Europos Sąjungos sergančiųjų tuberkulioze priežiūros standartai. 2017 m. atnaujinta versija

Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras (ECDC) ir Europos respiratologų draugija (ERS) parengė 21 į pacientus sutelktą standartą, kuriais savo darbe turėtų vadovautis gydytojai praktikai ir visuomenės sveikatos srities darbuotojai, siekdami optimaliai diagnozuoti tuberkuliozę, ją gydyti ir užtikrinti jos prevenciją Europoje. 2017 m. Europos Sąjungos sergančiųjų tuberkulioze priežiūros standartai (ESSTPS) buvo atnaujinti; į juos įtraukti naujausi technologiniai pokyčiai ir tarptautinės rekomendacijos dėl tuberkuliozės diagnozavimo, gydymo ir prevencijos.

Tuberkuliozės likvidavimo Europos Sąjungoje pažangai užtikrinti būtini aukštesni standartai

Kodėl standartai pritaikyti ES poreikiams?

Pirmąkart Tarptautiniai sergančiųjų tuberkulioze priežiūros standartai (TSTPS) buvo paskelbti 2006 m.; vėliau jie atnaujinti 2009 ir 2014 m. Tarptautiniuose standartuose aprašytas plačiai pripažįstamas sergančiųjų tuberkulioze priežiūros lygis; vis dėlto juose visas dėmesys sutelktas į mažas pajamas gaunančias šalis, kuriose didelis sergamumas tuberkulioze.

Epidemiologinės aplinkybės ir finansinių išteklių prieinamumas ES ir (arba) EEE valstybėse:

* sergamumas tuberkulioze yra nedidelis arba vidutinis, bet netolygus;
* šalyse yra ilgametė tuberkuliozės prevencijos ir kontrolės tradicija;
* yra reikiamų išteklių;
* reikia užtikrinti optimalų šių išteklių naudojimą;
* su tuberkulioze susijusios paslaugos įtrauktos į sveikatos priežiūros sistemą;
* kiekvienas pacientas turi teisę gauti kuo geresnę priežiūrą.

ESSTPS – gydytojams praktikams ir visuomenės sveikatos srities darbuotojams skirti į pacientus sutelkti standartai

Kaip ESSTPS buvo parengti ir atnaujinti?

Įgyvendinant šį bendradarbiavimo projektą, ERS ėmėsi iniciatyvos parengti ir atnaujinti su klinikine praktika susijusius standartus, o ECDC parengė ir atnaujino su visuomenės sveikata susijusius standartus. Rengiant ir atnaujinant šiuos standartus, vadovavo specialios paskirties grupė, sudaryta iš tarptautinių ekspertų, atstovaujančių įvairioms kompetencijos sritims, organizacijoms ir tuberkulioze sergančių pacientų atstovams. Duomenys buvo peržiūrėti, atsižvelgiant į paskelbtas tarptautines gaires. Dokumentų rengimo komitetas parengė dokumentą, kuris vėliau buvo peržiūrėtas ir patvirtintas specialios paskirties grupėje. ESSTPS buvo parengti ir atnaujinti siekiant papildyti TSTPS ir kitas esamas gaires.

Paprasta naudoti išteklius optimaliam tuberkuliozės diagnozavimui, gydymui ir prevencijai užtikrinti

Sprendimo parengti ESSTPS loginis pagrindas

Europos Sąjungos sergančiųjų tuberkulioze priežiūros standartais (ESSTPS) siekiama užpildyti esamas žinių apie tuberkuliozės gydymo ES ir (arba) EEE spragas.

ESSTPS paskirtis – pateikti visuomenės sveikatos srities ekspertams, gydytojams praktikams ir sveikatos priežiūros programas vykdantiems asmenims struktūriškai suskirstytą įrodymais grindžiamų standartų, kuriuose aprašyti būtiniausi reikalavimai, padedantys užtikrinti optimalią sergančiųjų tuberkulioze priežiūrą, rinkinį.

Daugiau informacijos

ECDC yra ES agentūra, įpareigota nustatyti ir vertinti infekcinių ligų keliamą grėsmę visuomenės sveikatai ir apie ją informuoti. Ši agentūra remia ES ir (arba) EEE valstybių narių visuomenės sveikatos institucijų veiklą.

[www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis](http://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis)

ERS yra Europoje svarbiausia savo srities specialistų organizacija. Ji vienija per 30 000 narių iš daugiau kaip 160 valstybių. ERS siekia, vykdydama mokslinius tyrimus, dalydamasi žiniomis ir šviesdama medicinos srities darbuotojus bei visuomenę, palengvinti kvėpavimo sistemos ligomis sergančių pacientų kančias ir skatinti gerą plaučių sveikatos būklę.

[www.ersnet.org](http://www.ersnet.org/)

Išsami ESSTPS atnaujinta versija paskelbta Europos respiratologų žurnale, 2018 m. gegužės mėn. (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Tuberkuliozės diagnozavimo standartai

**1 standartas**

Visus asmenis, kuriems pasireiškia tuberkuliozės požymiai ar simptomai arba praeityje buvo nustatyti tam tikri su tuberkulioze siejami sveikatos sutrikimai arba rizikos veiksniai, reikėtų įvertinti dėl plaučių ir (arba) ekstrapulmoninės (ne plaučių) tuberkuliozės.

**2 standartas**

Visi pacientai (suaugusieji, paaugliai ir vaikai, kurie gali atkosėti skreplių), kuriems įtariama plaučių tuberkuliozė, turėtų pateikti bent du skreplių mėginius mikroskopiniam tyrimui ir vieną mėginį – greitiesiems tyrimams, kad būtų galima nustatyti tuberkuliozę ir bakterijų atsparumą vaistams, naudojant tarptautiniu lygmeniu rekomenduojamą (greitąjį) molekulinį testą. Mėginį reikėtų nusiųsti pasėlio tyrimui skystoje terpėje ir, jeigu tyrimo rezultatas būtų teigiamas, – bakterijų jautrumo vaistams tyrimui (JVT) mitybinėje terpėje užtikrintos kokybės paslaugas teikiančioje laboratorijoje. Esant galimybei, reikėtų paimti bent vieną ankstyvo ryto skreplių mėginį. Taip pat galima atlikti krūtinės ląstos radiografinį tyrimą.

**3 standartas**

Iš visų pacientų (suaugusiųjų, paauglių ir vaikų), kuriems įtariama ekstrapulmoninė tuberkuliozė, iš tariamai ligos pažeistų vietų reikėtų paimti atitinkamus mėginius mikrobiologiniams tyrimams (mikroskopijai, greitiesiems molekuliniams testams, tyrimams mitybinėje terpėje, padermės nustatymo tyrimui, JVT naudojant greituosius molekulinius testus ir tyrimo mitybinėje terpėje metodus) ir histopatologiniam tyrimui užtikrintos kokybės paslaugas teikiančioje laboratorijoje.

**4 standartas**

Visi asmenys, kurių krūtinės ląstos rentgenogramoje matomi plaučių tuberkuliozės požymiai, turėtų pateikti skreplių mėginius mikroskopiniam tyrimui, greitiesiems molekuliniams testams, tyrimams mitybinėje terpėje, padermės nustatymo tyrimui ir JVT, naudojant greituosius molekulinius testus ir tyrimo mitybinėje terpėje metodus, užtikrintos kokybės paslaugas teikiančioje laboratorijoje.

**5 standartas**

Neigiamas plaučių tuberkuliozės tyrimo mitybinėje terpėje rezultatas nustatomas remiantis šiais kriterijais: visi bakteriologiniai tyrimai (įskaitant tiesioginius skreplių tepinėlio tyrimus, tyrimus mitybinėse terpėse ir greituosius molekulinius testus) yra neigiami; krūtinės ląstos rentgenogramoje matomi pakitimai atitinka tuberkuliozės požymius; ir bakterijos nereaguoja į bandymą su plataus veikimo spektro antimikrobinėmis medžiagomis (Pastaba. Kadangi fluorochinolonai veikia *M. tuberculosis* kompleksą ir gali laikinai pagerinti tuberkulioze sergančių asmenų sveikatos būklę, jų geriau nevartoti). Sunkiai sergantiems asmenims arba asmenims, kuriems nustatyta arba įtariama žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija arba kurie serga imunitetą slopinančiomis ligomis, atliekamą diagnostinį vertinimą reikėtų paspartinti ir, jeigu klinikinių tyrimų duomenys tvirtai leidžia manyti, kad asmuo serga tuberkulioze, reikėtų pradėti tuberkuliozės gydymo kursą.

Tik ES taikomi reikalavimai

Siekiant užtikrinti kokybišką tiek plaučių, tiek ekstrapulmoninės tuberkuliozės diagnozavimą, turėtų būti paimti tinkami mėginiai bakteriologiniams tyrimams. Atitinkamais atvejais reikėtų taikyti skreplių indukcijos, bronchoskopijos ir bronchoalveolinio lavažo, skrandžio nuoplovų, biopsijos arba plonos adatos aspiracinės biopsijos metodus [1]. Mėginius reikėtų apdoroti naudojant turimus diagnostinius įrankius [2] ir jų tyrimo rezultatus reikėtų papildyti atitinkamais vaizdinimo tyrimais (radiologiniais, ultragarso, kompiuterinės tomografijos, magnetinio rezonanso, pozitronų emisijos tomografijos / kompiuterinės tomografijos tyrimais) ir kitais būtinais tyrimais, kurie turėtų būti atliekami vadovaujantis įrodymais pagrįstomis gairėmis [2–4].

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomenduojami greitieji molekuliniai tyrimai [5], taip pat tyrimai mitybinėje terpėje ir JVT turėtų būti atliekami su kiekvienu pacientų, kuriems įtariama plaučių ir ekstrapulmoninė tuberkuliozė, mėginiu, įskaitant operacijos metu arba atliekant kitas invazines procedūras paimtus mėginius, kurie paprastai tiriami histologiniu būdu. Todėl chirurgams reikėtų patarti išsaugoti biologinį mėginį įprastame fiziologiniame tirpale – mikrobiologiniams ir molekuliniams biologiniams tyrimams, ir formaline – histopatologiniams tyrimams.

**6 standartas**

Visiems vaikams, kuriems įtariama krūtinės ląstos vidaus organų (t. y. plaučių, krūtinplėvės ir tarpuplaučio arba plaučių šaknų limfmazgio) tuberkuliozė, įtariama diagnozė turėtų būti patvirtinta bakteriologiškai, ištiriant atitinkamus biologinius mėginius (atkosėtus arba indukuotus skreplius, bronchų sekretą, krūtinplėvės skystį, skrandžio nuoplovas arba endoskopinės ultragarsinės biopsijos mėginius) atliekant tepinėlio mikroskopiją, greituosius molekulinius testus, padermės nustatymo tyrimą ir JVT, naudojant tyrimo mitybinėje terpėje metodus, užtikrintos kokybės paslaugas teikiančioje laboratorijoje [3, 5–9]. Jeigu bakteriologinių tyrimų rezultatai neigiami, tuberkuliozės diagnozė turėtų būti pagrįsta tuberkuliozės požymius atitinkančiais pakitimais, matomais krūtinės ląstos rentgenogramoje arba kitais tyrimo metodais gautuose vaizduose, bendravimo su užsikrėtusiu asmeniu faktu, tuberkuliozės infekcijos požymiais (teigiamais tuberkulino odos testo (TOT) ir (arba) gama interferono išsiskyrimo tyrimo (angl. IGRA) rezultatais) [5, 10–13] ir (arba) klinikinių tyrimų rezultatais, kurie leidžia manyti, kad asmuo serga tuberkulioze [3]. Vaikams, kuriems įtariama ekstrapulmoninė tuberkuliozė, iš tariamai ligos pažeistų vietų reikėtų paimti atitinkamus mėginius mikroskopijai, rekomenduojamiems greitiesiems molekuliniams testams, padermės nustatymo tyrimui ir JVT, naudojant tyrimo mitybinėje terpėje metodus, taip pat histopatologiniam tyrimui [5, 14, 15].

Tuberkuliozės gydymo standartai

**7 standartas**

Bet kuris tuberkulioze sergantį pacientą gydantis gydytojas prisiima visuomenės sveikatos požiūriu svarbų įsipareigojimą užkirsti kelią infekcijos plitimui ir atsparumo vaistams vystymuisi. Laikydamasis šio įsipareigojimo, gydytojas, bendradarbiaudamas su visuomenės sveikatos institucijomis, turi: 1) skirti atitinkamą gydymo režimą (atsižvelgiant į genotipinių ir (arba) fenotipinių JVT rezultatus); 2) atlikti sąlytį turėjusių asmenų nustatymą ir ištyrimą; 3) vadovaujantis į pacientą sutelktu požiūriu, įvertinti, kaip pacientas laikosi gydymo nurodymų, ir skatinti jį laikytis gydymo režimo, bendradarbiaujant su šeimos nariais, vietos visuomenės ir (arba) bendruomenės sveikatos tarnybomis bei pilietinės visuomenės organizacijomis ir 4) stebėti gydymo rezultatus [2, 16, 17].

**8 standartas**

Visiems pacientams (įskaitant pacientus, kurie taip pat užsikrėtę ŽIV), kuriems anksčiau netaikytas joks gydymas ir nenustatytas ligos atsparumas vaistams (atlikus atitinkamus tyrimus), turėtų būti taikomas tarptautiniu lygmeniu pripažįstamas gydymo pirmos eilės vaistais, kurių biologinis įsisavinamumas yra žinomas, režimas. Pirminiame etape pacientas turėtų 2 mėnesius vartoti izoniazidą (H), rifampiciną (R), pirazinamidą (Z) ir etambutolį (E). Tolesniame etape pacientas turėtų 4 mėnesius vartoti izoniazidą ir rifampiciną ((2HRZE/4HR). Vaistų nuo tuberkuliozės dozės turėtų atitikti tarptautines rekomendacijas. Dviejų (izoniazido ir rifampicino), trijų (izoniazido, rifampicino ir pirazinamido) ir keturių (izoniazido, rifampicino, pirazinamido ir etambutolio) vaistų fiksuotų dozių derinius gali būti patogiau vartoti.

**9 standartas**

Gydant visus pacientus, reikėtų laikytis į pacientą sutelkto požiūrio, kai vadovaujamasi paciento poreikiais ir užtikrinama abipusė paciento ir paslaugų teikėjo pagarba.

**10 standartas**

Plaučių tuberkulioze sergančių pacientų atsaką į gydymą reikėtų stebėti atliekant kontrolinį tepinėlio mikroskopinį tyrimą ir tyrimą mitybinėje terpėje bent užbaigus pirminį gydymo etapą (vaistams jautrios tuberkuliozės atveju – praėjus dviems mėnesiams). Jeigu užbaigus pirminį gydymo etapą skreplių tepinėlio ir (arba) mitybinės terpės tyrimų rezultatai yra teigiami, reikėtų nedelsiant atlikti molekulinius atsparumo vaistams testus ir išsamesnį JVT. Ekstrapulmonine tuberkulioze sergančių pacientų ir atkosėti skreplių negalinčių vaikų klinikinis atsakas į gydymą (svoris, uždegiminiai žymenys ir pakartotinis vaizdinimo tyrimas) vertinamas objektyviai.

Tik ES taikomi reikalavimai

Gydymą reikėtų stebėti vadovaujantis tarptautinėmis gairėmis [2, 3, 6–8, 18–20]. ES valstybės turi reikiamus išteklius kas mėnesį tikrinti gydymo rezultatus. Daugeliui vaistų atsparios (DVA) tuberkuliozės atveju toks kasmėnesinis gydymo rezultatų patikrinimas turėtų būti atliekamas atsižvelgiant į skreplių tepinėlio tyrimo ir tyrimo mitybinėje terpėje rezultatus [21, 22].

**11 standartas**

Atsižvelgiant į anksčiau taikyto gydymo istoriją, bendravimo su vaistams atsparia tuberkulioze sergančiu asmeniu, nuo kurio pacientas galėjo užsikrėsti, faktą ir atsparumo vaistams paplitimą bendruomenėje, reikėtų įvertinti atsparumo vaistams tikimybę, ypač pacientų, kurių diagnozė nebuvo bakteriologiškai patvirtinta arba kuriems negalima atlikti jautrumo vaistams tyrimų, atveju. Greitieji tyrimai (rifampicinui atsparia tuberkulioze arba DVA tuberkulioze sergančių pacientų genotipiniai atsparumo rifampicinui ir izoniazidui tyrimai ir genotipiniai / fenotipiniai atsparumo antros eilės vaistams tyrimai) turėtų būti atlikti visiems pacientams, kaip apibrėžta 2–4 ir 8 standartuose. Be to, reikėtų nedelsiant pradėti konsultuoti ir šviesti visus tuberkulioze sergančius pacientus, siekiant kuo labiau sumažinti šios ligos plitimo galimybes. Turėtų būti taikomos pagal aplinkybes tinkamos infekcijų kontrolės priemonės, kaip rekomenduojama ESSTPS visuomenės sveikatos 20 standarte.

**12 standartas**

Pacientai, kurie serga arba labai tikėtina, kad serga vaistams atsparių (ypač rifampicinui atsparių / DVA / itin vaistams atsparių (IVA)) organizmų sukelta tuberkulioze, turėtų būti gydomi pagal individualiai pritaikytą gydymo režimą, į kurį turėtų būti įtraukti antros eilės ir papildomi vaistai nuo tuberkuliozės. Gydymo režimą reikėtų parinkti atsižvelgiant į patvirtintus jautrumo vaistams ypatumus. Empiriniai gydymo režimai gali paskatinti tolesnį atsparumo vystymąsi ir jie nerekomenduojami, išskyrus tuos atvejus, kai tuberkuliozės tyrimo mitybinėje terpėje rezultatas yra neigiamas.

Atsižvelgiant į jautrumo vaistams ypatumus, gydymą ne mažiau kaip penkiais veiksmingais vaistais nuo tuberkuliozės reikėtų tęsti bent 20 mėnesių [5]. Jeigu pacientas atitinka nustatytus kriterijus, jam galima taikyti standartinį trumpesnį (9–11 mėnesių trukmės) DVA tuberkuliozės gydymo režimą.

Tik ES taikomi reikalavimai

Kadangi DVA / IVA tuberkuliozės gydymas neretai yra paskutinė galimybė užtikrinti paciento išgijimą ir išgyvenimą, siekiant užtikrinti, kad pacientas laikytųsi gydymo nurodymų, būtina taikyti visas įmanomas į pacientą sutelktas priemones, įskaitant konsultavimą, stebėjimą ir paramą gydymo laikotarpiu, taip pat teikti psichologinę – socialinę pagalbą [5, 23–25]. Tai itin svarbu atsižvelgiant į tai, kad šie pacientai neretai yra palankių socialinių ir ekonominių sąlygų neturintys asmenys.

Gydant DVA tuberkuliozę, pacientui, kuriam dokumentais patvirtintas (molekuliniu arba fenotipiniu JVT nustatytas) toks ligos atsparumas vaistams, negalima skirti jokio vaisto, kol nebus atliktas jautrumo antros eilės vaistams tyrimas, siekiant patvirtinti atsparumo vaistams ypatumus ir parinkti tinkamą gydymą. .

ES ir (arba) EEE valstybėse jautrumo etambutoliui tyrimas laikomas patikimu, jeigu jis atliekamas užtikrintos kokybės paslaugas teikiančioje laboratorijoje [26]. Atsparumą pirazinamidui galima patikrinti atliekant genotipinį (siekiant nustatyti *pncA* geno mutacijas) arba fenotipinį tyrimą (t. y. taikant augimu pagrįstus (skystos terpės) automatizuotus metodus).

Į individualiai pritaikytą gydymo režimą turėtų būti įtraukti bent penki veiksmingi vaistai nuo tuberkuliozės, kurie turėtų būti vartojami intensyvaus gydymo etape, įskaitant pirazinamidą ir keturis pagrindinius antros eilės vaistus nuo tuberkuliozės. Vaistus reikėtų pasirinkti taip: vieną vaistą – iš A grupės, vieną – iš B grupės ir bent du vaistus – iš C grupės (lentelė). Jeigu minimalaus penkių veiksmingų vaistų nuo tuberkuliozės derinio nepavyksta sudaryti iš vaistų, įtrauktų į A–C grupes, juos galima papildyti vaistu iš D2 grupės ir kitais vaistais iš D3 grupės, kad iš viso susidarytų penki vaistai. Jeigu pacientas negali vartoti pirazinamido (pvz., dėl atsparumo ar toksinio poveikio), siekiant kuo didesnio gydymo režimo veiksmingumo, jį reikia papildyti dar vienu vaistu iš C arba D grupės. Bendra gydymo trukmė svyruoja nuo 20 iki 24 mėnesių, iš kurių 8 mėnesius rekomenduojama taikyti intensyvų gydymą [5].

Rifampicinui atsparia arba DVA tuberkulioze sergantiems pacientams, kuriems anksčiau netaikytas gydymas antros eilės vaistais ir kuriems buvo atmesta atsparumo flurochinolonams ir antros eilės švirkščiamiesiems vaistams galimybė arba ji labai maža, PSO rekomenduoja trumpesnį 9–11 mėnesių DVA tuberkuliozės gydymo laikotarpį [5, 25, 27].

IVA tuberkulioze sergantiems pacientams arba pacientams, užsikrėtusiems flurochinolonams ar antros eilės švirkščiamiesiems vaistams atspariomis padermėmis, būtinas gydymas naujais vaistais, įskaitant bedakviliną ir delamanidą, ir pagal papildomas indikacijas vartojamais vaistais, kaip antai linezolidu ir klofazaminu, taip pat antros eilės vaistais, kuriems *M. tuberculosis* padermė veikiausiai bus jautri [28, 29]. Pacientams, kuriems fluorochinolonai arba antros eilės švirkščiamieji vaistai sukelia sunkias nepageidaujamas reakcijas, taip pat galima apsvarstyti galimybę skirti naujus ir pagal papildomas indikacijas vartojamus vaistus.

Antros eilės vaistų sukeliamas nepageidaujamas reakcijas reikėtų kontroliuoti vadovaujantis tarptautinėmis rekomendacijomis, kad sumažėtų galimybė dėl tokių nepageidaujamų reakcijų prarasti veiksmingą vaistą [2].

Nepageidaujamas reakcijas į vaistus, taip pat sprendimą pradėti, koreguoti ar pertraukti gydymą antros eilės vaistais turėtų kontroliuoti ekspertų grupė (pvz., tuberkuliozės konsiliumas arba panaši institucija), o ne pavieniai gydytojai, kad būtų daroma kuo mažiau klaidų ir būtų dalijamasi įsipareigojimais bei dalijamasi patirtimi ir praktinėmis žiniomis [28, 30, 31). Reikėtų dėti visas pastangos, kad nebeatsirastų daugiau vaistams atsparių organizmų.

PSO siūlymu, be chemoterapijos, tam tikrais plaučių tuberkuliozės atvejais, pvz., esant didelėms kavernoms vienoje plaučių skiltyje, galima taikyti chirurginį gydymą [23]. Šioje srityje būtina atlikti išsamesnius tyrimus.

**Pasaulio sveikatos organizacijos patvirtinta vaistų nuo tuberkuliozės klasifikacija [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Grupė** | **Vaistai** | | **Santrumpa** |
| 1. Fluorochinolonai | Levofloksacinas  Moksifloksacinas  Gatifloksacinas | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Antros eilės švirkščiamieji vaistai | Amikacinas  Kapreomicinas  Kanamicinas  (Streptomicinas) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Kiti pagrindiniai antros eilės vaistai | Etionamidas / protionamidas  Cikloserinas / Terizidonas  Linezolidas  Klofaziminas | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Papildomi vaistai (ne pagrindiniai DVA tuberkuliozės gydymo režimo vaistai) | D1 | Pirazinamidas  Etambutolis  Didelės izoniazido dozės | Z  E  H **(didelės dozės)** |
| D2 | Bedakvlinas  Delamanidas | Bdq  Dlm |
| D3 | p-aminosalicilo rūgštis  Imipenemas / cilastatinas  Meropenemas  Amoksicillinas / klavulanatas  (Tioacetazonas) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**13 standartas**

Visų pacientų atveju reikėtų raštu arba elektroniniu būdu kaupti duomenis apie visus paskirtus vaistus, gydymo stebėjimą (įskaitant bakteriologinį atsaką), nepageidaujamas reakcijas į vaistus ir gydymo rezultatus.

Tik ES taikomi reikalavimai

Per pirmą susitikimą su kiekvienu pacientu reikėtų surinkti ir į medicinos dokumentus įtraukti išsamią klinikinę ir socialinę tuberkuliozės istoriją. Ji turėtų apimti turimą informaciją apie ankstesnę diagnozę, gydymą (režimą, dozes, trukmę, režimo pakeitimus ir kt.) ir apie tai, kaip pacientas laikėsi gydymo nurodymų, taip pat išsamią informaciją apie diagnozuojant ir tolesnio stebėjimo laikotarpiu atliktus bakteriologinius tyrimus (skreplių tepinėlio tyrimą, pasėlį ir padermės nustatymo tyrimą, taip pat jautrumo pirmos ir antros eilės vaistams tyrimus). Šią informaciją reikėtų nurodyti pacientui išduodamuose dokumentuose (išrašymo iš ligoninės lape, perkėlimo į kitą įstaigą formoje arba lygiaverčiame dokumente), kad būtų sudarytos sąlygos tęsti paciento priežiūrą, jam persikėlus (jį perkėlus) į kitą sveikatos priežiūros įstaigą [32, 33].

ŽIV infekcijos ir gretutinių ligų prevencijos ir gydymo standartai

**14 standartas**

Visus pacientus, kuriems diagnozuota arba įtariama tuberkuliozė, reikėtų konsultuoti ŽIV klausimu ir visiems jiems reikėtų rekomenduoti išsitirti dėl ŽIV. Tyrimai yra itin svarbi įprastinės visų pacientų sveikatos priežiūros dalis tose vietovėse, kuriose ŽIV infekcija labai paplitusi bendrojoje populiacijoje, arba jeigu pacientas priskiriamas prie didelės rizikos gyventojų grupės arba jam pasireiškia su ŽIV susijusių ligų simptomai ir (arba) požymiai. Dėl glaudžios tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos sąveikos rekomenduojama vadovautis integruotu požiūriu į šių abiejų infekcijų prevenciją ir gydymą [34].

**15 standartas**

Visų tuberkulioze ir ŽIV užsikrėtusių pacientų būklę reikėtų atidžiai įvertinti – visiems tuberkulioze sergantiems pacientams, kuriems diagnozuota ŽIV infekcija, rekomenduojama taikyti antiretrovirusinę terapiją. Tuberkuliozės gydymą reikėtų pradėti nedelsiant ir kuo skubiau paskirti gydymą antiretrovirusiniais vaistais.

**16 standartas**

Gretutine ŽIV infekcija sergantiems asmenims, kuriems po išsamaus vertinimo nustatomi teigiami tyrimo dėl įtariamos latentinės *M. tuberculosis* infekcijos (TOT ir (arba) IGRA) rezultatai, bet kurie neserga aktyvia tuberkulioze, reikėtų pasiūlyti prevencinį gydymą.

Tik ES taikomi reikalavimai

Kadangi žinoma, kad užsikrėtus tuberkulioze, gretutinė ŽIV infekcija didina aktyvios tuberkuliozės išsivystymo tikimybę, asmenims, kurių ŽIV serologinio tyrimo rezultatas yra teigiamas ir kurie turėjo sąlytį su DVA tuberkulioze sergančiu pacientu, reikėtų iš pradžių atlikti individualų rizikos vertinimą. Reikėtų reguliariai tikrinti ir kontroliuoti pacientų, kuriems nustatyta latentinė infekcija, klinikinę būklę. [35].

Taikant prevencinį gydymą, reikėtų atsižvelgti į infekcijos šaltiniui nustatyto patogeno atsparumo vaistams ypatumus, paciento CD4 ląstelių skaičių ir vartojamus antiretrovirusinius vaistus. Taikant prevencinį gydymą, pacientui reikėtų skirti vieną iš šių gydymo kursų: 6 mėnesių trukmės gydymą izoniazidu, 9 mėnesių trukmės gydymą izoniazidu, 3 mėnesių trukmės gydymą kas savaitę vartojamu rifapentinu ir izoniazidu, 3–4 mėnesių trukmės gydymą izoniazidu ir rifampicinu, 3–4 mėnesių trukmės gydymą vienu rifampicinu [36, 37]. Dėl galimos vaistų sąveikos antiretrovirusinius vaistus vartojantiems ŽIV infekuotiems asmenims reikėtų atsargiai skirti gydymą rifampicinu ir rifapentinu arba vaistų deriniu su šiais vaistais [36, 38].

**17 standartas**

Visi sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai turėtų visapusiškai įvertinti sveikatos sutrikimus, kurie gali turėti įtakos atsakui į tuberkuliozės gydymą arba tuberkuliozės gydymo rezultatams. Planuojant paciento gydymą, sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas turėtų nustatyti papildomas paslaugas, kurios kiekvienam pacientui padėtų pasiekti optimalius gydymo rezultatus, ir įtraukti šias paslaugas į individualizuotą sveikatos priežiūros planą. Šis planas turėtų apimti ištyrimą dėl kitų ligų ir siuntimų gydytis kitas ligas išdavimą, ypatingą dėmesį skiriant toms ligoms, kurios turi įtakos gydymo rezultatams, pvz., ŽIV, cukriniam diabetui, priklausomybei nuo narkotikų ir alkoholio, rūkymui ir kitoms psichologinėms bei socialinėms problemoms [39]. Taip pat pagal poreikį reikėtų teikti tokias paslaugas, kaip prenatalinė arba kūdikių sveikatos priežiūra.

Tik ES taikomi reikalavimai

Vykdant visų rūšių veiklą, reikėtų įgyvendinti visą PSO dokumente dėl laikinosios politikos bendradarbiavimo tuberkuliozės ir ŽIV klausimais apibrėžtą paslaugų rinkinį – tiek šiame dokumente aprašytas, tiek kitas į PSO rinkinį įtrauktas paslaugas [34].

Visuomenės sveikatos ir tuberkuliozės prevencijos standartai

**18 standartas**

Visi tuberkulioze sergančių pacientų sveikatos priežiūros specialistai turėtų užtikrinti, kad asmenys, turėję artimą sąlytį su aktyvia ir užkrečiama tuberkulioze sergančiais pacientais, būtų ištirti ir gydomi vadovaujantis tarptautinėmis rekomendacijomis. Artimą sąlytį turintys asmenys – tai tame pačiame namų ūkyje gyvenantys asmenys ir šeimos nariai, taip pat uždaruose kolektyvuose, pvz., kalėjimuose, benamių ar migrantų prieglaudose, ir uždarose erdvėse, tokiose kaip mokyklos ar biurai, intensyviai bendraujantys arba ilgą laiką esantys asmenys.

Užsikrėtimo tuberkuliozės rizika priklauso nuo tuberkuliozės bakterijų koncentracijos ore, oro srauto, bendravimo su infekcijos šaltiniu trukmės ir sąlytį turinčio asmens imlumo infekcijai. Sąlytį turėjusių asmenų tyrimo prioritetai nustatomi atsižvelgiant į tai, kokia tikimybė, kad: 1) sąlytį turėjęs asmuo serga nediagnozuota ir todėl negydoma tuberkulioze; 2) sąlytį turėjusiam asmeniui kyla didelis pavojus užsikrėsti nuo infekcijos šaltinio; 3) sąlytį turėjusiam asmeniui yra didelė rizika susirgti tuberkulioze užkratui patekus į organizmą; 4) sąlytį turėjusiam asmeniui kyla pavojus susirgti sunkios formos tuberkulioze.

Tik ES taikomi reikalavimai

Vertinant galimai įvykusio užsikrėtimo tikimybę ir poreikį nustatyti sąlytį turėjusius asmenis, reikėtų atidžiai apsvarstyti užsikrėtimą tuberkulioze ir imlumą šiai infekcijai lemiančius veiksnius [40].

Su DVA ir IVA tuberkulioze sergančiais pacientais artimą sąlytį turinčius asmenis reikėtų ištirti dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) ir tuberkuliozės, vadovaujantis nacionalinėmis gairėmis. Sąlytį turėjusiems asmenims, kurie, remiantis tyrimų rezultatais, neserga tuberkulioze, bet kuriems diagnozuota LTBI, reikėtų atlikti individualų rizikos vertinimą, siekiant nustatyti: 1) kokia tikimybė, kad sąlyti turėjusiam asmeniui išsivystys tuberkuliozė; 2) infekcijos šaltiniui nustatyto patogeno jautrumo vaistams ypatumus ir 3) sąlyti turėjusiam asmeniui kylančią nepageidaujamų reakcijų į vaistus riziką, pradėjus LTBI gydymą [36, 38]. Nepaisant to, kokios būtų klinikinės rekomendacijos dėl LTBI gydymo, LTBI ir tuberkuliozės gydymo patirties turintys sveikatos priežiūros srities darbuotojai turėtų atidžiai stebėti šių kontaktuojančių asmenų klinikinę būklę, taip pat išsamiai informuoti ir visokeriopai šviesti juos sveikatos klausimais [35, 41].

Siekiant nustatyti sąlytį turėjusius asmenis pažeidžiamose ir sunkiai pasiekiamose gyventojų grupėse, rekomenduojama į šį procesą įtraukti vietos bendruomenės organizacijas (įskaitant bendruomenės sveikatos priežiūros srities darbuotojus, su klinikine praktika nesusijusius specialistus ir tos pačios socialinės grupės atstovus). Toks požiūris gali padėti sėkmingai nustatyti galimus sąlytį turėjusius asmenis [42, 43].

Gydytojai praktikai ir nacionalinių programų vykdytojai turėtų bendrauti su atitinkamomis migrantų grupių ar judžių gyventojų grupių, kurioms priklauso tuberkulioze sergantys pacientai, priimančiųjų ir (arba) buveinės šalių sveikatos priežiūros institucijomis, kad prireikus būtų galima užtikrinti šių pacientų sveikatos priežiūros tęstinumą ir nustatyti sąlytį turėjusius asmenis [44].

**19 standartas**

Su užkrečiama tuberkulioze sergančiu pacientu sąlytį turėjusius asmenis, ŽIV infekuotus asmenis, pacientus, kuriems pradėtas taikyti gydymas naviko nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais, pacientus, kuriems atliekama dializė, taip pat pacientus, kurie ruošiami organų ar kaulų čiulpų persodinimui, ir silikoze sergančius pacientus reikėtų ištirti dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos. Nustačius latentinę tuberkuliozės infekciją, reikėtų atidžiai ištirti šių pacientų sveikatą dėl aktyvios tuberkuliozės. Atmetus aktyvios tuberkuliozės galimybę, pacientams reikėtų pasiūlyti prevencinį gydymą taikant PSO rekomenduojamą gydymo režimą.

Tik ES taikomi reikalavimai

Pirminiam pacientui diagnozavus užkrečiamą tuberkuliozę ir pranešus apie tokį atvejį, gydytojai praktikai, įgyvendindami atitinkamas sąlytį turėjusių asmenų nustatymo procedūras, kurios vykdomos vadovaujantis nacionalinėmis ir tarptautinėmis rekomendacijomis dėl besiplečiančio sąlytį turėjusių asmenų rato, turėtų bendradarbiauti su visuomenės sveikatos institucijomis [40, 41, 45, 46]. Taip pat, nustačius tuberkulioze (bet kurios lokalizacijos infekcija) sergantį vaiką ir tais atvejais, kai nenustatomas infekcijos šaltinis, reikėtų pradėti infekcijos šaltinio paiešką ir nustatyti sąlytį turėjusius asmenis [41, 47].

Asmenis, kuriems taikomas gydymas NNF-ɑ inhibitoriais, reikėtų laikyti prie didelės rizikos grupės priskiriamais sąlytį turėjusiais asmenimis. Pagal ESSTPS Nr. 16, jeigu tuberkuliozės infekcija nustatoma atliekant TOT ir (arba) IGRA ir atmetama aktyvios tuberkuliozės galimybė, asmenų, kurie užsikrėtę ŽIV arba serga gretutinėmis ligomis, latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymą reikėtų pradėti nedelsiant [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**20 standartas**

Kiekviena sveikatos priežiūros institucija, besirūpinanti pacientais, kuriems diagnozuota arba įtariama užkrečiama tuberkuliozė, turėtų parengti ir įgyvendinti atitinkamą tuberkuliozės valdymui skirtą infekcijų kontrolės planą.

Tik ES taikomi reikalavimai

Pacientams, kurie nori gydytis namuose, turėtų būti sudaryta galimybė gydytis namuose, naudojantis bendruomenės sveikatos priežiūros paslaugomis ir infekcijų kontrolės priemonėmis [5, 24].

Esant būtinybei hospitalizuoti pacientą, gydytojai praktikai turėtų užtikrinti, kad visi naujai į ligoninę paguldyti pacientai, kuriems įtariama užkrečiama tuberkuliozė, dėvėtų kvėpavimo takus dengiančias kaukes, kol jiems įtariama diagnozė bus patvirtinta arba atmesta [2].

Siekiant išvengti kitų pacientų, taip pat darbuotojų ir (arba) lankytojų užsikrėtimo tuberkuliozės bakterijomis, idealiu atveju visi tuberkulioze sergantys pacientai, kurių tepinėlio tyrimo rezultatai yra teigiami, turėtų būti izoliuoti atitinkamose patalpose, kol bus pasiekta bakteriologinė konversija (skreplių mikroskopinio tyrimo rezultatai bus neigiami). Tokie pacientai turėtų būti izoliuoti patalpose, kuriose įrengta neigiamo slėgio ventiliacija.

Paskirto asmens rengiamas ir peržiūrimas atitinkamas infekcijų kontrolės planas turėtų apimti šiuos keturis elementus: valdymo veiklą, administracines kontrolės priemones, aplinkos kontrolės priemones ir asmens apsaugos priemones [5, 50]. Visose sveikatos priežiūros įstaigose turėtų būti įgyvendintos atitinkamos administracinės tuberkuliozės infekcijų kontrolės priemonės, taip pat atitinkamos kvėpavimo takų apsaugos priemonės (įskaitant respiratorių naudojimą patikrinus respiratorių tinkamumą darbuotojams ir medicininių kaukių dėvėjimą užkrečiamiems pacientams). Į infekcijų kontrolės planą taip pat reikėtų įtraukti atitinkamus darbuotojų mokymus infekcijų kontrolės klausimais ir standartizuotą pacientų švietimą kosėjimo etiketo klausimais (remiantis patvirtintomis priemonėmis). Taip pat reikėtų įsteigti infekcijų kontrolės komitetus, kurių veikla apimtų oru plintančias užkrečiamąsias ligas ir kurie būtų sudaryti iš infekcijų kontrolės ekspertų [5, 50–52].

**21 standartas**

Visi sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai, laikydamiesi taikytinų teisinių reikalavimų ir vykdomos politikos, turi vietos visuomenės sveikatos institucijoms pranešti tiek apie naujus, tiek apie pakartotinai gydomus tuberkulioze užsikrėtusius pacientus ir apie tų pacientų gydymo rezultatus.

Tik ES taikomi reikalavimai

Gydytojai praktikai turėtų savo klinikinės praktikos įstaigoje reguliariai (pvz., kas ketvirtį) atlikti gydymo rezultatų vertinimus [18, 53]. Apie gydymo rezultatus reikėtų reguliariai pranešti vietos visuomenės sveikatos institucijoms, vadovaujantis taikytinais reikalavimais ir vykdoma politika, taip pat ši informacija turėtų būti naudojama kaip stebėjimo ir vertinimo priemonė pacientų gydymo kokybei gerinti.Visuomenės sveikatos institucijų turima informacija apie gydymo rezultatus taip pat turėtų būti reguliariai pateikiama sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams, kad būtų galima suderintai įvertinti gydymo rezultatus. Klinikoje, kurioje pradėtas paciento gydymas, turėtų būti sudaryta galimybė susipažinti su informacija apie galutinius paciento gydymo rezultatus, net kai pacientas perkeliamas į kitą įstaigą. Sveikatos priežiūros srities darbuotojai, kurie atsakingi už informacijos apie gydymo rezultatus pateikimą visuomenės sveikatos institucijoms ir kas ketvirtį vertina klinikoje gydytų pacientų atvejus, turi būti atitinkamai parengti atlikti šias užduotis. Šis principas taip pat taikytinas iš ES išvykstantiems ir į ES atvykstantiems tuberkulioze sergantiems pacientams [54–57].

Informacijos šaltiniai

1. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(1):80-86.

2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. The Hague: TB CARE; 2014.

3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):e1-e33.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

5. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.

6. Drobniewski FA, Hoffner S, Rusch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. Eur Respir J. 2006;28(5):903-909.

7. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.

9. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet. 2016;387(10037):2486-2487.

10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):88-99.

11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):100-111.

12. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(6):1751-1763.

13. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. Infectious disease reports. 2016;8(2):6568.

14. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(10):953-964.

15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2014.

16. World Health Organization. Report of a WHO consultation on strengthening the active engagement of civil society organizations in the global TB prevention, care and control efforts. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/HTM/TB/2010.15.

17. Patients’ Charter for Tuberculosis Care: World Care Council; 2006.

18. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: Word Health Organization; 2013.

19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195.

20. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(4):963-971.

21. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J. 2011;38(3):516-528.

22. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. on behalf of the Collaborative Group for Analysis of Bacteriology Data in MDRTBT. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160-1170.

23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.

24. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.

25. Falzon D, Schunemann HJ, Harausz E, Gonzalez-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017;49(3).

26. van der Werf MJ, Kodmon C, Dara M, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. Eur Respir J 2017;49(6).

27. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2017;50(1).

28. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. Eur Respir J. 2014;44(3):811-815.

29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J. 2017;49(5).

30. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. Eur Respir J. 2013;41(3):491-494.

31. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. Eur Respir J. 2016;48(3):938-943.

32. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2014;44(1):23-63.

33. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J. 2005;25(5):928-936.

34. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012.

35. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDRTB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.

36. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.

37. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(4):248-255.

38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563-1576.

39. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. Eur Respir J. 2011;37(5):1269-1282.

40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010;36(4):925-949.

41. Luzzati R, Migliori G, Zignol M, Cirillo D, Maschi M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. Eur Respir J. 2017;In press.

42. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016.

43. National Instititute for Health and Care Excellence. Tuberculosis (NG33). London: NICE; 2016.

44. Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, Centis R, Zellweger JP, Sandgren A, et al. Wolfheze Transborder Migration Task F. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. Eur Respir J. 2012;40(5):1081-1090.

45. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J. 2011;37(3):690-711.

46. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd000171.

47. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013.

48. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. Tbnet. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-973.

49. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):3-4.

50. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health - care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.

51. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? Eur Respir J. 2011;38(5):1221-1223.

52. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2016;10(9):991-1002.

53. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-645.

54. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe: 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: http://dx.doi.org/10.2900/2767.

55. Mor Z, Migliori GB, Althomsons SP, Loddenkemper R, Trnka L, Iademarco MF. Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries. Eur Respir J. 2008;32(6):1616-1624.

56. Uplekar M, Atre S, Wells WA, Weil D, Lopez R, Migliori G, et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practices. Eur Respir J. 2016(48):1571-1581.

57. Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez de la Hoz K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(8):878-888.