

Autor(id): Kadri Klaos
Küsimus: Kas kõigil tuberkuloosiga patsientidel, kellel molekulaarne kiirtest näitab resistentsust/tundlikkust isoniasiidile ja/või rifampitsiinile, tuleb järgnevalt teha teiste tuberkuloosi ravimite suhtes ravimtundlikkust määravad molekulaarsed kiirtestid või mitte parema ravitulemuse saamiseks?
Kontekst:
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Madala keerukusega automatiseeritud NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus isoniasiidide resistentsuse detekteerimisel vs. fenotüübiline ravimtundlikkus

3 ^{1a}	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^b	väike	väike	puudub	1605 isikuga uuringu koontundlikkus INH resistentsuse määramisel oli 0.94 (95% CI: 0.89 to 0.97) ja koondspetsiifilisus 98.0% (95% CI: 95.2-99.2%). 61.9% osalenutest olid INH resistentsed.	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

Madala keerukusega automatiseeritud NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus fluorokinoloonide resistentsuse detekteerimisel vs. fenotüübiline ravimtundlikkus

3 ^{1a}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^c	väike	puudub	1337 isikuga uuringu koontundlikkus FLQ resistentsuse määramisel oli 93.1% (95% CI: 88.0 - 96.1) koondspetsiifilisus 98.3% (95% CI:94.5 - 99.5). 28.7.% osalenutest olid INH resistentsed.	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	------------------	------------

Madala keerukusega automatiseeritud NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus RR-TB puhul etioonamiidi resistentsuse detekteerimisel vs. inhA promootorregiooni sekveneerimine

1 ¹	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^d	väike	väike	suur ^e	puudub	434 isikuga uuringu koontundlikkus ETO resistentsuse määramisel oli 0.98 (95% CI: 0.74 - 1.00) ja koondspetsiifilisus 1.00 (95% CI: 0.83 - 1.00).	⊕⊖⊖⊖ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Madala keerukusega automatiseeritud NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus RR-TB puhul amikatsiini resistentsuse detekteerimisel vs. fenotüübiline ravimtundlikkus

1 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	suur ^e	puudub	490 isikuga uuringu koontundlikkus AMK resistentsuse määramisel oli 0.86 (95% CI: 0.75 - 0.93) ja koondspetsiifilisus 0.99 (95% CI: 0.93 - 1.00). Madalat koontundlikkust põhjustab üks uuring ja seda põhjendatakse üht tüüpi mutatsioonide esinemisega 15 uuringus olnud tüves mis klassifitseeriti algselt AMK resistentseks.	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	------------------	------------

Esimese rea LPA tundlikkus ja spetsiifilisus rifampitsiini resistentsuse määramisel vs. fenotüübiline ravimtundlikkus

48 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^f	väike	väike	väike	puudub	10560 testitava materjaliga uuringu koontundlikkus RIF resistentsuse määramisel algmaterjalist vs. fenotüübiline ravimtundlikkus oli 96.3% (95% CI 94.6-97.5%) ja koondspetsiifilisus 98.2% (95% CI 97.2-98.8%). 10696 materjaliga uuringu koontundlikkus RIF resistentsuse tuvastamisel MTB positiivsest kultuurist oli 0.97 (95% CI: 0.95-0.98) ja koondspetsiifilisus 0.99 (95% CI: 0.99-1.00)	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

Esimese rea LPA tundlikkus ja spetsiifilisus isoniasiidide resistentsuse määramisel vs. fenotüübiline ravimtundlikkus

46 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^f	väike	väike	väike	puudub	10472 materjaliga uuringu koontundlikkus INH resistentsuse määramisel algmaterjalist oli 89.2% (95% CI 85.8-91.9%) ja koondspetsiifilisus 98.4% (95% CI 97.5-98.9%). 10462 materjaliga uuringu koontundlikkus INH resistentsuse tuvastamisel positiivsetest külvist oli 91.0% (95% CI 88.6-93.0%) ja koondspetsiifilisus 99.7% (95% CI 99.3-100.0%).	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

Mõõduka keerukusega automatiseeritud NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus rifampitsiini resistentsuse määramisel vs fenotüübiline ravimtundlikkus

18 ⁹	juhuslikustatud uuringud	suur ^h	väike	väike	väike	puudub	2874 prooviga uuringu koontundlikkus RIF resistentsuse tuvastamisel oli 96.7% (95% CI: 93.1-98.4%) ja koondspetsiifilisus 98.9% (95% CI: 97.5-99.5%).	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

Mõõduka keerukusega automatiseeritud NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus isoniasiidide resistentsuse määramisel vs fenotüübiline ravimtundlikkus

18 ⁹	juhuslikustatud uuringud	suur ^f	väike	väike	väike	puudub	1758 prooviga uuringu koontundlikkus INH resistentsuse tuvastamisel oli 86.4% (95% CI: 82.1-89.8%) ja koondspetsiifilisus 99.8% (95% CI: 98.3-99.8%).	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

Teise rea LPA tundlikkus ja spetsiifilisus fluorokinoloonide resistentsuse määramisel vs fenotüübiline ravimtundlikkus

19 ^{3,i}	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^h	väike	puudub	2223 uuritava materjaliga uuringu koontundlikkus FLQ resistentsuse määramisel positiivsest algmaterjalist oli 0.86 (95% CI: 0.75 - 0.93) ja koondspetsiifilisus 0.99 (95% CI: 0.97 - 0.99). 1771 uuritava materjaliga uuringu koontundlikkus FLQ resistentsuse määramisel positiivsest külvist oli 0.86 (95% CI: 0.79 - 0.90) ja koondspetsiifilisus 0.99 (95% CI: 0.97 - 0.99).	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	------------------	------------

Teise rea LPA tundlikkus ja spetsiifilisus teise rea süstitavate ravimite resistentsuse määramisel vs fenotüübiline ravimtundlikkus

16 ^{3,j}	juhuslikustatud uuringud	suur ^k	väike	suur ^h	väike	puudub	1921 uuritava materjaliga uuringu koontundlikkus SLID resistentsuste määramisel positiivsest algmaterjalist oli 0.87 (95% CI: 0.38 - 0.99) ja koondspetsiifilisus 0.99 (95% CI: 0.94 - 1.00). 1639 uuritava materjaliga uuringu koontundlikkus SLID resistentsuste määramisel positiivsest külvist oli 0.77 (95% CI: 0.63 - 0.86) ja koondspetsiifilisus 0.99 (95% CI: 0.97 to 1.00).	⊕⊕⊖⊖ Madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	---	---------------	------------

Esimese rea LPA mõju ravimiresistentse tuberkuloosi diagnostilisele viivitusele ja ravi algusele võrreldes fenotüübilise ravimtundlikkusega

13 ^{4,l}	juhuslikustatud uuringud	suur ^m	suur ⁿ	väike	suur ^o	puudub	Diagnostiline viivitus vähenes LPA ^d kasutades 40 päeva (95% CI 26.82–53.37) ja ravi alguse viivitus 45.32 päeva (95% CI 30.27–60.37).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Teise rea LPA (MTBDRsl VER 2) koondtundlikkus ja spetsiifilisus fluorokinoloonide ja süstitavate ravimite resistentsuse detekteerimisel võrreldes fenotüübilise ravimtundlikkusega									
10 ^{5,p}	juhuslikustatud uuringud	suur ^f	suur ^q	väike	väike	puudub	Koondtundlikkus fluorokinoloonide resistentsuse detekteerimisel oli 95% (95% CI = 91–98) ja koondspetsiifilisus 98% (95%CI = 97–99). Koondtundlikkus ja koondspetsiifilisus süstitavate ravimite resistentsuse detekteerimisel oli järgmine: KAN-89% (95% CI = 72–99) ja 98% (95% CI = 96–100); AMK- 90% (95% CI = 84–95) ja 100% (95% CI = 98–100); CM- 89% (95% CI = 76–97) ja 99% (95% CI = 97–100)	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
Põrdhübridisatsioonil põhineva keeruka NAAT tundlikkus ja spetsiifilisus PZA resistentsuse detekteerimisel vs fenotüübiline ravimtundlikkus									
7 ^{1,r}	juhuslikustatud uuringud	suur ^s	suur ^t	väike	väike	puudub	964 uuritava materjaliga uuringu koondtundlikkus PZA resistentsuse määramisel oli 81.2% (95% CI: 75.4–85.8%) ja koondspetsiifilisus 97.8% (95% CI: 96.5–98.6%).	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

CI: confidence interval

Selgitused

- a. Cepheid 2020, DIAMA 2020, FIND 2020
b. Isoniasiidi resistentsuse esinemissagedus uuringupopulatsioonis oli kõrgem tavapopulatsioonist.
c. Spetsiifilisuse väärtused ühes uuringus olid teistest uuringutest erinevad
d. Uuringus kasutatud referentsstandard ei tuvasta kõiki etioonamiidi resistentsust põhjustavaid mutatsioone
e. 95% CI vahemik oli suur
f. Mitmetes uuringutes jäi ebaselgeks kas sekkumisanalüüsi läbiviiv isik oli pimestatud referentstesti tulemuste suhtes.
g. Berhanu 2018, Ciesielczuk 2020, de Vos 2020, Haasis 2018, Hillemann 2018, Hofmann-Thiel 2016, Hofmann-Thiel 2018, Hofmann-Thiel 2020, Howlett 2020, Kostera 2016, Kostera 2018, Luukinen 2020, Paradis 2018, Scott 2020, Shah 2019, Shaheed 2020, Shaheed 2020, Tam 2017
h. Uuringus osalejate valik jäi ebaselgeks
i. Zvanovic 2012, van Ingen 2010, Kambli 2015, Ferro 2013, Fan 2011, Hillemann 2009, Brossier 2010, Kontsevaya 2011, Simons 2015, Ignatyeva 2012, Huang 2011, Lopez-Roa 2012, Jin 2013, Chikamatsu 2012, Kiet 2010, Miotto 2012, Tomasicchio 2016, Said 2012, Lacoma 2012
j. Zvanovic 2012, van Ingen 2010, Ferro 2013, Fan 2011, Hillemann 2009, Brossier 2010, Ignatyeva 2012, Huang 2011, Lopez-Roa 2012, Jin 2013, Chikamatsu 2012, Kiet 2010, Miotto 2012, Tomasicchio 2016, Said 2012, Lacoma 2012
k. Mõned uuringud ei kasutanud fenotüübilises ravimtundlikkuses WHO poolt soovitatud kriitilist kontsentratsiooni
l. Boehme 2011, Chryssanthou 2011, Hanrahan 2012, Jacobson 2012, Lyu 2013, Gauthier 2014, Raizada 2014, Singla 2014, Bablshvili 2015, Iruedo 2017, Li 2019, Ngabonziza 2020, Shi 2020
m. Uuringud ei kasutanud diagnostilise viivituse ja ravi alguse viivituse määramiseks ühtset standardit
n. Mõnedes uuringutes oli viivituse väärtus kõrvaltulemus
o. Koonduuringu usaldusintervall on lai
p. Kardan-Yamchi 2021, Singh 2021, Jian 2018, Yadav 2018, Gardee 2017, Maningi 2017, Bang 2016, Tagliani 2015, Catanzaro 2015, López-Roa 2012
q. Koonduuringu statistiline heterogeensus oli suur. Uuringud olid omavahel erinevad.
r. Ando 2010, Burhan trial 2020, Driesen 2018, Matsumoto 2013, Mitarai 2012, Rienthong 2015, Sekiguchi 2007
s. Uuringute valimid ei ole juhuslikud.
t. Uuringud ei käsitlenud otseselt diagnostilist küsimust

Viited

1.World Health Organization, , , , . WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. WHO; Geneva; 2021.
2.RR, Nathavitharana, PG, Cudahy, SG, Schumacher, KR, Steingart, M, Pai, CM, Denkinger. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and . The European respiratory journal; 2017.
3.G, Theron, J, Peter, M, Richardson, R, Warren, K, Dheda, KR, Steingart. Genotype(®) MTBDRsl assay for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs.. The Cochrane database of systematic reviews; 2016.
4.JH, Lee, T, Garg, J, Lee, S, McGrath, L, Rosman, SG, Schumacher, A, Benedetti, ZZ, Qin, G, Gore, M, Pai, H, Sohn, L, Saderi, M, Puci, B, Di Lorenzo, R, Centis, L, D'Ambrosio, OW, Akkerman, JC, Alfenaar, JA, Caminero, JM, Chakaya, JT, Denholm, X, Kurhasani, CWM, Ong, A, Rendon, DR, Silva, S, Tiberi, D, Zenner, AM, Cabibbe, GB, Migliori, G, Sotgiu, RR, Nathavitharana, PG, Cudahy, SG, Schumacher, KR, Steingart, M, Pai, CM, Denkinger, G, Theron, J, Peter, M, Richardson, R, Warren, K, Dheda, KR, Steingart. Impact of molecular diagnostic tests on diagnostic and treatment delays in . BMC infectious diseases; 2022.
5.L, Saderi, M, Puci, B, Di Lorenzo, R, Centis, L, D'Ambrosio, OW, Akkerman, JC, Alfenaar, JA, Caminero, JM, Chakaya, JT, Denholm, X, Kurhasani, CWM, Ong, A, Rendon, DR, Silva, S, Tiberi, D, Zenner, AM, Cabibbe, GB, Migliori, G, Sotgiu. Rapid Diagnosis of XDR and Pre-XDR TB: A Systematic Review of Available Tools.. Archivos de bronconeumologia; 2022.