Štandardy Európskej únie na liečbu tuberkulózy - aktualizácia 2017

Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) a Európska respiračná spoločnosť (ERS) vypracovali 21 štandardov zameraných na pacienta ako usmernenie pre prácu lekárov a zdravotníckych pracovníkov s cieľom zabezpečiť optimálnu diagnostiku, liečbu a prevenciu tuberkulózy (TBC) v Európe. V roku 2017 boli Štandardy Európskej únie na liečbu tuberkulózy (ESTC) aktualizované tak, aby zahŕňali najnovšie technologické vývojové trendy a medzinárodné odporúčania pre diagnostiku, liečbu a prevenciu TBC.

Vyššie štandardy potrebné na dosiahnutie pokroku pri eliminácii TBC v Európskej únii

Prečo štandardy prispôsobené EÚ?

Medzinárodné štandardy na liečbu tuberkulózy (ISTC) boli prvýkrát zverejnené v roku 2006 a následne aktualizované v rokoch 2009 a 2014. Štandardy ISTC opisujú všeobecne akceptovanú úroveň liečby TBC, sústreďujú sa však na prostredia s vysokou záťažou a nízkymi príjmami.

Epidemiologický kontext a dostupnosť finančných zdrojov v EÚ/EHP sa líšia:

* Záťaž je nízka/stredná, ale heterogénna
* Dlhoročná tradícia prevencie a kontroly TBC
* Zdroje sú dostupné
* Potreba zabezpečiť optimálne využitie týchto zdrojov
* Služby týkajúce sa TBC sú integrované do zdravotného systému
* Každý pacient má právo na prístup k najlepšej možnej liečbe.

ESTC sú štandardy zamerané na pacientov a sú určené lekárom a zdravotníckym pracovníkom

Ako boli ESTC pripravované a aktualizované?

Spoločnosť ERS riadi a koordinuje snahy pri príprave a aktualizácii štandardov súvisiacich s klinickou praxou, pričom centrum ECDC pripravuje a aktualizuje štandardy súvisiace s verejným zdravím. Prípravu a aktualizáciu riadila pracovná skupina medzinárodných expertov zastupujúcich rôzne odbornosti, organizácie a zástupcov pacientov s TBC. Dôkazy sa preskúmali vzhľadom na publikované medzinárodné usmernenia. Výbor autorov vypracoval návrh dokumentu, ktorý zrevidovala a schválila pracovná skupina. Európske štandardy liečby TBC sa pripravujú a aktualizujú tak, aby dopĺňali medzinárodné štandardy a ostatné existujúce usmernenia.

Jednoducho použiteľný zdroj na zaistenie optimálnej diagnostiky, liečby a prevencie TBC

Načo slúžia ESTC

Štandardy Európskej únie na liečbu tuberkulózy sa snažia preklenúť súčasné medzery v manažmente prípadov TBC v Európskej únii/Európskom hospodárskom priestore (EÚ/EHP).

Cieľom ESTC je poskytnúť zdravotníckym odborníkom, lekárom a zdravotníckym programom štruktúrovaný súbor štandardov založených na dôkazoch, ktoré opisujú minimálne požiadavky na zabezpečenie optimálnej liečby, prevencie a kontroly TBC.

Ďalšie informácie

Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb je agentúra EÚ, ktorej mandát je zisťovať, hodnotiť a oboznamovať s hrozbami pre ľudské zdravie spôsobené infekčnými chorobami. Podporuje prácu orgánov verejného zdravotníctva v členských štátoch EÚ/EHP.

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

Európska respiračná spoločnosť je popredná organizácia odborníkov v Európe. Má viac ako 30 000 členov vo viac ako 160 krajinách. Spoločnosť sa usiluje o zmiernenie respiračných ochorení a podporu pľúcneho zdravia prostredníctvom výskumu, zdieľania poznatkov a lekárskeho a verejného vzdelávania.

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

Kompletná aktualizácia ESTC bola zverejnená v Európskom vestníku pre respiračné ochorenia (ERJ) v máji 2018 (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Štandardy diagnostiky tuberkulózy

**Štandard 1**

Všetky osoby s príznakmi, symptómami, anamnézou alebo rizikovými faktormi kompatibilnými s tuberkulózou by sa mali nechať vyšetriť na pľúcnu alebo mimopľúcnu tuberkulózu.

**Štandard 2**

Všetci pacienti (dospelí, dospievajúci a deti, ktoré sú schopné produkovať spútum), u ktorých sa predpokladá pľúcna tuberkulózou, by mali na mikroskopické vyšetrenie predložiť najmenej dve vzorky spúta a jednu na rýchle testovanie na zistenie tuberkulózy a rezistencie na lieky pomocou medzinárodne odporúčaného (rýchleho) molekulárneho testu. Vzorka sa má poslať do autorizovaného laboratória na kultiváciu v tekutom médiu a ak je pozitívna, na kultivačné vyšetrenie citlivosti na lieky (DST). Ak je to možné, má sa odobrať aspoň jedna ranná vzorka. Môže sa použiť aj röntgenové vyšetrenie hrudníka.

**Štandard 3**

U všetkých pacientov (dospelých, dospievajúcich a detí) u ktorých sa predpokladá mimopľúcna tuberkulóza, sa z postihnutých častí tela majú získať vhodné vzorky na mikrobiologické vyšetrenie (mikroskopia, rýchle molekulárne testy, kultivácia, identifikácia druhov, DST s rýchlymi molekulárnymi testami a kultivačné techniky) a histopatologické vyšetrenie v autorizovanom laboratóriu.

**Štandard 4**

Všetky osoby s RTG nálezmi hrudníka, ktoré naznačujú pľúcnu tuberkulózu, majú do autorizovaného laboratória odovzdať vzorky spúta na mikroskopické vyšetrenie, rýchle molekulárne testy, kultiváciu, identifikáciu druhov a DST s rýchlymi molekulárnymi testami a kultivačnými technikami.

**Štandard 5**

Diagnóza kultivačne negatívnej pľúcnej tuberkulózy sa má zakladať na týchto kritériách: všetky bakteriologické testy sú negatívne (vrátane priamych vyšetrení vzoriek spúta, kultivácií a rýchleho molekulárneho testovania); RTG nálezy hrudníka kompatibilné s tuberkulózou a nedostatočná odpoveď na skúšku širokospektrálnymi antimikrobiálnymi látkami (poznámka: keďže fluorochinolóny sú účinné proti komplexu *M. tuberculosis* a môžu spôsobiť prechodné zlepšenie u osôb s tuberkulózou, treba sa vyhnúť ich používaniu). U osôb, ktoré sú vážne choré alebo infikované vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo sa u nich predpokladá infekcia týmto vírusom, resp. majú akékoľvek problémy s imunitou, sa má urýchliť diagnostické vyšetrenie a ak klinické dôkazy silne naznačujú tuberkulózu, má by sa začať s liečbou tuberkulózy.

Osobitné požiadavky v EÚ

Aby sa zabezpečila kvalitná diagnostika pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy, mali by sa zabezpečiť vzorky vhodné pre bakteriologické vyšetrenie. V prípade potreby sa má použiť indukcia spúta, bronchoskopia a bronchoalveolárna laváž, výplach žalúdka, biopsia alebo aspiračná biopsia [1]. Vzorky sa majú spracúvať pomocou dostupných diagnostických nástrojov [2] a dopĺňať zobrazovaním (röntgen, ultrazvuk, počítačová tomografia, zobrazovanie magnetickou rezonanciou, pozitrónová emisná tomografia - počítačová tomografia) a majú sa vykonať ďalšie nevyhnutné vyšetrenia podľa usmernení založených na dôkazoch [2-4 ].

U každej vzorky od pacientov s predpokladanou pľúcnou a mimopľúcnou tuberkulózou vrátane vzoriek získaných počas chirurgického zákroku alebo iných invazívnych postupov, ktoré sú zvyčajne podrobené histologickým vyšetreniam, sa majú vykonať rýchle molekulárne testy [5] odporúčané Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) [5], kultivácia a DST. Chirurgom sa preto má odporučiť uchovanie biologickej vzorky v normálnom fyziologickom roztoku pre mikrobiologické a molekulárne biologické vyšetrenia a vo formalíne na histopatologické vyšetrenie.

**Štandard 6**

U všetkých detí, u ktorých sa predpokladá intratorakálna tuberkulóza (t. j. pľúcna, pleurálna a mediastinálna tuberkulóza či tuberkulóza hilárnej lymfatickej uzliny), sa má vykonať bakteriologické potvrdenie pomocou vyšetrenia príslušných biologických vzoriek (vykašľaného alebo indukovaného spúta, bronchiálnych sekrétov, pleurálnej tekutiny, výplachu zo žalúdka alebo endoskopickej ultrazvukom riadenej biopsie) mikroskopickým skúmaním vzoriek, rýchlymi molekulárnymi testami, identifikáciou druhov a DST kultivačnými technikami v autorizovanom laboratóriu [3, 5-9]. V prípade negatívnych bakteriologických výsledkov diagnóza tuberkulózy sa má opierať na prítomnosť abnormalít zhodných s tuberkulózou na röntgenovej snímke hrudníka alebo inej zobrazovacej technike, anamnéze vystavenia infekčnému ochoreniu, dôkaze infekcie tuberkulózy (pozitívny kožný test tuberkulínu (TST ) a/alebo pozitívny test uvoľňovania interferónu-gama (IGRA)) [5, 10-13] a/alebo klinické nálezy naznačujúce tuberkulózu [3]. U detí s predpokladanou mimopľúcnou tuberkulózou sa majú odobrať príslušné vzorky z podozrivých miest na mikroskopické vyšetrenie, odporúčané rýchle molekulárne testy, identifikáciu druhov a DST pomocou kultivačných techník a má sa vykonať histopatologické vyšetrenie [5, 14, 15].

Štandardy liečby tuberkulózy

**Štandard 7**

Každý lekár, ktorý lieči pacienta s tuberkulózou, preberá dôležitú zodpovednosť za verejné zdravie, aby zabránil ďalšiemu prenosu infekcie a rozvoju rezistencie na lieky. Na splnenie tejto povinnosti musí lekár v spolupráci s orgánmi verejného zdravotníctva: 1) predpísať vhodný režim (vedený genotypovými a/alebo fenotypovými výsledkami DST); 2) vykonať kontaktné vyšetrenia; 3) posúdiť a podporovať dodržiavanie liečby pacientom pomocou prístupu zameraného na pacienta v spolupráci s rodinnými príslušníkmi, miestnymi verejnými a/alebo komunitnými zdravotnými službami a organizáciami občianskej spoločnosti a 4) monitorovať výsledky liečby [2, 16, 17].

**Štandard 8**

Všetci pacienti (vrátane tých, ktorí sú súbežne infikovaní vírusom HIV), ktorí neboli v minulosti liečení a nemajú rezistenciu voči lieku (stanovenú na základe vhodných testov), majú dostávať medzinárodne uznávaný liečebný režim prvej línie pomocou liekov známej biologickej dostupnosti. Počiatočná fáza by mala pozostávať z 2 mesiacov izoniazidu (H), rifampicínu (R), pyrazínamidu (Z) a etambutolu (E). Pokračujúca fáza by mala pozostávať z izoniazidu a rifampicínu podávaných počas 4 mesiacov (2HRZE/4HR). Dávky liekov proti tuberkulóze majú byť v súlade s medzinárodnými odporúčaniami. Kombinácie fixných dávok dvoch (izoniazid a rifampicín), troch (izoniazid, rifampicín a pyrazinamid) a štyroch (izoniazid, rifampicín, pyrazinamid a etambutol) liekov môžu poskytnúť vhodnejšiu formu podávania lieku.

**Štandard 9**

Každý pacient má nárok na prístup k liečbe orientovaný na pacienta, založený na jeho potrebách a vzájomnom rešpektovaní pacienta a poskytovateľa.

**Štandard 10**

Odpoveď na liečbu u pacientov s pľúcnou tuberkulózou sa má monitorovať následným mikroskopickým vyšetrením a kultiváciou aspoň v čase dokončenia počiatočnej fázy liečby (dva mesiace v prípade tuberkulózy citlivej na lieky). Ak po ukončení počiatočnej fázy je vzorka a/alebo kultivácia spúta pozitívna, majú sa bezodkladne vykonať molekulárne testy rezistencie voči lieku a ďalšie DST. U pacientov s mimopľúcnou tuberkulózou a u detí neschopných vyprodukovať spútum sa klinická odpoveď na liečbu (hmotnosť, zápalové markery a opakované zobrazovanie) hodnotí objektívne.

Osobitné požiadavky v EÚ

Monitorovanie liečby sa má vykonávať podľa medzinárodných smerníc [2, 3, 6-8, 18-20]. Krajiny v Európskej únii majú k dispozícii prostriedky na monitorovanie liečby každý mesiac. V prípade rezistencie voči viacerým liekom proti tuberkulóze (MDR-TB) sa toto mesačné monitorovanie má robiť podľa vzorky a kultivácie spúta [21, 22].

**Štandard 11**

Posúdenie pravdepodobnosti rezistencie voči lieku na základe histórie predchádzajúcej liečby, vystavenia prípadnému zdrojovému prípadu s tuberkulózou rezistentnou voči liekom a prevalencie rezistencie voči lieku v komunite sa má uskutočniť najmä u pacientov, ktorí nie sú bakteriologicky potvrdení alebo u ktorých nie je možné vykonať testovanie citlivosti na lieky. Rýchle testovanie (genotypové testovanie rezistencie na rifampicín a izonianid a genotypové/fenotypové testovanie rezistencie voči liekom druhej línie u pacientov s rezistenciou na rifampicín alebo MDR-TB) sa má uskutočniť u všetkých pacientov špecifikovaných v štandardoch 2 až 4 a 8. Okrem toho sa má bezprostredne začať s poradenstvom a vzdelávaním všetkých pacientov s tuberkulózou, aby sa minimalizoval potenciál prenosu. Majú sa použiť primerané opatrenia na kontrolu infekcie, ako sa to odporúča v štandarde verejného zdravotníctva ESTC 20.

**Štandard 12**

Pacienti, ktorí majú alebo veľmi pravdepodobne majú tuberkulózu spôsobenú organizmami rezistentnými na lieky (najmä rezistentnými na rifampicín/MDR/extrémne rezistentnými proti liekom (XDR)), majú dostávať individuálny liečebný režim s liekmi druhej línie a doplnkovými liekmi proti tuberkulóze. Zvolený režim sa má zakladať na potvrdených testoch citlivosti na liek. Empirické režimy môžu spôsobiť ďalšiu rezistenciu a neodporúčajú sa s výnimkou tuberkulózy s negatívnou kultiváciou.

V závislosti od testu citlivosti na liek sa má poskytnúť liečba pomocou najmenej piatich účinných liekov proti tuberkulóze po dobu najmenej 20 mesiacov [5]. Ak pacient spĺňa kritériá oprávnenosti pre štandard s kratším režimom MDR-TB (9-11 mesiacov), môže sa použiť.

Osobitné požiadavky v EÚ

Keďže liečba MDR/XDR-TB často predstavuje poslednú šancu na vyliečenie a prežitie, vyžaduje sa celý rad opatrení zameraných na pacienta vrátane liečebného poradenstva, sledovania a podpory liečby, ako aj psychosociálnej podpory, aby sa zabezpečilo dodržiavanie liečby [5, 23-25]. Toto je obzvlášť dôležité, keďže títo pacienti často patria k sociálne a ekonomicky znevýhodneným skupinám.

Pri liečbe MDR-TB sa žiadny liek nemá podať pacientovi so zdokumentovanou rezistenciou (buď molekulárnou alebo fenotypovou DST). Preto sa má vykonať DST druhej línie, aby sa potvrdili testy rezistencie na liek, ako aj správna voľba liečby.

V EÚ/EHP sa testovanie citlivosti na etambutol považuje za spoľahlivé, ak sa vykoná v autorizovanom laboratóriu[26]. Testovanie citlivosti na pyrazínamid sa môže uskutočňovať pomocou genotypového (detekcia mutácií *pncA*) alebo fenotypového testu (t. j. automatizovaných metód založených na raste).

Individualizovaný režim má zahŕňať najmenej päť účinných liekov proti tuberkulóze počas intenzívnej fázy vrátane pyrazínamidu a štyroch základných liekov druhej línie na liečbu tuberkulózy. Lieky sa majú vyberať podľa tohto princípu: jeden zo skupiny A, jeden zo skupiny B a najmenej dva zo skupiny C (tabuľka). Ak sa minimálny počet piatich účinných liekov proti tuberkulóze nemôže skladať z liekov zahrnutých v skupine A až C, môže sa pridať liek zo skupiny D2 a iné lieky zo skupiny D3, aby sa celkový súčet zvýšil na päť. Ak sa nemôže použiť pyrazinamid (napríklad kvôli rezistencii alebo toxicite), môže sa pridať ďalšia látka zo skupiny C alebo D na posilnenie režimu. Celková doba liečby sa pohybuje od 20 do 24 mesiacov, pričom odporúčaná intenzívna fáza je 8 mesiacov [5].

U pacientov s tuberkulózou rezistentnou na rifampicínu alebo u pacientov s MDR-TB, ktorí neboli predtým liečení liekmi druhej línie a u ktorých bola rezistencia na fluorochinolóny a injekčné látky druhého radu vylúčená alebo považovaná za veľmi nepravdepodobnú, sa môže použiť kratší liečebný režim MDR-TB v trvaní 9-11 mesiacov odporúčaný WHO namiesto bežného individuálneho režimu[5, 25, 27].

Liečba novými liekmi vrátane bedaquilinu a delamanidu spolu s liekmi na použitie v inej indikácii, akými sú linezolid a klofazamín a lieky druhej línie, na ktoré bude kmeň *M. tuberculosis* pravdepodobne citlivý, je potrebná u pacientov s XDR-TB alebo u pacientov s kmeňmi rezistentnými na fluorochinolóny alebo injekčné lieky druhej línie [28, 29]. U pacientov s vážnymi nežiaducimi účinkami na fluorochinolóny alebo injekčné lieky druhej línie sa môžu zvážiť aj nové lieky alebo lieky na použitie v inej indikácii.

Pri nežiaducich účinkoch po predpísaní liekov druhej línie sa má postupovať podľa medzinárodných odporúčaní s cieľom obmedziť pravdepodobnosť straty účinného lieku v dôsledku takýchto nežiaducich účinkov [2]

Nežiaduce účinky, ako aj rozhodnutie začať liečbu alebo ju upraviť, resp. prerušiť v liečebnom režime druhej línie má riešiť tím odborníkov (napr. TB konzílium alebo podobný orgán) a nie jednotliví lekári, aby sa minimalizovali chyby a aby bola kolektívna zodpovednosť, ako aj skúsenosti a odborné vedomosti [28, 30, 31]. Má sa vyvinúť maximálne úsilie na zabránenie rozvoja ďalšej rezistencie na lieky.

WHO navrhla, že okrem chemoterapie vo vybraných prípadoch pľúcnej tuberkulózy sa môže použiť chirurgický zákrok, napr. v prípade uzatvorených veľkých dutín v jednom laloku [23]. V tomto smere je potrebný ďalší výskum.

**Klasifikácia Svetovej zdravotníckej organizácie týkajúca sa liekov proti tuberkulóze [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Skupina** | **Lieky** | | **Skratka** |
| 1. Fluórchinolóny | Levofloxacín  Moxifloxacín  Gatifloxacín | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Injekčné lieky druhej línie | Amikacín  Kapreomycín  Kanamycín  (Streptomycín) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Iné základné lieky druhej línie | Etiónamid/Protionamid  Cykloserín/Terizidón  Linezolid  Klofazamín | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Doplnkové látky (nie sú súčasťou základného režimu MDR-TB) | D1 | Pyrazínamid  Etambutol  Vysoká dávka izoniazidu | Z  E  H **(vysoká dávka)** |
| D2 | Bedaquilin  Delamanid | Bdq  Dlm |
| D3 | p-aminosalicylová kyselina  Imipeném cilastatín  Meropeném  Amoxicilín klavulanát  (Tioacetazón) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**Štandard 13**

Písomný alebo elektronický záznam o všetkých podaných liekoch, monitorovaní liečby (vrátane bakteriologickej reakcie), nežiaducich reakciách a výsledkoch liečby každého pacienta, sa má uchovávať.

Osobitné požiadavky v EÚ

Pri prvom kontakte s pacientom sa má zhromaždiť kompletná klinická a sociálna anamnéza tuberkulózy, ktorá sa zapíše do zdravotného záznamu. Má obsahovať všetky existujúce informácie o predchádzajúcej diagnóze, liečbe a jej dodržiavaní (režim, dávky, dĺžka trvania, zmeny v režime, atď.), ako aj úplné informácie o bakteriológii pri diagnostike a následnom sledovaní (vzorka spúta, identifikácia kultúry a druhov, testovanie citlivosti liekov na lieky prvej a druhej línie). Tieto informácie sa majú uviesť v dokumentácii vydanej pacientovi (výmenný lístok, odovzdávací formulár alebo rovnocenný doklad), aby sa uľahčila kontinuálna starostlivosť, ak sa pacient presťahuje/je presťahovaný do iného zdravotného obvodu [32, 33].

Štandardy na postup pri infekcii HIV a komorbiditách

**Štandard 14**

Má sa poskytovať poradenstvo ohľadne HIV a testovanie na HIV sa má odporučiť všetkým pacientom, ktorí tuberkulózu majú alebo sa u nich tuberkulóza predpokladá. Testovanie má mimoriadny význam ako súčasť rutinného manažmentu všetkých pacientov v oblastiach s vysokou prevalenciou infekcie HIV u bežnej populácie alebo ak je pacient z vysoko rizikovej populácie alebo má symptómy a/alebo príznaky súvisiace ťažkosťami týkajúcimi sa HIV. Vzhľadom na úzku interakciu medzi tuberkulózou a infekciou HIV sa odporúčajú integrované prístupy k prevencii a liečbe oboch infekcií [34].

**Štandard 15**

Všetci pacienti s tuberkulózou a infekciou HIV majú byť starostlivo posudzovaní: antiretrovírusová terapia sa odporúča u všetkých HIV-pozitívnych pacientov s tuberkulózou. Liečba tuberkulózy sa má začať ihneď a čo najskôr sa má predpísať antiretrovírusová liečba.

**Štandard 16**

Osoby so koinfekciou HIV, ktoré majú po dôkladnom vyhodnotení pozitívny test (TST a/ alebo IGRA) na predpokladanú latentnú infekciu *M. tuberculosis*, ale nemajú aktívnu tuberkulózu, majú dostať preventívnu liečbu.

Osobitné požiadavky v EÚ

Keďže je známe, že koinfekcia HIV zvyšuje pravdepodobnosť vzniku aktívneho tuberkulózneho ochorenia po infekcii, HIV-séropozitívne osoby, ktoré boli v kontakte s indexovým prípadom obsahujúcim kmeň MDR-TB, majú na začiatku podstúpiť individuálne posúdenie rizika. Pravidelné klinické monitorovanie a ďalšie sledovanie majú dostať tí, ktorí majú preukázanú latentnú infekciu. [35].

Pri preventívnej liečbe sa majú brať do úvahy testy liekovej rezistencie v zdrojovom prípade, počet CD4 a použitie antiretrovírusovej liečby. Preventívna liečba sa má poskytovať pomocou režimu 6-mesačného alebo 9-mesačného podávania izoniazidu alebo 3-mesačného režimu podávaného 1x týždenne rifapentín plus izoniazid alebo 3-4 mesiace podávaný režim izoniazid plus rifampicín alebo 3-4 mesiace podávaný samotný rifampicín [36,37]. Režimy obsahujúce rifampicín a rifapentín sa majú predpisovať obozretne pacientom s HIV, ktorí sú na antiretrovírusovej liečbe kvôli možným liekovým interakciám [36, 38].

**Štandard 17**

Všetci poskytovatelia majú dôkladne posúdiť podmienky, ktoré by mohli ovplyvniť odpoveď na liečbu tuberkulózy alebo jej výsledok. Počas vypracovania plánu riadenia prípadu má poskytovateľ u každého pacienta určiť ďalšie služby, ktoré by podporili optimálny výsledok, a začleniť ich do individuálneho plánu starostlivosti. Tento plán má zahŕňať posúdenie a odporúčania pre liečbu iných ochorení s osobitným dôrazom na tie, o ktorých je známe, že ovplyvňujú výsledok liečby, napríklad HIV, diabetes mellitus, závislosť na drogách a alkohole, fajčenie tabaku a iné psychosociálne problémy [39]. V prípade potreby sa majú poskytnúť aj služby, ako je prenatálna starostlivosť alebo starostlivosť o dieťa.

Osobitné požiadavky v EÚ

Implementácia celého balíka opísaného v politike WHO o spolupráci v boji proti TBC/HIV sa má vykonávať vo všetkých opatreniach, ktoré sú tu uvedené, ako aj u tých, ktoré sú súčasťou balíka WHO [34].

Štandardy verejného zdravia a prevencie tuberkulózy

**Štandard 18**

Všetci poskytovatelia zdravotnej starostlivosti pacientom s tuberkulózou majú zabezpečiť, aby osoby v úzkom kontakte s aktívnymi a infekčnými formami tuberkulózy boli hodnotené a riadené v súlade s medzinárodnými odporúčaniami. Medzi osoby v úzkom kontakte patria členovia domácnosti a rodiny a osoby s intenzívnym alebo dlhotrvajúcim kontaktom v kongregačných zariadeniach, akými sú väznice, útulky pre bezdomovcov alebo prisťahovalcov a vnútorné priestory, akými sú školy alebo kancelárie.

Riziko prenosu tuberkulózy závisí od koncentrácie tuberkulóznych bacilov vo vzduchu, prúdenia vzduchu, doby trvania kontaktu a náchylnosti osoby v kontakte na infekciu. Určenie priorít pre vyšetrenie osoby v kontakte je založené na pravdepodobnosti, že táto osoba: 1) má nediagnostikovanú a teda neliečenú tuberkulózu; 2) je vystavená vysokému riziku infekcie indexovým prípadom; 3) je vystavená vysokému riziku vzniku tuberkulózy, ak je infikovaná; 4) je vystavená vysokému riziku vzniku závažnej tuberkulózy, ak sa ochorenie rozvije.

Osobitné požiadavky v EÚ

Determinanty prenosu a citlivosti na tuberkulózu sa majú starostlivo zvážiť pri posudzovaní pravdepodobnosti potreby začatia sledovania osôb v kontakte [40].

Osoby v úzkom kontakte s pacientmi, ktorí majú MDR a XDR-TB, majú byť testované na latentnú tuberkulózu (LTBI) a tuberkulózu podľa národných smerníc. Osoby v úzkom kontakte, u ktorých bola tuberkulózna choroba vylúčená a u ktorých je diagnostikovaná LTBI, sa majú podrobiť individuálnemu posúdeniu rizika s cieľom určiť: 1) riziko osoby v kontakte na náchylnosť k vzniku tuberkulózneho ochorenia; 2) stanovenie citlivosti lieku v zdrojovom prípade; 3) riziko osoby v kontakte na výskyt nežiaducich účinkov pri začatí liečby LTBI [36, 38]. Bez ohľadu na klinické odporúčania týkajúce sa liečby LTBI majú zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s liečbou ochorení LTBI a tuberkulózy [35, 41] poskytovať osobám v kontakte starostlivú klinickú pozornosť, informácie a zdravotnú výchovu.

Zapojenie organizácií miestnej komunity (vrátane komunitných zdravotníckych pracovníkov, neklinických odborníkov a rovesníkov) sa odporúča pri sledovaní osôb v kontakte medzi zraniteľnými a ťažko dostupnými skupinami obyvateľstva. Tento prístup môže prispieť k úspešnej identifikácii potenciálnych osôb v kontakte [42, 43].

Lekári a manažéri národných programov majú spolupracovať s príslušnými zdravotníckymi orgánmi hostiteľských a/alebo domácich krajín s pacientmi trpiacimi tuberkulózou, ktorí patria k migrujúcim skupinám alebo mobilným skupinám obyvateľstva, s cieľom zabezpečiť súvislú starostlivosť a vyšetrovanie osôb v kontakte [44].

**Štandard 19**

Osoby v kontakte s pacientmi s infekčnou tuberkulózou, osoby s infekciou HIV, pacienti, ktorí začali liečbu antagonistami nádorového nekrotizujúciho faktoru (TNF), pacienti podstupujúci dialýzu, pacienti pripravujúci sa na transplantáciu orgánov alebo kostnej drene a pacienti so silikózou majú byť kontrolovaní na latentnú tuberkulóznu infekciu. Ak sa u nich zistí latentná tuberkulózna infekcia, má sa u nich dôsledne vyšetriť aktívna tuberkulóza. Ak je aktívna tuberkulóza vylúčená, má sa im ponúknuť preventívna liečba s pomocou režimu, ktorý odporúča WHO.

Osobitné požiadavky v EÚ

Ak je diagnostikovaný a oznámený indexový prípad [40, 41, 45, 46], lekári majú spolupracovať s orgánmi verejného zdravotníctva pri zavádzaní primeraných postupov sledovania osôb v kontakte, ktoré sa vykonávajú podľa národných a medzinárodných odporúčaní v nadväzujúcich cykloch. Podobne, ak bola tuberkulóza zistená u dieťaťa (na akomkoľvek mieste infekcie) a tam, kde nebol zistený žiadny zdroj [41, 47], malo by sa začať s hľadaním zdroja a vyšetrením osoby v kontakte.

Jedinci, ktorí podstúpili liečbu anti-TNF-α, by sa mali považovať za osoby s vysokým rizikom. Podľa čísla 16 ESTC u jedincov, ktorí sú infikovaní vírusom HIV alebo sú postihnutí komorbiditami, sa má urýchlene začať s liečbou latentnej infekcie, ak bola tuberkulózna infekcia zistená TST a/alebo IGRA a bola vylúčená aktívna tuberkulózna choroba [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Štandard 20**

Každé zdravotnícke zariadenie, ktoré sa stará o pacientov, ktorí (potenciálne) majú infekčnú tuberkulózu, má vypracovať a implementovať vhodný plán kontroly infekcie tuberkulózy.

Osobitné požiadavky v EÚ

Liečba na úrovni komunity podporovaná opatreniami na kontrolu infekcie v domácich podmienkach má byť dostupná pre pacientov, ktorí uprednostňujú liečbu v domácich podmienkach [5, 24].

Ak sa vyžaduje hospitalizácia, lekári majú zabezpečiť, aby všetci novo prijatí pacienti, u ktorých sa predpokladá, že majú infekčnú tuberkulózu, boli respiračne izolovaní, až kým sa ich diagnóza nepotvrdí alebo nevylúči [2].

Aby sa zabránilo prenosu tuberkulóznych baktérií na iných pacientov, zamestnancov a/alebo návštevníkov, by bolo najvhodnejšie pacientov s tuberkulózou s pozitívnymi vzorkami izolovať v primeraných miestnostiach, kým nedosiahnu bakteriologickú konverziu (negatívny výsledok mikroskopického vyšetrenia spúta ). Izolácia by sa mala uskutočniť v miestnostiach s ventiláciou s negatívnym tlakom.

Vhodný plán na kontrolu infekcie, riadený určenou osobou, by mal zahŕňať nasledujúce štyri zložky, manažérske činnosti, administratívne kontroly, environmentálne kontroly a zásady osobnej ochrany [5, 50]. Primerané administratívne opatrenia na kontrolu infekcie tuberkulózy sa majú zaviesť vo všetkých zdravotníckych zariadeniach spolu s primeranými opatreniami na ochranu dýchacích ciest (vrátane použitia respirátorov po testovaní vhodnosti respirátora u zamestnancov a používanie chirurgickej masky u infekčných pacientov). Do plánu na kontrolu infekcie sa majú zahrnúť aj vhodné školenia zamestnancov o kontrole infekcie a štandardizované zdravotné vzdelávanie pacientov o správnej technike kašľania na základe validovaných nástrojov. Majú sa zriadiť výbory na kontrolu infekcie, ktoré sa týkajú chorôb prenášaných vzduchom a zahŕňajú odborníkov na kontrolu infekcie [5, 50-52].

**Štandard 21**

Všetci poskytovatelia musia oznamovať tak nové, ako aj opakované liečenie tuberkulózy a postúpiť výsledky liečby miestnym úradom verejného zdravotníctva v súlade s platnými právnymi požiadavkami a pravidlami.

Osobitné požiadavky v EÚ

Lekári majú v pravidelných časových intervaloch (napríklad štvrťročne) vykonávať hodnotenie výsledkov liečby vo svojej klinickej jednotke [18, 53]. Výsledky liečby sa majú hlásiť miestnym orgánom verejného zdravotníctva v súlade s príslušnými požiadavkami a zásadami a súčasne sa majú používať ako monitorovací a hodnotiaci nástroj na zlepšenie kvality riadenia pacientov.Informácie o výsledkoch liečby by oddelenia verejného zdravotníctva mali pravidelne odovzdávať poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, aby bolo možné koordinované hodnotenie výsledkov. Informácie o konečnom výsledku pacientov by mali byť k dispozícii v klinickej jednotke, ktorá liečbu začala, a to aj vtedy, keď bol pacient premiestnený. Zdravotníckym pracovníkom zodpovedným za hlásenie výsledkov liečby orgánom verejného zdravotníctva sa musí poskytovať adekvátna odborná príprava a musí sa vykonávať štvrťročné hodnotenie vlastných prípadov klinickej praxe. Táto zásada platí aj pre pacientov s tuberkulózou, ktorí sa pohybujú cez hranice EÚ [54-57].

Odkazy

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.