A tuberkulózisban szenvedő betegek ellátására vonatkozó európai uniós szabványok – 2017. évi frissítés

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) és az Európai Tüdőgyógyász Társaság (ERS) 21 betegközpontú szabványt dolgozott ki, amelyek célja, hogy útmutatást nyújtsanak a klinikai orvosok és a közegészségügyi dolgozók munkájához a tuberkulózis (tbc) Európában történő optimális diagnosztizálása, kezelése és megelőzése érdekében. 2017-ben frissítették a tuberkulózisban szenvedő betegek ellátására vonatkozó európai uniós szabványokat (a továbbiakban: „uniós szabványok”), hogy beépítsék azokba a tbc diagnosztizálásával, kezelésével és megelőzésével kapcsolatos legújabb technológiai vívmányokat és nemzetközi ajánlásokat.

A tbc Európai Unió területén történő felszámolásához szigorúbb szabványok szükségesek

Miért van szükség az EU által elfogadott szabványokra?

A tuberkulózisban szenvedő betegek ellátására vonatkozó nemzetközi szabványokat (a továbbiakban: „nemzetközi szabványok”) először 2006-ban adták ki, és 2009-ben, valamint 2014-ben frissítették. A nemzetközi szabványok a tbc-ben szenvedő betegek ellátásának általánosan elfogadott szintjét fogalmazzák meg, azonban magas kitettség és alacsony jövedelem jellemezte közegekre összpontosítanak.

Az EU/EGT területén mind az epidemiológiai háttér, mind a pénzügyi források rendelkezésre állása eltér ettől:

* A kitettség alacsony/közepes mértékű, ugyanakkor heterogén jellegű;
* A tbc megelőzése és az az elleni fellépés hosszú múltra tekint vissza;
* Rendelkezésre állnak a szükséges erőforrások;
* Ezen erőforrások optimális felhasználására van szükség;
* A tbc-vel kapcsolatos szolgáltatások az egészségügyi rendszer szerves részét képezik;
* Minden betegnek joga van a lehető legjobb ellátáshoz.

Az uniós szabványok betegközpontú, klinikai orvosok és közegészségügyi dolgozók számára kidolgozott szabványok

Hogyan dolgozták ki és frissítették az uniós szabványokat?

A közös munka során az ERS vállalta a vezető szerepet a klinikai vonatkozású szabványok kidolgozásában és frissítésében, az ECDC pedig a közegészségügyi szabványokat dolgozta ki és frissítette. A kidolgozás és a frissítés folyamatát egy különböző szakterületeket, szervezeteket és tbc-vel kapcsolatos betegképviseleteket reprezentáló nemzetközi szakértőkből álló munkacsoport irányította. A megszerzett bizonyítékokat a megjelent nemzetközi iránymutatások fényében felülvizsgálták. A szövegező bizottság elkészítette a dokumentum tervezetét, amelyet a munkacsoport felülvizsgált és jóváhagyott. Az uniós szabványokat a nemzetközi szabványok és más meglévő iránymutatások kiegészítéseként dolgozták ki és frissítették.

Könnyen használható forrás a tbc optimális diagnosztizálása, kezelése és megelőzése érdekében

Az uniós szabványok kidolgozásának indokai

A tuberkulózisban szenvedő betegek ellátására vonatkozó európai uniós szabványok (a továbbiakban: „uniós szabványok”) célja áthidalni az Európai Unió (EU), illetve az Európai Gazdasági Térség (EGT) területén a tbc-vel kapcsolatos esetek kezelése tekintetében jelenleg fennálló hiányosságokat.

Az uniós szabványok célja a tbc-vel kapcsolatos optimális ellátási, megelőzési és kontrollintézkedésekre vonatkozó minimumkövetelményeket ismertető, bizonyítékokon alapuló szabványok strukturált rendszerével ellátni a közegészségügyi szakembereket, a klinikai orvosokat és az egészségügyi programok üzemeltetőit.

További információk

Az ECDC egy európai uniós ügynökség, amelynek feladata a fertőző betegségek által az emberi egészségre jelentett veszélyek azonosítása, értékelése és az azokkal kapcsolatos tájékoztatás. Az ügynökség támogatja az európai uniós tagállamok, illetve az EGT-országok közegészségügyi hatóságainak munkáját.

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

Az ERS szakterületén vezető szakmai szervezetnek számít Európában. 160 országban több mint 30 000 tagot számlál. Az ERS célja a légzőszervi megbetegedésekkel járó szenvedés enyhítése, valamint a tüdő egészségének a kutatás, a tudásmegosztás, az egészségügyi és közoktatás eszközeivel történő elősegítése.

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

Az uniós szabványok frissítésének teljes szövege a European Respiratory Journal (ERJ) 2018. májusi számában jelent meg (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017).

A tuberkulózis diagnosztizálására vonatkozó szabványok

**1. szabvány**

Minden olyan személyt ki kell vizsgálni pulmonális és/vagy extrapulmonális tuberkulózis tekintetében, aki a tuberkulózissal összefüggő jeleket, tüneteket, kórtörténetet vagy kockázati tényezőket mutat.

**2. szabvány**

Minden olyan személytől (köpetmintát adni képes felnőttől, serdülőtől és gyermektől), akinél a pulmonális tuberkulózis gyanúja merült fel, legalább két köpetmintát kell venni mikroszkópos vizsgálatra, egyet pedig gyorsvizsgálatra a tuberkulózis és a gyógyszerrezisztencia nemzetközileg ajánlott (gyors) molekuláris vizsgálat útján történő megállapítása céljából. A mintát el kell küldeni folyékony táptalajon való tenyésztésre, valamint – amennyiben az eredmény pozitív – tenyésztésen alapuló gyógyszerrezisztencia-vizsgálatra (DST) egy minőségbiztosított laboratóriumba. Legalább egy mintát lehetőség szerint kora reggel kell venni. Mellkasröntgen szintén alkalmazható.

**3. szabvány**

Minden olyan betegtől (felnőttől, serdülőtől és gyermektől), akinél az extrapulmonális tuberkulózis gyanúja merült fel, a feltehetően érintett területekről megfelelő mintát kell venni minőségbiztosított laboratóriumban végzett mikrobiológiai vizsgálat (mikroszkópia, gyors molekuláris vizsgálatok, tenyésztés, fajmeghatározás, gyors molekuláris vizsgálatokkal és tenyésztésen alapuló technikákkal végzett DST), valamint kórszövettani vizsgálat céljára.

**4. szabvány**

Minden olyan személytől, akinél a mellkasröntgen eredménye pulmonális tuberkulózisra utal, köpetmintát kell venni, és azt el kell küldeni mikroszkópos vizsgálatra, gyors molekuláris vizsgálatokra, tenyésztésre, fajmeghatározásra és gyors molekuláris vizsgálatokkal, valamint tenyésztésen alapuló technikákkal végzett DST-re egy minőségbiztosított laboratóriumba.

**5. szabvány**

A tenyésztéses vizsgálatokban negatív eredményt adó pulmonális tuberkulózis diagnózisának a következő kritériumokon kell alapulnia: minden bakteriológiai vizsgálat eredménye negatív (beleértve a köpetből készített kenet közvetlen vizsgálatát, a tenyészeteket és a gyors molekuláris vizsgálatokat), a mellkasröntgen eredménye megfelel a tuberkulózisnak, valamint nincs reakció a széles spektrumú antimikrobiális szerekkel végzett vizsgálatra (megjegyzés: mivel a fluorokinolonok aktívan hatnak az *M. tuberculosis* komplex ellen, és átmeneti javulást eredményezhetnek a tuberkulózisban szenvedő betegek állapotában, az alkalmazásuk kerülendő). A súlyosan beteg, illetve ismerten vagy feltehetően humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzött vagy bármilyen, az immunrendszert befolyásoló betegségben szenvedő személyek esetében a diagnózist gyorsított eljárásban kell felállítani, és – amennyiben a klinikai bizonyítékok határozottan tuberkulózisra utalnak – tuberkulózis elleni kezelést kell kezdeni.

EU-specifikus követelmények

Annak érdekében, hogy mind a pulmonális, mind az extrapulmonális tuberkulózis esetében biztosítani lehessen a minőségi diagnózist, megfelelő mintákat kell venni a bakteriológiai vizsgálatokhoz. Megfelelő esetben indukált köpetgyűjtés, bronchoszkópia és bronchoalveoláris lavage, gyomormosás, biopszia vagy vékonytű-technikás aspiráció alkalmazandó[1]. A mintákat a rendelkezésre álló diagnosztikai eszközökkel kell feldolgozni[2], és mindezt ki kell egészíteni képalkotással (radiológia, ultrahang, komputertomográfia, mágneses rezonanciás képalkotás, pozitronemissziós tomográfia–számítógépes tomográfia), valamint egyéb szükséges, bizonyítékokon alapuló iránymutatások szerint elvégzett vizsgálatokkal[2–4].

A WHO által ajánlott gyors molekuláris vizsgálatokat[5], tenyésztést és DST-t kell elvégezni az olyan betegektől vett minden egyes mintán, akiknél a pulmonális, illetve extrapulmonális tuberkulózis gyanúja merült fel, ideértve a műtét vagy egyéb invazív eljárások során vett mintákat, amelyeket általában kórszövettani vizsgálatnak vetnek alá. A sebészeket ezért tájékoztatni kell, hogy őrizzenek meg egy biológiai mintát normál sóoldatban mikrobiológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok céljára, valamint egyet formalinban kórszövettani vizsgálatokhoz.

**6. szabvány**

Minden olyan gyermeknél, akinél az intrathoracalis (azaz a pulmonalis, pleuralis, mediastinalis vagy hilusi nyirokcsomókban észlelt) tuberkulózis gyanúja merült fel, a megfelelő (felköhögött vagy indukált köpet, bronchialis secretio, pleuralis folyadék, gyomormosás vagy ultrahang-vezérelt endoszkópos biopszia útján vett) biológiai minták vizsgálata révén bakteriológiai megerősítést kell szerezni minőségbiztosított laboratóriumban a kenet mikroszkópos vizsgálata, gyors molekuláris vizsgálatok, fajmeghatározás és tenyésztésen alapuló technikákkal végzett DST útján [3, 5–9]. Amennyiben a bakteriológiai vizsgálat eredménye negatív, a tuberkulózis diagnózisát a tuberkulózisnak megfelelő rendellenességek mellkasröntgenen vagy egyéb képalkotási módszerekkel észlelt jelenléte, a kórtörténetben szereplő fertőző betegség, a tuberkulózisos fertőzésre utaló bizonyítékok (pozitív tuberculin bőrvizsgálat [TST] és/vagy pozitív interferon-gamma-kibocsátási vizsgálat [IGRA])[5, 10–13] és/vagy tuberkulózisra utaló klinikai leletek[3] alapján kell felállítani. Azon gyermekeknél, akiknél az extrapulmonális tuberkulózis gyanúja merült fel, a feltehetően érintett területekről megfelelő mintákat kell venni mikroszkópia, az ajánlott gyors molekuláris vizsgálatok, fajmeghatározás, tenyésztésen alapuló technikákkal végzett DST, továbbá kórszövettani vizsgálat céljából[5, 14, 15].

A tuberkulózis kezelésére vonatkozó szabványok

**7. szabvány**

Minden orvos, aki tuberkulózisos beteget kezel, fontos közegészségügyi feladatot vállal a fertőzés terjedésének és a gyógyszerrezisztencia kialakulásának megelőzése tekintetében. E feladat ellátása érdekében az orvosnak a közegészségügyi hatóságokkal együttműködve a következőképpen kell eljárnia: 1) megfelelő (a genotípusos és/vagy fenotípusos DST-eredményeken alapuló) terápiát kell felírnia, 2) érintkezéssel kapcsolatos vizsgálatokat kell végeznie, 3) betegközpontú megközelítést alkalmazva a családtagokkal, helyi köz- és/vagy közösségi egészségügyi szolgálatokkal, valamint civil szervezetekkel együttműködve értékelnie kell és elő kell mozdítania a kezelés beteg általi betartását, továbbá 4) monitoroznia kell a kezelés eredményeit[2, 16, 17].

**8. szabvány**

Minden olyan betegnél (beleértve az egyidejűleg HIV-fertőzött betegeket is), aki korábban még nem részesült tbc-kezelésben és (a megfelelő vizsgálatok alapján) nem mutat a gyógyszerekkel szembeni rezisztenciát, nemzetközileg elfogadott első vonalbeli terápiát kell alkalmazni ismert biológiai hasznosíthatóságú gyógyszerekkel. A kezdeti szakasznak két hónapnyi izoniazid- (H), rifampicin- (R), pirazinamid- (Z) és etambutol (E) kezelést kell magában foglalnia. Az ezt követő szakasz során négy hónapon keresztül izoniazidot és rifampicint kell alkalmazni (2HRZE/4HR). A tuberkulózis elleni gyógyszerek adagolásának meg kell felelnie a nemzetközi ajánlásoknak. Két (izoniazid és rifampicin), három (izoniazid, rifampicin és pirazinamid), illetve négy gyógyszer (izoniazid, rifampicin, pirazinamid és etambutol) rögzített adagolású kombinációja adott esetben megkönnyítheti a gyógyszerek beadását.

**9. szabvány**

Minden beteg esetében a beteg igényein, valamint a beteg és a szolgáltató közötti kölcsönös tiszteleten alapuló, betegközpontú kezelési megközelítést kell kidolgozni.

**10. szabvány**

A pulmonális tuberkulózisban szenvedő betegek terápiára adott válaszát utólagos ellenőrzésként végzett mikroszkópos kenetvizsgálat, valamint tenyésztéses vizsgálatok révén monitorozni kell legalább a kezelés kezdeti szakaszának befejezésekor (a gyógyszerre fogékony tuberkulózis esetében két hónap elteltével). Amennyiben a köpetből készített kenet és/vagy a tenyészet kezdeti szakasz befejezésekor végzett vizsgálatának eredménye pozitív, haladéktalanul molekuláris gyógyszerrezisztencia-vizsgálatokat, valamint további DST-t kell végezni. Extrapulmonális tuberkulózisban szenvedő betegek, valamint köpetmintát adni nem képes gyermekek esetében a kezelésre adott klinikai választ (testtömeg, gyulladási markerek, ismételt képalkotás) objektív módon kell értékelni.

EU-specifikus követelmények

A kezelés monitorozásának a nemzetközi ajánlások szerint kell történnie[2, 3, 6–8, 18–20]. Az EU tagállamai rendelkeznek a kellő erőforrásokkal a kezelés havi rendszerességű monitorozásához. A multirezisztens (MDR) tuberkulózis esetében ezt a havi monitoringot kenet- és tenyészetvizsgálatok alapján kell végezni[21, 22].

**11. szabvány**

A korábbi kezelések, a gyógyszerrezisztens tuberkulózis forrásának való esetleges kitettség, valamint a gyógyszerrezisztencia adott közösségen belüli elterjedtsége alapján értékelni kell a gyógyszerrezisztencia valószínűségét, különösen olyan betegek esetében, akiknél nem történt bakteriológiai megerősítés, vagy akiknél nem végezhetők a gyógyszerrel szembeni fogékonyságra irányuló vizsgálatok. A 2–4. és 8. szabványban meghatározott összes betegnél gyorsvizsgálatokat (genotípusos rifampicin- és izoniazidrezisztencia-vizsgálatokat, valamint rifampicinrezisztens vagy MDR típusú tbc-ben szenvedő betegek esetében másodvonalbeli gyógyszerekkel szembeni rezisztenciára irányuló genotípusos/fenotípusos vizsgálatokat) kell végezni. Ezenkívül a betegség terjedési lehetőségeinek minimalizálása érdekében minden tuberkulózisos betegnél haladéktalanul meg kell kezdeni a betegtanácsadást és -oktatást. Az uniós szabványok 20. közegészségügyi szabványa ajánlásainak megfelelően az adott környezetnek megfelelő infekciókontroll-intézkedéseket kell tenni.

**12. szabvány**

Azoknál a betegeknél, akik ismerten vagy nagy valószínűséggel gyógyszerrezisztens (különösen rifampicinrezisztens/MDR/kiterjedten gyógyszerrezisztens [XDR]) organizmusok okozta tuberkulózissal fertőzöttek, másodvonalbeli gyógyszereket és tuberkulózis elleni kiegészítő gyógyszereket magában foglaló, személyre szabott terápiát kell alkalmazni. A terápiát a gyógyszerrel szembeni fogékonyság igazolt mintái alapján kell kiválasztani. Az empirikus terápiák további rezisztencia kialakulásához vezethetnek, ezért alkalmazásuk ellenjavallt, kivéve a tenyésztéses vizsgálatban negatív eredményt adó tuberkulózis esetében.

A gyógyszerrel szembeni fogékonyság adott mintájától függően legalább öt hatásos tbc-gyógyszerrel való kezelést kell biztosítani legalább 20 hónapos időtartamon keresztül[5]. Amennyiben a beteg teljesíti a rövidebb (9-11 hónapos) szabványos MDR tbc-terápia alkalmazásának feltételeit, ez a kezelés is alkalmazható.

EU-specifikus követelmények

Mivel az MDR/XDR tbc kezelése sok esetben az utolsó lehetőség a beteg gyógyulásának és túlélésének biztosítására, a szabványnak való megfeleléshez a betegközpontú intézkedések teljes skáláját alkalmazni kell, beleértve a tanácsadást, a megfigyelést, a kezelés támogatását, valamint a pszichoszociális támogatást [5, 23–25]. Ez azért is különösen fontos, mert ezek a betegek sok esetben társadalmilag és gazdaságilag hátrányos helyzetű csoportokba tartoznak.

Az MDR tbc kezelése során nem adható be gyógyszer dokumentáltan (akár molekuláris, akár fenotípusos DST útján megállapítottan) rezisztens betegeknek. Ezért másodvonalbeli gyógyszerekre vonatkozó DST-t kell végezni a gyógyszerrezisztencia-minta megerősítése, valamint a megfelelő kezelés kiválasztásának megalapozása érdekében.

Az EU, illetve az EGT területén az etambutolra vonatkozó DST-t akkor tekintik megbízhatónak, ha azt minőségbiztosított laboratóriumban végzik[26]. A pirazinamidra vonatkozó vizsgálatok elvégezhetők genotípusos (*pncA*-mutációk kimutatására irányuló), illetve fenotípusos vizsgálat (azaz növekedésalapú [folyékony táptalajos] automatizált módszerek alkalmazása) útján is.

A személyre szabott terápiának az intenzív szakaszban legalább öt hatásos tbc-gyógyszer – köztük a pirazinamid és négy alapvető, másodvonalbeli tbc-gyógyszer – alkalmazását kell magában foglalnia. A gyógyszereket a következőképpen kell kiválasztani: egyet az A csoportból, egyet a B csoportból, valamint legalább kettőt a C csoportból (lásd a táblázatot). Amennyiben nincs lehetőség arra, hogy mind az öt minimálisan alkalmazandó, hatásos tbc-gyógyszert az A–C csoportokból válasszák ki, a gyógyszerek száma egy D2 csoportbeli hatóanyaggal, valamint a D3 csoportba tartozó egyéb hatóanyagokkal is kipótolható ötre. Ha a pirazinamid nem alkalmazható (például rezisztencia vagy toxicitás miatt), a terápia egy C vagy D csoportba tartozó hatóanyaggal egészíthető ki. A kezelés teljes időtartama 20 és 24 hónap között van, az intenzív szakasz ajánlott időtartama pedig 8 hónap[5].

Az olyan, rifampicinrezisztens vagy MDR tuberkulózissal fertőzött betegeknél, akiket korábban nem kezeltek másodvonalbeli gyógyszerekkel, és akiknél a fluorokinolonokkal és másodvonalbeli injekciós hatóanyagokkal szembeni rezisztencia kizárt vagy nagyon valószínűtlen, a WHO által ajánlott rövidebb, 9-11 hónapos MDR tbc-kezelés is alkalmazható a szokásos személyre szabott terápia helyett [5, 25, 27].

Az XDR tbc-vel, illetve fluorokinolonokkal vagy másodvonalbeli injekciós gyógyszerekkel szemben rezisztens törzsekkel fertőzött betegek esetében olyan új gyógyszerekkel – többek között bedakvilinnel és delamaniddal –, valamint új célokra alkalmazott gyógyszerekkel – például linezoliddal és klofazaminnal – és másodvonalbeli gyógyszerekkel történő kezelés szükséges, amelyekre az *M. tuberculosis* törzs valószínűleg érzékeny[28, 29]. Azoknál a betegeknél, akiknél a fluorokinolonok, illetve a másodvonalbeli injekciós gyógyszerek súlyos nemkívánatos eseményeket váltanak ki, az új vagy új célra alkalmazott gyógyszerekkel való kezelés is megfontolható.

A másodvonalbeli gyógyszerek felírását követően jelentkező nemkívánatos eseményeket a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően kell kezelni, amelynek során a cél csökkenteni annak valószínűségét, hogy e nemkívánatos események következtében elveszítsenek egy hatásos gyógyszert[2].

A nemkívánatos eseményeket, valamint a másodvonalbeli gyógyszerekkel végzett terápia megkezdésével, módosításával vagy megszakításával kapcsolatos döntéshozatalt egy szakértői csoportnak (például „tbc-bizottságnak” vagy hasonló testületnek) kell kezelnie, nem pedig az egyes orvosoknak, így biztosítva a hibalehetőségek minimalizálását, a felelősség megosztását, továbbá a tapasztalatok és a szaktudás cseréjét[28, 30, 31]. Mindent meg kell tenni a további gyógyszerrezisztencia kialakulásának elkerülése érdekében.

A WHO ajánlása szerint a kemoterápia mellett a pulmonális tuberkulózis bizonyos eseteiben – például nagy méretű, az egyik tüdőlebenyre korlátozódó üregek esetén – műtéti beavatkozás is alkalmazható[23]. E téren további kutatás szükséges.

**A tuberkulózis elleni gyógyszerek Egészségügyi Világszervezet szerinti osztályozása[23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Csoport** | **Gyógyszerek** | | **Rövidítés** |
| 1. fluorokinolonok | levofloxacin  moxifloxacin  gatifloxacin | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Másodvonalbeli injekciós gyógyszerek | amikacin  kapreomicin  kanamicin  (sztreptomicin) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Egyéb alapvető másodvonalbeli hatóanyagok | etionamid/protionamid  cykloszerin/terizidon  linezolid  klofazimin | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Kiegészítő hatóanyagok (nem képezik az MDR tbc elleni alapterápia részét) | D1 | pirazinamid  etambutol  magas dózisú izoniazid | Z  E  H **(magas dózis)** |
| D2 | bedakvilin  delamamid | Bdq  Dlm |
| D3 | p-aminoszalicilsav  imipenem-cilasztatin  meropenem  amoxicillin-klavulanát  (tioacetazon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**13. szabvány**

Minden beteg esetében írásos vagy elektronikus nyilvántartást kell vezetni minden beadott gyógyszerről, a kezelés monitorozásáról (beleértve a bakteriológiai választ), a mellékhatásokról és a kezelés eredményeiről.

EU-specifikus követelmények

A beteggel történő első kapcsolatfelvétel alkalmával minden esetben be kell gyűjteni a beteg tuberkulózissal kapcsolatos teljes klinikai és szociális előzményeinek adatait, és azokat bele kell foglalni a beteg egészségügyi dokumentációjába. Ennek magában kell foglalnia a korábbi diagnózisról, kezelésről (terápia, adagolás, időtartam, a terápia változásai stb.), valamint a kezelés betartásáról rendelkezésre álló információkat, továbbá a diagnózis időpontjában és az utánkövetés során megszerzett teljes körű bakteriológiai információkat (köpetből készített kenet, tenyésztés és fajmeghatározás, első- és másodvonalbeli gyógyszerek vonatkozásában végzett fogékonysági vizsgálatok). Ezeket az információkat a beteg részére kiadott dokumentációnak (kórházi elbocsátó, betegáthelyezési űrlap vagy ezekkel egyenértékű dokumentum) is tartalmaznia kell a kezelés folytonosságának megkönnyítése érdekében, amennyiben a beteg egy másik egészségügyi egységhez kerül át[32, 33].

HIV-fertőzés és egyidejűleg fennálló megbetegedések kezelésére vonatkozó szabványok

**14. szabvány**

HIV-fertőzéssel kapcsolatos tanácsadást kell nyújtani és HIV-teszt elvégzését kell javasolni minden ismerten vagy feltételezhetően tuberkulózissal fertőzött betegnek. A betegek rutinszerű kezelésének részeként végzett tesztelés különösen fontos olyan térségekben, ahol magas a lakosság körében a HIV-fertőzés előfordulási gyakorisága, illetve abban az esetben, ha a beteg nagy kockázatnak kitett népességcsoporthoz tartozik vagy HIV-vel összefüggő megbetegedés tüneteit és/vagy jeleit mutatja. A tuberkulózis és a HIV-fertőzés közötti szoros kölcsönhatás miatt integrált megelőzési és kezelési megközelítés alkalmazása javasolt mindkét fertőzés tekintetében[34].

**15. szabvány**

Minden tuberkulózissal és HIV-vel egyaránt fertőzött beteget alaposan ki kell vizsgálni: antiretrovirális terápia javasolt minden HIV-pozitív tuberkulózisos beteg esetében. A tuberkulózis kezelését azonnal meg kell kezdeni, az antiretrovirális kezelést pedig minél hamarabb el kell rendelni.

**16. szabvány**

Megelőző jellegű kezelést kell felajánlani azoknak a HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknek, akiknél alapos kivizsgálást követően a feltételezett lappangó *M. tuberculosis*-fertőzésre vonatkozó vizsgálatok (TST és/vagy IGRA) eredménye pozitív, ugyanakkor nem szenvednek aktív tuberkulózisban.

EU-specifikus követelmények

Mivel a HIV-társfertőzés ismerten növeli az aktív tuberkulózis kialakulásának valószínűségét fertőzés esetén, kezdeti egyéni kockázatértékelést kell végezni minden olyan HIV-szeropozitív személynél, aki érintkezett MDR tbc-törzset hordozó jelző esettel. A lappangó fertőzésre utaló bizonyítékokat mutató személyeknél rendszeres klinikai monitorozást és utánkövetést kell biztosítani [35].

A megelőző jellegű kezelés során figyelembe kell venni a forráseset gyógyszerrezisztencia-mintáját, a CD4-számot, valamint az antiretrovirális kezelés alkalmazását. A megelőző jellegű kezelés során a beteget 6 hónapig izoniaziddal, vagy 9 hónapig izoniaziddal, vagy 3 hónapig heti rendszerességgel beadott rifapentinnel és izoniaziddal, vagy 3-4 hónapig izoniaziddal és rifampicinnel, vagy 3-4 hónapig csak rifampicinnel kell kezelni[36, 37]. A rifampicint és rifapentint alkalmazó terápiákat az esetleges gyógyszerkölcsönhatások miatt körültekintéssel kell elrendelni azoknál a HIV-vel élő személyeknél, akik antiretrovirális kezelésben részesülnek[36, 38].

**17. szabvány**

Minden szolgáltatónak alaposan értékelnie kell mindazokat a megbetegedéseket, amelyek befolyásolhatják a tuberkulózis kezelésére adott választ vagy a kezelés eredményét. Az esetkezelési terv kidolgozásakor a szolgáltatónak azonosítania kell azokat a kiegészítő szolgáltatásokat, amelyek támogatnák az optimális eredmény elérését az egyes betegeknél, és ezeket a szolgáltatásokat be kell építenie egy személyre szabott ellátási tervbe. Ennek a tervnek tartalmaznia kell az egyéb betegségek kezelésének értékelését és ilyen kezelésekre való beutalást, különös tekintettel azokra a betegségekre, amelyek ismerten befolyásolják a kezelés eredményeit, mint például a HIV, a cukorbetegség, a kábítószer- és alkoholfüggőség, a dohányzás, valamint egyéb pszichoszociális problémák[39]. Szükség szerint szülés előtti és csecsemőgondozási szolgáltatásokat is kell nyújtani.

EU-specifikus követelmények

A WHO tbc-vel/HIV-vel kapcsolatos, együttműködésen alapuló tevékenységekre vonatkozó ideiglenes politikájában meghatározott teljes csomagot végre kell hajtani az összes tevékenység – mind az itt leírtak, mind a WHO-csomagban szereplő egyéb tevékenységek – tekintetében[34].

Közegészségügyi és tuberkulózis-megelőzési szabványok

**18. szabvány**

Minden, tuberkulózisos betegeket ellátó szolgáltatónak biztosítania kell, hogy az aktív és fertőző tuberkulózisban szenvedő betegekkel közvetlenül érintkezett személyeket a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően vizsgálják ki és kezeljék. A beteggel közvetlenül érintkező személynek minősülnek többek között a beteggel egy háztartásban élők, családtagok, valamint a beteggel gyűjtőhely jellegű környezetekben – például börtönben, hajléktalan- vagy menekültszálláson –, továbbá zárt terekben, például iskolában vagy irodában intenzíven vagy tartósan érintkező személyek.

A tuberkulózis terjedésének kockázata a tuberkulózis bacilusok levegőbeli koncentrációjától, a légáramlástól, a beteggel való érintkezés időtartamától, valamint a beteggel érintkező személy fertőzésre való hajlamától függ. Az érintkezés vizsgálata során a prioritások meghatározása annak valószínűségétől függ, hogy a beteggel érintkezett személy 1) nem diagnosztizált, tehát nem kezelt tuberkulózisban szenved, 2) magas a kockázata, hogy a jelölő eset megfertőzte, 3) magas a kockázata, hogy fertőzés esetén tuberkulózis alakul ki nála, 4) magas a kockázata, hogy a betegség kialakulása esetén súlyos tuberkulózis alakul ki nála.

EU-specifikus követelmények

A tuberkulózis átterjedésének és az arra való fogékonyságnak a meghatározó tényezőit alaposan figyelembe kell venni annak értékelése során, hogy a betegség feltehetően átterjedt-e, valamint hogy szükség van-e az érintkezés nyomon követésének megkezdésére[40].

Az MDR és XDR tbc-ben szenvedő betegekkel közvetlenül érintkezett személyeket a nemzeti iránymutatásoknak megfelelően tesztelni kell lappangó tuberkulózisfertőzés (LTBI), valamint tuberkulózis tekintetében. Azoknál a beteggel érintkezett személyeknél, akiknél a tuberkulózisos megbetegedés kizárható, valamint akiknél LTBI-t diagnosztizálnak, egyedi kockázatértékelést kell végezni a következők megállapítása érdekében: 1) annak kockázata, hogy a beteggel érintkezett személynél tuberkulózisos megbetegedés alakuljon ki, 2) a forráseset gyógyszerekre való fogékonysága, valamint 3) annak kockázata, hogy a beteggel érintkezett személynél az LTBI-kezelés mellékhatásokkal jár[36, 38]. Az LTBI-kezeléssel kapcsolatos klinikai tanácsoktól függetlenül ezeknek a beteggel érintkezett személyeknek alapos klinikai megfigyelést, tájékoztatást és egészségügyi oktatást kell biztosítani az LTBI és a tuberkulózisos megbetegedés kezelésében jártas egészségügyi dolgozóknak[35, 41].

Az érintkezés veszélyeztetett és nehezen elérhető népességcsoportok körében végzett nyomon követése során javasolt bevonni a helyi közösségi szervezeteket (ideértve a közösségi egészségügyi dolgozókat, a nem klinikai egészségügyi szakembereket és szakmabelieket). Ez a megközelítés hozzájárulhat az esetleges érintkezések sikeres azonosításához[42, 43].

A klinikai orvosoknak és a nemzeti programok irányítóinak együtt kell működniük a migráns vagy mobilis népességcsoportokhoz tartozó tuberkulózisos betegek befogadó és/vagy származási országának megfelelő egészségügyi hatóságaival az ellátás folyamatosságának és az érintkezés vizsgálatának megfelelő biztosítása érdekében[44].

**19. szabvány**

Lappangó tuberkulózisfertőzés szempontjából meg kell vizsgálni a fertőző tuberkulózisban szenvedő beteggel érintkezett személyeket, a HIV-fertőzött személyeket, azokat a betegeket, akiknél tumornekrózis-faktor-alfa (TNF) elleni kezelést kezdtek, a dialízissel kezelt, a szervátültetésre vagy vérátömlesztésre való előkészítés alatt álló, valamint a szilikózisban szenvedő betegeket. A lappangó tuberkulózisfertőzés megállapítása esetén a beteget alaposan ki kell vizsgálni aktív tuberkulózis szempontjából. Amennyiben az aktív tuberkulózis kizárható, a WHO által javasolt megelőző kezelést kell biztosítani.

EU-specifikus követelmények

A klinikai orvosoknak a közegészségügyi hatóságokkal együttműködve, a fokozatosan tágított körök módszerére vonatkozó nemzeti és nemzetközi ajánlások szerint kell végrehajtaniuk az érintkezés nyomon követésére irányuló megfelelő eljárásokat, amennyiben fertőző jelölő esetet diagnosztizálnak és jelentenek be[40, 41, 45, 46]. Ehhez hasonlóan a forrás felkutatását és az érintkezés vizsgálatát egyaránt el kell kezdeni, ha tuberkulózisban szenvedő gyermeket azonosítanak (a fertőzés helyétől függetlenül), ugyanakkor a forrás nem azonosítható[41, 47].

A TNF-ɑ elleni kezelésben részesülő személyekkel való érintkezést magas kockázatúnak kell tekinteni. A 16. uniós szabvány szerint a HIV-fertőzött vagy társfertőzésben szenvedő személyeknél haladéktalanul el kell kezdeni a lappangó fertőzés kezelését, amennyiben TST és/vagy IGRA útján tuberkulózisfertőzést állapítanak meg, és az aktív tuberkulózis kizárható[10, 36, 38, 40, 48, 49].

**20. szabvány**

Minden, ismerten vagy feltehetően fertőző tuberkulózisban szenvedő betegeket ellátó egészségügyi létesítménynek megfelelő, tuberkulózisfertőzéssel kapcsolatos infekciókontroll-tervet kell kidolgoznia és végrehajtania.

EU-specifikus követelmények

Az otthoni kezelést előnyben részesítő betegek számára otthoni infekciókontroll-intézkedésekkel támogatott közösségi alapú kezelést kell biztosítani[5, 24].

Amennyiben kórházi ellátás szükséges, a klinikai orvosoknak biztosítaniuk kell, hogy minden újonnan felvett, feltehetően fertőző tuberkulózisban szenvedő betegnél légzésvédelmi izolációs intézkedéseket tegyenek, amíg a diagnózist meg nem erősítik vagy ki nem zárják[2].

A tuberkulózis bacilus más betegekre, dolgozókra és/vagy látogatókra való átterjedésének megelőzése érdekében azokat a betegeket, akiknél a tuberkulózisra vonatkozó kenetvizsgálat eredménye pozitív, ideális esetben megfelelő szobában el kell különíteni, amíg el nem érik a bakteriológiai konverziót (a köpet mikroszkópos vizsgálatának eredménye negatív nem lesz). Az elkülönítéshez negatív nyomásos szellőzésű szobákat kell alkalmazni.

Kijelölt személy által kezelt megfelelő infekciókontroll-tervet kell kidolgozni, amelynek a következő négy alkotóelemet kell magában foglalnia: vezetői tevékenységek, adminisztratív kontrollok, környezeti kontrollok, valamint személyes védelmi intézkedések[5, 50]. Minden egészségügyi létesítményben megfelelő adminisztratív intézkedéseket kell bevezetni a tuberkulózisfertőzés kontrollja érdekében, továbbá megfelelő légzésvédelmi intézkedéseket kell hozni (beleértve a gázmaszkok használatát a személyzet körében végzett gázmaszkfelpróbálási teszteket követően, valamint a sebészeti maszkok használatát a fertőző betegek esetében). Az infekciókontroll-tervnek a személyzet részére nyújtott megfelelő infekciókontroll-képzésről, valamint a betegeknek nyújtott szabványosított, validált eszközökön alapuló, köhögési etikettel kapcsolatos egészségügyi oktatásról is rendelkeznie kell. Infekciókontroll-szakértőkből álló, légi úton terjedő betegségekkel foglalkozó infekciókontroll-bizottságokat is létre kell hozni[5, 50-52].

**21. szabvány**

Minden szolgáltatónak a vonatkozó jogi követelményeknek és szakpolitikáknak megfelelően jelentenie kell a helyi közegészségügyi hatóságoknak mind az új, mind az ismételten kezelt tuberkulózisos eseteket, valamint a kezelések eredményeit.

EU-specifikus követelmények

A klinikai orvosoknak rendszeres időközönként (például negyedévente) értékelést kell végezniük a klinikai egységüknél végzett kezelések eredményével kapcsolatban[18, 53]. A kezelések eredményeit a vonatkozó követelményeknek és szakpolitikáknak megfelelően jelenteni kell a helyi közegészségügyi hatóságoknak, és egyúttal monitoring- és értékelési eszközként kell azokat használni a betegkezelés minőségének javítása érdekében.Ezenkívül a közegészségügyi részlegeknek is rendszeresen információkat kell szolgáltatniuk a kezelések eredményeiről az egészségügyi szolgáltatóknak az eredmények összehangolt értékelése érdekében. A betegek kezelésének végkimenetelére vonatkozó információknak rendelkezésre kell állniuk a kezelést megkezdő klinikai egységnél, még akkor is, ha a beteget más egységhez helyezik át. A kezelések eredményeinek a közegészségügyi hatóságok felé történő jelentéséért, valamint a klinika saját eseteinek negyedéves értékeléséért felelős egészségügyi személyzetet megfelelő képzésben kell részesíteni. Ez az elv az EU határait átlépő tuberkulózisos betegek esetében is érvényes[54–57].

Referenciák

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.