialgset informatsiooni ravimiresistentsuse kohta. Testi tulemuse selgumise minimaalne aeg on 2,5 tundi.

Ravimitundlikkust on Eestis võimalik määrata molekulaarsete meetoditega (Xpert® MTB/Rif, Genotype MTBDRplus, Genotype MTBDRsl) ja fenotüübilise meetodiga vedelsöötmes. Fenotüübilise meetodi puhul külvatakse tuberkuloosibakteri 1/100 lahjendusega puhaskultuur vedelsöötme kontrollkatsutisse ja lahjenduseeta puhaskultuur kindlat ravimkontsentratsiooni sisaldavasse vedelsöötme katsutisse. Seejärel võrreldakse populatsiooni paljunemisvõimet söötme-katsutis ja ravimiga kontrollkatsutis. Juhul kui tuberkuloosibakterite kasv ravimiga söötme-katsutis ületab kasvu kontrollkatsutis, loetakse uuritav populatsioon (tüvi) sellele ravimile resistentseks. Kõik molekulaarsete meetoditega määratud ravimitundlikkused testitakse esimese külvi positiivseks kasvades teistkordselt ka fenotüübilise ravimitundlikkuse meetodil, et tulemust kinnitada ja saada infot ravimite kohta, mille jaoks molekulaarset meetodit praegu kasutusel ei ole. Informatsioon Eestis ravimitundlikkuse määramiseks kasutatavate meetodite kohta koos testitavate ravimite ja ajakuluga on välja toodud lisas 3.



## Kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi diagnoosimine

1		Kõigile kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi kahtlusega patsientidele peab tegema rindkere röntgeniülesvõtte ja bioloogilise materjali <sup>2</sup> mükobakterioloogilised uuringud (mikroskoopia, molekulaarne kiiruuring, külv, <i>M. tuberculosis</i> 'e kompleksi samastamine ning ravimitundlikkuse määramine).
---	---	--

Ravijuhendi koostamise käigus läbi viidud tõendusmaterjali otsingul ei leitud võrdlevaid uuringuid, mille eesmärk on võrrelda kopsutuberkuloosi diagnostikas rindkere röntgeniülesvõtte ja mükobakterioloogiliste uuringute kasutamise efektiivsust.

Vastavate uuringute puudumine on seotud tõenäoliselt sellega, et mõlema meetodi samaaegne kasutamine on tuberkuloosi diagnostikas rahvusvaheline standard (5). Ravijuhendi tööühm otsustas konsensuslikult, et kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi diagnoosimiseks peab jätkama senist praktikat, kasutades nii rindkere röntgeniülesvõtet kui ka bioloogilise materjali mükobakterioloogilisi uuringuid. Mükobakterioloogilistest uuringutest peab alati tegema mikroskoopia ning külvi, molekulaarse kiiruuringu kasutamine on näidustatud teatud patsiendigruppidel (vt soovitus 15–17).



Kopsutuberkuloosi diagnostikas rindkere röntgeniülesvõtte ja mükobakterioloogiliste uuringute samaaegne kasutamine on oluline patsiendi heaolu seisukohast (vähendab diagnostilist viivitust ja võimaldab saada paremaid ravitulemusi) ning sellega ei kaasne täiendavaid kulusid. Ka WHO, Suurbritannia ja Põhja-Iiri Ühendkuningriigi, Kanada, Malaisia ning Hispaania ravijuhendites on tugev soovitus kasutada kopsutuberkuloosi ja tuberkuloosse pleuriidi diagnoosimiseks nii rindkere röntgeniülesvõtet kui ka bioloogilise materjali mükobakterioloogilisi uuringuid (6, 7, 13–16). Soovitus põhineb ekspertide arvamusel, mis tugineb põhiliselt kirjanduse ülevaateartiklitel ja õpikutel.

2		Kopsutuberkuloosi kahtlusega HIV-nakkusega patsientidele, kellel on rindkere röntgeniülesvõtte tuberkuloosile viitava leiuta, soovitage teha rindkere kompuutertomograafilise uuringu.
3		Kopsutuberkuloosi kahtlusega HIV-nakkusega patsientide puhul, kelle rindkere röntgeniülesvõtte on tuberkuloosile viitava leiuta, peaks saatma bioloogilise materjali mükobakterioloogilistele uuringutele.

2 röga, indutseeritud röga, bronhiaspiraad, pleuravedelik, maoloputusvedelik (lastel).

Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, kuhu oli kaasatud 67 uuringut, leiti kahe uuringu (osales vastavalt 144 ja 133 uuritavat) andmetele tuginedes, et kui täiskasvanud immuunkompetentsetel inimestel oli kopsutuberkuloosi haigestumise korral rindkere röntgeniülesvõtte patoloogiata 1% uuritavatel, siis HIV-nakkusega patsientidel oli valenegatiivse rindkere röntgeniülesvõtte osakaal 7–15% (17). Kahes kirjeldavas prospektiivses kohortuuringus (vastavalt 1748 ja 801 uuritavaga) leiti, et HIV-nakkusega uuritavatel võib kopsutuberkuloosi haigestumise korral olla patoloogiata rindkere röntgeniülesvõtetete osakaal isegi 32–46% (18, 19).

Juhul kui kliiniliselt on tõenäoline kopsutuberkuloosi haigestumine, peab HIV-nakkusega patsientidel patoloogiata rindkere röntgeniülesvõtte korral tegema kopsude kompuutertomograafilise (KT) uuringu ning saatma bioloogilise materjali mükobakterioloogilisele uuringule.

<b>4</b>		Kopsutuberkuloosi või tuberkuloosse pleuriidi kahtlusega lastel peaks lisaks rindkere röntgeniülesvõttele ja bioloogilise materjali mükobakterioloogilistele uuringutele kasutama täiendava uuringuna IGRA- ja/või tuberkuliin testi.
<b>5</b>		Kopsutuberkuloosi või tuberkuloosse pleuriidi esimeses diagnostikas ei peaks täiskasvanutel kasutama IGRA- ja/või tuberkuliin testi.

Tuberkuliinist ja *M. tuberculosis*'e gammainterferooni määramine (IGRA) on kasutusel tuberkuloosi nakatumise ehk latentse tuberkuloosi diagnostikas.

Mõõduka kvaliteediga metaanalüüsis vaadeldi 27 vaatlusuuringut, kuhu oli kaasatud 590 HIV-negatiivset ja 844 HIV-nakkusega uuritavat (20). Uuringu eesmärk oli võrrelda kahe IGRA määramise meetodi (*T-SPOT.TB*® ja *QuantiFERON-TB*® Gold in-tube) kasutamise efektiivsust tuberkuloosi haigestumise kahtlusega või kinnitatud tuberkuloosi diagnoosiga täiskasvanutel. HIV-nakkusega patsientide hulgas oli testide tundlikkus vastavalt 76% ja 60%, HIV-negatiivsetel vastavalt 88% ja 84%. Mõlema meetodi spetsiifilisus oli suhteliselt madal kõigi patsientide korral (vastavalt 61% ja 52%). Statistiliselt ei erinenud IGRA tundlikkus tuberkuliin testi tundlikkusest.

Mõõduka kvaliteediga metaanalüüsi kaasati 27 uuringut (21), kus kasutati tuberkuloosi haigestumise diagnostikas IGRA määramist verest või väga vere-rikastest bioloogilistest materjalidest. Võrreldi kahe IGRA määramise meetodi (*QuantiFERON-TB*® Gold in-tube ja *T-SPOT.TB*®) spetsiifilisust ja tundlikkust.


Verest määratuna oli meetodite tundlikkus tuberkuloosi haigestumise diagnoosimisel 80% ja 81%, spetsiifilisus vastavalt 79% ja 59%. Teistest vererikastest bioloogilistest materjalidest määratuna oli testide tundlikkus 48% ja 88% ning mõlema meetodi spetsiifilisus 82%. Tuberkuliinestesti tundlikkus oli 65% ja spetsiifilisus 75%.

HIV-nakkusega täiskasvanutel IGRA kasutamist hindavasse mõõduka kvaliteediga süstemaatilisse analüüsi oli kaasatud 38 uuringut kokku 6514 HIV-nakkusega uuritava (22). IGRA tundlikkus, kasutades QuantiFERON-TB® Gold in-tube'i, oli 61% ja spetsiifilisus 72%. Kui kasutati T-SPOT.TB®'d, oli tundlikkus 65% ja spetsiifilisus 70%.

Tuberkuliinestesti ja QuantiFERON-TB® Gold in-tube QFT-GIT tundlikkused tuberkuloosi haigestumise diagnostikas olid vastavalt 60% ning 67%. T-SPOT.TB®'d oli võrreldud tuberkuliinestestiga ühes uuringus (n = 13), kus testide tundlikkused olid vastavalt 85% ja 46%.

Kuigi IGRA diagnostiline tundlikkus on kõrgem kui tuberkuliinestil, ei võimalda kumbki uuring madala spetsiifilisuse tõttu välistada ega kinnitada tuberkuloosi haigestumist. Täiskasvanutel ei ole tuberkuloosi haigestumise diagnostikas seega näidustatud nende testide kasutamine lisaks radioloogilistele uuringutele ja bioloogilise materjali mükobakterioloogilistele uuringutele.

Kuna lastelt on rögaanalüüsi saamine keeruline ning seetõttu tuberkuloosi diagnoosi mükobakterioloogiline kinnitamine komplitseeritum, võib lastel kasutada IGRA-t ja tuberkuliinestesti abistava uuringuna lisaks radioloogilisele uuringule ning bioloogilise materjali mükobakterioloogilistele uuringutele.

6		Kõigi eelneva morfoloogilise diagnoosita patsientide puhul, kellele tehakse torakaalkirurgiline operatsioon, soovitage operatsioonimaterjali saata morfoloogiliseks (histoloogiliseks ja/või tsütoloogiliseks) kiiruuringuks. Kui kiiruuring ei anna kindlat diagnoosi või kui diagnoositakse kopsutuberkuloos, saata operatsioonimaterjal ka mükobakterioloogilisteks uuringuteks. Mükobakterioloogiliste uuringute tegemiseks säilitada osa algsest materjalist kiiruuringu vastuse saabumiseni steriilses anumas, kuhu ei tohi lisada formaliini või muud fiksaatiivi.
---	---	---

Eelneva morfoloogilise diagnoosita patsientide kohta, kellele tehakse torakaalkirurgiline operatsioon ning seejärel diagnoositakse tuberkuloos, ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid.

Eesti Haigekassa (EHK) andmetel tehti aastatel 2013–2015 torakaalkirurgilisi protseduure 1636 patsiendile, kellest 23-l diagnoositi tuberkuloos ajavahemikus seitse päeva enne operatsiooni kuni 90 päeva pärast kirurgilist protseduuri. Torakaalkirurgide dr Tanel Laisaare ja dr Tõnu Vanakesa eksperdiarvamuse kohaselt suunatakse Eestis aastas ~100 patsienti torakaalkirurgilisele operatsioonile ilma eelneva morfoloogilise diagnoosita, peamiselt pahaloomulise kasvaja kahtluse tõttu. Ravijuhendi tööühma hinnangul on sellistel patsientidel kindla kiiruringu vastuse puudumisel ning samuti juhtudel, kui kiiruringuga diagnoositakse kopsutuberkuloos, vaja saada operatsioonimaterjal ka mükobakterioloogilisele uuringule. Nii on võimalik juhul, kui patsiendil on tuberkuloos, kinnitada diagnoos ka mikrobioloogiliselt ja määrata haigustekitaja ravim tundlikkus. Mükobakterioloogilisele uuringule suunatavale materjalile ei tohi lisada formaliini või muud fiksiivi, kuna fiksiivi lisamise tulemusel pole bakterid enam võimelised paljunema ning kultiveerimisel kasvama, mistõttu jäävad ära ka kõik külvist tehtavad edasised diagnostilised testid. Raviasutuse siseselt peaks olema kokku lepitud, kas materjal suunatakse mükobakterioloogia laborisse operatsioonitoast või patoloogiaosakonnast.

## Kopsuvälise tuberkuloosi diagnoosimine opereeritaval patsiendil

2014. aastal oli Euroopas kopsuvälise tuberkuloosi osakaal 21,8% kõigist diagnoositud tuberkuloosijuhtudest (4). Paikmete alusel diagnoositi aastatel 2002–2011 Euroopas kopsuvälise tuberkuloosi vormidest kõige rohkem pleuriiti (36,7%), rindkereväliste lümfisõlmede adeniiiti (20,1%), intratorakaalset lümfadeniiti (10,4%), luude ja liigeste tuberkuloosi (9%, sh lülisamba tuberkuloosi 3,9%), kuse- ja suguelundite tuberkuloosi (6,9%), kesknärvisüsteemi tuberkuloosi (3,4%, sh meningiiti 2,9%) ning seedeelundite tuberkuloosi 2,7% (23). Alla 14-aastaste laste hulgas olid sagedasemad kopsuvälise tuberkuloosi vormid intratorakaalsed lümfisõlmed (47,2%), pleuriit (18,5%) ning meningiit (5,8%) (23).

Eestis olid aastatel 2004–2013 kõige sagedasemad kopsuvälise tuberkuloosi vormid pleuriit (34,4%), luude ja liigeste tuberkuloos (24,1%), kuse- ja suguelundite tuberkuloos (16,3%), perifeersete lümfisõlmede tuberkuloos (11,0%), intratorakaalne lümfadeniit (4,4%) ja tuberkuloosne meningiit (3,8%) (3).

Luude ja liigeste tuberkuloosi korral lokaliseerub haigus pooltel juhtudel lülisambasse (24) ning kaugelearenenud haiguse korral võib tekkida seljaaju või närvijuurte kompressioon koos neuroloogiliste ärajäämanähtudega. Lülisamba tuberkuloosi korral täheldatakse KT-uuringul rinna- või nimmelülide eesosade haaratust lõpp-plaatide piirkonnas. Distsiid koos diskide hävimisega tekib alles haiguse hilises faasis ning kaasneda võivad ka paraspiinaalsed abstsessid (25, 26). Magnetresonantstomograafia (MRT) tegemise näidustuseks on vajadus hinnata seljaaju haaratust. Luutuberkuloosi kahtluse korral soovitatakse bioloogilise materjali saamiseks esmase uuringuna nõelbiopsiat KT kontrolli all: seda nii mükobakterioloogiliseks kui ka morfoloogiliseks uuringuks (18).

Tuberkuloosne artriit on reeglina suurte liigeste (puusa- või põlveliigese) monoartriit, mille sümptomid on turse, valu ja funktsioonipiiratus, kusjuures septilisele artriidile omaseid sümptomeid (punetus ja paikne temperatuuritõus) reeglina ei esine. MRT-l on tuberkuloosse artriidi korral näha sünoovia ühtlast mõõdukat paksenemist, millega võivad kaasneda liigeselähedaste pehmete kudede abstsessid. Tuberkuloosse artriidi diagnoosimisel tehakse esmalt sünoviaalvedeliku uuringud (27, 28).


Kuseelundite tuberkuloosi algus on sageli hiiliv, mistõttu diagnoos tihti hilineb. Patsientidel esineb sageli asümptomaatiline steriilne püuuria, hematuuria, düsuuria (29). Võivad kaasneda ka lokaalsed sümptomid nagu valulikkus ja sage urineerimine, kuid kaebused on enamasti mittespetsiifilised ning sarnanevad muudele kroonilistele uroinfektsioonidele. Diagnostiliseks uuringuks kasutatakse sonograafiat, KT-d või MRT-d. Kuseelundite tuberkuloosi kahtluse

korral tuleb saata vähemalt kolm eri päevadel antud hommikuse uriini analüüsi mükobakterioloogilisele uuringule. Uriini külv on *M. tuberculosis*’e suhtes positiivne 80–90% kuseelundite tuberkuloosiga patsientidest (30, 31). Teiste uroinfektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid (eriti fluorokinoloonid) võivad inhibeerida mükobakterite kasvu uriinis. Seetõttu ei tohiks neid preparaate kasutada vähemalt 48 tundi enne uriinianalüüsi võtmist mükobakterioloogiliseks uuringuks (31).

Suguelundite tuberkuloosi esineb sagedamini naistel ning selle sümptomid võivad olla vaagnapiirkonna valu, menstruaaltsükli ebaregulaarsus ja infertiilsus. Vaagnatuberkuloosiga patsientidest 90–100%-l kaasneb ka munajuhade põletikuline haaratus, kuid vulvovaginaalset haaratust esineb harvem. Meestel on sagedamini haaratud skrootum ning tihti esineb ka epididümiiti ja orhiiti, prostatiiti esineb harva (6).

Seedeelundite tuberkuloosi korral võivad olla haaratud mao-sooletrakt, peritoneum, mesenteriaalsed lümfisõlmed ning väga harvadel juhtudel ka parenhümaatoossed organid (maks, põrn, pankreas) (32). Mao-sooletrakti tuberkuloosi korral lokaliseerub haigus enamasti ileotsökaal-, jejunoileaal- või anorektaalpiirkonnas, muudes mao-sooletrakti osades esineb tuberkuloosi harva. Kuni 64%-l juhtudest on haaratud ileotsökaalpiirkond ning sellistel juhtudel tuleb tuberkuloosi eristada Crohni tõvest (32, 33). Seedeelundite tuberkuloosi diagnostikas on radioloogiliste uuringute leid mittespetsiifiline ning instrumentaalsete uuringute valik sõltub paikmest (34). Diagnoosi kinnitamiseks on vastavalt paikmele vajalikud rooja, kõhuõõnevedeliku või bioptaadi (või biopsiamaterjali) mükobakterioloogilised ning biopsia morfoloogilised uuringud (35).

Kopsuvälise tuberkuloosi kahtluse korral peab alati tegema rindkere röntgeni-ülesvõtte võimaliku kaasneva kopsuhaaratus e täpsustamiseks, vajadusel tuleb ka teha KT ning täpsustada patsiendi anamneesis varasemat tuberkuloosi põdemist. Sagedamini esinevate kopsuvälise tuberkuloosi paikmete diagnostikas kasutatavad uuringud on kokkuvõtlikult esitatud lisa 1.


7		Ebaselge diagnoosiga luu-liigese haigusega opereeritavatel patsientidel soovitame võtta koldest bioloogilise materjali ja saata selle mükobakterioloogilistele ja morfoloogilistele uuringutele. Mükobakterioloogilise uuringu materjalile ei tohi lisada formaliini või muud fiksiatiivi.
---	---	--

Teaduskirjanduses ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, mis oleks käsitletud ebaselge diagnoosiga opereeritavatel luu-liigesehaigusega patsientidel tuberkuloosi diagnoosimist.



EHK andmetel tehti aastatel 2013–2015 sellist ortopeedilist operatsiooni, mille käigus oleks hüpoteetiliselt võimalik tuberkuloosi diagnoosida (st luu või liigese biopsia, sekvestrektoomia või luutrepantsioon, liigese sünovektoomia, lülisamba deformatsioonide korrigeerimine) 2797 patsiendile, ning tuberkuloos diagnoositi kahel opereeritud patsiendil.



Ravijuhendi tööühm kaalus tuberkuloosi diagnoosi hilinemisega seotud kahjusid, riske ja soovitusel tulenevaid kulusi ning leidis, et ebaselge diagnoosiga opereeritavate luu-liigese haigusega patsientide puhul on vaja saata bioloogiline materjal nii mükobakterioloogiliseks kui ka histoloogiliseks uuringuks. Materjalile ei tohi lisada formaliini või muud fiksiivi, mis pärsivad bakterite kasvu ning välistavad seega edasiste diagnostiliste testide tegemise võimaluse.

8		Ebaselge diagnoosiga kuse-suguelundite haigusega opereeritavatel patsientidel soovitame võtta koldest bioloogilise materjali ja saata selle mükobakterioloogilisele ja morfoloogilisele uuringutele. Mükobakterioloogilise uuringu materjalile ei tohi lisada formaliini või muud fiksiivi.
---	---	---

Teaduskirjanduses ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, mis oleks käsitletud ebaselge diagnoosiga opereeritavatel kuse-suguelundite haigustega patsientidel tuberkuloosi diagnoosimist.


Ravijuhendi tööühma hinnangul tuleb sellistel patsientidel teha enne operatsiooni kõik vajalikud radioloogilised ja instrumentaalsed uuringud ning saata kuseelundite tuberkuloosi välistamiseks uriin (soovituslikult kolmel erineval hommikul võetud analüüsid) mükobakterioloogilisele uuringule. Ebaselge diagnoosiga kusesuguelundite haiguse tõttu opereeritavatel patsientidel on vaja saata bioloogiline materjal mükobakterioloogiliseks ning histoloogiliseks uuringuks tuberkuloosi suhtes, sest see vähendab tuberkuloosi diagnoosi hilinemisega seotud kahjusid ning riske. Materjalile ei tohi lisada formaliini või muud fiksiivi, mis pärsivad bakterite kasvu ning välistavad seega edasiste diagnostiliste testide tegemise võimaluse.

## Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi laboratoorne diagnostika

9		Kopsutuberkuloosi kahtluse puhul peab saatma vähemalt kaks erineval ajal võetud rögaanalüüsi mükobakterioloogilisteks uuringuteks. Materjal võtta erinevatel päevadel või samal päeval vähemalt ühetunnise vahega, üks neist võetakse hommikul.
10		Juhul kui tuberkuloosi kahtlusega patsient ei ole võimeline rögaanalüüsi andma, soovitame röga indutseerida või võtta mao- või bronhiloputusvedelikku.

*Kõrge kvaliteediga metaanalüüsis, mis hõlmas kaheksa uuringut, kuhu oli kaasatud 7771 uuritavat, võrreldi erinevatel päevadel antud rögaanalüüside mikroskoopiat samal päeval antud kahe rögaanalüüsi mikroskoopiaga (36). Värvides röga mikroskoopiad Ziehl-Neelseni meetodiga ning hinnates valgusmikroskoobiga kahte ägepreparaati, mis on tehtud kahel erineval päeval antud rögaanalüüsides (standardmikroskoopia) või samal päeval antud kahest rögaanalüüsist, saadi sarnane tundlikkus ja spetsiifilisus. Standardmikroskoopia tundlikkus oli 64% (95% CI 60–69) ja samal päeval antud analüüsides mikroskoopia tundlikkus 63% (95% CI 58–68%), spetsiifilisused olid vastavalt 98% (95% CI 97–99) ja 98% (95% CI 97–99). Sarnased tulemused saadi ka fluorestsentsmikroskoopiat kasutades ning siis, kui hinnati kokku kolme preparaati*

Tuberkuloosi diagnoosi kinnitamise tõenäosuse suurendamiseks peab jätkama senist praktikat, mille kohaselt saadetakse kopsutuberkuloosi kahtluse puhul mükobakterioloogilisele uuringule vähemalt kaks rögaanalüüsi. Juhul kui patsient ei suuda rögaanalüüsi anda, võib röga indutseerida (vt lisa 2), saata analüüsiks bronhiaspiraati või lastel maoloputusvedelikku.



11		Kopsuvälise tuberkuloosi kahtluse puhul peab saatma haiguskoldest võetud bioloogilise materjali morfoloogilisteks ja mükobakterioloogilisteks uuringuteks. Mükobakterioloogilisteks uuringuteks võetud materjalile ei tohi lisada formaliini ega muud fiksiivi.
----	---	---

Ravijuhendi koostamise käigus tõendusmaterjali otsides ei leitud mükobakterioloogiliste ja morfoloogiliste meetodite võrdlevaid uuringuid kopsuvälise tuberkuloosi diagnostikas.

Töörühm otsustas konsensuslikult, et arvestades patsiendi heaolu, peab kopsuvälise tuberkuloosi diagnostikas jätkama senist praktikat, saates haiguskoldest võetud bioloogilist materjali nii morfoloogiliseks kui ka mükobakterioloogiliseks uuringuks. Morfoloogilisel uuringul on iseloomuliku tsütoloogilise ja histoloogilise leiu alusel võimalik kinnitada tuberkuloosse põletiku esinemist.


Mükobakterioloogilised meetodid võimaldavad haigustekitaja samastada ja määrata ravimitundlikkuse. Eriti oluline on mõlema meetodi samaaegne kasutamine bioloogiliste materjalide korral, mille saamine põhjustab patsiendile valu või ebamugavust (näiteks koebiopsiad).

Kõiki bioloogilisi materjale saab saata tuberkuloosi kahtluse korral mikroskoopiaks ja külviks, molekulaarsele kiiruringule saab saata kõiki bioloogilisi materjale, välja arvatud verd. Enne külvimeetodi kasutamist ei tohi bioloogilist materjali panna formaliini ega muu fiksiivi sisse, kuna pärast fiksiivi lisamist pole bakterid enam võimelised paljunema ning kultiveerimisel kasvama, mistõttu jäävad ära ka kõik külvist tehtavad edasised diagnostilised testid. Ka Suurbritannia ja Põhja-Iiri Ühendkuningriigi, Kanada, Malaisia ning Hispaania ravijuhendites on tugev soovitus kasutada kopsuvälise tuberkuloosi diagnostikas nii morfoloogilisi kui ka mükobakterioloogilisi uuringuid (6, 13–15). Soovitus põhineb ekspertide arvamusel, mis tugineb põhiliselt kirjanduse ülevaateartiklitel ja õpikutel.

12		HIV-nakkusega patsientidel peab tuberkuloosi kahtluse korral saatma mükobakterioloogilisteks uuringuteks vähemalt kolm rögaanalüüsi.
13		HIV-nakkusega patsientidel soovitame tuberkuloosi kahtluse korral saata mükobakterioloogilisteks uuringuteks lisaks rögale ka teisi bioloogilisi materjale (uriin, veri, punktaadid, väljaheide jt).

*Prospektiivsesse kohortuuringusse kaasati 1060 HIV-nakkusega uuritavat, kes pöördusid HIV-i nõustamiskeskusesse ning kellel ei olnud eelnevalt diagnoositud tuberkuloosi haigestumist (37). Aktiivne tuberkuloos diagnoositi 147 (14%) uuritaval, kellest 126-l oli kopsutuberkuloos. Uuringus leiti, et kolmanda rögaanalüüsi mikroskoopiaal diagnoositi tuberkuloosi rohkem 2%-l (95% CI 0–6%) uuritavatest võrreldes kahe rögaanalüüsi mikroskoopia tegemisega. Külvimeetodil diagnoositi tuberkuloos esimesest rögaanalüüsist 90 (71%) tuberkuloosi haigestunud, teisest analüüsist 21 (17%) ja kolmandast analüüsist 12 (10%) patsiendil. 82 lümfisõlme punktaadist kasvas M. tuberculosis külvis 34 (42%) uuritaval.*

Kuna HIV-nakkusega patsientidel on tuberkuloosi diagnoosi mükobakterioloogiline kinnitamine keerulisem (37), peab neil saatma tuberkuloosi kahtluse korral mükobakterioloogilistele uuringutele vähemalt kolm rögaanalüüsi ning lisaks rögale ka teisi bioloogilisi materjale. Selline on ka praegune kliiniline praktika.




14		Tuberkuloosi kahtluse korral peab esmaste mükobakterioloogiliste uuringutena samaaegselt kasutama nii mikroskoopiat kui ka külvimeetodit.
----	---	---

Teaduskirjanduses ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, mis oleksid võrrelnud tuberkuloosi diagnoosimisel mikroskoopia ja külvimeetodi kasutamise efektiivsust, kuid mikroskoopia tundlikkust ja spetsiifilisust on hinnatud kahes uuringus, kus on kasutatud külvimeetodit referentsina.

*Kõrge kvaliteediga süstemaatilise ülevaatesse võeti 45 uuringut, kuhu oli kaasatud 50 015 uuritavat materjali, mis käsitlesid fluorestsentsmikroskoopia täpsust võrreldes valgusmikroskoopiaga (38). Uuringus leiti, et fluorestsentsmikroskoopia oli keskmiselt 10% (95% CI 5–15%;  $p < 0,001$ ) tundlikum valgusmikroskoopiast, kuid spetsiifilisus oli kahel meetodil sama (94–100%). Ühe preparaadi hindamine võttis fluorestsentsmikroskoopiast kasutades aega ühe minuti, kuid valgusmikroskoobiga hinnates neli minutit.*

*Kõrge kvaliteediga metaanalüüsi kaasati 12 uuringut, mis käsitlesid fluorestsentsmikroskoopia tundlikkust ja spetsiifilisust, kasutades külvi referentsina (39). Fluorestsentsmikroskoopia tundlikkus oli 66,9% (95% CI 60,5–72,7%) ja spetsiifilisus 96,8% (95% CI 93,1–98,6%). HIV-nakkusega patsientide seas oli fluorestsentsmikroskoopia tundlikkuseks 53,0% (95% CI 42,8–63,0%) ja spetsiifilisuseks 96,1% (95% CI 86,0–99,0%).*

WHO soovitude alusel on tuberkuloosi diagnoosimiseks vajalik nii mikroskoopia kui ka külvimeetodi kasutamine (5). Mikroskoopiaga saadakse suure bakterierituse korral kiiresti positiivne tulemus ning see aitab hinnata patsiendi nakkusohtlikkust. Külvimeetodil tulemuse saamine võtab küll kauem aega, kuid võimaldab isoleerida ja samastada *M. tuberculosis* 'e kompleksi ning määrata haigustekitaja ravimitundlikkuse. Ravijuhendi töörühma hinnangul peab patsiendi heaolu tagamiseks jätkama senist praktikat, mille kohaselt kasutatakse nii kopsu- kui ka kopsuvälise tuberkuloosi diagnoosimiseks samaaegselt nii mikroskoopiast kui ka külvimeetodit.

15		Tuberkuloosse meningiidi kahtluse korral, MDR-TB kahtlusega lastel ja MDR-TB kahtlusega HIV-nakkusega patsientidel peab lisaks mikroskoopiale ja külvile tegema ka molekulaarse kiiruuringu.
16		Tuberkuloosse meningiidi kahtluse korral, kui liikvorit on vähe, peab külvimeetodile ja mikroskoopiale eelistama molekulaarset kiiruuringut.
17		MDR-TB kahtlusega ja/või raskes seisundis patsientidele soovitamata teha lisaks mikroskoopiale ja külvile ka molekulaarse kiiruuringu.

Kõrge kvaliteediga Cochrane'i koostöövõrgustiku süstemaatiline ülevaade hõlmas 22 uuringut, kuhu oli kaasatud 8880 uuritavat, kus võrreldi tuberkuloosi diagnoosimisel respiratoorsetes sekreetides Xpert® MTB/RIF molekulaarse kiiruuringu kasutamist mikroskoopiaga (40). Mikroskoopia tundlikkus oli 65% ja Xpert® MTB/RIF kiiruuringul 88%, seega erinevus oli 23%. Seitsmes uuringus, kuhu oli kaasatud 1470 uuritavat, võrreldi HIV-nakkusega patsiente HIV-nakkuseta patsientidega. HIV-nakkusega patsientidel oli Xpert® MTB/RIF kiiruuringu tundlikkus 79% ja HIV-nakkuseta patsientidel 86%, spetsiifilisused olid vastavalt 98% ja 99%. Rifampitsiini resistentsuse määramisel oli Xpert® MTB/RIF kiiruuringu tundlikkus 95% ja spetsiifilisus 98%.

Molekulaarse kiiruuringu Xpert® MTB/RIF kasutamist tuberkuloosi diagnostikas alla 16-aastastel lastel on hinnatud mõõduka kvaliteediga metaanalüüsis (41). Analüüsi kaasati 15 uuringut 4768 respiratoorse materjaliga 3640 lapselt, kellel kahtlustati kopsutuberkuloosi haigestumist. Võrreldes külviga oli Xpert® MTB/RIF-i tundlikkus ja spetsiifilisus rögas või indutseeritud rögas 62% ja 98%, maoloputusvedelikus vastavalt 66% ja 98%. Külviga võrreldes oli mikroskoopia tundlikkus rögas või indutseeritud rögas ning maoloputusvedelikus vastavalt 26% ja 22% ning spetsiifilisus vastavalt 100% ja 99%. Mikroskoopiliselt positiivsetel HIV-nakkusega lastel oli rögast määratuna Xpert® MTB/RIF-i tundlikkus 97% ja HIV-nakkuseta lastel 94%. Ainult külvis positiivsetel HIV-nakkusega patsientidel oli Xpert® MTB/RIF-i tundlikkus 60% ja HIV-negatiivsetel 44%.

Molekulaarse kiiruuringu Xpert® MTB/RIF diagnostilist täpsust kopsuvälise TB diagnoosimisel on käsitatud kahes kõrge kvaliteediga metaanalüüsis (42, 43). Esimesse neist uuringutest oli kaasatud 18 uuringut (42) ning leiti, et Xpert® MTB/RIF-i spetsiifilisus oli olenemata bioloogilise materjali tüübist > 98,7%, kuid tundlikkus võrreldes külviga oli lümfisõlme aspiraadis 83,1%, liikvoris 80,5% ning pleuravedelikus 46,4%. Teise uuringusse oli kaasatud 36 uuringut (43) ning leiti, et Xpert® MTB/RIF-i tundlikkus oli 77% ja spetsiifilisus 97%. Ka selles uuringus leiti, et Xpert® MTB/RIF-i tundlikkus oli kõrgeim lümfisõlme võetud materjalis (87%) ning madalaim pleuravedelikus (37%).

Molekulaarne kiiruuring Xpert® MTB/RIF võimaldab kiiremini tuberkuloosi kahtlust kinnitada, kuid võrreldes külviga on tundlikkus madalam ning negatiivne testi tulemus ei välista TB-i haigestumist. Molekulaarne kiiruuring Xpert® MTB/RIF ei võimalda hinnata ka patsiendi nakkusohhtlikust ning seetõttu peab molekulaarset kiiruuringut kasutama paralleelselt mikroskoopia ning külviga. Xpert® MTB/RIF testi ei saa kasutada tuberkuloosiravi efektiivsuse jälgimiseks.

18



Kõigil tuberkuloosi kahtlusega patsientidel peab tuberkuloosi diagnoosimisel kasutama bioloogilise materjali külviks vedelsöödet.



*Kõrge kvaliteediga süstemaatilise ülevaatesse kaasati 19 uuringut, mis käsitlesid täisautomaatse vedelkülvisüsteemi BACTEC™ MGIT™ 960 diagnostilist täpsust võrreldes radiomeetrilise süsteemi BACTEC 460TB ja tahke söötme külviga. (44). Leiti, et MGIT 960 ja BACTEC 460 omasid kiiremat detekteerimisaega kui tahke söötme külv, ja vähendasid ligikaudu poole võrra valenegatiivsete tulemuste arvu.*

*Lisaks selgus randomiseeritud kontrollitud uuringus, milles võrreldi raviskeemide muutmist tuberkuloosiravi ajal sõltuvalt bioloogilise materjali külviks kasutatud meetodist (45), et vedelsöötme grupis korrigeeriti ravi sagedamini kui tahke söötme grupis. Uuringusse kaasatud 693 uuritavat olid jagatud kahte gruppi: vedelsöötme ja tahke söötme (Löwenstein-Jensen) grupp. Uuritavatel, kes sattusid vedelsöötme gruppi, korrigeeriti ravi sagedamini kui külviks tahket söödet kasutanud uuritavate grupis, vastavalt 10,1% vedelsöötmele ja 3,8% tahke söötme grupis (RR 2,67; 95% CI 1,44–4,96;  $p = 0,002$ ). Keskmine aeg, mis kulus ravi muutmiseks, oli tahke söötme grupis 33,5 päeva pikem (95% CI 30,6–36,4;  $p = 0,0001$ ).*

*Madala kvaliteediga metaanalüüsi kaasati 10 uuringut (14 746 bioloogilise materjaliga), milles võrreldi vedelsöötmesüsteemide tundlikkust (46). Standardiks oli positiivne külv vähemalt ühel söötmele (BACTEC 460TB, BACTEC™ MGIT™ 960 või Löwensteini-Jenseni tahke sööde). Leiti, et BACTEC™ MGIT™ 960 süsteemi tundlikkus oli 81,5% ja spetsiifilisus 99,6%. Kui kombineerida BACTEC™ MGIT™ 960 süsteemi tahke söötme külviga, suurenes tundlikkus 87,7%-ni. Vedelsöötme BACTEC™ MGIT™ 960 süsteem võimaldas statistiliselt oluliselt lühemat detekteerimisaega võrreldes tahke söötme külviga.*

*Väga madala kvaliteediga metaanalüüsis (47), kuhu olid kaasatud mükobakterioloogilises diagnostikas külvi meetodeid käsitlevad 19 uuringut, leiti, et vedelsöötme (BACTEC™ MGIT™ 960) kasutamisel saadi positiivne külvi tulemus võrreldes tahke söötme (Löwensteini-Jenseni sööde) kiiremini (vastavalt 14,2 ja 28 päeva), kuid kõige spetsiifilisem oli Löwensteini-Jenseni sööde. Parim tulemus saadi kahte meetodit koos kasutades.*

Kasvatamine vedelsöötmes on tahkest söötimest tundlikum ja kiirem (lühendab diagnoosi kinnitamise aega), kuid tahke sööde on spetsiifilisem. Kõrgeima spetsiifilisuse ja tundlikkuse saavutamiseks tuberkuloosi diagnoosimisel peab jätkama senist praktikat, mille kohaselt kasutatakse samaaegselt nii vedelat kui tahket söödet.

**20**

Kõigil tuberkuloosiga patsientidel, kellel PCR-kiiruuring näitab resistentsust rifampitsiinile, peab tegema ka teiste tuberkuloosiravimite suhtes tundlikkust määrava PCR-kiiruuringu.

Kõrge kvaliteedilisse süstemaatilisse ülevaatesse (48), kus hinnati kolme põhirea tuberkuloosiravimi suhtes ravimitundlikkust määrava PCR-kiiruuringu (GenoType® MTBDRplus, INNO-LiPA Rif.TB® ja Xpert® MTB/RIF) diagnostilist täpsust, kaasati 56 uuringut. Referentsina kasutati fenotüübilist ravimitundlikkuse määramist. Leiti, et kõigil kolmel meetodil on kõrge tundlikkus ja spetsiifilisus resistentsuse määramisel, kuid kulutõhusaim on Xpert® MTB/RIF, kui seda kasutada populatsioonides, kus resistentsuse osakaal rifampitsiini suhtes on üle 15%.

WHO tehtud kõrge kvaliteedilises süstemaatilises ülevaates analüüsiti PCR-kiiruuringu (Genotype MTBDRsl ver. 1.0 ja 2.0) diagnostilist täpsust fluorokinoloonide ja reservrea süstitavate tuberkuloosiravimite tundlikkuse määramisel (49). Uuringu tulemuse alusel soovitab WHO kasutada mikroskoopia vastusest sõltumata PCR-kiiruuringut esialgse testina rifampitsiini suhtes resistentsel või MDR-TB patsientidel reservrea ravi kiiremaks alustamiseks.

Kõrge kvaliteedilisse metaanalüüsi kaasati 21 uuringut, et leida PCR-kiiruuringu (Genotype MTBDRsl ver. 1) diagnostiline täpsus võrreldes fenotüübilise ravimitundlikkuse määramisega (50). Analüüsi tulemusena leiti, et meetodi tundlikkus ja spetsiifilisus ei sõltu sellest, kas test tehakse mikroskoopia positiivsest rögest või kultuurist. Rögest määratuna olid koondtundlikkus ja spetsiifilisus fluorokinoloonide resistentsuse määramisel 85,1% ja 98,2% ning reservrea süstitavate ravimite resistentsuse määramisel vastavalt 94,4% ja 98,2%. Kanamütsiini resistentsuse määramisel oli tundlikkus kõigest 66,9%.

Kõrge kvaliteediga metaanalüüsis, mis käsitles PCR-kiiruuringu (Genotype MTBDRsl ver. 1) diagnostilist täpsust võrreldes fenotüübilise ravimitundlikkuse määramisega (51), leiti, et koondtundlikkused olid fluorokinoloonidele 87,4%, amikatsiinile 82,6%, kapreomütsiinile 82,0%, kanamütsiinile 44,4% ja etambutoolile 67,9%. Uuringus määratud spetsiifilisused olid fluorokinoloonidele 97,1%, amikatsiinile 99,5%, kapreomütsiinile 97,3%, kanamütsiinile 99,3% ja etambutoolile 79,9%.


Arvestades Eestis esinevaid väga varieeruvaid resistentsuse mustreid, peab primaaravitulemuse ja patsiendi heaolu nimel, mille tagab ravimiresistentsuse andmetel põhineva raviskeemi koostamine, molekulaarse kiiruuringu järel alati tegema ka fenotüübilise ravimitundlikkuse määramise. Molekulaarsel kiiruuringul (Xpert® MTB/RIF) leitud resistentsuse korral rifampitsiinile on põhjendatud kohe MDR-TB-ravi alustamine (49).

Eestis *M. tuberculosis* e ravimitundlikkuse määramiseks kasutatavate testide võrdlus on esitatud lisa 3.

## Tuberkuloosi ravikorraldus

Tuberkuloosi ravikorralduses rakendatakse otseselt kontrollitava ravi (OKR) põhimõtet. See tähendab, et patsiendid peavad kogu ravikuuri vältel võtma ravimeid tervishoiutöötaja vahetu kontrolli all. OKR-i koordineerib kopsuarst, kaasates vajadusel esmatasandi tervishoiutöötajad (vt joonis 1). Ambulatoorne tuberkuloosiravi on korraldatud juhtumikorralduse põhimõttel, kus motiveerimine, sotsiaalne tugi, vajadusel antiretroviirus- ja sõltuvuste ravi on integreeritud OKR-ga.

Kõik tuberkuloosiravimid ja tuberkuloosiravi ajal sagedamini tekkivate ravimite kõrvaltoimete leevendamiseks kasutatavad ravimid on patsientidele tasuta. Ravimid hangitakse tsentraalselt „Rahvastiku tervise arengukava 2009–2020“ IV osa ja selle tegevuskava eelarvest ning tagatakse patsiendile tuberkuloosiravi läbiviivate tervishoiuasutuste kaudu. Tuberkuloosi raviks kasutatakse WHO soovitatud raviskeeme (vt lisa 4). Tuberkuloosivastaste ravimite sagedasemad kõrvaltoimed ning nende jälgimise juhend on lisas 5.

21		Mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosihaike ravi on soovitatav alustada statsionaarselt. Nakkusohu kadumisel ja vastunäidustuste puudumisel jätkake ravi ambulatoorselt. Statsionaarne ravi on soovitatav järgmistel juhtudel: patsiendi raske üldseisund, sobiva ravimikombinatsiooni valimine, ravimite tõsiste kõrvaltoimete esinemine, ravimiresistentsus või raske kaasuva haiguse (nt HIV-nakkus) esinemine ning kui ravi pole võimalik korraldada ambulatoorselt (nt halva ravisoostumuse korral).
----	---	---

*Mõõduka kvaliteediga süstemaatilises analüüsis (52), kuhu oli kaasatud 35 uuringut 14 478 uuritava, võrreldi tuberkuloosi ravitulemusi statsionaarse või ambulatoorse ravi puhul. Uuringus ei leitud statistiliselt olulist erinevust haiglaravi ning ambulatoorse ravi vahel ei haigusest paranemise, suremuse, mitteefektiivse ravi ega ka ravi katkestamise osas.*

*Ka retrospektiivses kohortuuringus (53), mis hõlmas 355 tuberkuloosihaiget, kellest 219 alustas ravi statsionaaris ning jätkas ambulatoorselt, ning 136 patsienti olid kogu ravikuuri vältel ainult ambulatoorsel ravil, ei leitud eri ravitüüpide korral statistiliselt olulist erinevust ei paranemise, ravikuuri lõpetamise, ravi katkestamise, mitteefektiivse ravi ega ka suremuse osas.*

*MDR-TB-patsientide hulgas läbiviidud retrospektiivses kohortuuringus, mis kaaskas 81 uuritavat (54), leiti, et patsientidel, kes olid saanud vähemalt osaliselt statsionaarset ravi spetsiaalses tuberkuloosikeskuses, oli ravikuuri lõpetamise määr oluliselt kõrgem võrreldes ainult ambulatoorsel ravil viibinud patsientidega (79% versus 48%;  $P < 0,001$ ).*



Kvaliteetne tõendusmaterjal selle kohta, kas tuberkuloosiravis peaks eelistama ambulatoorset või statsionaarset ravi, puudub. Ravijuhendi tööühma hinnangul on otstarbekas, arvestades tuberkuloosiga kaasnevat nakkusohtu ning Eestis esinevat suurt MDR-TB osakaalu, jätkata senist praktikat, et mikroskoopiliselt positiivsed haiged peavad tuberkuloosiravi alustama statsionaaris. Ka kõigi MDR-TB-haigete ravi on soovitatav alustada statsionaarselt, kuna nende raviskeemis on rohkem ravimeid ning seetõttu suurem risk võimalike ravimite kõrvaltoimete tekkeks. Vastavalt nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seadusele on võimalik kohaldada nakkusohtlikele tuberkuloosihaigetele, kes on keeldunud ravist või rikkunud ravirežiimi, tahtest olenematut ravi (55).

22



Kopsutuberkuloosi ravi ajal soovitame ravitulemuse hindamiseks teha igakuiselt bioloogilise materjali mikroskoopia ja külvi, eelistades külvimeetodina vedelsöödet.

Teaduskirjandusest ei leitud süstemaatilisi ülevaateid ega üksikuuringuid, mis oleksid võrrelnud mikroskoopia ja külvimeetodi kasutamist tuberkuloosiravi efektiivsuse jälgimiseks. Kaudselt on soovitusena seotud järgnevad uuringud.

*Mõõduka kvaliteediga metaanalüüsi kaasati 15 uuringut rifampitsiinile tundlike uute kopsutuberkuloosi juhtudega. Nende puhul kasutati rifampitsiini sisaldavat standardset raviskeemi ja hinnati positiivse mikroskoopia või külvi võimet ennustada haiguse retsidiiveerumist või mitteefektiivset ravi (56). Uuringus leiti, et nii mikroskoopia positiivsus kui ka positiivne külv teise ravikuu lõpus ei suuda ennustada haiguse retsidiivi või mitteefektiivset ravi, kuid negatiivne vastus teise ravikuu lõpus viitab sellele, et tõenäoliselt ei teki patsiendil haiguse retsidiivi või ravi ei ole mitteefektiivne.*


*Retrospektiivses kohortuuringus, mis kaasas 1416 ravi alguses positiivse röga külviga MDR-TB-patsienti (57), analüüsiti nelja erinevat MDR-TB ravi jälgimise strateegiat. Võrreldi 1) igakuist mikroskoopiat, 2) iga kahe kuu tagant külvi tegemist, 3) iga kolme kuu tagant külvi tegemist, ning 4) igakuist mikroskoopiat ja külvi (mis oli referentsiks). Uuringu tulemused näitasid, et kui külvimeetodi tulemust jälgitakse harvem kui kord kuus, siis pikendab see ravi intensiivset faasi, kuna ei tuvastata õigeaegselt abatsilleerumist. Samas leiti, et igakuine mikroskoopia üksi näitas kiiremat abatsilleerumist kui igakuine külv, kuid madalama tundlikkuse tõttu võrreldes külviga näitas mikroskoopia abatsilleerumist enneaegselt.*

Teaduskirjanduses ei leitud uuringuid, mille eesmärk oleks olnud võrrelda tuberkuloosiravi ajal erinevate külvimeetodite (külv tahkel- ja vedelsöötmes) kasutamise efektiivsust. Erinevate külvimeetodite kasutamise efektiivsust tuberkuloosi diagnoosimisel on võrreldud kahes uuringus.

Kõrge kvaliteediga süstemaatilisse ülevaatesse kaasati 19 uuringut, mis käsitlesid täisautomaatse vedelkülvisüsteemi BACTEC™ MGIT™ 960 diagnostilist täpsust võrreldes radiomeetrilise süsteemi BACTEC 460TB ja tahke söötme külviga (44). Leiti, et MGIT 960 ja BACTEC 460 omasid kiiremat detekteerimisaega kui tahke söötme külv ja vähendasid ligikaudu poole võrra valenegatiivsete tulemuste arvu.

Prospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 1267 analüüsitud materjali, võrreldi BACTEC™ MGIT™ 960 süsteemi ja tahke söötme (Löwenstein-Jensen) külvi võimet mükobaktereid detekteerida (58). Uuringu tulemusena leiti, et BACTEC™ MGIT™ 960 tuvastas tahke söötme külviga võrreldes mükobaktereid sagedamini (29,7% versus 22,8%), oli sagedamini reostunud (16,7% versus 9,3%) ja sellega läks vähem aega positiivse tulemuse saamiseni (mediaan 14 päeva võrreldes 25 päevaga mikroskoopiliselt negatiivsetes proovides).

Kopsutuberkuloosi ravi ajal peab ravi tulemuslikkuse õigeaegseks hindamiseks jätkama senist praktikat, tehes üks kord kuus nii mikroskoopia kui ka külvi. Soovitav on saata igakuiselt kaks bioloogilist materjali (rõga või indutseeritud rõga) analüüsimiseks. Kui mikroskoopiat ja külvi tehakse harvem, võib see põhjustada mitteeffektiivse ravi hilisema avastamise ning seega ka halvema ravitulemuse. Tuberkuloosi diagnoosimisel on vajalik võimalikult kõrge spetsiifilisus ning seetõttu peab diagnoosimisel samaaegselt kasutama nii vedelat kui ka tahket söödet, kuid tuberkuloosiravi efektiivsuse jälgimisel piisab üksnes vedelsöötme kasutamisest. Mikroskoopia negatiivseks muutumine ravi käigus võimaldab hinnata patsiendi nakkusohu möödumist. Kui patsiendil on intensiivse ravifaasi lõpus mikroskoopia ja/või külv positiivsed, siis määratakse uus ravimitundlikkus ning vajadusel muudetakse selle tulemuste alusel raviskeemi. Molekulaarset kiiruuringut (Xpert® MTB/RIF) ei kasutata tuberkuloosiravi efektiivsuse jälgimiseks.

23		Kopsutuberkuloosi ravitulemuse hindamiseks soovitame teha rindkere röntgeniülesvõtte teise ja kuuenda ravikuu lõpus, edasi iga kuue ravikuu järel ning ravi lõppedes. Kui tuberkuloosiravi ajal patsiendi üldseisund halveneb või kahtlustatakse tüsistusi, teha radioloogilisi uuringuid vastavalt vajadusele.
----	---	---

Teaduskirjanduses ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, mis oleksid käsitletud rindkere röntgeniülesvõtete tegemise sagedust kopsutuberkuloosi ravi ajal.

Ravijuhendi tööriühm soovib jätkata senist praktikat, tehes rindkere röntgeniülesvõtteid teise ja kuuenda ravikuu lõpus ning edaspidi iga kuue ravikuu järel. Sellise sagedusega rindkere röntgeniülesvõtteid tehes on võimalik adekvaatselt hinnata patsiendi paranemist ning rindkere röntgeniülesvõtete negatiivse dünaamika korral teha täiendavaid uuringuid ja vajadusel korrigeerida raviskeemi.

## Jälgimine pärast tuberkuloosiravi

Tuberkuloosiravi loetakse lõppenuks, kui patsient on läbinud kogu ravikuuri ja on abatsilleerunud. Soovitus nr 27 nimetatud juhtudel jälgitakse patsienti ka pärast tuberkuloosiravi. Selle eesmärk on võimaliku tuberkuloosi retsidiivi varajane avastamine.

24	✗	Pärast edukat tuberkuloosiravi patsiente jälgima ei peaks, v.a ravimiresistentse tuberkuloosiga, TB/HIV koinfektsiooni ning halva ravi-soostumusega patsiente.
25	✓	Ravimiresistentse TB, MDR-TB, TB/HIV koinfektsiooni ja halva ravi-soostumusega patsiente peaks pärast kopsutuberkuloosi ravi jälgima kahe aasta jooksul iga kuue kuu järel. Tuberkuloosiravi järgse jälgimise käigus hinnata sümptomite olemasolu, teha rindkere röntgeniülesvõtte ning bioloogilise materjali mükobakterioloogilised uuringud.
26	⚡	Tuberkuloosiravi lõppedes soovitame õpetada patsienti tuberkuloosi retsidiivi sümptomeid ära tundma ja nõustada teda sümptomite tekkimisel arsti poole pöörduma.
27	⚡	Tuberkuloosi retsidiivi kahtluse korral soovitame diagnoosi kinnitamiseks teha paikmele vastavad uuringud, sh mükobakterioloogilised uuringud.


Teaduskirjanduses ei ole avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, mis oleksid käsitlenud patsiendi jälgimist pärast edukat tuberkuloosi ravi.

Tuberkuloosiregistri andmetel diagnoositi aastatel 2010–2015 Eestis MDR-TB-d mittepõdevate kopsutuberkuloosi haigete hulgas 181 ning MDR-TB haigete hulgas 62 retsidiivjuhtu (avaldamata andmed, P. Viiklepp, 17.08.2016). Kui MDR-TB-d mittepõdevate haigete hulgas tekkis kahe aasta jooksul retsidiiv eelmisest haigusjuhust paranemise või ravikuuri lõpetamise järel 17,1% juhtudest, siis MDR-TB-haigete hulgas oli selliseid patsiente 30,6%. Esmast kopsuvälise tuberkuloosi registreeriti aastatel 2000–2016 (seisuga 31.07.2016) 593 juhtu ning neist patsientidest on sel perioodil tekkinud tuberkuloosi retsidiiv 15 (2,5%) patsiendil, sealhulgas 10 patsiendil kopsuvälise tuberkuloosi retsidiiv (avaldamata andmed, P. Viiklepp, 05.10.2016). Aastatel 1995–2016 registreeriti kopsuvälise tuberkuloosi retsidiivjuhte 102 patsiendil, kellest 30-l (29,4%) on registreeritud pärast paranemist või ravikuuri lõpetamist sellel perioodil ka korduv tuberkuloosi retsidiiv (sealhulgas kopsuvälise tuberkuloosi retsidiiv 28 patsiendil).

Eduka tuberkuloosiravi lõpetamise järgselt peab jälgima üksnes patsiente, kellel on riskitegurid korduva retsidiivi tekkeks: eelnev halb ravisoostumus (59), ravimi-resistentne tuberkuloos ja/või TB/HIV koinfektsioon (60). Riskigrupi patsiente jälgib ravi lõpetamise järel kopsuarst. Kõiki patsiente peab informeerima tuberkuloosi retsidiivi tekkele viitavatest sümptomitest ning nende tekkimisel peaksid nad esimesel võimalusel pöörduma arstile (vt joonis 1). Tuberkuloosi retsidiivile viitavate sümptomite tekkimisel peab vastavalt paikmele tegema kõik vajalikud uuringud retsidiivi diagnoosi kinnitamiseks (vt lisa 1). Kõigi tuberkuloosi paikmete korral on oluline diagnoosi mükobakterioloogilise kinnituse saamine, kuna see võimaldab määrata *M. tuberculosis*'e ravimitundlikkuse, mille alusel saab patsiendile koostada efektiivseima raviskeemi.

## Tuberkuloosihaige kontaktsete profülaktiline ravi

Tuberkuloos on õhu teel leviv infektsioon ning seetõttu võivad nakatuda ka nakkusohtliku haigega kokkupuutuvad inimesed. Enim ohustatud on lähikontaktsetel – inimesed, kellel on olnud haigega pikaajaline või sagedane kontakt. Tervishoiutöötajate kohustus tuberkuloosihaigega kontaktis olnud inimeste väljaselgitamiseks ja tervisekontrolli kutsumiseks tuleneb Nakkushaiguste tõrje ja ennetamise seadusest (§ 6, lõige 3-4). Täpsem kontaktsete tervisekontrolli kutsumise kord on väljatöötamisel ning sätestatakse Sotsiaalministeeriumi koostatavas dokumendis.

28		Tuberkuloosi profülaktilise ravi peab määrama ravimitundliku, mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosiga patsiendi lähikontaktsetele, kellel on latentne tuberkuloos ja kes saavad immunosupressiivset bioloogilist ravi või on kaasuvate haiguste või nende ravi tõttu immuunkomprimeeritud või on siirdamise ootejärjekorras. Enne tuberkuloosi profülaktilise ravi määramist peab välistama tuberkuloosi haigestumise.
----	---	---

*Tuberkuloosihaigetega kontaktis olnud inimeste seas hinnati tuberkuloosi haigestumise riski mõõduka kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis kaasas kõrge elatustasemega riikides läbiviidud 108 uuringut (61). Kui üldine kontaktis olnute tuberkuloosi haigestumise risk oli 1,4% (95% CI 1,1–1,8%), siis lähikontaktsete seas oli haigestumise risk 3,0% (95% CI 2,0–4,4). HIV-nakkusega kontaktsete seas oli tuberkuloosi haigestumise risk 11,4% (95% CI 7,0–18,0) ning viieaastaste ja nooremate kontaktsete seas 4,7% (95% CI 3,4–6,4).*

*Mõõduka kvaliteediga metaanalüüsis, mis hõlmas 50 randomiseeritud kontrollitud ja 13 mitte-randomiseeritud kontrollitud uuringut (62), täheldati TNF- $\alpha$  inhibiitoritega ravitavate reumatoidartriidi patsientide seas suuremat tuberkuloosi haigestumise riski (RR = 4,03; 95% CI 2,36–6,88) võrreldes patsientidega, kes ei saanud ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega. Tuberkuloosi haigestumine oli infliksiimaabi tarvitavate patsientide seas 2,78 ja adalimumaabi tarvitavate patsientide seas 3,88 korda kõrgem võrreldes etanertsepti tarvitavate patsientidega. Nelja uuringu andmete põhjal vähendas tuberkuloosi profülaktiline ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega ravitavate tuberkuloosi nakatunud reumatoidartriidiga uuritavate seas tuberkuloosi haigestumist 65% (RR = 0,35; 95% CI 0,15–0,82).*

*Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis hõlmas 13 jälgimisuuringut 1 786 212 uuritavaga, kellest 17 698 inimesel diagnoositi tuberkuloos, leiti, et diabeedi korral oli tuberkuloosi haigestumise risk suurem (RR = 3,11; 95% CI 2,27–4,26) (63).*


*Tuberkuloosi profülaktilise ravi efektiivsust hinnati kõrge kvaliteediga Cochra-ne'i koostöövõrgustiku süstemaatilises ülevaates, mis kaasas 11 uuringut 73 375 uuritavaga (64). Uuringus leiti, et tuberkuloosi profülaktiline ravi isoniasiidiga vähendas tuberkuloosi haigestumise riski 60% (RR = 0,40; 95% CI 0,31–0,52) kahe või enama aasta vältel, võrreldes platseeborühmaga. Isoniasiidravi foonil tekkis hepatotoksilisi kõrvaltoimeid 0,36%-l kuuekuulist ja 0,52% -l 12-kuulist profülaktilist ravi saanud patsientidel.*

*Mõõduka kvaliteediga süstemaatiline ülevaade, mis hõlmas 38 uuringut 40 034 uuritavaga, võrdles nooremate kui 60-aastaste ja üle 60-aastaste patsientide hepatotoksiliste kõrvaltoimete riski sel ajal, kui nad said ravi tuberkuloosi põhirea ravimitega, mis olid määratud tuberkuloosi raviks või tuberkuloosi haigestumise ennetamiseks latentse tuberkuloosi korral (65). Üle 60-aastaste uuritavate risk hepatotoksilisteks kõrvaltoimeteks oli võrreldes alla 60-aastastega suurem nii tuberkuloosi ravi (OR 1,32; 95% CI 1,04–1,68) kui ka tuberkuloosi profülaktilise ravi (OR 4,14; 95% CI 2,21–7,74) korral.*

*Retrospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 9145 tuberkuloosi profülaktilist ravi saanud uuritavat, kellest 95% sai raviks isoniasiidiga, leiti, et üle 65-aastaste patsientide hulgas oli oluliselt suurem risk hospitaliseerimist nõudnud hepatotoksiliste kõrvaltoimete tekkeks (OR 6,4; 95% CI 2,2–18,3) (66).*

Tuberkuloosi profülaktiline ravi, mille eesmärk on ennetada nakatumisjärgset tuberkuloosi haigestumist, tuleb määrata tundliku haigustekitajaga mikrokoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosihaike tuberkuloosi nakatunud lähikontaktsetele, kelle risk tuberkuloosi haigestuda on suurem. Suurim risk pärast nakatumist tuberkuloosi haigestuda on HIV-nakkusega patsientidel, viieaastastel ja noorematel lastel, TNF- $\alpha$  inhibiitoriga bioloogilist ravi saavatel ning diabeediga patsientidel. Tuberkuloosi profülaktilise ravi määrab ja seda jälgib kopsuarst. Enne profülaktilise ravi määramist tuleb alati välistada tuberkuloosi haigestumine, kuna profülaktiliseks raviks kasutatavate raviskeemide tarvitamine tuberkuloosi haigestumise korral võib põhjustada haigustekitaja ravimiresistentsuse väljakujunemist.


Kõige sagedamini kasutatakse tuberkuloosi profülaktiliseks raviks kuue- kuni üheksakuulist ravikuuri isoniasiidiga (67). Kuna üle 60-aastaste patsientide puhul on isoniasiidravi foonil hepatotoksiliste kõrvaltoimete risk suurem, peab eakate patsientide puhul raviotsuse tegemisel alati lähtuma individuaalselt patsiendist.

29		Tuberkuloosi profülaktilise ravi peaks määrama ravimitundliku mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosiga patsiendi alla viieaastastele lähikontaktsetele, kellel on diagnoositud latentne tuberkuloos ja välistatud tuberkuloosi haigestumine.
----	---	--

*Mõõduka kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis kaasas 108 kõrge elatus- tasemega riikides läbiviidud uuringut (61), leiti, et kui tuberkuloosihaige kontaktsete seas oli tuberkuloosi haigestumise risk 1,4% (95% CI 1,1–1,8%, siis viieaastaste ja nooremate kontaktsete seas oli haigestumise risk 4,7% (95% CI 3,4–6,4).*

*Mõõduka kvaliteediga metaanalüüsis, mis hõlmas kaheksa randomiseeritud kontrollitud uuringut 10 320 alla 16-aastase patsiendiga (68), leiti, et tuberkuloosi profülaktiline ravi isoniasiidiga ennetas haigestumist 35% (kaalutud RR = 0,65, 95% CI 0,47–0,89;  $p = 0,004$ ). Nooremate kui neljakuuste imikute seas ei leitud olulist mõju tuberkuloosi haigestumisele, kuid nelja kuu kuni 15-aastaste vanuserühmas vähendas profülaktiline ravi isoniasiidiga tuberkuloosi haigestumist ligi 59% (RR = 0,41, 95% CI 0,31–0,55;  $p < 0,001$ ).*

Alla viieaastastele ravimitundliku tuberkuloosihaige tuberkuloosi nakatunud lähikontaktsetele on tuberkuloosi haigestumise ennetamiseks otstarbekas määrata profülaktiline ravi, kuna nende risk pärast nakatumist tuberkuloosi haigestuda on suur.

30		Tuberkuloosi profülaktilise ravi peab määrama ravimitundliku mikroskoopiliselt positiivse kopsutuberkuloosiga patsiendi lähikontaktsetele, kellel on HIV-nakkus ja latentne tuberkuloos ning kellel on välistatud tuberkuloosi haigestumine.
----	---	--

*Kõrge kvaliteediga Cochrane'i koostöövõrgustiku süstemaatiline ülevaade hõlmas 12 uuringut 8578 HIV-nakkusega uuritavaga, ning hindas tuberkuloosi profülaktilise ravi efektiivsust (69). Tuberkuloosi profülaktilise ravi saajatel vähenes tuberkuloosi haigestumine 32% (RR = 0,68; 95% CI 0,54–0,85) ning positiivse tuberkuliinistesti tulemusega uuritavate hulgas oli haigestumise langus 62% (RR = 0,38; 95% CI 0,25–0,57).*

*Kõrge kvaliteediga süstemaatilises ülevaates hinnati 10 randomiseeritud uuringut, kuhu oli kaasatud 7619 HIV-nakkusega uuritavat (70). Sõltumata tuberkuliinistesti tulemusest leiti profülaktilist ravi saanud uuritavatel tuberkuloosi haigestumise riski vähenemine 35%-l (RR = 0,65; 95% CI 0,51–0,84), ning positiivse tuberkuliinistesti tulemusega uuritavate hulgas vähenes tuberkuloosi haigestumise risk profülaktilise ravi saamisel 52% uuritavatel (RR = 0,48, 95% CI 0,29–0,82).*

Mõõduka kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis hindas nelja uuringut 4055 HIV-nakkusega uuritavaga (71), leiti, et TB-sse haigestumise risk vähenes profülaktilise ravi grupis võrreldes platseeboga (RR = 0,57; 95% CI 0,41–0,79). Positiivse tuberkuliinistega uuritavatel vähenes nii tuberkuloosi haigestumise risk (RR = 0,32; 95% CI 0,19–0,51) kui ka suremuse risk (RR = 0,73; 95% CI 0,57–0,95) võrreldes platseeboga.

31



Tuberkuloosi profülaktilist ravi soovitame mitte määrata nakkusohtrliku multiravimiresistentse tuberkuloosihaike lähikontaktsetele. Neid soovitame jälgida kahe aasta vältel pärast arvatavat nakatumist.

MDR-TB-haige kontaktsete profülaktiliseks raviks puuduvad konkreetseid tõendus põhiseid soovitusid. Kuna tuberkuloosi haigestumise risk on suurim nakatumisele järgneva kahe aasta vältel (8), siis on soovitatav nakkusohtrlike MDR-TB-haigete tuberkuloosi nakatunud lähikontaktseid jälgida kahe aasta vältel. MDR-TB-haigega kontaktis olnuid peab põhjalikult informeerima tuberkuloosi haigestumisele viitavate sümptomite asjus ja paluma end jälgida. Sümptomite tekkel peaks haigega kontaktis olnud inimene pöörduma esimesel võimalusel arsti poole (vt joonis 1).

## Latentne tuberkuloos

Latentse tuberkuloosi ehk tuberkuloosi nakatumise korral on inimese organismis eluvõimelisi, kuid inaktiivseid tuberkuloositekitajaid. Sellisel inimesel ei ole mingeid sümptomeid ning ta ei ole nakkusohtrlik. Latentse tuberkuloosi diagnoosimiseks kasutatakse nii tuberkuliinist kui ka IGRA määramist ning patsiendil peab olema välistatud aktiivne tuberkuloos (puuduvad sümptomid ning radioloogilised uuringud on tuberkuloosile viitava leiuta). Kuna IGRA on võrreldes tuberkuliinistega tundlikum ja spetsiifilisem ning ei anna positiivset immuunvastust BCG-vaktsiinitüve proteiinidele (21, 22), soovitab ravijuhendi tööriühm tuberkuloosi nakatumise diagnostikaks eelistada IGRA määramist.

32



Tuberkuloosi profülaktilise ravi peab määrama latentse tuberkuloosiga patsiendile, kes saab immunosupressiivset bioloogilist ravi või on kaasvate haiguste või nende ravi tõttu immuunkomprimeeritud või on siirdamise ootejärjekorras. Enne tuberkuloosi profülaktilise ravi määramist peab välistama tuberkuloosi haigestumise.

Mõõduka kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis kaasas 108 uuringut (61), leiti, et kõrge elatustasemega riikides oli tuberkuloosihaike kontaktsete seas tuberkuloosi haigestumise risk 1,4% (95% CI 1,1–1,8%). Oluliselt suurem oli tuberkuloosi haigestumise risk HIV-nakkusega kontaktsete seas: 11,4% (95% CI 7,0–18,0).



Mõõduka kvaliteediga metaanalüüsis, mis hõlmas 50 randomiseeritud kontrollitud ja 13 mitte-randomiseeritud kontrollitud uuringut (62), täheldati TNF- $\alpha$  inhibiitoritega ravitavate reumatoidartriidi patsientide seas suuremat tuberkuloosi haigestumise riski (RR = 4,03; 95% CI 2,36–6,88) võrreldes reumatoidartriiti põdevate patsientidega, kes ei saanud ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega. Tuberkuloosi profülaktiline ravi vähendas nelja uuringu andmete põhjal TNF- $\alpha$  inhibiitoritega ravitavate tuberkuloosi nakatunud reumatoidartriidi patsientide seas tuberkuloosi haigestumist 65% (RR = 0,35; 95% CI 0,15–0,82).

Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis hõlmas 13 jälgimisuuringut 1 786 212 osalejaga, kellest 17 698 inimesel diagnoositi tuberkuloos, leiti, et diabeedi korral oli tuberkuloosi haigestumise risk suurem (RR = 3,11; 95% CI 2,27–4,26) (63).

Kõrge kvaliteediga Cochrane'i koostöövõrgustiku süstemaatiline ülevaade, mis kaasas 11 uuringut 73 375 uuritavaga (64), leidis, et tuberkuloosi profülaktiline ravi isoniasiidiga vähendas kahe või enama aasta vältel platseeborühmaga võrreldes tuberkuloosi haigestumise riski 60% (RR=0,40; 95% CI 0,31–0,52).


Tuberkuloosi profülaktilise ravi eesmärk on ennetada pärast nakatumist tuberkuloosi haigestumist. Profülaktilise ravi peab määrama neile latentse tuberkuloosiga patsientidele, kellel on suurem tuberkuloosi haigestumise risk ning profülaktilisest ravist loodetavad kasud ületavad võimalikke kahjusid. Kuna tuberkuloosi profülaktiline ravi määratakse üldjuhul isoniasiidiga, peab arvestama ravimi kõrvaltoimena maksakahjustuse tekkevõimalusega, eriti üle 60-aastaste patsientide puhul (65, 66).

33



Latentse tuberkuloosiga patsiente, kellel on olnud teadaolev lähikontakt MDR-TB-haigega, soovitame profülaktilise ravi määramise asemel jälgida kahe aasta vältel pärast arvatavat nakatumist.

Tõenäoliselt MDR-TB-sse nakatunud patsientide profülaktiliseks raviks puuduvad konkreetsed tõendus põhiseid soovitusel. Kuna tuberkuloosi haigestumise risk on kõige suurem nakatumisele järgneva kahe aasta vältel (8), siis soovitab töörühm tuberkuloosi nakatunud patsiente, kellel on olnud teadaolev lähikontakt MDR-TB-haigega, jälgida kahe aasta jooksul. Patsientide jälgimise eesmärk on haigestumise korral selle kiire avastamine ning ravi alustamine. Patsiente peab põhjalikult informeerima tuberkuloosile viitavate sümptomite asjus ning sümptomite ilmnemisel peaksid nad esimesel võimalusel pöörduma arsti poole (vt joonis 1).

34		Latentse tuberkuloosiga patsientidest soovitame jälgida neid, kes saavad immunosupressiivset bioloogilist ravi või on kaasuvate haiguste või nende ravi tõttu immuunkomprimeeritud või on siirdamise ootejärjekorras, ning kuni 14-aastaseid lapsi. Nende patsientide jälgimiseks soovitame teha rindkere röntgeniülevõtte vähemalt kord aastas kahe aasta jooksul. Tuberkuloosi haigestumise riski püsimisel pikendada jälgimise perioodi.
----	---	---

*Mõõduka kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis kaasas 108 uuringut (61), leiti, et kõrge elatustasemega riikides oli tuberkuloosihaige kontaktsete seas tuberkuloosi haigestumise risk 1,4% (95% CI 1,1–1,8%). Oluliselt suurem oli tuberkuloosi haigestumise risk HIV-nakkusega kontaktsete seas: 11,4% (95% CI 7,0–18,0) ning viieaastaste ja nooremate kontaktsete seas 4,7% (95% CI 3,4–6,4).*

*Mõõduka kvaliteediga metaanalüüsis, mis hõlmas 50 randomiseeritud kontrollitud ja 13 mitte-randomiseeritud kontrollitud uuringut (62), täheldati TNF- $\alpha$  inhibiitoritega ravitavate reumatoidartriidi patsientide seas suuremat tuberkuloosi haigestumise riski (RR = 4,03; 95% CI 2,36–6,88) võrreldes reumatoidartriiti põdevate patsientidega, kes ei saanud ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega. Nelja uuringu andmetel vähendas tuberkuloosi profülaktiline ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega ravitavate tuberkuloosi nakatunud uuritavate seas tuberkuloosi haigestumist 65% (RR = 0,35; 95% CI 0,15–0,82).*

*Madala kvaliteediga süstemaatilises ülevaates, mis hõlmas 13 jälgimisuuringut 1 786 212 osalejaga, kellest 17 698 inimesel diagnoositi tuberkuloos, leiti, et diabeedi korral oli tuberkuloosi haigestumise risk suurem (RR = 3,11; 95% CI 2,27–4,26) (63).*

*Mõõduka kvaliteediga metaanalüüs hõlmas kaheksa randomiseeritud kontrollitud uuringut 10 320 alla 16-aastase patsiendiga (68). Tuberkuloosi profülaktiline ravi isoniasiidiga võimaldas ennetada haigestumist 35% (kaalutud RR = 0,65, 95% CI 0,47–0,89;  $p = 0,004$ ). Nelja kuu kuni 15-aastaste vanuserühmas vähendas profülaktiline ravi isoniasiidiga tuberkuloosi haigestumist ligi 59% (RR = 0,41, 95% CI 0,31–0,55;  $p < 0,001$ ).*

Suurim risk tuberkuloosi nakatumise järgselt tuberkuloosi haigestumiseks on HIV-nakkusega patsientidel, TNF- $\alpha$  inhibiitoritega ravitavatel ning diabeediga patsientidel. Kirjanduse andmetel on leitud, et just viieaastaste ja nooremate laste tuberkuloosi haigestumise risk on pärast nakatumist suurim (61), kuid kuna Eestis on tuberkuloosiregistri andmetel laste seas suurim tuberkuloosi haigestumus vanusegrupis 7–10 aastat (avaldamata andmed, P. Viiklepp, 05.10.2016), soovitab ravijuhendi töörühm jälgida lapsi tuberkuloosi nakatumise järgselt kuni 14. eluaastani.

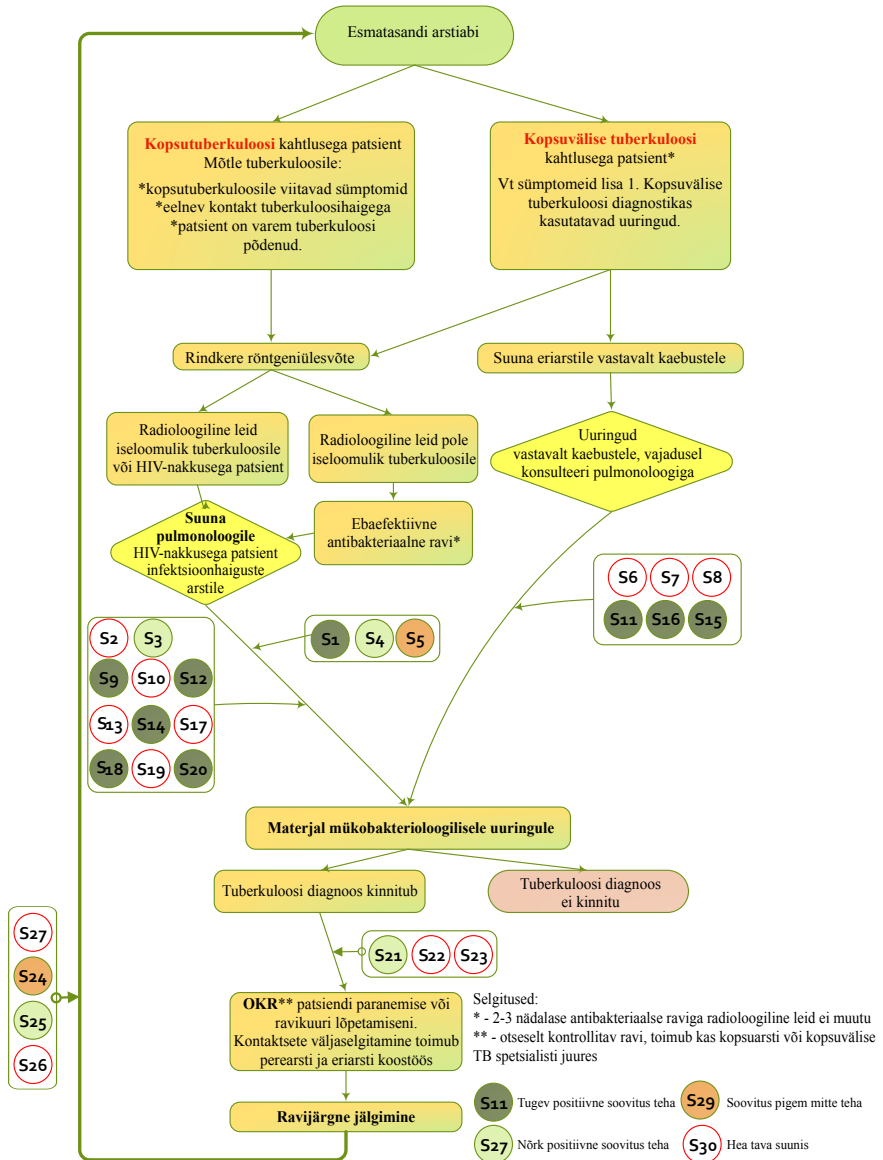
**35**

Kõiki latentse tuberkuloosiga patsiente soovitame õpetada tuberkuloosi haigestumise sümptomeid ära tundma ja nõustada sümptomite tekkimisel arsti poole pöörduma.

Teaduskirjanduses ei ole uuringuid, mille eesmärk oleks olnud latentse tuberkuloosiga patsientide jälgimisstrateegiate võrdlemine.

Kuna tuberkuloosi haigestumise risk on suurim nakatumisele järgneva kahe aasta jooksul (8), peab tuberkuloosi nakatunud patsiente tuberkuloosi haigestumise õigeaegseks avastamiseks jälgima kahe aasta jooksul peale arvatavat nakatumist. Soovitav on jälgimisperioodil teha tuberkuloosi nakatunud patsientidele rindkere röntgeniülesvõtte vähemalt üks kord aastas. Kui pärast tuberkuloosi nakatumist püsivad suuremat haigestumise riski põhjustavad seisundid (immuunkomprimeeritus haiguste või nende ravi tõttu, HIV-nakkus jne), püsib ka tuberkuloosi haigestumise risk, mistõttu on soovitatav selliste latentse tuberkuloosiga patsientide jälgimisperioodi pikendada. Latentse tuberkuloosiga patsiendid peavad olema informeeritud tuberkuloosi haigestumisele viitavatest sümptomitest ning selliste sümptomite tekkimisel peaksid nad edasisteks uuringuteks pöörduma kohe arstile (vt joonis 1).

# Tervishoiukorralduslikud küsimused



Joonis 1. Tuberkuloosi kahtlusega patsiendi käsitlus

## Ravijuhendi koostamine

2015. aastal moodustati töörühm ja sekretariaat ning alustati kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi ravijuhendi koostamist. Ravijuhendi koostamiseks kaasati asjakohaste kutsealade esindajad: pulmonoloogid, laboriarstid, infektsioonhaiguste arst, ortopeed, pediaater, perearst, radioloog, sisearst, torakaalkirurg, kopsuõde, patsientide esindaja, ravijuhendite koostamise metoodika spetsialist ja haigekassa esindajad. Konsultantidena osalesid töös ka ortopeed, neuroloog ja uroloog. Ravijuhendi käsitusala tuberkuloosi diagnostikat ja ravi käsitleva 16 PICO formaadis vormistatud kliinilise küsimuse ja kolme tervishoiukorraldusliku küsimusega kinnitas ravijuhendite nõukoda 2016. aasta jaanuaris. Ravijuhend koos kõigi kliiniliste küsimuste ja oluliste tulemusnäitajatega on kättesaadav veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu” (2011) põhimõtetest ja näidisena kasutati ravijuhendeid „Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil” (2014) ja „Perioperatiivne ägeda valu käsitus“ (2016). Ravijuhendi soovitude sõnastamiseks pidas töörühm kümme koosolekut (sh käsitusala koostamine). Sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette kliiniliste küsimuste kohta käiva tõendusmaterjali, milles esitati lühikokkuvõtted uurimustest, sekkumise kasudest, kahjustest ja majanduslikest aspektidest. Iga koosoleku alguses vaadati läbi ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi huvide deklaratsioonid võimalike huvide konfliktide suhtes. Töörühma koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 2/3 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid konsensuslikud. Soovitude sõnastamisel võeti arvesse nii sekkumiste kasu tervisele kui ka võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Igal töörühma koosolekul viibis EHK esindaja Mare Oder, kes koos Kaja-Triini Laisaarega juhendas metoodiliselt ravijuhendi koostamist.

Valminud ravijuhend saadeti 20.02.2017 kommenteerimiseks kõikidele erialaseltsidele, EHK lepingupartneritele ning avaldati kommenteerimiseks ka veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee). Ravijuhendite nõukojast retsenseerisid ravijuhendit Pille Stamm ja Helve Tarien.

Lisaks retsenseerijatelt saadud tagasisidele saabus veel kaheksa tagasisidet. Peamiselt tehti sõnastamisega ja mõistete täpsustamisega seotud ettepanekuid. Soovitude tugevuse muutmiseks ei olnud põhjendatud alust. Töörühm kaalus tehtud ettepanekuid 21.03.2017 toimunud koosolekul ning täiendas ravijuhendit. Ravijuhendi koostajad tänavad kõiki, kes panustasid kvaliteetse ravijuhendi valmimisse.

Töörühm esitas täiendatud ja keelekorrektuuri läbinud ravijuhendi koos rakendus-kavaga ravijuhendite nõukojale heakskiitmiseks 02.05.2017. Ravijuhendit uuendatakse viis aastat pärast selle kinnitamist või uute asjakohaste teadusandmete ilmnmisel.

## Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Tõendusmaterjali otsimist alustati olemasolevatest ravijuhenditest, mille on koostanud sõltumatute riikide huve esindavad avaliku sektori asutused. Ravijuhendite otsimisel kasutas sekretariaat Tartu Ülikooli Kliinikumi Medinfo keskuse abi.

Spetsiaalsed ravijuhendite andmebaasid:

1. National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
2. Rahvusvaheline Ravijuhendite Võrgustiku Andmebaas (GIN) [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net).
3. Kanada Ravimi- ja Tervishoiutehnoloogia Amet (CADTH) [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca).
4. Ühendkuningriigi Riiklik Tervishoiu ja Kliinilise Kvaliteedi Instituut (NICE) [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).

Otsingud ravijuhendite andmebaasides 13.–15.01.2016 andsid tulemuseks kokku 102 kirjet (vastavalt: [guideline.gov](http://guideline.gov) 72, [nice.org.uk](http://nice.org.uk) 1, [cadth.ca](http://cadth.ca) 18, [g-i-n.net](http://g-i-n.net) 11 kirjet).

Medline ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) otsingul 13.01.2016 saadi tulemuseks 31 kirjet, neist vastas käsitlusalele 12.

Otsistrateegia:

```
((tuberculosis AND ( ( Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] ) AND ( "2010/01/01"[PDat] : "2016/01/12"[PDat] ) ))) AND ((( "Tuberculosis/diagnosis"[Majr] OR "Tuberculosis/drug therapy"[Majr] OR "Tuberculosis/microbiology"[Majr] OR "Tuberculosis/prevention and control"[Majr] OR "Tuberculosis/radiography"[Majr] OR "Tuberculosis/surgery"[Majr] OR "Tuberculosis/therapy"[Majr] ) AND ( ( Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] ) AND ( "2010/01/01"[PDat] : "2016/01/12"[PDat] ) ) )
```

Täiendav otsing tehti tuberkuloosiga tegelevate organisatsioonide ja erialaseltside andmebaasides:

1. Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/), leiti 18 kirjet.
2. Haiguste Kontrolli- ja Tõrje Keskus (CDC) [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), leiti 5 kirjet.
3. Euroopa Kopsuarstide Selts (ERS) [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org), leiti 1 kirje.
4. Ameerika Rindkerahaiguste Selts (ATS) [www.thoracic.org](http://www.thoracic.org), leiti 2 kirjet.
5. Rahvusvaheline Tuberkuloosi ja Kopsuhaiguste Vastu Võitlemise Liit (IUATLD) [www.theunion.org](http://www.theunion.org), leiti 15 kirjet.
6. Ühendriikide Rahvusvahelise Arengu Agentuur (USAID) [www.usaid.gov](http://www.usaid.gov), leiti 1 kirje.

Lisaotsinguga leiti ka Kanada, Hispaania ja Iirimaa tuberkuloosi ravijuhendid.

Kõiki juhiseid hinnati kokkuvõtete alusel, välja jäeti käsituslale mittevastavad juhendid. Edasiseks hindamiseks osutus sobivaks 36 ravijuhendit ja neid hinnati ravijuhendite hindamise AGREE tööriista abil. Ravijuhendeid hindasid teineteisest sõltumatult vähemalt kaks sekretariaadi liiget (Katre Jürgenson, Kadri Klaos ja Maarja Sukles), suurte arvamuste lahknevuste korral hindas ravijuhendit ka kolmas sekretariaadi liige. Edasiseks kasutamiseks sobivaks loeti need ravijuhendid, mille korral mõlema hindaja punktisumma oli > 12. Kriteeriumitele vastas 17 ravijuhendit.

Ravijuhendi töörihma töö käigus lisandus 2016. aasta esimesel poolaastal veel kaks ravijuhendit, mille AGREE skoor oli > 12. Ravijuhendite lisandumine algele otsingule oli seotud sellega, et WHO juhend „*The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs*“ ilmus märtsis 2016 ning 2015. aastal ilmunud ravijuhendit „*Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents*“ ei leitud algses tuberkuloosiga seotud otsingusõnu kasutanud otsingus, ning selle ravijuhendi lisamist soovitas töörihma töös osalelev infektsioonhaiguste arst 16.03.2016 toimunud koosolekul.

Tabel 1. AGREE tööriistaga hinnatud kvaliteetsed ravijuhendid

Nr	Aasta	Väljaandja	Pealkiri
1	2016	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Suurbritannia ja Põhja-Iiri Ühendkuningriik)	Tuberculosis <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-1837390683589">https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-1837390683589</a>
2	2016	World Health Organization (WHO)	The Use of Molecular Line Probe Assays for the Detection of Resistance to Second-Line Antituberculosis Drugs <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246131/1/19789241510561-eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246131/1/19789241510561-eng.pdf?ua=1</a>
3	2015	Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (Ameerika Ühendriigid)	Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents <a href="http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf">http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf</a>

4	2015	World Health Organization	Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1</a>
5	2014	Public Health Agency of Canada	Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition <a href="http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/Canadian_TB_Standards_7th_Edition_ENG.pdf">http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/Canadian_TB_Standards_7th_Edition_ENG.pdf</a>
6	2014	TB Care I Organizations	International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) 3rd Edition <a href="https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/mtpi/resources/istc-report.pdf">https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/mtpi/resources/istc-report.pdf</a>
7	2014	World Health Organization (WHO)	Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1</a>
8	2014	World Health Organization	Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf</a>
9	2013	World Health Organization	Systematic Screening for Active Tuberculosis: Principles and Recommendations <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84971/1/9789241548601_eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84971/1/9789241548601_eng.pdf?ua=1</a>
10	2012	World Health Organization	WHO Policy on Collaborative TB/HIV Activities <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf?ua=1</a>
11	2012	Malaysia Health Technology Assessment Section Ministry of Health Malaysia	Management of Tuberculosis (3rd Edition) <a href="http://www.moh.gov.my/attachments/8612.pdf">http://www.moh.gov.my/attachments/8612.pdf</a>
12	2012	Australian National Tuberculosis Advisory Committee	Position Statement on Interferon- $\gamma$ Release Assays in the Detection of Patient Tuberculosis Infection <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi3601i.htm">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi3601i.htm</a>
13	2011	World Health Organization	Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44586/1/9789241501545_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44586/1/9789241501545_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1</a>



14	2011	World Health Organization	Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf?ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf?ua=1</a>
15	2011	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Ameerika Ühendriigid)	Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection <a href="http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm">http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm</a>
16	2010	World Health Organization	Guidelines for Treatment of Tuberculosis, Fourth Edition <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&amp;ua=1</a>
17	2010	Ministry of Science and Innovation, Spain	Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis <a href="http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl_en.pdf">http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl_en.pdf</a>
18	2010	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Ameerika Ühendriigid)	Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection - United States, 2010 <a href="http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm">http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm</a>
19	2010	British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee	Guidelines for the Prevention and Management of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection and Disease in Adult Patients with Chronic Kidney Disease <a href="http://thorax.bmj.com/content/65/6/559.full.pdf+html">http://thorax.bmj.com/content/65/6/559.full.pdf+html</a>

Tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsiti lisaks metaanalüüse, süstemaatilisi ülevaateid ja vajaduse korral ka üksikuuringuid, piirdudes reeglina randomiseeritud kontrollitud uuringutega. Kasutati PubMedi elektroonilist andmebaasi ja Cochrane'i Koostööõrgustiku süstemaatiliste ülevaadete andmebaasi. Mõningatel juhtudel kasutati ka käsitsiotsinguid. Iga ravijuhendi kliinilise küsimuse kohta koostas sekretariaat ravijuhendites esitatud soovitude ja nende aluseks oleva tõendusmaterjali kokkuvõtte, mis on esitatud ravijuhendite kodulehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee). Nendes materjalides sisalduvad ka otsingustrateegiad. Sekretariaat koostas soovitude kokkuvõtted, kus kirjeldatakse tõendusmaterjali kvaliteeti, kasude, kahjude ja koormuse tasakaalu, võimalikke patsiendi väärtusi ning eelistusi ja ressursi tähendust. Samuti sõnastas sekretariaat soovitude kavandi, lõplikud soovitusel koos suuna ja tugevusega koostas töörihm. Soovitude sõnastamisel võeti arvesse nii sekkumiste kasu tervisele kui ka võimalikke kõrvaltoimeid ja riske.

# Lisa 1. Kopsuvälise tuberkuloosi diagnostikas kasutatavad uuringud

Kopsuvälise tuberkuloosi kahtluse korral peab alati täpsustama, kas inimene on varem tuberkuloosi põdenud ning tegema rindkere röntgeniülevõtte, vajadusel kompuutertomograafia.

Tehtavate uuringute valik sõltub kliinilisest situatsioonist.

Paige	Sümptomid	Uuringud	Bioloogiline materjal mükobakterioloogiliseks uuringuks	Esmased analüüsid	Täiendavad analüüsid
<b>Pleurit</b>	*pleuraalne valu *düspnoe	* <b>rindkere röntgeniülevõtte</b> * <b>ultraheli (UH)</b> *kompuutertomograafia (KT) * <b>torakosentees</b> *bronhoskoopia *torakoskoopia	*vähemalt kaks hingamisteede sekreeti: rögaanalüüs (sh üks varahomikune analüüs), indutseeritud röga või maoloputusvedelik * <b>pleuravedelik</b>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia	*pleuravedeliku rakkude arv ja biokeemilised analüüsid (valk, laktaadi dehüdrogenaas, glükoos, pH, adensiini deaminaas (ADA) )
<b>Keskärvi-süsteem: meningiit</b>	*vinduv neuroinfektsioon *meningism *kraniaalnärvide kahjustussündroomid	* <b>magnetresonantsomograafia (MRT)</b> (esmavalik) <b>või KT</b> * <b>lumbaalpunktsioon</b>	* <b>liikvor</b>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia	*liikvori rakkude arv (pleotütoos), biokeemilised analüüsid (valk, glükoos) *liikvorist ADA määramine
<b>Keskärvisüsteem: tuberkuloom abstsess tserabriit müeliit</b>	Tuberkuloom/abstsess: *neuroloogiline koldeleid *epileptilised hood *võib olla asümptomaatiline  Müeliit: *ülemise või alumise motoneuroni kahjustussündroom	* <b>MRT (esmavalik) või KT</b> * <b>lumbaalpunktsioon</b>	*liikvor * <b>kolde biopsia</b> (tuberkuloomi või abstsessi korral)	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia	*liikvori rakkude arv (pleotütoos), biokeemilised analüüsid (valk, glükoos) *liikvorist ADA määramine
<b>Lümfisõlmed</b>	*valu tüüpiline lümfisõlmede suurenemine (sageli kaela piirkonnas)	*UH *KT *MRT *endobronhiaalne UH (mediastinaalsed lümfisõlmed)	* <b>lümfisõlme biopsia</b> (peennõelbiopsia või lümfisõlme eemaldamine) * <b>lümfisõlme aspiiraat</b>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia *histoloogia	

<b>Perikardiit</b>	*rindkere valu *düspnoe *perifeersed tursed	*UH *rindkere röntgeniülesvõte *MRT *KT	* <b>perikardi biopsia</b> * <b>perikardi-vedelik</b>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia *histoloogia	*ADA määramine
<b>Seedeelundid</b>	*krooniline kõhuvalu *sooletegevuse muutus *iiiveldus *oksendamine	*UH *KT *MRT *koloskoopia *laparoskoopia	*koe biopsia *kõhuõõnevedelik * <b>roe</b>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia *histoloogia	*ADA määramine
<b>Kuse- ja suguelundid</b>	*väheväljendunud düsuurilised vaevused *püüuria *mikrohematuuria *kroonilised suguelundite põletikud *viljatus	*UH *KT *MRT *laporoskoopia	* <b>hommikune uriin</b> (minimaalselt 3 x) *koe biopsia *emaka limaskesta kaabe *menstruaalveri <sup>2</sup>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia *histoloogia	
<b>Laud ja liigesed</b>	*üldsümpptomiteta aeglaselt progresseeruv seljavalu *suure liigese monoartriit	*röntgeni-ülesvõte *MRT *KT	* <b>koe biopsia</b> * <b>paraspinaalse abstsessi aspiraati</b> *liigesvedelik	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia *histoloogia	
<b>Dissemineerunud tuberkuloos</b>	*väljendunud üldsümpptomid	* <b>rindkere ja pea KT</b> *MRT *kõhuõõne UH *bronhoskoopia	* <b>rõga</b> *bronhiaspiraati * <b>veri</b> <sup>2</sup> * <b>hommikune uriin</b> * <b>roe</b> *biopsia *luuüdi aspiraati *liikvor * <b>biopsia</b>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia *histoloogia	
<b>Nahk</b>		-	* <b>biopsia</b>	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *histoloogia	
<b>Lokaalne abstsess</b>		*UH	* <b>aspiraati</b> *biopsia	*molekulaarne kiiruring <sup>1</sup> + mikroskoopia + külv *tsütoloogia *histoloogia	

<sup>1</sup> molekulaarseid kiiruringuid tehakse ainult SA TÜK-i ja SA PERH-i mikobakterioloogia laborites, kuna uuritavad materjalid vajavad algtötlust.

<sup>2</sup> verest ei saa molekulaarset kiiruringut teha.

ADA: adenosiini deaminaas, KT: kompuutertomograafia, MRT: magnetresonantstomograafia, UH: ultraheli.

## Lisa 2. Juhend röga indutseerimiseks

Röga indutseeritakse, kui tuberkuloosi kahtlusega patsient ei suuda spontaanselt rögaanalüüsi anda. Protseduuri võib korrata ühe päeva jooksul kuni kaks korda, vähemalt neljatunnise vahega.

Röga indutseerimisega kaasneb infektsioonihoht ning seetõttu peab selle tegemiseks kasutama hästi ventileeritud ruumi ning personal peab kandma protseduuri ajal respiraatorit. Pärast protseduuri ei tohi protseduuriruumi vähemalt 30 minutit kasutada ning ruumi tuleb sama kaua tuulutada.

Röga indutseerimine võib põhjustada obstruktsiooni teket (eriti astma ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel), seetõttu peab alati käepärast olema salbutamooli inhalaator.

### Protseduuri kirjeldus

- Patsiendile selgitatakse lühidalt järgnevat protseduuri.
- Patsient loputab oma suu veega ning võtab istet.
- Soovitatav on protseduuri ajal jälgida patsiendi saturatsiooni pulssoksümeetriaga ( $\text{SaO}_2 < 92\%$  on vastunäidustus röga indutseerimiseks).
- Enne protseduuri manustatakse kaks doosi salbutamooli ( $2 \times 100 \mu\text{g}$ ) 10-sekundilise vahega (võib kasutada vahemahutit) ning seejärel tuleb viis minutit oodata.
- Patsiendile antakse röगतops.
- Nebulisaatorisse asetatakse 5 ml steriilset (soovitatavalt külmkapist võetud) 3–6% NaCl lahust.
- Patsient alustab inhaleerimist.
- Inhalatsioon peatatakse, kui patsient hakkab produktiivselt köhima või kui inhalatsiooni algusest on möödas viis minutit. Seejärel palutakse patsiendil köhida.
- Iga viie minuti järel tehakse inhaleerimises paus ning palutakse patsiendil köhida.
- Maksimaalne inhalatsiooni kestus on 15–20 minutit.
- Hingamisraskuse või obstruktsiooni tekkimisel tuleb protseduur kohe lõpetada ning anda patsiendile esmaabiks salbutamooli 200–400  $\mu\text{g}$  (inhaleerida).

Analüüsiks piisab 2 ml indutseeritud rögest. Indutseeritud röga on spontaanselt antud rögaanalüüsist vesisem.

## Lisa 3. *Mycobacterium tuberculosis*'e ravimitundlikkuse määramise meetodid

(Eestis kasutusel seisuga 01.01.2017)

Meetod	Genotüübiline ravimitundlikkuse määramine			Fenotüübiline ravimitundlikkuse põhiea ravimitele	Fenotüübiline ravimitundlikkuse reservväärtuste ravimitele
	Xpert® MTB/Rif	HAIN MTBDRplus ver. 2	HAIN MTBDRsl ver. 2		
Materjal	*algtootluseta röga või bronhiooptusvedelik või algtoodeldud mistahes materjal, mis ei sisalda rohkelt verd või mittehomogeniseeritavaid osakesi	*mistahes algtoodeldud materjal, mis ei sisalda rohkelt verd või mittehomogeniseeritavaid osakesi  *morfoloogiliselt eeldatav <i>M. tuberculosis</i> 'e kultuur	*mistahes algtoodeldud materjal, mis ei sisalda rohkelt verd või mittehomogeniseeritavaid osakesi  *morfoloogiliselt eeldatav <i>M. tuberculosis</i> 'e kultuur	<i>M. tuberculosis</i> 'e puhaskultuur	<i>M. tuberculosis</i> 'e puhaskultuur
Vastuse väljastamiseks kuluv aeg (alates materjali saabumisest laborisse)	minimaalselt 2,5 tundi	1–2 päeva	1–2 päeva või 2–3 päeva, kui eelnevalt tehakse HAIN MTBDRplus või Xpert MTB/Rif	~ 24–60 päeva	~ 24–60 päeva
Võimaldab samastada <i>M. tuberculosis</i> 'e kompleksi	jah	jah	jah	ei	ei
Antibakteriaalsed ravimid, mille ravimitundlikkust määratakse	*rifampitsiin	*rifampitsiin *isoniasiid	*amikatsiin *kanamütsiin *kapreomütsiin *moksifloksatsiin *ofloksatsiin	*rifampitsiin *isoniasiid *etambutool *pürasiinamiid *streptomütsiin	*amikatsiin *kanamütsiin *kapreomütsiin *moksifloksatsiin *levofloksatsiin *protioonamiid *linesoliid

## Lisa 4. Maailma Terviseorganisatsiooni soovitatavad tuberkuloosi raviskeemid

Tabel 1

Erinevate ravimitundlikkuse variantide korral kasutatavad tuberkuloosi raviskeemid (72–74).

Ravimitundlikkuse tüüp	Raviskeem
Tundlik uus haigusjuht	2 kuud HREZ / 4 kuud HR
Tundlik haigusjuht kesknärvisüsteemi tuberkuloosi või luude ja liigeste (sh lülisamba) tuberkuloosiga	2 kuud HREZ / 8 kuud HR
Varem tuberkuloosiravi saanud patsiendid (retsidiivid, ravi katkestajad või varasem mitteefektiivne ravi)	Raviskeem koostatakse vastavalt ravimiresistentsuse andmetele
Resistentsus H (+/- S) suhtes	9 kuud REZLfx
Resistentsus H ja E suhtes	3 kuud Km <sup>1</sup> (Ca)RZLfx / 6 kuud RZLfx
Resistentsus H, E ja S (+/-Z) suhtes	MDR-TB režiim + R
Ükskõik milline mitte MDR-TB ravimiresistentsus, kusjuures R on resistentne	MDR-TB režiim + H
<p><sup>1</sup> süstitava ravimi valik sõltub ravimiresistentsusest.  H: isoniaiid, R: rifampitsiin, E: etambutool, Z: pürasiinamiid, S: streptomütsiin, Km: kanamütsiin, Lxf: levofloksatsiin, MDR-TB: multiravimiresistentne tuberkuloos.</p>	

Tabel 2

Rifampitsiini suhtes resistentse ja multiravimiresistentse tuberkuloosi korral kasutatavate ravimite rühmad ning raviskeemi koostamise põhimõtted (73).

**Raviskeemis peab olema vähemalt neli eeldatavalt toimivat reservrea põhiravimit. Ravimite valikul tuleb juhinduda ravimitundlikkuse andmetest, eelnevalt saadud tuberkuloosi ravist ja võimalikust kõrvaltoimete profiilist.**

Ravimirühm	Ravimid	Raviskeemi koostamise põhimõtted
<b>A. Fluorokinoloonid</b>	Levofloksatsiin (Lfx) Moksifloksatsiin (Mfx)	1. Vali üks fluorokinoloonidest, Bdq ja Dlm korral eelista Lfx-i.
<b>B. Reservrea süstitavad ravimid</b>	Amikatsiin (Am) Kapreomütsiin (Cm) Kanamütsiin (Km)	2. Vali üks süstitav ravim. Ravimi valik sõltub ravimitundlikkuse andmetest.
<b>C. Teised reservrea põhiravimid</b>	Protioonamiid (Pt) Tsükloseriin (Cs) Linesoliid (Lzd) Klofasimiin (Cfz)	3. Lisa sellest grupist vähemalt kaks-kolm ravimit, millele bakter on tundlik.
<b>D. Lisa reservrea ravimid</b>	<b>D1</b> Pürasiinamiid (Z) Etambutool (E) Suures doosis isoniasiid <sup>1</sup> (Hh)	4. Tavaliselt lisatakse raviskeemi pürasiinamiid (kui patsient seda talub), etambutool lisatakse raviskeemi üksnes juhul, kui see on labori andmetel efektiivne.
	<b>D2</b> Bedakviliin (Bdq) Delamaniid (Dlm)	5. Uute ravimite kasutamine võimaldab väljendunud resistentse korral muuta raviskeemi efektiivsemaks ning teatud tingimustel ka ravikuuri lühendada.
	<b>D3</b> Paraaminosalitsüülhape (PAS) Imipeneem/Tsilastatiin (Ipm) Meropeneem (Mpm) Amoksitsilliin/klavulaanhape (Amx-Clv)	6. Selle grupi ravim lisatakse üksnes juhul, kui eelnevatest ravimitest ei ole õnnestunud koostada raviskeemi, kus oleks vähemalt neli efektiivset ravimit.
<sup>1</sup> isoniasiid annuses 10 mg/kg päevas või 16–20 mg/kg päevas manustades kolm korda nädalas (74).		

MDR-TB ravi tavapärane kestus on vähemalt 20 kuud, või 18 kuud peale seda, kui bioloogilise materjali külv on tuberkuloositekitajate suhtes muutunud negatiivseks. 2016. aasta WHO ravijuhiste kohaselt on teatavate näidustuste korral (patsienti pole varem ravitud reservrea preparaatidega ja ei esine ravimiresistentsest fluorokinoloonide ning süstitavate ravimite suhtes) lubatud kasutada ka standardiseeritud lühiraviskeeme kestvusega 9-12 kuud (73).

## Lisa 5. Põhi- ja reservrea tuberkuloosiravimite sagedasemad kõrvaltoimed

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb haigele selgitada ravimite võimalikke kõrvaltoimeid. Tuberkuloosiravi ajal sagedamini tekkivate ravimite kõrvaltoimete leevendamiseks kasutatavad ravimid on patsientidele tasuta. Vt Tuberkuloosi ravikorraldus lk 32.

Ravim	Täiskasvanu päevadoos sõltuvalt kehakaalust < 50 kg/ > 50 kg/ > 70 kg	Sagedasemad kõrvaltoimed	Jälgimine	Märkused
Rifampitsiin (R)	450–600 mg/ 600 mg/ 600 mg	*kehavedelike oranžiks muutumine *maksakahjustus *seedetrakti kaebused	*kaebuste tekkimisel korda maksanäitajaid	
Isoniasiid (H)	200–300 mg/ 300 mg/ 300 mg	*maksakahjustus *perifeerne neuropaatia *peavalu, unehäired	*maksanäitajad üks kord kuus	Perifeerse neuropaatia ennetamiseks lisa raviskeemi püridoksiin.
Etambutool (E)	800–1200 mg/ 1200–1600 mg/ 1600–2000 mg	*nägemishäired	*nägemisteravuse ja punase/rohelise värvuse eristamise kontroll üks kord kuus	
Pürasiinamid (Z)	1000–1750 mg/ 1750–2000 mg/ 2000–2500 mg	*maksakahjustus *liigesevalud (kusi happe ↑ veres) *seedetrakti kaebused	*maksanäitajad *kusi hape	
Streptomütsiin (S) Kanamütsiin (Km) Amikatsiin (Am) Kapröomütsiin (Cm)	500–750 mg/ 1000 mg/ 1000 mg	*nefrotoksilisus *ototoksilisus (kuulmise nõrgenemine, vilin kõrvades, tasakaaluhäired) *elektrolüütide a/v häired (K↓, Na↓, Mg↓)	*audiomeetria *kreatiniin, urea *uriinanalüüs *elektrolüüdid	MDR-TB intensiivse ravi faasis manustatakse ravimit iga päev, järelravi faasis võib üle minna kolmele manustamiskorrale nädalas.
Protioonamid (Pt)	500 mg/ 750–1000 mg/ 1000 mg	*seedetrakti kaebused (iiveldus, oksendamine) *hüpotüreoidism *metallimaitse suus	*maksanäitajad *kilpnäärme hormoonid	Haiglaravi ajal soovitatavalt manustada kahe annusena Hüpotüreoidismi oht suurem, kui kasutada samaaegselt PAS-ga.



<b>Levofloksatsiin (Lfx) Moksifloksatsiin (Mfx)</b>	750 mg / 1000 mg / 1000 mg 400 mg / 400 mg / 400 mg	*QTc aja pikenemine (Mfx > Lfx) *liigesevalu	*EKG	Mitte kasutada koos antatsiididega, Fe, Ca, Mg ja K preparaatidega.
<b>Tsükloseriin (Cy)</b>	500 mg/ 750 mg/ 750–1000 mg	*neuroloogilised ja psühhiaatrilised sümptomid (psühhooos, krambid, peavalu, uimasus, meeleolu muutus, treemor, unehäired)	*jälggi patsiendi emotsionaalset seisundit	Lisada raviskeemi 50 mg püridoksiini iga 250 mg Cy kohta.
<b>Paraaminosalitsüülhape (PAS)</b>	8 g / 8 g/ 8–12 g	*seedetrakti kaebused (köhuvalu, iiveldus, köhulahtisus) *hüpotüreosis	*maksanäitajad *elektrolüüdid *TSH	
<b>Linesoliid (Lzd)</b>	600 mg	*pankreatiit *iiveldus *perifeerne neuropaatia *müelosupressioon *nägemishäired	*vereanalüüs *nägemise kontroll	Tõsiste kõrvaltoimete korral võib annust vähendada 300 mg-ni.
<b>Bedakvilin (Bdq)</b>	400 mg x 1 kaks nädalat ning seejärel 200 mg kolm korda nädalas 22 nädala jooksul	*liigesevalud *hepatiit *peavalu *QTc aja pikenemine	*EKG *albumiin *elektrolüüdid *lipaas	Lisada raviskeemi 50 mg püridoksiini. Samaaegselt ei tohi raviskeemis olla serotonergilisi ravimeid või tritsüklilisi antidepressante.
<b>Delamaniid (Dlm)</b>	100 mg x 2 kuue kuu jooksul	*iiveldus ja oksendamise *peapööritus *QTc aja pikenemine	*EKG *albumiin *elektrolüüdid *lipaas	Ettevaatusega kasutada > 65 a, diabeedi või raske neeru- või makspuudulikkusega patsientidel.
<b>Klofasimiin (Cfz)</b>	5 mg/kg või 200 mg päevas kaks kuud, edasi 100 mg päevas	*QTc aja pikenemine *naha ja konjunktiivide pigmentatsioon *naha kuivus ja sügelemine *seedetrakti kaebused *fotosensitiivsus	*EKG	

## Kasutatud kirjandus

1. Balslem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr; 64 (4): 401–6.
2. Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26; 336 (7650): 924–6.
3. Viiklepp, P. Tuberkuloosihaigestumus Eestis 2012–2013. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2014.
4. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016. (European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe.).
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization.
6. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition. 2014.
7. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. The Hague: TB CARE I; 2014.
8. Landry, J., Menzies, D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2008 Dec;12 (12): 1352–64.
9. Ai, J.W., Ruan, Q.L., Liu, Q.H., Zhang, W.H. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Feb; 5 (2): e10.
10. Lönnroth, K., Williams, B.G., Stadlin, S., Jaramillo, E., Dye, C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health.* 2008 Aug 14; 8: 289.
11. Lönnroth, K., Castro, K.G., Chakaya, J.M., Chauhan, L.S., Floyd, K., Glaziou, P., *et al.* Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *The Lancet.* 2010 May 22; 375 (9728): 1814–29.
12. Rehm, J., Samokhvalov, A.V., Neuman, M.G., Room, R., Parry, C., Lönnroth, K., *et al.* The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009; 9: 450.

13. Malaysia Health Technology Assessment Section Ministry of Health Malaysia. Management of Tuberculosis (3rd Edition). 2012.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. 2016.
15. Ministry of Science and Innovation, Spain. Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. 2010.
16. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. 2013.
17. Piccazzo, R., Paparo, F., Garlaschi, G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2014 May; 91: 32–40.
18. Cain, K.P., McCarthy, K.D., Heilig, C.M., Monkongdee, P., Tasaneeyapan, T., Kanara, N., *et al.* An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med.* 2010 Feb 25; 362 (8): 707–16.
19. Swindells, S., Komarow, L., Tripathy, S., Cain, K.P., MacGregor, R.R., Achkar, J.M., *et al.* Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5253. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2013 Apr; 17 (4): 532–9.
20. Metcalfe, J.Z., Everett, C.K., Steingart, K.R., Cattamanchi, A., Huang, L., Hopewell, P.C., *et al.* Interferon- $\gamma$  release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011 Nov 15; 204 Suppl 4: S1120–1129.
21. Sester, M., Sotgiu, G., Lange, C., Giehl, C., Girardi, E., Migliori, G.B., *et al.* Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 Jan; 37 (1): 100–11.
22. Santin, M., Muñoz, L., Rigau, D. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e32482.
23. Sandgren, A., Hollo, V., van der Werf, M.J. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013 Mar 21; 18 (12).
24. Iseman, M.D. *A Clinician's Guide to Tuberculosis.* Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.

25. Boachie-Adjei, O., Squillante, R.G. Tuberculosis of the spine. *Orthop Clin North Am.* 1996 Jan; 27 (1): 95–103.
26. Pertuiset, E., Beaudreuil, J., Lioté, F., Horusitzky, A., Kemiche, F., Richette, P., *et al.* Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 cases in a developed country, 1980-1994. *Medicine (Baltimore).* 1999 Sep; 78 (5): 309–20.
27. Sanghvi, D.A., Iyer, V.R., Deshmukh, T., Hoskote, S.S. MRI features of tuberculosis of the knee. *Skeletal Radiol.* 2009 Mar; 38 (3): 267–73.
28. Sawlani, V., Chandra, T., Mishra, R.N., Aggarwal, A., Jain, U.K., Gujral, R.B. MRI features of tuberculosis of peripheral joints. *Clin Radiol.* 2003 Oct; 58 (10): 755–62.
29. Eastwood, J.B., Corbishley, C.M., Grange, J.M. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2001 Jun; 12 (6): 1307–14.
30. Hsu, H.L., Lai, C.C., Yu, M.C., Yu, F.L., Lee, J.C., Chou, C.H., *et al.* Clinical and microbiological characteristics of urine culture-confirmed genitourinary tuberculosis at medical centers in Taiwan from 1995 to 2007. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2011 Mar; 30 (3): 319–26.
31. Webster, D., Long, R., Shandro, C., Pettipas, J., Leblanc, J., Davidson, R., *et al.* Fluoroquinolone resistance in renal isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2010 Feb;14 (2): 217–22.
32. Debi, U., Ravisankar, V., Prasad, K.K., Sinha, S.K., Sharma, A.K. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 28; 20 (40): 14831–40.
33. Almadi, M.A., Ghosh, S., Aljebreen, A.M. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn’s disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104 (4): 1003–12.
34. Lee, W.K., Van Tonder, F., Tartaglia, C.J., Dagia, C., Cazzato, R.L., Duddalwar, V.A., *et al.* CT appearances of abdominal tuberculosis. *Clin Radiol.* 2012 Jun; 67 (6): 596–604.
35. Lin, P.Y., Wang, J.Y., Hsueh, P.R., Lee, L.N., Hsiao, C.H., Yu, C.J., *et al.* Lower gastrointestinal tract tuberculosis: an important but neglected disease. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Oct; 24 (10): 1175–80.
36. Davis, J.L., Cattamanchi, A., Cuevas, L.E., Hopewell, P.C., Steingart, K.R.

- Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 Feb; 13 (2): 147–54.
37. Monkongdee, P., McCarthy, K.D., Cain, K.P., Tasaneeyapan, T., Nguyen, H.D., Nguyen, T.N.L., *et al.* Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1; 180 (9): 903–8.
  38. Steingart, K.R., Henry, M., Ng, V., Hopewell, P.C., Ramsay, A., Cunningham, J., *et al.* Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006 Sep; 6 (9): 570–81.
  39. Chang, E.W., Page, A.L., Bonnet, M. Light-emitting diode fluorescence microscopy for tuberculosis diagnosis: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016 Mar; 47 (3): 929–37.
  40. Steingart, K.R., Schiller, I., Horne, D.J., Pai, M., Boehme, C.C., Dendukuri, N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (1): CD009593.
  41. Detjen, A.K., DiNardo, A.R., Leyden, J., Steingart, K.R., Menzies, D., Schiller, I., *et al.* Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015 Jun; 3 (6): 451–61.
  42. Denkinger, C.M., Schumacher, S.G., Boehme, C.C., Dendukuri, N., Pai, M., Steingart, K.R. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014 Aug; 44 (2): 435–46.
  43. Penz, E., Boffa, J., Roberts, D.J., Fisher, D., Cooper, R., Ronksley, P.E., *et al.* Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2015 Mar; 19(3): 278–284, i–iii.
  44. Dinnes, J., Deeks, J., Kunst, H., Gibson, A., Cummins, E., Waugh, N., *et al.* A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2007 Jan;11 (3): 1–196.
  45. Moreira Ada, SR., Huf, G., Vieira, MA., Costa, PA., Aguiar, F., Marsico, A.G., *et al.* Liquid vs Solid Culture Medium to Evaluate Proportion and Time to Change in Management of Suspects of Tuberculosis-A Pragmatic Randomized

- Trial in Secondary and Tertiary Health Care Units in Brazil. *PloS One*. 2015; 10 (6): e0127588.
46. Cruciani, M., Scarparo, C., Malena, M., Bosco, O., Serpelloni, G., Mengoli, C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 2004 May; 42 (5): 2321–5.
  47. Rageade, F., Picot, N., Blanc-Michaud, A., Chatellier, S., Mirande, C., Fortin, E., *et al.* Performance of solid and liquid culture media for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical materials: meta-analysis of recent studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2014 Jun; 33 (6): 867–70.
  48. Drobniowski, F., Cooke, M., Jordan, J., Casali, N., Mugwagwa, T., Broda, A., *et al.* Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2015 May; 19 (34): 1–188, vii–viii.
  49. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Vol. World Health Organization. Geneva; 2016.
  50. Theron, G., Peter, J., Richardson, M., Barnard, M., Donegan, S., Warren, R., *et al.* The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 29; (10): CD010705.
  51. Feng, Y., Liu, S., Wang, Q., Wang, L., Tang, S., Wang, J., *et al.* Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. *PloS One*. 2013; 8 (2): e55292.
  52. Bassili, A., Fitzpatrick, C., Qadeer, E., Fatima, R., Floyd, K., Jaramillo, E. A systematic review of the effectiveness of hospital- and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Aug; 89 (2): 271–80.
  53. Simonovska, L., Ilievska-Popovska, B. Comparison of Results from Inpatient and Outpatient Treatment of Tuberculosis in Republic of Macedonia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015 Jun 15; 3 (2): 337–40.
  54. Narita, M., Alonso, P., Lauzardo, M., Hollender, E.S., Pitchenik, A.E., Ashkin,
- 
-

- D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest*. 2001 Aug; 120 (2): 343–8.
55. Nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seadus – Riigi Teataja [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <https://www.riigiteataja.ee/akt/NETS>
56. Horne, D.J., Royce, S.E., Gooze, L., Narita, M., Hopewell, P.C., Nahid, P., *et al*. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jun;10 (6): 387–94.
57. Kurbatova, E.V., Gammino, V.M., Bayona, J., Becerra, M., Danilovitz, M., Falzon, D., *et al*. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2011 Nov; 15 (11): 1553–1555, i.
58. Chihota, V.N., Grant, A.D., Fielding, K., Ndirongo, B., van Zyl, A., Muirhead, D., *et al*. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2010 Aug; 14 (8): 1024–31.
59. Thomas, A., Gopi, P.G., Santha, T., Chandrasekaran, V., Subramani, R., Selvakumar, N., *et al*. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2005 May; 9 (5): 556–61.
60. Millet, J.P., Shaw, E., Orcau, À., Casals, M., Miró, J.M., Caylà, J.A., *et al*. Tuberculosis Recurrence after Completion Treatment in a European City: Reinfection or Relapse? *PLOS ONE*. 2013 Jun 11; 8 (6): e64898.
61. Fox, G.J., Barry, S.E., Britton, W.J., Marks, G.B. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 Jan; 41 (1): 140–56.
62. Ai, J.W., Zhang, S., Ruan, Q.L., Yu, Y.Q., Zhang, B.Y., Liu, Q.H., *et al*. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015 Dec; 42 (12): 2229–37.
63. Jeon, C.Y., Murray, M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008 Jul 15; 5 (7): e152.
64. Smieja, M.J., Marchetti, C.A., Cook, D.J., Smaill, F.M. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD001363.
- 
-

65. Hosford, J.D., von Fricken, M.E., Lauzardo, M., Chang, M., Dai, Y., Lyon, J.A., *et al.* Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: a systematic review. *Tuberc Edinb Scotl.* 2015 Mar; 95 (2): 112–22.
66. Smith, B.M., Schwartzman, K., Bartlett, G., Menzies, D. Adverse events associated with treatment of latent tuberculosis in the general population. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2011 Feb 22; 183 (3): E173-179.
67. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization; 2015.
68. Ayieko, J., Abuogi, L., Simchowitz, B., Bukusi, E.A., Smith, A.H., Reingold, A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2014 Feb 20;14:91.
69. Akolo, C., Adetifa, I., Shepperd, S., Volmink, J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20; (1): CD000171.
70. Ayele, H.T., Mourik, M.S.M., van Debray, T.P.A., Bonten, M.J.M. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0142290.
71. Wilkinson, D., Squire, S.B., Garner, P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 1998 Sep 5; 317 (7159): 625–9.
72. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, 2nd Edition. Boston, USA.: Partners In Health, USAID TB CARE II; 2013.
73. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug -resistant tuberculosis 2016 update. 2016.
74. Lange, C., Abubakar, I., Alffenaar, J.W.C., Bothamley, G., Caminero, J.A., Carvalho, A.C.C., *et al.* Management of patients with multidrug-resistant/ extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014 Jul; 44 (1): 23–63.

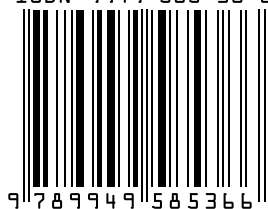








ISBN 9949-585-36-8



9 789949 585366