Standards tal-Unjoni Ewropea għall-Kura tat-Tuberkolożi - aġġornament tal-2017

Iċ-Ċentru Ewropew għall-Prevenzjoni u l-Kontroll tal-Mard (ECDC) u s-Soċjetà Respiratorja Ewropea(ERS) żviluppaw 21 standard ibbażati fuq il-pazjent biex jiggwidaw lit-tobba u lill-ħaddiema tas-saħħa pubblika fix-xogħol tagħhom biex jiżguraw dijanjożi, kura u prevenzjoni ottimali tat-tuberkulożi (TB) fl-Ewropa. Fl-2017, l-Istandards tal-Unjoni Ewropea għall-Kura tat-Tuberkolożi (ESTC) ġew aġġornati biex jinkorporaw l-iżviluppi teknoloġiċi u r-rakkomandazzjonijiet internazzjonali l-aktar riċenti għad-dijanjożi, il-kura u l-prevenzjoni tat-TB.

Standards ogħla meħtieġa biex isir progress għall-eliminazzjoni tat-TB fl-Unjoni Ewropea

Għaliex standards Ewropej għandhom jiġu adattati?

L-Istandards Internazzjonali għall-Kura tat-Tuberkolożi (ISTC) ġew ippubblikati għall-ewwel darba fl-2006 u sussegwentement ġew aġġornati fl-2009 u l-2014. L-ISTC jiddeskrivu livell aċċettat b’mod ġenerali tal-kura tat-TB, madankollu, jiffukaw fuq ambjenti ta’ piż għoli u dħul baxx.

Fl-UE/ŻEE, il-kuntest epidemijoloġiku u d-disponibbiltà tar-riżorsi finanzjarji huma differenti:

* Il-piż huwa baxx/intermedjarju iżda eteroġenu
* Tradizzjoni twila tal-prevenzjoni u l-kontroll tat-TB
* Hemm riżorsi disponibbli
* Ħtieġa li jiġi żgurat l-użu ottimali ta’ dawn ir-riżorsi
* Is-servizzi tat-TB huma integrati fis-sistema tas-saħħa
* Kull pazjent għandu d-dritt li jaċċessa l-aħjar kura possibbli.

L-ESTC huma standards li fiċ-ċentru tagħhom hemm il-pazjent u huma mfasslin għal dawk li jaħdmu fil-kliniċi u għal ħaddiema tas-saħħa pubblika

Kif ġew żviluppati u aġġornati l-ESTC?

F’dan l-isforz kollaborattiv, l-ERS hija l-mexxej fl-iżvilupp u fl-aġġornament tal-istandards relatati klinikament u l-ECDC żviluppa u aġġorna l-istandards relatati mas-saħħa pubblika. L-iżvilupp u l-aġġornament ġew iggwidati minn task force ta’ esperti internazzjonali li jirrappreżentaw oqsma differenti ta’ kompetenza, organizzazzjonijiet u rappreżentanti tal-pazjenti tat-TB. L-evidenza ġiet rieżaminata fl-isfond ta’ linji gwida internazzjonali ppubblikati. Kumitat tal-kitba ħejja abbozz ta’ dokument li mbagħad ġie rieżaminat u approvat mit-task force. L-ESTC ġew żviluppati u aġġornati biex jikkumplimentaw l-ISTC u linji gwida eżistenti oħrajn.

Riżors faċli biex jintuża biex tkun żgurata d-dijanjożi, il-kura u l-prevenzjoni ottimali tat-TB

Raġunament għall-ESTC

L-Istandards tal-Unjoni Ewropea għall-Kura tat-Tuberkolożi (ESTC) jfittxu li jnaqqsu n-nuqqasijiet attwali fil-ġestjoni tal-każ tat-TB fl-Unjoni Ewropea/fiż-Żona Ekonomika Ewropea (UE/ŻEE).

L-għan tal-ESTC huwa li jipprovdi lill-esperti tas-saħħa pubblika, lil dawk li jaħdmu fil-kliniċi u lil programmi tal-kura tas-saħħa b’sett strutturat ta’ standards ibbażati fuq l-evidenza li jiddeskrivu r-rekwiżiti minimi biex tiġi żgurata l-aħjar kura, prevenzjoni u kontroll tat-TB.

Għal aktar informazzjoni:

L-ECDC hija aġenzija tal-UE li l-mandat tagħha huwa li tidentifika, tevalwa u tikkomunika theddid għas-saħħa tal-bniedem ikkawżat minn mard li jittieħed. Tappoġġa l-ħidma tal-awtoritajiet tas-saħħa pubblika fl-Istati Membri tal-UE/taż-ŻEE.

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

L-ERS hija l-organizzazzjoni professjonali ewlenija fil-qasam tagħha fl-Ewropa. Għandha iktar minn 30,000 membru f’aktar minn 160 pajjiż. L-ERS tfittex li ttaffi t-tbatija minn mard respiratorju u tippromwovi s-saħħa tal-pulmun permezz ta’ riċerka, il-kondiviżjoni tal-għarfien u edukazzjoni medika u pubblika.

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

L-aġġornament sħiħ tal-ESTC ġie ppubblikat fil-European Respiratory Journal (ERJ), f’Mejju 2018 (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Standards għad-dijanjożi tat-tuberkulożi

**Standard Nru 1**

Il-persuni kollha li juru sinjali, sintomi, storja jew fatturi ta’ riskju kompatibbli mat-tuberkulożi għandhom jiġu evalwati għal tuberkulożi pulmonari u / jew ekstrapulmonari.

**Standard Nru 2**

Il-pazjenti kollha (adulti, adolexxenti u tfal li huma kapaċi jipproduċu sputum) maħsuba li jkollhom tuberkulożi pulmonari għandu jkollhom mill-inqas żewġ kampjuni ta’ sputum sottomessi għal eżami mikroskopiku u wieħed għal ittestjar rapidu għall-identifikazzjoni tat-tuberkolożi u r-reżistenza għall-mediċini bl-użu ta’ test molekulari (rapidu) rakkomandat fuq livell internazzjonali. Il-kampjun għandu jintbagħat għal kultura likwida u, jekk jinstab pożittiv, għal ittestjar ta’ suxxettibilità tal-mediċina bbażat fuq il-kultura (DST) f’’laboratorju b’assigurazzjoni ta’ kwalità. Meta jkun possibbli, għandu jinkiseb mill-inqas kampjun wieħed filgħodu kmieni. Ir-radjografija tas-sider tista’ tintuża wkoll.

**Standard Nru 3**

Għall-pazjenti kollha (adulti, adolexxenti u tfal) li huma maħsuba li għandhom tuberkulożi ekstrapulmonari, għandhom jinkisbu kampjuni xierqa mis-siti suspettati ta’ involviment għal testijiet mikrobijoloġiċi (mikroskopija, testijiet molekulari rapidi, kultura, identifikazzjoni ta’ speċi, DST b’testijiet molekulari rapidi u tekniki bbażati fuq il-kultura) u eżami istopatoloġiku f’laboratorji b’assigurazzjoni tal-kwalità.

**Standard Nru 4**

Il-persuni kollha b’sejbiet radjografiċi tas-sider li jissuġġerixxu tuberkolożi pulmonari għandu jkollhom kampjuni ta’ sputum sottomessi għal eżami mikroskopiku, testijiet molekulari rapidi, tal-kultura, identifikazzjoni ta’ speċi u DST b’testijiet molekulari rapidi u tekniki bbażati fuq il-kultura f’laboratorju b’assigurazzjoni ta’ kwalità.

**Standard Nru 5**

Id-dijanjożi ta’ tuberkulożi pulmonari negattiva għall-kultura għandha tkun ibbażata fuq il-kriterji li ġejjin: it-testijiet batterjoloġiċi kollha huma negattivi (inklużi eżamijiet diretti tal-ismear tal-isputum, tal-kulturi u ttestjar molekulari rapidu); sejbiet radjografiċi tas-sider kompatibbli mat-tuberkulożi; u nuqqas ta’ rispons għal prova ta’ aġenti antimikrobiċi b’firxa wiesgħa (nota: minħabba li l-fluworokinoloni huma attivi kontra l-kumpless ta’ *M. tuberculosis* u jistgħu jikkawżaw titjib temporanju f’persuni bit-tuberkulożi, l-użu tagħhom għandu jiġi evitat). F’pazjenti li huma morda serjament jew li huwa magħruf li għandhom jew kienu preżunti li għandhom infezzjoni bil-virus ta’ immunodefiċjenza umana (HIV) jew li għandhom xi kundizzjonijiet immunoloġiċi oħrajn, l-evalwazzjoni dijanjostika għandha titħaffef u, jekk l-evidenza klinika tissuġġerixxi bis-sħiħ it-tuberkulożi, għandu jinbeda kors ta’ kura kontra t-tuberkolożi.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Sabiex tkun żgurata d-dijanjożi ta’ kwalità kemm tat-tuberkolożi pulmonari kif ukoll dik ekstrapulmonari, għandhom jinkisbu kampjuni adegwati għal eżaminazzjoni batterjoloġika. L-induzzjoni tal-isputum, bronkoskopija u ħasil bronkoalveolari, ħasil gastriku, bijopsija jew aspirazzjoni bil-labra fina għandhom jintużaw fejn xieraq [1]. Il-kampjuni għandhom jiġu pproċessati bl-użu ta’ għodod dijanjostiċi disponibbli [2], u jiġu kkumplimentati b’immmaġni (radjoloġija, ultrasound, tomografija kompjuterizzata, immaġni ta’ reżonanza manjetika, tomografija b’emissjoni ta’ pożitroni-tomografija kompjutata) u eżamijiet oħrajn meħtieġa mwettqa skont linji gwida bbażati fuq evidenza [2-4].

L-ittestjar molekulari rapidu rakkomandat mid-WHO [5], tal-kultura u DST għandu jitwettaq fuq kull kampjun minn pazjenti li għandhom tuberkulożi pulmonari u ekstrapulmonari preżunta, inklużi kampjuni miksuba matul intervent kirurġiku jew proċeduri invażivi oħra li s-soltu jgħaddu minn eżamijiet istoloġiċi. Għaldaqstant, il-kirurgi għandhom jingħataw parir biex iżommu kampjun bijoloġiku f’salina normali għal eżamijiet mikrobijoloġiċi u bioloġiċi molekulari u f’formalina għal eżamijiet istopatoloġiċi.

**Standard Nru 6**

Fit-tfal kollha, li huma maħsuba li għandhom tuberkulożi intratoraċika (jiġifieri, pulmonari, plewrali, u medjastinali jew nodi linfatiċi ilari), għandha titfittex konferma batterjoloġika permezz ta’ eżami xieraq ta’ kampjuni bijoloġiċi (minn sputum ekspettorat jew indott, tnixxijiet tal-bronki, fluwidu plewrali, ħasil gastriku, jew bijopsija endoskopika iggwidata bl-ultrasound) b’mikroskopija smear, testijiet molekulari rapidi, identifikazzjoni ta’ speċijiet u DST b’tekniki bbażati fuq il-kultura f’laboratorju b’assigurazzjoni ta’ kwalità [3, 5-9]. Fil-każ ta’ riżultati batterjoloġiċi negattivi, dijanjożi ta’ tuberkolożi għandha tkun ibbażata fuq il-preżenza ta’ anormalitajiet konsistenti mat-tuberkulożi fir-radjografija tas-sider jew immaġnijiet oħrajn, storja ta’ esponiment għal każ infettiv, evidenza ta’ infezzjoni tat-tuberkulożi (test pożittiv tal-ġilda għat-tuberkulin (TST) u/jew assaġġ ta’ rilaxx ta’ interferon-gamma pożittiv (IGRA)) [5, 10-13], u/jew sejbiet kliniċi li jissuġġerixxu tuberkolożi [3]. Għat-tfal li huma maħsuba li għandhom tuberkolożi ekstrapulmonari, għandhom jinkisbu kampjuni xierqa mis-siti suspettati ta’ involviment għal mikroskopija, rakkomdazzjoni ta’ testijiet molekulari rapidi, identifikazzjoni ta’ speċijiet u DST b’tekniki bbażati fuq il-kultura; u eżami istopatoloġiku [5, 14, 15].

Standards għall-kura tat-tuberkulożi

**Standard Nru 7**

Kull prattikant li jikkura pazjent għal tuberkulożi jassumi responsabbiltà importanti għas-saħħa pubblika biex jipprevjeni t-trażmissjoni kontinwa tal-infezzjoni u l-iżvilupp tar-reżistenza għall-mediċina. Biex iwettaq din ir-responsabbiltà, il-prattikant, b’kollaborazzjoni mal-awtoritajiet tas-saħħa pubblika, għandu: 1) jagħti reġimen xieraq (iggwidat mir-riżultati ġenotipiċi u/jew fenotipiċi tad-DST); 2) iwettaq investigazzjonijiet ta’ kuntatt; 3) jivvaluta u jippromwovi l-aderenza tal-pazjent għal kura bl-użu ta’ approċċ li fiċ-ċentru tiegħu hemm il-pazjent b’kollaborazzjoni ma’ membri tal-familja, servizzi tas-saħħa lokali pubbliċi u/jew komunitarji u organizzazzjonijiet tas-soċjetà ċivili 4) u jagħmel monitoraġġ tar-riżultati tal-kura [2, 16, 17].

**Standard Nru 8**

Il-pazjenti kollha (inklużi dawk li għandhom koinfezzjoni bl-HIV), li ma ġewx ikkurati qabel u li m’għandhomx reżistenza għall-mediċina (evalwati b’testijiet xierqa), għandhom jirċievu kors ta’ kura tal-ewwel linja aċċettat fuq livell internazzjonali li juża mediċini ta’ bijodisponibilità magħrufa. Il-fażi inizjali għandha tikkonsisti f’xahrejn ta’ iżoniażid (H), rifampiċina (R), pirażinamid (Z), u etambutolu (E). Il-fażi ta’ kontinwazzjoni għandha tikkonsisti minn iżoniażid u rifampiċina mogħtija għal 4 xhur (2HRZE/4HR). Id-dożi użati ta’ mediċina kontra t-tuberkolożi għandhom jikkonformaw mar-rakkomandazzjonijiet internazzjonali. Kombinazzjonijiet ta’ dożi fissi ta’ żewġ (iżoniażid u rifampiċina), tliet (iżoniażid, rifampiċina, u pirażinamid) u erba’ (iżoniażid, rifampiċina, pirażinamid, u etambutolu) mediċini jistgħu jipprovdu forma iktar konvenjenti ta’ amministrazzjoni tal-mediċina.

**Standard Nru 9**

Approċċ li fiċ-ċentru hemm il-pazjent għall-kura, ibbażat fuq il-ħtiġijiet tal-pazjent u r-rispett reċiproku bejn il-pazjent u l-fornitur għandu jiġi żviluppat għall-pazjenti kollha.

**Standard Nru 10**

Ir-rispons għat-terapija f’pazjenti b’tuberkulożi pulmonari għandu jiġi mmonitorjat permezz ta’ mikroskopija u tal-kultura ta’ smear ta’ segwitu, għallinqas, meta titlesta l-fażi inizjali tal-kura (xahrejn għal tuberkulożi suxxettibbli għal mediċina). Jekk l-ismear ta’ sputum u/jew tal-kultura jkunu pożittivi meta titlesta l-fażi inizjali, testijiet molekulari ta’ reżistenza għall-mediċina u DST ulterjuri għandhom jitwettqu minnufih. F’pazjenti b’tuberkolożi ekstrapulmonari u fi tfal li ma jistgħux jipproduċu sputum, ir-rispons kliniku għall-kura (piż, markaturi infjammatorji u immaġni ripetuta) huwa evalwat oġġettivament.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Il-monitoraġġ tal-kura għandu jsir skont il-linji gwida internazzjonali [2, 3, 6-8, 18-20]. Fl-UE, il-pajjiżi għandhom ir-riżorsi biex iwettqu monitoraġġ tal-kura fuq bażi ta’ kull xahar. Għal każijiet ta’ tuberkolożi reżistenti għal ħafna mediċini (MDR-TB), dan il-monitoraġġ ta’ kull xahar għandu jsir ibbażat fuq smear ta’ sputum u tal-kultura [21, 22].

**Standard Nru 11**

Għandha ssir valutazzjoni tal-probabbiltà ta’ reżistenza għall-mediċina, ibbażata fuq l-istorja ta’ kura minn qabel, esponiment għal każ ta’ sors possibbli b’tuberkolożi reżistenti għal mediċina, u l-prevalenza komunitarja ta’ reżistenza għal mediċina, speċjalment għal pazjenti li mhumiex ikkonfermati b’mod batterjoloġiku jew għal min l-ittestjar tas-suxxettibilità tal-mediċina ma jistax jitwettaq. Għandu jsir ittestjar rapidu (ittestjar għar-rifampiċina ġenotipika u reżistenza ta’ iżoniażid u ttestjar ta’ reżistenza għal mediċini tat-tieni linja ġenotipiċi/fenotipiċi għal pazjenti b’reżistenza għal rifampiċina jew TB-MDR) għall-pazjenti kollha kif definit fl-istandards 2-4 u 8. Barra minn hekk, l-għoti ta’ pariri lill-pazjent u l-edukazzjoni tal-pazjent għandhom jibdew immedjatament għall-pazjenti kollha b’tuberkulożi, sabiex jitnaqqas il-potenzjal għat-trażmissjoni. Il-miżuri ta’ kontroll tal-infezzjonijiet xierqa fil-qasam għandhom jiġu applikati kif rakkomandat fl-istandard tas-saħħa pubblika numru 20 tal-ESTC.

**Standard Nru 12**

Pazjenti li għandhom, jew li probabbli jkollhom, tuberkulożi kkawżata minn organiżmi reżistenti għall-mediċina (speċjalment reżistenti għal rifampicin/MDR/ estensivament reżistenti għal mediċina (XDR)) għandhom jiġu kkurati b’reġimens individwalizzati li fihom mediċini tat-tieni linja u mediċini ta’ kontra t-tuberkulożi miżjuda (‘add-on’). Ir-reġimen magħżul għandu jkun ibbażat fuq mudelli ta’ suxxettibilità tal-mediċina kkonfermati. Reġimens empiriċi jistgħu jikkawżaw reżistenza ulterjuri u mhumiex rakkomandati, ħlief għat-tuberkolożi negattiva għall-kultura.

Skont il-mudell ta’ suxxettibilità għall-mediċina, għandha tiġi pprovduta kura b’minimu ta’ ħames mediċini effettivi kontra t-tuberkolożi għal mill-inqas 20 xahar [5]. Jekk il-pazjent jissodisfa l-kriterji ta’ eliġibilità għar-reġimen MDR-TB standard iqsar (9 xhur -11-il xahar), dan jista’ jintuża.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Peress li l-kura għal MDR/XDR-TB ħafna drabi tirrappreżenta l-aħħar ċans li tiġi żgurata l-kura u s-sopravivenza tal-pazjent, hemm bżonn ta’ firxa sħiħa ta’ miżuri li fiċ-ċentru tagħhom hemm il-pazjent , inkluż pariri, osservazzjoni u appoġġ għall-kura, kif ukoll appoġġ psikosoċjali biex jiżguraw l-aderenza [5, 23-25]. Dan huwa partikolarment importanti minħabba li dawn il-pazjenti ħafna drabi jappartjenu għal gruppi soċjalment u ekonomikament żvantaġġati.

Għall-kura ta’ MDR-TB, l-ebda mediċina m’għandha tingħata lil pazjent b’reżistenza dokumentata (jew permezz ta’ DST molekulari jew fenotipiku). Għalhekk, id-DST tat-tieni linja għandu jitwettaq biex jikkonferma l-mudell ta’ reżistenza għall-mediċina kif ukoll biex ikun ta’ gwida għall-għażla korretta tal-kura.

Fl-UE/fiż-ŻEE, id-DST għal etambutolu huwa kkunsidrat affidabbli meta jitwettaq f’laboratorji b’assigurazzjoni ta’ kwalità [26]. L-ittestjar ta’ Pirażinamid jista’ jsir b’test ġenotipiku (sejbien ta’ mutazzjonijiet *pncA*) jew b’test fenotipiku (jiġifieri metodi awtomatizzati bbażati fuq it-tkabbir (likwidu).

Ir-reġimen individwalizzat għandu jinkludi mill-inqas ħames mediċini effettivi tat-tuberkulożi matul il-fażi intensiva, inkluż il-pirażinamid u erba’ mediċini ewlenin tat-tuberkulożi tat-tieni linja. Il-mediċini għandhom jintgħażlu kif ġej: waħda magħżula mill-grupp A, waħda mill-grupp B, u mill-inqas tnejn mill-grupp Ċ (Tabella). Jekk in-numru minimu ta’ ħames mediċini effettivi tat-tuberkulożi ma jistax ikun magħmul minn mediċini inklużi fil-Grupp A sa Ċ, jistgħu jiżdiedu aġent mill-grupp D2 u aġenti oħrajn mill-grupp D3 biex it-total jitla’ għal ħamsa. Jekk il-pirażinamid ma jkunx jista’ jintuża (eż. minħabba reżistenza jew tossiċità) jista’ jiżdied aġent mill-grupp Ċ jew D biex jissaħħaħ r-reġimen. It-tul tal-kura totali jvarja minn 20 sa 24 xahar, bil-fażi intensiva rakkomandata tkun ta’ 8 xhur [5].

F’pazjenti b’tuberkolożi reżistenti għal rifampiċin jew MDR-TB, li ma ġewx ikkurati qabel b’mediċini tat-tieni linja u li fihom, reżistenza għal fluworokinoloni u l-aġenti injettabbli tat-tieni linja ġiet eskluża jew hi kkunsidrata improbabbli ħafna, TB MDR iqsar ta’ bejn id-9 xhur- 11-il xahar kif irrakkomandati mid-WHO tista’ tintuża minflok reġimen individwalizzati konvenzjonali [5, 25, 27].

Kura b’mediċini ġodda inkluż bedakwilin u delamanid flimkien ma’ mediċini li jkunu ngħataw għan ieħor bħal lineżolide u klofażamina u mediċini tat-tieni linja, li għalihom, ir-razza *M. tuberculosis* probabbli li tkun sensittiva, hija meħtieġa għal pazjenti li jbatu minn XDR-TB jew għal dawk il-pazjenti li jbatu minn razez reżistenti għal fluworokinoloni jew injezzjonijiet tat-tieni linja [28, 29]. Għal pazjenti b’avvenimenti avversi serji għal fluworokinoloni jew għal preparazzjonijiet injettabbli tat-tieni linja u mediċini ġodda jew mogħtija għan ieħor jistgħu jiġu kkunsidrati wkoll.

Avvenimenti avversi b’segwitu tal-preskrizzjoni ta’ mediċini tat-tieni linja għandhom jiġu ġestiti skont rakkomandazzjonijiet internazzjonali bil-għan li tiġi limitata l-probabbiltà li tintilef mediċina effettiva minħabba dawn l-avvenimenti avversi [2]

Avvenimenti avversi, kif ukoll id-deċiżjoni li jinbeda, jew ikun modifikat jew li ikun interrott reġimen tat-tieni linja għandhom jiġu ġestiti minn tim ta’ esperti (eż. "TB Consilium" jew korp simili), u mhux minn tobba individwali, sabiex jiġu minimizzati l-iżbalji u r-responsabbiltajiet jiġu kondiviżi kif ukoll ikun hemm kondiviżjoni ta’ esperjenza u għarfien espert [28, 30, 31]. Għandhom isiru l-isforzi kollha biex jiġi evitat l-iżvilupp ta’ reżistenza addizzjonali għall-mediċina.

Id-WHO ssuġġeriet li, minbarra l-kimoterapija, il-kirurġija tista’ tintuża f’każijiet magħżula b’tuberkulożi pulmonari, eż. dawk b’kavitajiet kbar limitati għal lobu wieħed [23]. Hija meħtieġa aktar riċerka f’din id-direzzjoni.

**Klassifikazzjoni tad-WHO ta’ mediċini kontra t-tuberkulożi [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Grupp** | **Mediċini** | | **Abbrevjazzjoni** |
| 1. Fluworokinoloni | Levoflossaċina  Moksiflossaċina  Gatiflossaċina | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Preparazzjonijiet injettabbli tat-tieni linja | Amikaċina  Kapreomiċina  Kanamiċina  (Streptomiċina) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Aġenti oħrajn ewlenin tat-tieni linja | Etjonamid/ Protionamid  Ċikloserina/Teriżidon  Lineżolid  Klofażimina | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Aġenti miżjuda (mhux parti mir-reġim ewlieni tat-TB MDR) | D1 | Pirażinamid  Etambutolu  Iżoniażid ta’ doża għolja | Z  E  H **(doża-għolja)** |
| D2 | Bedakwilin  Delamanid | Bdq  Dlm |
| D3 | Aċidu p-aminosaliċiliċ  Imipenem-ċilastatin  Meropenem  Amoksiċillina-klavulanat  (Tioaċetażon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**Standard Nru 13**

Għandu jinżamm rekord bil-miktub jew elettroniku tal-medikazzjonijiet kollha amministrati, monitoraġġ tal-kura (inkluż rispons batterjoloġiku), reazzjonijiet avversi u riżultati tal-kura, għall-pazjenti kollha.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Fl-ewwel kuntatt ma’ kull pazjent, għandha tinġabar l-istorja klinika u soċjali kompluta dwar it-tuberkolożi u din għandha tiġi inkluża fir-rekords mediċi. Għandha tinkludi l-informazzjoni disponibbli dwar id-dijanjożi preċedenti, il-kura (reġimen, dożi, tul ta’ żmien, bidliet fir-reġimen, eċċ.) u aderenza, kif ukoll informazzjoni kompluta dwar batterjoloġija fid-dijanjożi u waqt l-eżami ta’ segwitu (smear ta’ sputum, tal-kultura u l-identifikazzjoni tal-ispeċi, ittestjar ta’ suxxettibilità għal mediċini tal-ewwel u tat-tieni linja). Din l-informazzjoni għandha tiġi rrapportata fid-dokumentazzjoni rilaxxata lill-pazjent (ittra ta’ rilaxx, formola ta’ trasferiment ‘il barra jew dokument ekwivalenti) biex tiffaċilita l-kontinwità tal-kura jekk il-pazjent jiċċaqlaq / jitmexxa għal unità tas-saħħa oħra [32, 33].

Standards għall-indirizzar ta’ infezzjoni u komorbiditajiet tal-HIV

**Standard Nru 14**

Għandha ssir konsulenza dwar l-HIV u għandu jkun rakkomandat l-ittestjar għall-HIV għall-pazjenti kollha li għandhom it-tuberkolożi, jew għal dawk li huma maħsuba li għandhom it-tuberkolożi. L-ittestjar huwa ta’ importanza speċjali bħala parti mill-ġestjoni ta’ rutina tal-pazjenti kollha f’żoni bi prevalenza għolja ta’ infezzjoni tal-HIV fil-popolazzjoni ġenerali, jew jekk il-pazjent huwa minn popolazzjoni ta’ riskju għoli jew għandu sintomi u/jew sinjali ta’ kundizzjonijiet relatati mal-HIV. Minħabba l-interazzjoni mill-qrib bejn it-tuberkolożi u l-infezzjoni tal-HIV, huma rrakkomandati approċċi integrati għall-prevenzjoni u għall-kura taż-żewġ infezzjonijiet [34].

**Standard Nru 15**

Il-pazjenti kollha bit-tuberkolożi u b’infezzjoni tal-HIV għandhom jiġu evalwati bir-reqqa: it-terapija antiretrovirali hija rakkomandata fil-pazjenti kollha bit-tuberkulożi li huma pożittivi għall-HIV. Il-kura tat-tuberkulożi għandha tinbeda immedjatament u l-kura antiretrovirali għandha tingħata b’riċetta ta’ tabib malajr kemm jista’ jkun.

**Standard Nru 16**

Persuni b’koinfezzjoni tal-HIV li, wara evalwazzjoni bir-reqqa, ikollhom test pożittiv (TST u/jew IGRAs) għal dik li hija maħsuba li hija infezzjoni moħbija b’*M. tuberculosis* iżda m’għandhomx tuberkulożi attiva għandhom jingħataw kura preventiva.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Billi l-koinfezzjoni tal-HIV hija magħrufa li żżid il-probabbiltà li jiżviluppa mard attiv tat-tuberkulożi wara infezzjoni, persuni seropożittivi bl-HIV li ġew f’kuntatt ma’ każ indiċi li jista’ jkun kawża ta’ razza ta’ MDR-TB, għandhom inizjalment jgħaddu minn valutazzjoni ta’ riskju individwali. Għandhom jiġu pprovduti monitoraġġ u segwitu kliniku regolari għal dawk li għandhom evidenza ta’ infezzjoni moħbija. [35].

Il-kura ta’ prevenzjoni għandha tqis il-mudell ta’ reżistenza għall-mediċina tal-każ tas-sors, l-għadd CD4 u l-użu ta’ kura antiretrovirali. Għandha tingħata kura preventiva b’iżoniażid ta’ 6 xhur, jew iżoniażid ta’ 9 xhur, jew reġimen ta’ 3 xhur ta’ rifapentina għal kull ġimgħa flimkien ma’ iżoniażid, jew 3 sa 4 xhur ta’ iżoniażid flimkien ma’ rifampiċina, jew rifampiċina għal bejn it-3 u 4 xhur waħdu [36, 37]. Reġimen li fihom riflampiċin u rifapentina għandhom jiġu preskritti b’kawtela lil persuni li jgħixu bl-HIV li huma fuq kura antiretrovirali minħabba interazzjonijiet potenzjali minn mediċina għal oħra [36, 38].

**Standard Nru 17**

Il-fornituri kollha għandhom iwettqu evalwazzjoni bir-reqqa tal-kundizzjonijiet li jistgħu jaffettwaw ir-rispons għall-kura jew l-eżitu tat-kura tat-tuberkulożi. Fiż-żmien li jiġi żviluppat il-pjan ta’ ġestjoni tal-każ, il-fornitur għandu jidentifika servizzi addizzjonali li jsostnu riżultat ottimali għal kull pazjent u għandu jinkorpora dawn is-servizzi f’pjan ta’ kura individwalizzat. Dan il-pjan għandu jinkludi valutazzjoni ta’ u referenzi għal kura għal mard ieħor b’attenzjoni partikolari għal dawk magħrufa li jaffettwaw ir-riżultat tal-kura, pereżempju l-HIV, diabetes mellitus, il-vizzju tad-droga u l-alkoħol, it-tipjip tat-tabakk u problemi psikosoċjali oħrajn [39]. Servizzi bħal pereżempju l-kura tat-tarbija qabel it-twelid jew il-kura tal-benesseri tat-tarbija għandhom ukoll jiġu pprovduti meta meħtieġ.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

L-implimentazzjoni tal-pakkett sħiħ deskritt fil-Politika Interim tad-WHO dwar Attivitajiet Kollaborattivi tat-TB/HIV għandha ssir għall-attivitajiet kollha, kemm dawk koperti hawnhekk kif ukoll oħrajn inklużi fil-pakkett tas-WHO [34].

Standards għas-saħħa pubblika u l-prevenzjoni tat-tuberkolożi

**Standard Nru 18**

Il-fornituri kollha tal-kura għall-pazjenti bit-tuberkulożi għandhom jiżguraw li persuni li kienu f’kuntatt mill-qrib ma’ pazjenti attivi u infettivi tat-tuberkulożi jiġu evalwati u ġestiti skont ir-rakkomandazzjonijiet internazzjonali. Kuntatti mill-qrib jinkludu membri tad-dar u tal-familja, u individwi b’kuntatt intensiv jew imtawwal f’ambjenti kongregati bħall-ħabsijiet, postijiet ta’ kenn għal persuni bla dar jew immigranti, u spazji interni bħal skejjel jew uffiċċji.

Ir-riskju tat-trażmissjoni tat-tuberkolożi jiddependi mill-konċentrazzjoni tal-baċilli tat-tuberkulini fl-arja, il-fluss tal-arja, it-tul tal-kuntatt u s-suxxettibilità tal-kuntatt għall-infezzjoni. Id-determinazzjoni tal-prijoritajiet għall-investigazzjoni tal-kuntatt hija bbażata fuq il-probabbiltà li kuntatt: 1) ma ġiex iddijanjostikat u għalhekk tuberkulożi mhux ikkurata; 2) jinsab f’riskju għoli li jkun ġie infettat mill-każ tal-indiċi; 3) huwa f’riskju għoli li jiżviluppa t-tuberkulożi jekk ikun infettat; 4) jinsab f’riskju li jkollu tuberkulożi severa jekk tiżviluppa l-marda.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Id-determinanti tat-trażmissjoni tat-tuberkulożi u s-suxxettibilità għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa meta jiġi vvalutat jekk it-trażmissjoni x’aktarx li seħħet u l-ħtieġa li jinbeda r-rintraċċar tal-kuntatt [40].

Għandhom jiġu ttestjati kuntatti mill-qrib tal-pazjenti li għandhom TB MDR u XDR għal infezzjoni tat-tuberkolożi moħbija (LTBI) u tat-tuberkolożi skont il-linji gwida nazzjonali. Kuntatti li fihom il-marda tat-tuberkolożi ġiet eskluża u li huma dijanjostikati b’LTBI għandha ssirilhom valutazzjoni tar-riskju individwali biex jiġi determinat: 1) ir-riskju tal-kuntatt għall-progressjoni għall-marda tat-tuberkulożi; 2) il-mudell tas-suxxettibilità għall-mediċina tal-każ tas-sors; u 3) ir-riskju tal-kuntatt għal avvenimenti avversi jekk tibda l-kura għall-LTBI [36, 38]. Irrispettivament mill-pariri għat-tobba dwar il-kura għal-LTBI, dawn il-kuntatti għandhom jiġu pprovduti b’osservazzjoni klinika bir-reqqa, informazzjoni u edukazzjoni dwar is-saħħa minn ħaddiema fil-qasam tal-kura tas-saħħa b’esperjenza fil-ġestjoni ta’ mard LTBI u tuberkulożi [35, 41].

L-involviment ta’ organizzazzjonijiet lokali bbażati fil-komunità (inklużi ħaddiema fil-qasam tal-kura tas-saħħa fil-komunità, professjonisti mhux tobba u kollegi) huwa rrakkomandat meta jitwettaq traċċar ta’ kuntatt fost popolazzjonijiet vulnerabbli u diffiċli biex jintlaħqu. Dan l-approċċ jista’ jikkontribwixxi għall-identifikazzjoni b’suċċess ta’ kuntatti potenzjali [42, 43].

Dawk li jaħdmu fil-kliniċi u maniġers tal-programmi nazzjonali għandhom jinteraġixxu mal-awtoritajiet tas-saħħa relevanti tal-pajjiżi ospiti u/jew tal-pajjiż tal-pazjenti tat-tuberkolożi li jappartjenu għal gruppi ta’ migranti jew popolazzjonijiet li jimxu minn post għall-ieħor, biex jiżguraw kontinwità ta’ kura u investigazzjoni ta’ kuntatt kif xieraq [44].

**Standard Nru 19**

Kuntatti ta’ pazjent bit-tuberkulożi infettiva, persuni b’infezzjoni tal-HIV, pazjenti li qed jibdew kura tal-fattur tan-nekrożi kontra tumur (TNF, tumour necrosis factor), pazjenti li jkunu qed jirċievu dijaliżi, pazjenti li jkunu qed jippreparaw lilhom infushom għal trapjant ta’ xi organu jew ematoloġiku, u pazjenti b’silikożi għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tat-tuberkulożi moħbija. Jekk tiġi identifikata infezzjoni ta’ tuberkulożi moħbija dawn għandhom jiġu evalwati bir-reqqa għat-tuberkolożi attiva. Meta tiġi eskluża t-tuberkolożi attiva, għandha tiġi offruta kura preventiva bl-użu ta’ reġimen kif rakkomandat mid-WHO.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Dawk li jaħdmu fil-kliniċi għandhom jikkollaboraw ma’ awtoritajiet tas-saħħa pubblika biex jimplimentaw proċeduri xierqa ta’ intraċċar tal-kuntatt, imwettqa skont rakkomandazzjonijiet nazzjonali u internazzjonali fuq ċrieki progressivi, meta jiġi dijanjostikat u notifikat każ ta’ indiċi infettiv [40, 41, 45, 46]. Bl-istess mod, għandha tinbeda kemm it-tfittxija għas-sors kif ukoll investigazzjoni ta’ kuntatt jekk jiġi identifikat tifel jew tifla bit-tuberkulożi (fi kwalunkwe sit tal-infezzjoni) kif ukoll fejn ma jkun ġie identifikat l-ebda sors [41, 47].

Individwi li jkunu qegħdin jieħdu kura b’anti-TNF-ɑ għandhom jiġu kkunsidrati bħala kuntatti ta’ riskju kbir. Skont in-numru 16 tal-ECTS, f’individwi li huma infettati bl-HIV jew affettwati b’komorbożitajiet, il-kura ta’ infezzjoni moħbija għandha tinbeda minnufih jekk l-infezzjoni tat-tuberkulożi tiġi identifikata b’TST u/jew IGRAs u mard attiv tat-tuberkulożi huwa eskluż [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Standard Nru 20**

Kull faċilità tal-kura tas-saħħa li tieħu ħsieb pazjenti li għandhom, jew li huwa maħsub li għandhom tuberkulożi infettiva, għandha tiżviluppa u timplimenta pjan ta’ kontroll xieraq ta’ infezzjoni tat-tuberkolożi.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Kura bbażata fil-komunità, appoġġjata minn miżuri ta’ kontroll ta’ infezzjonijiet fid-dar, għandha tkun disponibbli għal pazjenti li jippreferu jingħataw kura d-dar [5, 24].

Jekk ikun meħtieġ li pazjent jiddaħħal l-isptar, dawk li jaħdmu fil-kliniċi għandhom jiżguraw li l-pazjenti kollha li jkunu għadhom kif ġew ammessi l-isptar u li huma maħsuba li għandhom tuberkulożi infettiva jiġu soġġetti għal iżolatament respiratorju sakemm id-dijanjożi tagħhom tkun ikkonfermata jew eskluża [2].

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-baċilli tat-tuberkulini lil pazjenti, persunal u/jew viżitaturi oħrajn, pazjenti li għadhom tip ta’ tuberkolożi msejħa smear-positive għandhom idealment jiġu iżolati fi kmamar xierqa sakemm jilħqu konverżjoni batterjoloġika (mikroskopija ta’ sputum negattiva). L-iżolament għandu jkun fil-kmamar b’ventilazzjoni bi pressjoni negattiva.

Pjan xieraq ta’ kontroll tal-infezzjoni, immexxi minn persuna nominata, għandu jinkludi l-erba’ komponenti li ġejjin; attivitajiet maniġerjali; kontrolli amministrattivi; kontrolli ambjentali; u interventi ta’ protezzjoni personali [5, 50]. Miżuri amministrattivi adegwati għall-kontroll ta’ infezzjoni tat-tuberkulożi għandhom ikunu fis-seħħ fil-faċilitajiet kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa, kif ukoll miżuri adegwati ta’ protezzjoni respiratorja (inkluż l-użu ta’ respiraturi wara ittestjar biex ikun stabbilit li r-respiraturi jkunu tajbin għal persunal u l-użu ta’ maskra kirurġika għal pazjenti infettivi). Taħriġ xieraq dwar il-kontroll tal-infezzjonijiet lill-persunal, u edukazzjoni tas-saħħa standardizzata tal-pazjenti dwar l-etikett meta jisogħlu, ibbażati fuq għodod ivvalidati, għandhom jiġu inklużi wkoll fil-pjan ta’ kontroll tal-infezzjoni. Il-kumitati għall-kontroll tal-infezzjonijiet, li jkopru mard trażmess fl-arja, u jinkludu esperti għall-kontroll tal-infezzjonijiet, għandhom jiġu implimentati wkoll [5, 50-52].

**Standard Nru 21**

Il-fornituri kollha għandhom jirrapportaw kemm każijiet ġodda kif ukoll kura mill-ġdid tat-tuberkulożi kif ukoll ir-riżultati tal-kura tagħhom lill-awtoritajiet lokali tas-saħħa pubblika, f’konformità mar-rekwiżiti legali applikabbli u l-politiki applikabbli.

Rekwiżiti speċifiċi tal-UE

Dawk li jaħdmu fil-kliniċi għandhom iwettqu evalwazzjonijiet tar-riżultat tal-kura fl-unità klinika tagħhom f’intervalli ta’ żmien regolari (pereżempju kull tliet xhur) [18, 53]. Ir-riżultati tal-kura għandhom jiġu rrappurtati lill-awtoritajiet lokali tas-saħħa pubblika, f’konformità mar-rekwiżiti u l-politiki applikabbli u, fl-istess ħin, jintużaw bħala għodda ta’ monitoraġġ u evalwazzjoni biex titjieb il-kwalità tal-ġestjoni tal-pazjent.L-informazzjoni dwar ir-riżultat tal-kura għandha wkoll tiġi kondiviża regolarment mid-dipartiment tas-saħħa pubblika lill-fornituri fil-qasam tal-kura tas-saħħa, biex tkun tista’ ssir evalwazzjoni koordinata tar-riżultati. Tagħrif dwar l-eżitu finali tal-pazjenti għandu jkun disponibbli fl-unità klinika li tkun bdiet il-kura, anke meta l-pazjent jiġi ttrasferit. Għandu jiġi pprovdut taħriġ adegwat lill-persunal tas-saħħa inkarigat li jirrapporta l-eżiti tal-kura lill-awtoritajiet tas-saħħa pubblika u jwettaq l-evalwazzjoni trimestrali tal-każijiet tal-klinika stess. Dan il-prinċipju huwa applikabbli wkoll għall-pazjenti li għandhom it-tuberkulożi li jiċċaqilqu minn fruntiera tal-UE għal oħra [54-57].

Referenzi

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.