Standardi Europske unije za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom – ažuriranje iz 2017.

Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC) i Europsko respiratorno društvo (ERS) izradili su 21 standard usmjeren na bolesnike i namijenjen kliničarima i javnozdravstvenim djelatnicima za uporabu tijekom njihova rada kako bi se osigurala optimalna dijagnostika, liječenje i sprječavanje tuberkuloze (TB) u Europi. Standardi Europske unije za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom (ESTC) ažurirani su 2017. godine kako bi se njima obuhvatili najnoviji tehnološki napredci i međunarodne preporuke za dijagnostiku, liječenje i prevenciju tuberkuloze.

Potrebni su viši standardi kako bi se ostvario napredak prema eliminaciji tuberkuloze u Europskoj uniji

Zašto je EU prilagodio standarde?

Međunarodni standardi za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom (engl. *International Standards for Tuberculosis Care*, ISTC) prvi su put objavljeni 2006., a potom ažurirani 2009. i 2014. godine. U njima je opisana široko prihvaćena razina zdravstvene skrbi nad tuberkulozom, međutim usmjereni su na sredine s visokom incidencijom bolesti i malim prihodima.

Iako se države Europske unije/Europskog gospodarskog prostora (EU/EGP) međusobno razlikuju u epidemiološkom kontekstu i dostupnosti financijskih sredstava, postoje određene zajedničke specifičnosti:

* u većini država EU-a/EGP-a incidencija tuberkuloze je niska ili umjerena;
* u svim državama članicama postoji dugogodišnja tradicija nadzora, sprječavanja i suzbijanja tuberkuloze;
* postoje dostupna sredstva;
* potrebno je osigurati najbolju moguću upotrebu tih sredstava;
* usluge povezane s tuberkulozom dio su zdravstvenog sustava;
* svaki bolesnik ima pravo na pristup najboljoj mogućoj zdravstvenoj skrbi.

Standardi EU-a za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom usmjereni su na bolesnike i namijenjeni kliničarima i javnozdravstvenim djelatnicima

Na koji su način izrađeni i ažurirani standardi EU-a za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom?

U okviru zajedničkih nastojanja ERS je preuzeo vodeću ulogu u izradi i ažuriranju standarda vezanih za klinički dio, dok je javnozdravstvene standarde izradio i ažurirao ECDC. Izradu i ažuriranje vodila je radna skupina međunarodnih stručnjaka iz različitih stručnih područja te predstavnika organizacija i bolesnika oboljelih od tuberkuloze. Nove spoznaje i dokazi korišteni u izradi i ažuriranju ovih standarda dobiveni su ciljanim pregledom postojeće stručne i znanstvene literature u skladu s objavljenim međunarodnim smjernicama. Odbor za pisanje pripremio je nacrt dokumenta koji je radna skupina zatim pregledala i odobrila. Standardi EU-a za zdravstvenu skrb nad tuberkulozom izrađeni su i ažurirani kako bi se njima nadopunili Međunarodni standardi za zdravstvenu skrb nad tuberkulozom i druge postojeće smjernice.

Izvor kojim se lako koristiti kako bi se zajamčila najbolja dijagnostika, liječenje i prevencija tuberkuloze

Obrazloženje standarda EU-a za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom

Standardima Europske unije za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom (ESTC) nastoje se premostiti postojeće razlike u zbrinjavanju oboljelih s tuberkulozom u Europskoj uniji / Europskom gospodarskom prostoru (EU/EGP).

Tim se standardima javnozdravstvenim stručnjacima, kliničarima i programima zdravstvene zaštite nastoji pružiti strukturirani niz standarda utemeljenih na dokazima u kojima su opisani minimalni zahtjevi za jamčenje najboljeg liječenja, sprječavanja i kontrole tuberkuloze.

Više informacija

ECDC je agencija EU-a kojoj je povjereno utvrđivanje i procjenjivanje prijetnji koje zarazne bolesti predstavljaju za zdravlje ljudi, kao i obavješćivanje o njima. ECDC pruža potporu radu nadležnih javnozdravstvenih tijela u državama članicama EU-a/EGP-a.

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

ERS vodeća je profesionalna organizacija u svojemu području u Europi. Ima više od 30 000 članova u više od 160 zemalja. Istraživanjem, širenjem znanja te medicinskim i javnim edukacijama ERS nastoji ublažiti patnje nastale zbog bolesti dišnog sustava i promicati zdravlje pluća.

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

Cjelokupno ažuriranje ESTC-a objavljeno je u časopisu *European Respiratory Journal (ERJ)* u svibnju 2018. godine (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Standardi za dijagnozu tuberkuloze

**1. standard**

Sve osobe sa znakovima, simptomima, poviješću ili čimbenicima rizika koji odgovaraju tuberkulozi treba obraditi pod sumnjom na plućnu i/ili izvanplućnu tuberkulozu.

**2. standard**

Svi bolesnici (odrasli, adolescenti i djeca koja mogu dati sputum) kod kojih se sumnja na plućnu tuberkulozu trebaju predati najmanje dva uzorka sputuma na mikroskopsku analizu te jedan za brzo testiranje radi utvrđivanja tuberkuloze i otpornosti na lijekove pomoću (brzog) molekularnog testa sukladno međunarodnim preporukama. Potrebno je napraviti provjeru kulture na tekućoj podlozi i, ako je nalaz pozitivan, u akreditiranom laboratoriju testirati osjetljivost na antituberkulozne lijekove na temelju kulture. Ako je moguće, treba uzeti barem jedan ranojutarnji uzorak. Može se koristiti i radiografija prsnog koša.

**3. standard**

Svim bolesnicima (odrasli, adolescenti i djeca) kod kojih se sumnja na izvanplućnu tuberkulozu treba uzeti odgovarajuće uzorke iz sumnjivih sijela radi mikrobiološkog testiranja (mikroskopija, brzi molekularni testovi, kultivacija, izolacija uzročnika, testiranje osjetljivosti na lijekove pomoću brzih molekularnih testova i tehnika utemeljenih na kulturama) i patohistološkog ispitivanja u akreditiranim laboratorijima.

**4. standard**

Sve osobe kod kojih radiografski nalazi prsnog koša upućuju na plućnu tuberkulozu trebaju predati uzorak sputuma radi mikroskopskog pregleda, provođenja brzih molekularnih testova, kultivacije, izolacije uzročnika i testiranja osjetljivosti na lijekove pomoću brzih molekularnih testova i tehnika utemeljenih na kulturama u akreditiranim laboratorijima.

**5. standard**

Dijagnoza plućne tuberkuloze s negativnim nalazom kulture treba se temeljiti na sljedećim kriterijima: svi su bakteriološki testovi negativni (uključujući direktnu mikroskopiju razmaza sputuma, kultivaciju i brzo molekularno testiranje), radiografski nalazi prsnog koša odgovaraju tuberkulozi te izostaje odgovor na pokušaj liječenja antimikrobnim lijekovima širokog spektra (napomena: treba izbjegavati upotrebu fluorokinolona jer zbog svojeg djelovanja na kompleks *M. tuberculosis* mogu prouzročiti privremeno poboljšanje u osoba koje boluju od tuberkuloze). U teško oboljelih osoba ili osoba za koje se zna ili se sumnja da su zaražene virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili im je imunitet na bilo koji drugi način ugrožen, potrebno je ubrzati dijagnostičku procjenu, te ako klinički dokazi snažno upućuju na tuberkulozu, započeti antituberkulotsko liječenje.

Zahtjevi specifični za EU

Kako bi se osigurala kvalitetna dijagnostika plućne i izvanplućne tuberkuloze, potrebno je uzeti odgovarajuće uzorke za bakteriološko ispitivanje. Po potrebi treba napraviti indukciju sputuma, bronhoskopiju i bronhoalveolarno ispiranje, ispiranje želuca, biopsiju ili tankoiglenu aspiraciju [1]. Uzorke treba obraditi pomoću dostupnih dijagnostičkih alata (2) i nadopuniti snimanjem (radiološko, ultrazvučno, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonancija, pozitronska emisijska tomografija – kompjuterizirana tomografija) i drugim potrebnim ispitivanjima koja se provode u skladu sa smjernicama utemeljenima na dokazima (2 – 4).

Brzo molekularno testiranje (5), kultivacija i testiranje osjetljivosti na lijekove, u skladu s preporukama SZO-a, treba provoditi na svakom uzorku dobivenom od bolesnika kod kojih se sumnja na plućnu i izvanplućnu tuberkulozu, uključujući uzorke dobivene tijekom kirurških zahvata ili drugih invazivnih postupaka koji se uobičajeno šalju na patohistološko ispitivanje. Kirurzima stoga treba savjetovati da biološke uzorke za mikrobiološka i molekularna ispitivanja čuvaju u običnoj fiziološkoj otopini, a biološke uzorke za histopatološka ispitivanja u formalinu.

**6. standard**

U sve djece kod koje se sumnja na intratorakalnu tuberkulozu (tj. plućnu, pleuralnu i medijastinalnu tuberkulozu ili tuberkulozu hilusnih limfnih čvorova) potrebna je bakteriološka potvrda koja se dobiva ispitivanjem odgovarajućih bioloških uzoraka (iskašljavanje ili induciranje sputuma, bronhalni sekret, pleuralna tekućina, ispiranja želuca ili endoskopska biopsija pod kontrolom ultrazvuka) mikroskopijom razmaza, brzim molekularnim testovima, izolacijom uzročnika i testiranjem osjetljivosti na lijekove u akreditiranim laboratorijima pomoću tehnika temeljenih na kulturama (3, 5 – 9). U slučaju negativnih bakterioloških rezultata, dijagnozu tuberkuloze treba temeljiti na rendgenskom nalazu prsnog koša koji upućuje na tuberkulozu ili drugim slikovnim prikazima, povijesti kontakta s tuberkuloznim bolesnikom kao izvorom zaraze, dokazima infekcije bacilom tuberkuloze (pozitivan tuberkulinski kožni test (PPD) i/ili pozitivan test otpuštanja interferona gama (IGRA)) (5, 10 – 13) i/ili kliničkim nalazima koji upućuju na tuberkulozu (3). U djece kod koje se sumnja na izvanplućnu tuberkulozu treba uzeti odgovarajuće uzorke iz sumnjivih sijela radi ispitivanja mikroskopijom, preporučenih brzih molekularnih testova, izolacije uzročnika i testiranja osjetljivosti na lijekove pomoću tehnika utemeljenih na kulturama te histopatološkog ispitivanja (5, 14, 15).

Standardi za liječenje tuberkuloze

**7. standard**

Svaki liječnik koji liječi tuberkuloznog bolesnika preuzima važnu javnozdravstvenu odgovornost za sprječavanje daljnjeg prijenosa infekcije i razvijanja otpornosti na lijekove. Kako bi ispunio tu odgovornost, liječnik u suradnji s nadležnim javnozdravstvenim tijelima mora: 1) propisati odgovarajući režim liječenja (na temelju rezultata genotipskog i/ili fenotipskog testiranja otpornosti na lijekove); 2) provesti nadzor nad osobama koje su bile u kontaktu s tuberkuloznim bolesnikom; 3) u suradnji s članovima obitelji, lokalnim javnozdravstvenim službama i/ili zdravstvenim službama zajednice te organizacijama civilnog društva procijeniti i poticati bolesnika na pridržavanje propisanog liječenja koristeći se pristupom usmjerenim na bolesnika i 4) pratiti ishode liječenja (2, 16, 17).

**8. standard**

Svi bolesnici (uključujući bolesnike istovremeno zaražene HIV-om) koji prethodno nisu bili liječeni i koji nisu otporni na lijekove (utvrđeno odgovarajućim testovima) trebaju primati međunarodno prihvaćen režim liječenja antituberkuloticima prvog reda poznate bioraspoloživosti. Početna faza liječenja treba se sastojati od dva mjeseca primjene izoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) i etambutola (E). Faza kontinuiranog liječenja treba se sastojati od izoniazida i rifampicina koji se primjenjuju tijekom četiri mjeseca (2HRZE/4HR). Doze antituberkulotskih lijekova koji se primjenjuju trebaju biti usklađene s međunarodnim preporukama. Kombinacije fiksnih doza dvaju (izoniazid i rifampicin), triju (izoniazid, rifampicin i pirazinamid) i četiriju (izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol) lijekova mogu se pokazati kao pogodniji oblici primjene lijekova.

**9. standard**

Svakom bolesniku treba omogućiti pristup liječenju koje je usmjereno na bolesnika i koje se temelji na njegovim potrebama te na međusobnom poštovanju bolesnika i pružatelja skrbi.

**10. standard**

Odgovor na terapiju u bolesnika s plućnom tuberkulozom treba pratiti pomoću naknadne mikroskopije razmaza i kulture barem nakon završetka početne faze liječenja (dva mjeseca u slučaju tuberkuloze osjetljive na lijekove). Ako su razmaz sputuma i/ili kultura pozitivni nakon završetka početne faze, treba odmah obaviti molekularne i druge testove otpornosti na lijekove. U bolesnika s izvanplućnom tuberkulozom i u djece koja ne mogu proizvesti sputum objektivno se procjenjuje klinički odgovor na liječenje (težina, upalni markeri i ponovljena snimanja).

Zahtjevi specifični za EU

Liječenje treba pratiti u skladu s međunarodnim smjernicama (2, 3, 6 – 8, 18 – 20). U EU-u zemlje imaju resurse za praćenje liječenja na mjesečnoj osnovi. Kad je riječ o slučajevima multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB), mjesečno praćenje treba provoditi na temelju razmaza sputuma i kulture (21, 22).

**11. standard**

Procjenu vjerojatnosti otpornosti na lijekove treba provesti na temelju povijesti prethodnog liječenja, izloženosti mogućem indeksnom slučaju tuberkuloze otporne na lijekove i učestalosti otpornosti na lijekove u zajednici, posebice kod bolesnika za koje ne postoji bakteriološka potvrda ili čija se osjetljivost na lijekove ne može testirati. Kako je utvrđeno u 2. – 4. standardu i 8. standardu, kod svih bolesnika treba provesti brzo testiranje (genotipsko testiranje otpornosti na rifampicin i izoniazid te genotipsko/fenotipsko testiranje otpornosti na lijekove drugog reda u bolesnika koji su otporni na rifampicin ili koji imaju MDR-TB). Nadalje, savjetovanje i edukaciju svih bolesnika oboljelih od tuberkuloze treba započeti odmah kako bi se mogućnost prijenosa svela na najnižu moguću razinu. Mjere kontrole infekcije koje odgovaraju određenom slučaju treba primjenjivati u skladu s preporukama iznesenima u 20. standardu ESTC-a koji se odnosi na javno zdravlje.

**12. standard**

Bolesnicima koji imaju ili je vrlo vjerojatno da imaju tuberkulozu prouzročenu mikroorganizmima otpornima na lijekove (posebice otpornima na rifampicin/MDR/XDR) treba osigurati individualno prilagođene režime liječenja koji uključuju antituberkulotske lijekove drugog reda i dodatne antituberkulotske lijekove. Odabrani režim treba se temeljiti na utvrđenom obrascu osjetljivosti na lijekove. Empirijski režimi mogu prouzročiti daljnju otpornost te se ne preporučuju, osim u slučaju tuberkuloze s negativnom kulturom.

Ovisno o obrascu osjetljivosti na lijekove, treba primjenjivati liječenje s najmanje pet djelotvornih antituberkulotskih lijekova u razdoblju od najmanje 20 mjeseci (5). Standardni kraći režim liječenja MDR-TB-a (9 – 11 mjeseci) može se primijeniti ako bolesnik ispunjava potrebne kriterije.

Zahtjevi specifični za EU

S obzirom na to da je liječenje MDR/XDR-TB-a često posljednja mogućnost za izlječenje i preživljenje bolesnika, potreban je čitav niz mjera usmjerenih na bolesnika, uključujući savjetovanje, praćenje i podršku liječenju, kao i psihosocijalnu podršku kako bi se osiguralo pridržavanje terapije (5, 23 – 25). To je posebno važno s obzirom na to da ti bolesnici često pripadaju skupinama u nepovoljnom društvenom i ekonomskom položaju.

U slučaju liječenja MDR-TB-a, bolesniku s dokumentiranom otpornošću (utvrđenom pomoću molekularnog ili fenotipskog testiranja na osjetljivost na lijekove) ne smije se dati nikakav lijek. Stoga treba provesti testiranje osjetljivosti na lijekove drugog reda kako bi se utvrdio obrazac otpornosti na lijekove, ali i omogućio pravi izbor liječenja.

U EU-u/EGP-u testiranje osjetljivosti na lijek etambutol smatra se pouzdanim ako se provodi u akreditiranim laboratorijima (26). Testiranje na pirazinamid može se provesti pomoću genotipskog (otkrivanje mutacija *pncA*) ili fenotipskog testa (tj. automatiziranih metoda koje se temelje na porastu broja bakterija (tekuća podloga)).

Individualno prilagođenim režimom liječenja treba obuhvatiti najmanje pet djelotvornih antituberkulotskih lijekova tijekom intenzivne faze, uključujući pirazinamid i četiri glavna antituberkulotska lijeka drugog reda . Lijekove treba birati kako slijedi: jedan iz skupine A, jedan iz skupine B i najmanje dva iz skupine C (tablica). Ako se upotrebom lijekova iz skupina A, B i C ne može postići režim od najmanje pet djelotvornih antituberkulotskih lijekova , moguće je dodati jedan lijek iz skupine D2 i druge lijekove iz skupine D3 kako bi ukupan broj lijekova bio pet. Ako se pirazinamid ne može upotrebljavati (npr. zbog otpornosti ili toksičnosti), može se uključiti dodatni lijek iz skupina C ili D radi pojačanja režima. Ukupno liječenje traje od 20 mjeseci do 24 mjeseca, a preporučena intenzivna faza osam mjeseci (5).

U pacijenata koji boluju od tuberkuloze otporne na rifampicin ili MDR-TB, koji nisu bili prethodno liječeni lijekovima drugog reda i u kojih je otpornost na fluorokinolone i parenteralne lijekove drugog reda isključena ili se smatra da za nju ne postoji velika vjerojatnost, umjesto uobičajenog individualno prilagođenog režima može se primjenjivati kraće liječenje MDR-TB-a u trajanju 9 – 11 mjeseci koje preporučuje SZO (5, 25, 27).

Liječenje novim lijekovima uključujući bedakvilin i delamanid u kombinaciji s prenamijenjenim lijekovima kao što su linezolid i klofazimin i lijekovima drugog reda na koje je soj *M. tuberculosis* vjerojatno osjetljiv potrebno je u bolesnika koji boluju od XDR-TB-a ili bolesnika koji boluju od sojeva otpornih na fluorokinolone ili parenteralne lijekove drugog reda (28, 29). U bolesnika kod kojih je došlo do ozbiljnih nuspojava tijekom primjene fluorokinolona ili parenteralnih lijekova drugog reda moguće je uvesti nove prenamijenjene lijekove.

Nadzor nad nuspojavama do kojih dođe nakon propisivanja lijekova drugog reda treba provoditi u skladu s međunarodnim preporukama kako bi se ograničila mogućnost gubitka djelotvornog lijeka uslijed takvih štetnih događaja (2).

Tim stručnjaka (npr. Konzilij za tuberkulozu, engl. *TB Consilium* ili slično tijelo), a ne liječnici pojedinačno, treba upravljati nuspojavama liječenja, kao i donositi odluke o uvođenju, prilagodbi ili prekidu režima liječenja u okviru kojeg se daju lijekovi drugog reda kako bi se pogreške svele na najnižu moguću razinu, ali i podijelila odgovornost, iskustvo i stručnost (28, 30, 31). Treba uložiti sve moguće napore kako bi se izbjegao razvoj dodatne otpornosti na lijekove.

SZO je predložio da je u odabranim slučajevima plućne tuberkuloze, npr. u slučajevima velikih šupljina koje se nalaze samo u jednom režnju, osim kemoterapije, moguć i kirurški zahvat (23). Potrebna su daljnja istraživanja u tom području.

**Klasifikacija antituberkulotskih lijekova (23) koju je izdala Svjetska zdravstvena organizacija**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Skupina** | **Lijekovi** | | **Kratica** |
| 1. Fluorokinoloni | Levofloksacin  Moksifloksacin  Gatifloksacin | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Parenteralni lijekovi drugog reda | Amikacin  Kapreomicin  Kanamicin  (Streptomicin) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Ostali glavni lijekovi drugog reda | Etionamid/Protionamid  Cikloserin/Terizidon  Linezolid  Klofazimin | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Dodatni lijekovi (nisu dio glavnog režima liječenja MDR-TB-a) | D1 | Pirazinamid  Etambutol  Izoniazid u visokoj dozi | Z  E  H **(u visokoj dozi)** |
| D2 | Bedakvilin  Delamanid | Bdq  Dlm |
| D3 | p-amino-salicilna kiselina  Imipenem-cilastatin  Meropenem  Amoksilicin-klavulanat  (Tioacetazon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**13. standard**

Za sve bolesnike treba voditi pisani ili elektronički zapisnik svih primijenjenih lijekova, praćenja liječenja (uključujući bakteriološki odgovor), nuspojava i ishoda liječenja.

Zahtjevi specifični za EU

Tijekom prvog kontakta kod svakog bolesnika treba prikupiti detaljnu kliničku i društvenu povijest povezanu s tuberkulozom i navesti je u medicinskoj dokumentaciji. Ona treba sadržavati dostupne informacije o prethodnoj dijagnozi TB, liječenju (režim, doze, trajanje, izmjene režima itd.) i pridržavanju propisanog liječenja, kao i potpune informacije o rezultatima bakterioloških pretraga u trenutku postavljanja dijagnoze i tijekom praćenja (razmaz sputuma, kultura i izolacija uzročnika, testiranje osjetljivosti na antituberkulotike prvog i drugog reda). Ove informacije trebaju biti navedene u dokumentaciji koja se predaje bolesniku (otpusno pismo, obrazac o premještaju ili slični dokument) kako bi se omogućio kontinuitet skrbi u slučaju preseljenja bolesnika ili njegova premještaja u drugu zdravstvenu jedinicu (32, 33).

Standardi za liječenje zaraze HIV-om i komorbiditeta

**14. standard**

Svim bolesnicima koji imaju ili za koje se sumnja da imaju tuberkulozu treba preporučiti savjetovanje o HIV-u i testiranje na HIV. Testiranje je od posebne važnosti kao dio rutinske sveobuhvatne skrbi nad bolesnicima u područjima s visokom učestalošću HIV infekcije u općoj populaciji ili u slučaju da bolesnik pripada visokorizičnoj populaciji ili ima simptome i/ili znakove stanja povezanih s HIV-om. Zbog jakog međudjelovanja između tuberkuloze i zaraze HIV-om preporučuju se integrirani pristupi sprječavanju i liječenju obiju infekcija (34).

**15. standard**

Sve bolesnike zaražene tuberkulozom i HIV-om treba pažljivo evaluirati: za sve HIV-pozitivne bolesnike koji imaju tuberkulozu preporučuje se antiretrovirusna terapija. S liječenjem tuberkuloze treba započeti odmah, a antiretrovirusno liječenje treba propisati što prije.

**16. standard**

Preventivno liječenje treba ponuditi osobama s koinfekcijom HIV-om, čiji testovi (PPD i/ili IGRA), nakon pažljive evaluacije, upućuju na latentnu infekciju bakterijom *M. tuberculosis*, ali ne boluju od aktivne tuberkuloze.

Zahtjevi specifični za EU

S obzirom na to da je poznato da koinfekcija HIV-om povećava vjerojatnost oboljenja od aktivne tuberkuloze nakon zaražavanja, za HIV-seropozitivne osobe koje su bile u kontaktu s indeksnim slučajem koji je nositelj soja MDR-TB treba napraviti početnu individualnu procjenu rizika. Osobe za koje postoje dokazi o latentnoj infekciji treba redovito klinički pratiti i nadzirati. (35).

U okviru preventivnog liječenja u obzir treba uzeti obrazac otpornosti na lijekove indeksnog bolesnika, broj CD4 stanica i upotrebu antiretrovirusnog liječenja. Preventivno liječenje potrebno je i u slučajevima 6-mjesečne ili 9-mjesečne primjene izoniazida, u slučaju 3-mjesečnog režima u kojem se svaki tjedan primjenjuje kombinacija rifapentina i izoniazida, u slučaju 3 – 4-mjesečne primjene kombinacije izoniazida i rifampicina ili u slučaju 3 – 4-mjesečne primjene isključivo rifampicina (36, 37). U osoba koje žive s HIV-om i koje primaju antiretrovirusnu terapiju potreban je oprez prilikom propisivanja režima u okviru kojih se primjenjuju rifampicin i rifapentin zbog mogućnosti međudjelovanja lijekova (36, 38).

**17. standard**

Svi pružatelji zdravstvene skrbi trebaju provesti temeljitu procjenu uvjeta koji bi mogli utjecati na odgovor na liječenje tuberkuloze ili na ishod liječenja. Pri planiranju nadzora nad skrbi oboljelog, pružatelj skrbi treba utvrditi dodatne usluge koje bi pospješile postizanje najboljeg ishoda za svakog bolesnika te ih obuhvatiti individualno prilagođenim planom skrbi. Tim planom treba obuhvatiti procjenu liječenja i upućivanja na liječenje zbog drugih bolesti, pridajući posebnu pozornost bolestima za koje je poznato da utječu na ishod liječenja, primjerice HIV, dijabetes melitus, ovisnost o drogama i alkoholu, pušenje duhana i drugi psihosocijalni problemi (39). Usluge kao što su prenatalna skrb ili skrb o dobrobiti djeteta također treba osigurati u slučaju potrebe.

Zahtjevi specifični za EU

Cjelokupan paket opisan u privremenoj politici SZO-a o aktivnostima suradnje povezanima s TB-om/HIV-om (engl. *interim policy on collaborative TB/HIV activities*) treba provoditi za sve aktivnosti, odnosno za one navedene ovdje i ostale obuhvaćene paketom SZO-a (34).

Standardi za javno zdravlje i sprečavanje tuberkuloze

**18. standard**

Svi pružatelji skrbi tuberkuloznim bolesnicima trebaju osigurati obradu osoba koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelima od aktivne i zarazne tuberkuloze te nadzor nad njima u skladu s međunarodnim preporukama. U bliske kontakte ubrajaju se članovi kućanstva i obitelji, pojedinci koji su bili u intenzivnom ili duljem kontaktu u skučenim uvjetima kao što su zatvori, skloništa za beskućnike ili migrante te zatvoreni prostori kao što su škole ili uredi.

Rizik od prijenosa tuberkuloze ovisi o koncentraciji bacila tuberkuloze u zraku, protoku zraka, trajanju kontakta i individualnoj osjetljivosti osobe koja je bila u kontaktu s tuberkuloznom osobom. Određivanje prioriteta za obradu kontakta temelji se na vjerojatnosti da: 1) osoba koja je bila u kontaktu s oboljelom osobom ima nedijagnosticiranu, a time i neliječenu tuberkulozu; 2) postoji visok rizik da je osoba koja je bila u kontaktu s oboljelom osobom inficirana bacilom tuberkuloze; 3) postoji visok rizik da će osoba koja je bila u kontaktu s oboljelom osobom, u slučaju zaraze, razviti tuberkulozu; 4) postoji rizik da će osoba koja je bila u kontaktu s oboljelom osobom oboljeti od teškog oblika tuberkuloze ako se bolest razvije.

Zahtjevi specifični za EU

Odrednice prijenosa tuberkuloze i osjetljivosti na tuberkulozu treba pažljivo razmotriti prilikom procjene vjerojatnosti prijenosa i potrebe za traženjem i obradom kontakata (40).

Osobe koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelima od MDR-TB-a i XDR-TB-a treba testirati na latentnu tuberkuloznu infekciju (LTBI) i tuberkulozu u skladu s nacionalnim smjernicama. Za osobe koje su bile u takvom kontaktu, ali je utvrđeno da nisu zaražene ili im je dijagosticiran LTBI, treba napraviti individualnu procjenu rizika radi utvrđivanja: 1) rizika da će osoba koja je bila u kontaktu s oboljelom osobom razviti tuberkulozu; 2) obrasca osjetljivosti na lijekove indeksnog bolesnika i 3) rizika da će kod osobe koja je bila u kontaktu s oboljelom osobom doći do štetnih nuspojava u slučaju uvođenja liječenja LTBI (36, 38). Neovisno o kliničkim savjetima povezanima s liječenjem LTBI-ja, zdravstveni radnici s iskustvom u nadzoru nad skrbi LTBI i tuberkuloze trebaju osobe koje su bile u kontaktu s oboljelom osobom pažljivo klinički pratiti, informirati i educirati o zdravlju (35, 41).

Prilikom traženja kontakata među ranjivom populacijom i teško dostupnom populacijom preporučuje se uključivanje lokalnih organizacija u okviru zajednice (uključujući zdravstvene radnike, nekliničke profesionalce i same predstavnike tih populacija). Takav pristup može doprinijeti uspješnom utvrđivanju mogućih kontakata (42, 43).

Kliničari i voditelji nacionalnih programa trebaju razgovarati s relevantnim tijelima nadležnima za zdravlje u zemlji u kojoj borave tuberkulozni bolesnici koji pripadaju skupinama migranata ili mobilnoj populaciji i/ili u zemlji iz koje potječu, kako bi se po potrebi osigurala kontinuirana skrb i nadzor nad kontaktima (44).

**19. standard**

Na latentnu tuberkuloznu infekciju treba testirati kontakte zaraznog tuberkuloznog bolesnika, osobe zaražene HIV-om, bolesnike koji započinju liječenje inhibitorom faktora tumorske nekroze (anti-TNF), bolesnike na dijalizi, bolesnike koji se pripremaju za transplantaciju organa ili krvotvornih matičnih stanica i bolesnike sa silikozom. Bolesnike u kojih se utvrdi latentna tuberkulozna infekcija treba pažljivo procijeniti pod sumnjom na aktivnu tuberkulozu. Ako se isključi aktivna tuberkuloza, potrebno im je ponuditi preventivno liječenje u skladu s preporukama SZO-a.

Zahtjevi specifični za EU

Kada se dijagnosticira i prijavi zarazni indeksni slučaj, kliničari trebaju surađivati s nadležnim javnozdravstvenim tijelima u okviru provedbe odgovarajućih postupaka za traženje i obradu kontakata, koji se provode u skladu s nacionalnim i međunarodnim preporukama o krugovima širenja zaraze (40, 41, 45, 46). Slično tome, ako se utvrdi da je dijete oboljelo od tuberkuloze (neovisno o sijelu zaraze), a izvor nije utvrđen, treba započeti traženje izvora i kontakata (41, 47).

Pojedinci koji se liječe inhibitorom TNF-ɑ treba smatrati visokorizičnim kontaktima. U skladu s ESTC-om broj 16., u pojedinaca koji su zaraženi HIV-om ili imaju komorbiditete, treba odmah započeti s liječenjem latentne tuberkulozne infekcije ako se pomoću PPD-a i/ili IGRA-e utvrdi infekcija tuberkulozom te isključi aktivna tuberkuloza (10, 36, 38, 40, 48, 49).

**20. standard**

Svaka zdravstvena ustanova u kojoj se skrbi o bolesnicima koji imaju ili kod kojih se sumnja da imaju zaraznu tuberkulozu treba izraditi i provoditi odgovarajući plan za kontrolu infekcije tuberkulozom.

Zahtjevi specifični za EU

Bolesnicima koji bi se radije liječili kod kuće treba omogućiti liječenje u okviru zajednice, uz osigurano provođenje mjera za kontrolu infekcije kod kuće (5, 24).

Ako je potrebna hospitalizacija, kliničari trebaju osigurati respiratornu izolaciju novoprimljenih bolesnika kod kojih se sumnja na zaraznu tuberkulozu sve do potvrde ili isključivanja njihove dijagnoze (2).

Kako bi se spriječio prijenos bacila tuberkuloze na druge bolesnike, osoblje i/ili posjetitelje, bolesnike s direktno pozitivnim mikroskopskim nalazom na tuberkulozu najbolje je izolirati u odgovarajuće sobe sve do postizanja bakteriološke konverzije (negativan mikroskopski nalaz sputuma). Izolacija se provodi u sobama u kojima postoji ventilacija negativnim tlakom.

Odgovarajućim planom za kontrolu infekcije, kojim upravlja imenovana osoba, trebaju biti obuhvaćene sljedeće četiri sastavnice: aktivnosti upravljanja, administrativne kontrole, kontrole okoliša i intervencije za osobnu zaštitu (5, 50). U svim zdravstvenim ustanovama trebaju biti uspostavljene odgovarajuće administrativne mjere za kontrolu infekcije tuberkulozom, kao i odgovarajuće mjere respiratorne zaštite (uključujući upotrebu respiratora nakon prethodno provedene provjere da respiratori odgovaraju osoblju, a zarazni bolesnici trebaju upotrebljavati kirurške maske). Planom za kontrolu infekcije treba biti obuhvaćeno odgovarajuće osposobljavanje osoblja povezano s kontrolom infekcije i uobičajena edukacija bolesnika o pravilima ponašanja prilikom kašljanja, utemeljeno na potvrđenim alatima. Potrebno je i sudjelovanje povjerenstva za kontrolu infekcije, koji se bave bolestima koje se prenose zrakom i čiji su članovi i stručnjaci za kontrolu infekcije (5, 50 – 52).

**21. standard**

Svi pružatelji skrbi obvezni su prijaviti nadležnim javnozdravstvenim tijelima novooboljele kao i već prethodno liječene tuberkulozne bolesnike te dostaviti ishode njihova liječenja, u skladu s postojećim zakonskim propisima i politikama.

Zahtjevi specifični za EU

Kliničari trebaju u pravilnim vremenskim intervalima (npr. svaka tri mjeseca) evaluirati ishode liječenja u svojim kliničkim jedinicama (18, 53). Ishode liječenje trebaju dostavljati nadležnim javnozdravstvenim tijelima u skladu s postojećim zakonskim propisima i politikama te ih istovremeno upotrebljavati kao alat za praćenje i evaluaciju radi poboljšanja kvalitete skrbi za bolesnike.Također, zavod za javno zdravstvo trebao bi pružateljima zdravstvene skrbi redovito davati povratne informacije o ishodima liječenja kako bi se omogućila usklađena evaluacija ishoda. Informacije o krajnjim ishodima bolesnika trebale bi biti dostupne kliničkoj jedinici u kojoj je liječenje započelo, čak i u slučajevima kada je bolesnik premješten. Zdravstvenim djelatnicima koji imaju zakonsku obavezu dostavljanja ishoda liječenja nadležnim javnozdravstvenim tijelima i provođenja tromjesečne evaluacije svojih tuberkuloznih pacijenata potrebno je osigurati odgovarajuću edukaciju i osposobljavanje. To načelo primjenjivo je i na tuberkulozne bolesnike koji prelaze granice EU-a (54 – 57).

Literatura

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.