

KÜSIMUS

Kas kasutada kõigile latentse tuberkuloosiga patsientidele on näidustatud tuberkuloosi profülaktiline ravi või mitte tuberkuloosi haigestumise ennetamiseks?	
SIHTRÜHM:	tuberkuloosi haigestumise ennetamiseks
SEKKUMINE:	kõigile latentse tuberkuloosiga patsientidele on näidustatud tuberkuloosi profülaktiline ravi
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Haigestumus (aktiivse tuberkuloosi ennetamine; neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte); Suremus (all-cause mortality; neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte); Hepatotoksilisus (neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte); Siiriku äratõukereaktsioon (neerusiirikuga patsiendid; isoniasiid 9-12 kuud vs mitte); Haigestumus (aktiivse tuberkuloosi ennetamine); Haigestumus (aktiivse tuberkuloosi ennetamine; MDR-TB kontaktset/latentsetuberkuloosiga isikud; ravi vs jälgimine); Profülaktilise ravi kõrvaltoimete esinemise sagedus; Tuberkuloosi haigestumise risk latentse tuberkuloosiga patsientide hulgas (D-vitamiini puudus vs normis tase); Tuberkuloosi haigestumise risk (C hepatiidiga vs vastava infektsioonita isikud);
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Uusi, värskematesse, mahukamatesse ravijuhistesse lisandunud riskirühmi, kelle puhul tuleks latentse tuberkuloosi ravi rakendada, Eesti ravijuhendi valmimise ajast saati (2017) lisandunud ei ole. Otsinguga tuvastatud artiklis (1) on võrreldud kolme suure terviseorganisatsiooni (WHO, NICE, CDC) ravijuhistes latentse tuberkuloosi riskirühmi, kus on küll palju kattuvusi, ent ilmestuvad ka erinevused, mis viitab mõningasele teemakohasele subjektiivsusele. Vastava teema osas NICE ja WHO juhiseid viimaste värskendustega (NICE 2019 värskendus ja WHO 2020 värskendus) muudetud ei ole. Leitud uuringutes keskendutakse eelkõige erinevate ravirežiimide omavahelisele võrdlusele, mis ei vasta otseselt käesolevale küsimusele. Erandiks üks 2023 aastal avaldatud ülevaatlik uuring (2), mille eesmärgiks oli tuvastada uusi võimalike riskirühmi tuberkuloosi haigestumise osas. Vastavas ülevaates esitatud uuringud on parimal juhul madala kvaliteediga (TõKo tabelisse toodud vastavast uuringust sirveotsinguga tuvastatud kaks näidet HCV infektsiooni ja D-vitamiini puudulikkuse ning aktiivsesse tuberkuloosi haigestumise seoste kohta). Ülevaate uuringu autorid viitavad iga riskifaktorit eraldi hindavate süstemaatiliste ülevaateuuringute vajadusele tulevikus. Otsinguga leitud materjali hulka kuulus ka üks meta-analüüsiga süstemaatiline ülevaade neerusiirku ja latentse tuberkuloosiga patsientide isoniasiidiga ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta. Ravi on efektiivne ja suhteliselt ohutu (vt andmed TõKo's). Siirdamisega seonduv tugev soovitus LTBI ravi rakendada on eelnevast korrast olemas. Eraldi "kuum" teema on käesolevalt MDR TB kontaktsete, sh indiviididel, kellel kinnitub latentse tuberkuloosi diagnoos, ravi rakendamine. Eelkõige ravirežiimi seisukohast vaadatuna. Tõendus põhjusel hetkel napib, 3 rahvusvahelist MDR-LTBI režiimide efektiivsust hindavat kliinilist uuringut on käesolevalt töös: 1) TB CHAMP - levofloksatsiin vs platseebo, lapsed ja noorukid; 2) V-QUIN MDR levofloksatsiin vs platseebo, lapsed ja noorukid; 3) PHOENIX - delamaniid vs isoniasiid, MDR-TB patsiendi lähikontaktset. Ükski mainitust ei paista hetkel teada oleva info alusel valmivat lähima aasta jooksul, nt VQUIN MDR uuringu valmimise tähtajaks on märgitud aasta 2026. Hetkel tuginevad MDR-TB kontaktsete/latentse tuberkuloosiga indiviidide ravi soovitusel suure osas ekspertarvamustele. (3)	
---	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Tühine ☐ Väike ☐ keskmine ☐ Suur ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	- Uusi riskirühmi tuvastatud ei ole. - Siirikuga patsientide puhul on 2017 Eesti ravijuhises tugev soovitus latentset tuberkuloosi ravida juba olemas. - Teada oleva MDR TB kontaktiga latentse TB diagnoosiga patsientide ravi osas on mitmed uuringud töös.	

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ Suur ☐ keskmine ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Neerusiirikuga patsientide latentse tuberkuloosi ravi isoniasiidiga on hepatotoksilisuse ja siiriku äratõuke osas peetud suhteliselt ohutuks - soovimatu mõju väike.(4)	
--	---	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☒ madal ☐ keskmine ☐ väga ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Kaasati viis uurignut, millest kaks olid meta-analüüsid, üks süstemaatiline ülevaade, üks longituuduuring ning üks kohortuur. Enamikel uuringutel oli tõendatuse tase madal või väga madal. Mitmes uuringus oli probleeme randomiseerimisega. Käesolevalt on MDR-LTBI ravi hinnatud ainult madala kvaliteediga jälgimisuuringutes, kus on kohati probleeme latentse tuberkuloosi korrektse diagnoosimisega - uuringutesse on kaasatud ka lähikontaktseid IGRA/TST analüüse tegemata, lugedes ka antud juhud latentse tuberkuloosiga uuritavate hulka. (3)	

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes antud teemat ei hinnatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud. Teemaga seonduva ravisoostumuse puhul võib mõjutavaks teguriks olla võimalike kõrvaltoimete esinemine, mille spekter sõltub kasutatavast ravimist. Teemat on kaudselt, detailidesse laskumata, käsitletud uuringus Marks SM et al 2017 (3)	Patsiendid ei tunne end haigena ja seetõttu ei pruugi ravi soovida.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☒ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	4 süstemaatilist ülevaadet hõlmanud süstemaatilise ülevaateuuringu (5) alusel on latentse tuberkuloosi ravi seni määratletud riskirühmades, aktiivse haiguse ennetamises efektiivne. Lähtuvalt on sekkumine (latentse tuberkuloosi ravi) antud aspektist igati õigustatud.	
--	--	--

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ suur kulu ☐ keskmine kulu ☒ mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ keskmine sääst ☐ suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes antud teemat ei kajastatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	Latentse tuberkuloosi ravi Eestis juba rakendatakse, praeguse soovitusel muutmiseks tõenduspõhist alust ei ole.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatuse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes antud teemat ei kajastatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes antud teemat ei kajastatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	
---	--	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☒ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes antud teemat ei kajastatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes antud teemat ei kajastatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes antud teemat ei kajastatud ning vastavaid uuringuid selle kohta ei otsitud.	Latentse tuberkuloosi ravi, seniste soovitude alusel, käesolevalt Eestis rakendatakse.

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIDUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha ○	Nõrk soovitus sekkumise vastu ○	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ○	Nõrk soovitus sekkumise poolt ○	Tugev soovitus teha ●
--------------------------------	------------------------------------	---	------------------------------------	--------------------------

JÄRELDUSED

Soovitus

- Latentse tuberkuloosiga patsiendile, kes saab immunosupressiivset bioloogilist ravi või on kaasuvate haiguste või nende ravi tõttu immuunkomprimeeritud või on siirdamise ootejärjekorras, tehke tuberkuloosi profülaktilist ravi.

Tugev positiivne soovitus

- Enne latentse tuberkuloosiga patsiendi profülaktilise ravi alustamist veenduge, et patsiendil ei ole aktiivset tuberkuloosi.

[UUS 2023]

Praktiline soovitus

- Latentse tuberkuloosiga patsienti, kellel on teadaolev lähikontakt MDR-TB-haigega, jälgige kahe aasta vältel pärast arvatavat nakatumist. Profülaktiline ravi määrake juhu põhiselt.

[AJAKOHASTATUD 2023]

Praktiline soovitus

- Latentse tuberkuloosiga patsienti õpetage tuberkuloosi sümptomeid ära tundma ja sümptomite tekkimisel soovitage pöörduda arsti poole.

Praktiline soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Kim HW, Kim JS. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. Tuberc Respir Dis; 2018.
2. Bigio J, Viscardi A, Gore G, et al.. A scoping review on the risk of tuberculosis in specific population groups: can we expand the World Health Organization recommendations?. Eur Respir Rev; 2023.
3. 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.
4. 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.
5. Collin SM, Wurie F, Muzyamba MC. Effectiveness of interventions for reducing TB incidence in countries with low TB incidence: a systematic review of reviews. Eur Respir Rev; 2019.