

Autor(id): Kaarel Kisant
Küsimus: Kõigile latentse tuberkuloosiga patsientidele on näidustatud tuberkuloosi profülaktiline ravi võrreldes mitte tuberkuloosi haigestumise ennetamiseks
Kontekst:
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõigile latentse tuberkuloosiga patsientidele on näidustatud tuberkuloosi profülaktiline ravi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
Haigestumus (aktiivse tuberkuloosi ennetamine; neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte)												
13 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	69/2080 (3.3%)	279/4467 (6.2%)	suhteline risk (RR) 0.39 (0.29 to 0.52)	38 vähem / 1,000 (44 vähem to 30 vähem)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	OLULINE
Suremus (all-cause mortality; neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte)												
9 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike ^b	väike	väike	väike	puudub	79/1740 (4.5%)	97/3850 (2.5%)	suhteline risk (RR) 0.93 (0.67 to 1.28)	2 vähem / 1,000 (8 vähem to 7 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
Hepatotoksilisus (neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte)												
9 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^c	väike	väike	väike	puudub	85/1705 (5.0%)	53/3624 (1.5%)	suhteline risk (RR) 1.35 (0.85 to 2.13)	5 rohkem / 1,000 (2 vähem to 17 rohkem)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	OLULINE
Siiriku äratõukereaktsioon (neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte)												
9 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^d	väga suur ^e	väike	väike	puudub	186/1909 (9.7%)	257/4187 (6.1%)	suhteline risk (RR) 0.82 (0.44 to 1.51)	11 vähem / 1,000 (34 vähem to 31 rohkem)	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
Haigestumus (aktiivse tuberkuloosi ennetamine)												
87 ²	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^f	väike	väike	väike	puudub	Süstemaatilises ülevaates hinnati nelja, AMSTAR2 tööriista alusel kõrge kvaliteediga uuringuks tunnistatud, süstemaatilist ülevaadet latentse tuberkuloosi ravi efektiivsuse osas, aktiivse haiguse ennetamisel. Neljast suurimas ja värskemais, 61 RCT'd analüüsinud, uuringus tuvastati erinevate latentse tuberkuloosi raviskeemide (isoniasiid 6 kuud; rifampitsiin 3-4 kuud; isoniasiid + rifampitsiin 3-4 kuud;) võrdväärne efektiivsus aktiivse haiguse ennetamisel, kusjuures efekti ei mõjutanud HIV staatus ega vanus. Eraldi on välja toodud, et üheski kaasatud uuringus ei ole hinnatud latentse tuberkuloosi ravi efektiivsust üldpopulatsioonis tuvastatud (aktiivse?) tuberkuloosi juhtudele, kuna antud juhul sõltub tulemus suurel määral kaasuvatest asjaoludest (eelkõige skriiningust). Üks neljast süstemaatilisest ülevaatest on varasemalt Eesti ravijuhisesse kaasatud (Smieja MJ et al. 2000).			⊕⊕○○ Madal	OLULINE	
Haigestumus (aktiivse tuberkuloosi ennetamine; MDR-TB kontaktset/latentsetuberkuloosiga isikud; ravi vs jälgimine)												
5 ³	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^g	väga suur ^h	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatatus tugev seos ⁱ	Süstemaatilises ülevaates hinnati 5'e ülevaateuuringu alusel tuberkuloosi haigestumist latentse tuberkuloosi diagnoosiga indiviidide hulgas (kelle hulka oli loetud ka lihtsalt kontaktset, teoreetiliselt infitseerunud - diagnoos kinnitamata TST või IGRA'ga), kellel oli teada kontakt MDR tuberkuloosi põdeva patsiendiga. Võrreldi latentsetuberkuloosi ravi saanud mitteravitud patsientidega. 3'es uuringus olid uuritavateks ainult lapsed ja 2'es uuringus vanusepiirangud puudusid. Kasutades negatiivset binoomjaotust tuvastati 90%ne aktiivsesse tuberkuloosi haigestumise riski vähenemine, usaldusvahemik oli siiski väga lai (CI 9-99%).			⊕○○○ Väga madal	OLULINE	

Profülaktilise ravi kõrvaltoimete esinemise sagedus

11 ³	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väga suur ^j	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus tugev seos ⁱ	11'nes kaasatud uuringus oli kõrvaltoimete esinemise sagedus väljatoodud režiimiti. Enim esines kõrvaltoimeid pürasiinamiidi sisaldavate skeemide puhul (keskmiselt 66% ¹ l juhtudest), samuti oli samas sihtrühmas enim latentse tuberkuloosi ravi katkestajaid (aritmeetiline keskmine 51%; 95% CI 44%-59%). Flurokinolooni sisaldavate režiimide (ilma pürasiinamiidita) puhusel esines kõrvaltoimeid 33% ¹ juhtudest, kuid antud juhul esines oluliselt harvem ravi katkestamist (2%; 95% CI, 1%-4%). Kuigi süsteemse ülevaate andmetest (k.a lisamaterjalidest) seda välja ei loe, oli mainitud uuringutesse kaasatud indiviide kokku 638, läbiseigi on uuringuid laste ja täiskasvanute koha, nii kõrge kui ka madala TB levimusega riikidest.	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	------------------------	-------	---	--	---------------	---------

Tuberkuloosi haigestumise risk latentse tuberkuloosiga patsientide hulgas (D-vitamiini puudus vs normis tase)

1 ⁴	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Inglismaal läbiviidud longituuduuringusse kaasati 1509 latentse tuberkuloosi diagnoosiga indiviidi, keda jälgiti kokku 3902 patsient-aasta vältel. Mainitud grupist 687 isikul tuvastati D-vitamiini puudulikkus ja sõltumatult eelnevast faktist 691 patsienti said latentsetuberkuloosi ravi. Raviotsus tulenes vastavas riigis antud perioodil (2010-2019) kehtinud ravijuhistest (NICE), esines ka ravist keeldumist ning osad patsiendid kadusid vaateväljast. 29 (1.9%) juhul kujunes välja aktiivne haigus. Mitmemõõtelise analüüsi alusel tuvastati aktiivse haiguse kujunemist soodutava tegurina vitamiin D defitsiit (<25 nmol/L) (aHR 5.68, 95%CI 2.18-14.82; <i>P</i> = 0.0003) ja latentse tuberkuloosi ravi mitte rakendamine. (Aktiivse haiguse kujunemist soodutava tegurina tuvastati ka latentse tubrkuloosi ravi mitte rakendamine - aHR 3.84, 95%CI 1.46-10.08; <i>P</i> = 0.006) Autorid ei leidnud tõendust, et latentse tuberkuloosi ravi oleks mõjutanud seost madala D-vitamiini taseme ja aktiivsehaiguse kujunemise vahel.	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	---------

Tuberkuloosi haigestumise risk (C hepatiidiga vs vastava infektsioonita isikud)

1 ⁵	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Gruusias teostatud retrospektiivses kohortuuringus hinnati aktiivsesse tuberkuloosi haigestumise riski HCV infektsiooniga vs infektsioonita isikute vahel. Uuringusse kaasati 1 828 808 täiskasvanut (mediaan jälgimisaeg 26 kuud), kellest tuberkuloosi haigestus 3163 (0.17%) indiviidi. haigestumise arv 100 000 isik aasta kohta, ravimata HVC infektsiooniga isikute hulgas oli 296 vs 109 HCV ravi saanud ning 65 HCV mittenakatanud isikute hulgas. Nii HCV ravi saanute kui ka ravimata juhtude puhul tuvastati kõrgem risk (vastavalt aHR = 1.6; 95% CI: 1.4-2.0 ja aHR = 2.9; 95% CI: 2.4-3.4) aktiivsesse tuberkuloosi haigestumise osas, võrreldes HCV nakkuseta indiviididega. Andmed olid kohaldatud vanuse, soo, vangistuse staatuse ja kaudselt sotsioökonoomse staatuses suhtes, alkoholi ja süstitavate narkootikumide kasutamist ei arvestatud.	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RR: risk ratio

Selgitused

- 13'nest uuringust 6 olid randomiseeritud kontrollitud uuringud, millest omakorda 3 puhul puudus adekvaatne randomiseerimise protsessi kirjeldus.
- 9'st uuringust 4 olid randomiseeritud kontrollitud uuringud, millest 1 puhul puudus adekvaatne randomiseerimise protsessi kirjeldus.
- 9'st uuringust 6 olid randomiseeritud kontrollitud uuringud, millest 5 puhul esines probleeme randomiseerimise protsessis. Ühel mainitud uuringutest (John et al. 1994) oli olulisi puudujärke tulemite esitamisel.
- 9'st uuringust 3 olid randomiseeritud kontrollitud uuringud, millest 2 puhul esines probleeme randomiseerimise protsessis.
- Heterogeensus (I²) = 84%, eelkõige tingitud ühest retrospektiivsest kohortuuringust (Dodani et al. 2021).
- Kuigi kolmes vanemas (Smieja M et al 2000; Ena J et al 2005; Sharma SK et al 2013) süstemaatilises ülevaates hinnatakse nihet madalaks, ei saa sama väita kõige mahukama süstemaatilise ülevaate (Zenner 2017 et al) kohta (vt vastava uuringu Supplement Table 3: Study quality).
- Kohati on TB kontaktseid liigitatud latentse tuberkuloosi diagnoosiga indiviidide alla.
- Väga lai usaldusvahemik (CI 9%-99%).
- Süstemaatilise ülevaate autorid (Marks SM et al. 2017) kahtlustavad uuringute kaasamisel, efekti näidanud uuringute eelistamist.
- Valdavas enamuses uuringutes on kaasatud patsiendid MDR-TB haige kontaktseid, latentse tuberkuloosi diagnoos ei ole TST või IGRA'ga kinnitatud.

Viited

- Yuan Z, Chao S, Xu Y, Niu Y. Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol; 2023.
- Collin SM, Wurie F, Muzymba MC. Effectiveness of interventions for reducing TB incidence in countries with low TB incidence: a systematic review of reviews. Eur Respir Rev; 2019.
- Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis; 2017.
- Patterson B, Smith D, Telford A et al. Vitamin D deficiency predicts latent TB reactivation independent of preventive therapy: a longitudinal study. Int J Tuberc Lung Dis; 2020.
- Baliashvili D, Blumberg HM, Benkeser D et al. Association of treated and untreated chronic hepatitis C with the incidence of active tuberculosis disease: a population-based cohort study. Clin Infect Dis; 2022.