Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę - aktualizacja 2017

Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) i Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. European Respiratory Society, ERS) opracowały 21 ukierunkowanych na pacjenta standardów stanowiących wskazówki dla klinicystów i personelu zdrowia publicznego w ich pracy w celu zapewnienia optymalnego rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy w Europie. W 2017 r. standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę (ESTC) zostały zaktualizowane o najnowsze osiągnięcia technologiczne i międzynarodowe zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy.

Konieczne są wyższe standardy zmierzające do wyeliminowania gruźlicy w Unii Europejskiej

Dlaczego standardy dostosowane do UE?

Międzynarodowe standardy dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę (ISTC) zostały opublikowane po raz pierwszy w 2006 r., a następnie w roku 2009 i 2014 dokonano ich aktualizacji. ISTC opisują powszechnie akceptowany poziom opieki nad chorymi na gruźlicę, są jednak skoncentrowane na środowiskach o dużym rozpowszechnieniu choroby, o niskich dochodach.

W UE/EOG kontekst epidemiologiczny i dostępność zasobów finansowych są inne:

* Rozpowszechnienie jest małe/średnie, ale niejednorodne
* Długa tradycja profilaktyki i zwalczania gruźlicy
* Dostępność zasobów
* Konieczność zapewnienia optymalnego wykorzystania tych zasobów
* Świadczenia związane z gruźlicą są włączone do systemu zdrowotnego
* Każdy pacjent ma prawo dostępu do najlepszej możliwej opieki.

ESTC to standardy skoncentrowane na pacjencie opracowane dla klinicystów i personelu zdrowia publicznego

Jak opracowano i aktualizowano standardy ESTC?

W ramach wspólnych działań ERS objął wiodącą rolę w opracowaniu i aktualizacji standardów klinicznych, a ECDC opracował i zaktualizował standardy dotyczące zdrowia publicznego. Opracowaniem i aktualizacją standardów kierowała grupa zadaniowa złożona z międzynarodowych ekspertów reprezentujących różne dziedziny wiedzy, organizacji i przedstawicieli pacjentów chorych na gruźlicę. Dokonano przeglądu dowodów w kontekście opublikowanych, międzynarodowych wytycznych. Komisja redagująca opracowała projekt dokumentu, który został następnie przeanalizowany i zatwierdzony przez zespół zadaniowy. ESTC zostały opracowane i zaktualizowane jako uzupełnienie ISTC i innych istniejących wytycznych.

Łatwe w użyciu zasoby zapewniające optymalne rozpoznawanie, leczenie i zapobieganie gruźlicy

Uzasadnienie dla ESTC

Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę (ESTC) mają na celu wyeliminowanie luk w opiece nad przypadkami gruźlicy w Unii Europejskiej/Europejskim Obszarze Gospodarczym (UE/EOG).

Celem ESTC jest dostarczenie ekspertom w dziedzinie zdrowia publicznego, klinicystom i programom opieki zdrowotnej uporządkowanego zestawu standardów opartych na dowodach, które opisują minimalne wymagania dla zapewnienia optymalnej opieki nad chorymi na gruźlicę, profilaktyki i kontroli gruźlicy.

Dodatkowe informacje

ECDC jest agencją UE, której celem jest rozpoznawanie i ocena zagrożeń dla zdrowia ludzi wywoływanych przez choroby zakaźne oraz powiadamiania o nich. Wspomaga ona działanie organów ds. zdrowia publicznego w państwach członkowskich UE/EOG.

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

ERS jest wiodącą profesjonalną organizacją w tej dziedzinie w Europie. Ma ponad 30 000 członków w ponad 160 krajach. Celem ERS jest ograniczenie występowania chorób układu oddechowego i propagowanie zdrowia płuc poprzez badania, dzielenie się wiedzą oraz edukację środowiska medycznego i społeczeństwa.

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

Pełną aktualizację ESTC opublikowano w European Respiratory Journal (ERJ) w maju 2018 r. (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Standardy dotyczące rozpoznania gruźlicy

**Standard 1**

Wszystkie osoby z objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi gruźlicy, gruźlicą w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka zachorowania na gruźlicę powinny zostać poddane ocenie pod kątem gruźlicy płucnej i/lub pozapłucnej.

**Standard 2**

Od wszystkich chorych (dorosłych, młodzieży i dzieci zdolnych do wykrztuszania plwociny) z podejrzeniem gruźlicy płucnej należy pobrać co najmniej 2 próbki plwociny do badania mikroskopowego i jedną do szybkiego testu wykrywającego gruźlicę i lekooporność z wykorzystaniem uznanego na poziomie międzynarodowym (szybkiego) badania molekularnego. Próbkę należy przekazać do wykonania posiewu płynu i - w razie dodatniego wyniku - do badania lekowrażliwości (DST) metodą posiewu do laboratorium o gwarantowanej jakości. W miarę możliwości co najmniej 1 próbkę należy pobrać wcześnie rano. Można także wykorzystać radiografię klatki piersiowej.

**Standard 3**

Od wszystkich chorych (dorosłych, młodzieży i dzieci) z podejrzeniem gruźlicy pozapłucnej należy pobrać odpowiedni materiał z miejsc podejrzanych o zajęcie procesem gruźliczym do badania mikrobiologicznego (mikroskopia, szybkie badania molekularne, posiew, identyfikacja szczepu, DST z szybkimi badaniami molekularnymi i techniki oparte na posiewie) i badania histologicznego w laboratoriach o gwarantowanej jakości.

**Standard 4**

Od wszystkich osób z wynikami badania radiograficznego klatki piersiowej wskazującymi na gruźlicę płucną należy pobrać próbki plwociny do badania mikroskopowego, szybkich badań molekularnych, posiewu, identyfikacji szczepu i DST z szybkimi badaniami molekularnymi i technikami opartymi na posiewie w laboratorium o gwarantowanej jakości.

**Standard 5**

Rozpoznanie gruźlicy płucnej z ujemnymi wynikami posiewu powinno być oparte na następujących kryteriach: wyniki wszystkich badań bakteriologicznych są ujemne (w tym bezpośrednie badania wymazu z plwociny, posiewy i szybkie badania molekularne); wyniki badania radiograficznego klatki piersiowej wskazujące na gruźlicę; oraz brak odpowiedzi na próbę zastosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania (uwaga: ponieważ fluorochinolony wykazują aktywność względem kompleksu *M. tuberculosis* i mogą powodować przejściową poprawę u chorych na gruźlicę, należy unikać ich stosowania). U osób w ciężkim stanie bądź z rozpoznaniem lub podejrzeniem zakażenia wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) lub ze stanami upośledzającymi odporność ocenę diagnostyczną należy przyspieszyć i jeśli dowody kliniczne zdecydowanie wskazują na gruźlicę, należy wdrożyć kurs leczenia przeciwgruźliczego.

Wymagania specyficzne dla UE

Dla zapewnienia dobrej jakościowo diagnozy zarówno w przypadku gruźlicy płucnej, jak i pozapłucnej, należy pobrać odpowiedni materiał do badania bakteriologicznego. W stosownych przypadkach należy zastosować indukcję plwociny, bronchoskopię i płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, popłuczyny żołądkowe, biopsję lub biopsję aspiracyjną cienkoigłową [1]. Próbki należy przetworzyć z wykorzystaniem dostępnych narzędzi diagnostycznych [2] i uzupełnić o obrazowanie (radiologia, USG, TK, RM, PET-TK) i inne niezbędne badania wykonywane według wytycznych opartych na dowodach [2-4].

Zalecane przez WHO szybkie badania molekularne [5], posiew i DST należy wykonać na każdej próbce od pacjentów z podejrzeniem gruźlicy płucnej i pozapłucnej, w tym próbkach uzyskanych podczas zabiegu chirurgicznego lub innych procedur inwazyjnych, które zwykle podlegają badaniom histologicznym. Chirurgom należy więc zalecić, aby przechowali materiał biologiczny w soli fizjologicznej do badań mikrobiologicznych i molekularnych oraz w formalinie do badań histopatologicznych.

**Standard 6**

U wszystkich dzieci z podejrzeniem gruźlicy w obrębie klatki piersiowej (tzn. płuc, opłucnej i węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płuc) należy uzyskać potwierdzenie bakteriologiczne poprzez ocenę odpowiednich próbek biologicznych (odkrztuszenie lub indukcja plwociny, wydzielina oskrzelowa, płyn z opłucnej, popłuczyny żołądkowe lub biopsja pod kontrolą USG) metodą badania mikroskopowego wymazu, szybkich badań molekularnych, identyfikacji szczepu i DST z technikami opartymi na posiewie w laboratorium o gwarantowanej jakości [3, 5-9]. W razie ujemnych wyników badania bakteriologicznego rozpoznanie gruźlicy powinno być oparte na występowaniu nieprawidłowości o cechach gruźlicy w badaniach radiograficznych klatki piersiowej lub innych badaniach obrazowych, kontakcie z osobą zakażoną w wywiadzie, dowodach zakażenia gruźlicą (dodatni wynik testu tuberkulinowego (TST) i/lub dodatni wynik testu wydzielania interferonu gamma (IGRA)) [5, 10-13], i/lub wynikach klinicznych wskazujących na gruźlicę [3]. Od wszystkich dzieci z podejrzeniem gruźlicy pozapłucnej należy pobrać odpowiedni materiał z miejsc podejrzanych o zajęcie procesem gruźliczym do badania mikroskopowego, zalecanych szybkich badań molekularnych, identyfikacji szczepu i DST z technikami opartymi na posiewie; oraz badania histopatologicznego [5, 14, 15].

Standardy dotyczące leczenia gruźlicy

**Standard 7**

Lekarz opiekujący się pacjentem chorym na gruźlicę przyjmuje na siebie ważną odpowiedzialność w zakresie zdrowia publicznego, polegającą na zapobieganiu dalszego przenoszenia się zakażenia i rozwoju lekooporności. Aby wykonać to odpowiedzialne zadanie lekarz musi, we współpracy z organami ds. zdrowia publicznego: 1) zalecić odpowiedni schemat leczenia (zależnie od wyników genotypowych i/lub fenotypowych badań DST); 2) dokonać analizy kontaktów pacjenta; 3) ocenić możliwość przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez pacjenta i zachęcać pacjenta do przestrzegania zaleceń, stosując podejście skoncentrowane na pacjencie we współpracy z członkami rodziny, lokalną publiczną i/lub społeczną służbą zdrowia oraz organizacjami społeczeństwa obywatelskiego, a także 4) monitorować efekty leczenia [2, 16, 17].

**Standard 8**

Wszyscy pacjenci (w tym osoby z jednocześnie występującym zakażeniem HIV), które nie były wcześniej leczone i nie występuje u nich lekooporność (oceniona na podstawie odpowiednich testów) powinny otrzymać akceptowany na poziomie międzynarodowym schemat leczenia z wykorzystaniem leków o znanej biodostępności. Faza początkowa powinna obejmować 2 miesiące stosowania izoniazydu (H), ryfampicyny (R), pirazynamidu (Z) i etambutolu (E). W fazie kontynuacji należy podawać izoniazyd i ryfampicynę przez 4 miesiące (2HRZE/4HR). Dawki leków przeciwgruźliczych powinny być zgodne z międzynarodowymi zaleceniami. Wygodną formą podawania leków mogą być preparaty łączone o stałych dawkach złożone z dwóch (izoniazyd i ryfampicyna), trzech (izoniazyd, ryfampicyna i pirazynamid) bądź czterech (izoniazyd, ryfampicyna, pirazynamid i etambutol) leków.

**Standard 9**

W przypadku wszystkich pacjentów należy wypracować podejście do leczenia ukierunkowane na pacjenta, oparte na jego potrzebach i wzajemnym szacunku między pacjentem a lekarzem.

**Standard 10**

Odpowiedź na leczenie u pacjentów z gruźlicą płucną należy monitorować poprzez wykonanie przynajmniej kontrolnego badania mikroskopowego wymazu z plwociny i posiewu w momencie zakończenia początkowej fazy leczenia (dwa miesiące w przypadku gruźlicy lekowrażliwej). Jeśli po zakończeniu fazy początkowej wynik badania wymazu z plwociny i/lub posiewu jest dodatni, należy bezzwłocznie wykonać badania molekularne lekooporności i dodatkowe badania DST. U pacjentów z gruźlicą pozapłucną oraz u dzieci niezdolnych do wykrztuszania plwociny należy dokonać obiektywnej oceny (masa ciała, markery zapalne i ponowne obrazowanie) klinicznej odpowiedzi na leczenie.

Wymagania specyficzne dla UE

Leczenie należy monitorować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi [2, 3, 6-8, 18-20]. Państwa UE mają możliwość monitorowania leczenia raz w miesiącu. W przypadku gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) comiesięczne monitorowanie powinno się opierać na ocenie wymazu z plwociny i posiewu [21, 22].

**Standard 11**

Należy dokonać oceny prawdopodobieństwa lekooporności, na podstawie historii wcześniejszego leczenia, narażenia na kontakt z możliwym źródłowym przypadkiem gruźlicy lekoopornej oraz występowanie lekooporności w środowisku, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których brak jest potwierdzenia bakteriologicznego lub u których niemożliwe jest wykonanie badań lekowrażliwości. U wszystkich pacjentów należy wykonać szybkie badania (genotypowe badania oporności na ryfampicynę i izoniazyd oraz genotypowe/fenotypowe badania oporności na leki drugiej linii dla pacjentów z opornością na ryfampicynę lub MDR-TB) określone w standardach 2-4 i 8. Ponadto bezzwłocznie należy rozpocząć doradztwo i edukację dla wszystkich chorych na gruźlicę, aby zminimalizować możliwość przenoszenia choroby. Należy zastosować środki kontroli zakażeń odpowiednie dla danych warunków, zalecane w standardzie 20 ESTC dotyczącym zdrowia publicznego.

**Standard 12**

Pacjenci z gruźlicą lub dużym prawdopodobieństwem gruźlicy wywołanej przez organizmy lekooporne (zwłaszcza oporne na ryfampicynę (MDR)/ o rozszerzonej oporności (XDR)) powinni być leczeni przy zastosowaniu indywidualnych schematów leczenia obejmujących leki przeciwgruźlicze drugiej linii i dodatkowe leki przeciwgruźlicze. Schemat leczenia należy dobrać na podstawie potwierdzonych wzorców lekowrażliwości. Schematy empiryczne mogą wywołać dalszą oporność i nie są zalecane, poza przypadkami gruźlicy z ujemnym wynikiem posiewu.

Zależnie od wzorca lekowrażliwości należy prowadzić leczenie przy zastosowaniu co najmniej pięciu skutecznych leków przeciwgruźliczych przez co najmniej 20 miesięcy [5]. Jeżeli pacjent spełnia kryteria kwalifikacji do standardowego krótszego schematu leczenia MDR-TB (9-11 miesięcy), można zastosować ten schemat.

Wymagania specyficzne dla UE

Z uwagi na to, że leczenie MDR/XDR-TB stanowi często ostatnią szansę wyleczenia i utrzymania chorego przy życiu, dla zagwarantowania przestrzegania zaleceń wymagany jest pełen zakres środków skoncentrowanych na pacjencie, obejmujących poradnictwo, nadzór i wspomaganie leczenia oraz wsparcie psychologiczne i socjalne [5, 23-25]. Jest to szczególnie istotne wobec faktu, że ci pacjenci często należą do grup o niskim statusie społecznym i ekonomicznym.

W leczeniu MDR-TB nie należy podawać pacjentowi żadnych leków o udokumentowanej oporności (w badaniach molekularnych lub fenotypowych DST). Należy więc wykonać badania DST drugiej linii w celu potwierdzenia wzorca lekooporności oraz uzyskania wskazówek co do właściwego wyboru leczenia.

W UE/EOG, badania DST dla etambutolu uznaje się za wiarygodne, jeśli są prowadzone w laboratoriach o gwarantowanej jakości [26]. Badanie pirazynamidu można wykonać na drodze badania genotypowego (wykrywanie mutacji *pncA*) lub fenotypowego (tzn. zautomatyzowanych metod na bazie wzrostu (w fazie płynnej)).

Indywidualny schemat leczenia powinien obejmować co najmniej pięć skutecznych leków przeciwgruźliczych w trakcie fazy intensywnej, w tym pirazynamid i cztery podstawowe leki przeciwgruźlicze drugiej linii. Leki należy dobierać w następujący sposób: jeden wybrany z grupy A, jeden z grupy B i co najmniej dwa z grupy C (Tabela). Jeżeli niemożliwe jest skomponowanie minimalnej liczby pięciu skutecznych leków przeciwgruźliczych z leków zawartych w grupach A do C, można dodać lek z grupy D2 i inne leki z grupy D3, do uzyskania całkowitej liczby pięciu leków. Jeżeli niemożliwe jest zastosowanie pirazynamidu (np. z powodu oporności lub toksyczności), dla wzmocnienia schematu leczenia można wprowadzić dodatkowy lek z grupy C lub D. Całkowita długość leczenia wynosi od 20 do 24 miesięcy, przy czym zalecana faza intensywna trwa 8 miesięcy [5].

U pacjentów z gruźlicą oporną na ryfampicynę lub MDR-TB, którzy nie otrzymywali wcześniej leków drugiej linii i u których wykluczono oporność na fluorochinolony i leki drugiej linii do wstrzykiwań lub uważa się ją za bardzo mało prawdopodobną, zamiast typowego indywidualnego schematu leczenia można zastosować krótszy schemat leczenia MDR-TB zalecany przez WHO, trwający 9-11 miesięcy [5, 25, 27].

W przypadku pacjentów z XDR-TB i pacjentów zakażonych szczepami opornymi na fluorochinolony lub leki drugiej linii do wstrzykiwań konieczne jest zastosowanie nowych leków takich jak bedakwilina i delamanid wraz z lekami o zmienionym przeznaczeniu, takimi jak linezolid i klofazamina oraz lekami drugiej linii, na które *szczep M. tuberculosis* prawdopodobnie wykaże wrażliwość [28, 29]. W przypadku pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z fluorochinolonami lub lekami drugiej linii do wstrzykiwań również można rozważyć podanie leków nowych i o zmienionym przeznaczeniu.

W przypadku zdarzeń niepożądanych po zaleceniu stosowania leków drugiej linii należy postępować zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami w celu ograniczenia prawdopodobieństwa utraty skutecznego leku z powodu takich zdarzeń niepożądanych [2]

Zdarzenia niepożądane oraz decyzja o rozpoczęciu, modyfikacji lub przerwaniu schematu leczenia drugiej linii powinny zostać przedyskutowane przez zespół ekspertów (np. „konsylium ds. gruźlicy” lub podobny organ), a nie przez pojedynczych lekarzy, aby zminimalizować możliwość pomyłek i współdzielić odpowiedzialności oraz w celu wymiany doświadczeń i wiedzy [28, 30, 31]. Należy dołożyć wszelkich starań, aby uniknąć rozwoju dodatkowej lekooporności.

WHO zasugerowała, że w wybranych przypadkach gruźlicy płucnej poza chemioterapią można przeprowadzić zabieg chirurgiczny, np. u osób z dużymi ubytkami ograniczonymi do jednego płatu [23]. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku.

**Klasyfikacja leków przeciwgruźliczych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Grupa** | **Leki** | | **Skrót** |
| 1. Fluorochinolony | Lewofloksacyna  Moksyfloksacyna  Gatifloksacyna | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Leki drugiej linii do wstrzykiwań | Amikacyna  Kapreomycyna  Kanamycyna  (Streptomycyna) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Inne podstawowe leki drugiej linii | Etionamid/ Protionamid  Cykloseryna/Teryzydon  Linezolid  Klofazymina | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Leki dodatkowe (nie wchodzące w skład podstawowego schematu MDR-TB) | D1 | Pirazynamid  Etambutol  Izoniazyd (wysoka dawka) | Z  E  H **(wysoka dawka)** |
| D2 | Bedakwilina  Delamamid | Bdq  Dlm |
| D3 | Kwas p-aminosalicylowy  Imipenem-cylastatyna  Meropenem  Amoksycylina-klawulanian  (Tioacetazon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**Standard 13**

Należy prowadzić papierowy lub elektroniczny rejestr wszystkich podawanych leków, monitorowania leczenia (w tym odpowiedzi bakteriologicznej), działań niepożądanych i efektów leczenia dla wszystkich pacjentów.

Wymagania specyficzne dla UE

Przy pierwszym kontakcie z każdym pacjentem należy zebrać pełen wywiad kliniczny i społeczny dotyczący gruźlicy i umieścić go w dokumentacji medycznej. Powinien on obejmować dostępne informacje na temat wcześniejszego rozpoznania, leczenia (schemat, dawki, czas trwania, zmiany schematu leczenia, itd.) oraz przestrzegania zaleceń., a także pełne informacje na temat wyników badań bakteriologicznych w momencie rozpoznania i podczas obserwacji (wymaz z plwociny, posiew i identyfikacja szczepu, badania lekowrażliwości dla leków pierwszej i drugiej linii). Informacje te należy podać w dokumentacji wydawanej pacjentowi (wypis ze szpitala, formularz przeniesienia lub podobny dokument) dla zapewnienia ciągłości opieki w przypadku przeniesienia pacjenta do innej placówki opieki zdrowotnej [32, 33].

Standardy dotyczące kwestii zakażenia HIV i chorób współistniejących

**Standard 14**

Należy prowadzić poradnictwo dotyczące zakażenia HIV i zalecane jest wykonanie testów wykrywających zakażenie HIV u wszystkich chorych na gruźlicę i osób z podejrzeniem gruźlicy. Badania są szczególnie istotne w ramach rutynowego postępowania ze wszystkimi pacjentami w obszarach o dużej częstości występowania zakażenia HIV w populacji ogólnej, lub w przypadku pacjentów należących do populacji wysokiego ryzyka lub osób z objawami podmiotowymi i/lub przedmiotowymi schorzeń związanych z HIV. Z uwagi na ścisłe interakcje między gruźlicą a zakażeniem HIV zalecane jest zintegrowane podejście do profilaktyki i leczenia obydwóch zakażeń [34].

**Standard 15**

Wszystkich pacjentów z gruźlicą i zakażeniem HIV należy poddać dokładnej ocenie: w przypadku wszystkich chorych na gruźlicę z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa HIV zalecana jest terapia antyretrowirusowa. Należy bezzwłocznie rozpocząć leczenie gruźlicy i jak najszybciej zalecić leczenie antyretrowirusowe.

**Standard 16**

Osobom ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, u których po dokładnej ocenie uzyskano dodatni wynik badania (TST i/lub IGRA) w związku z podejrzeniem utajonego zakażenia *M. tuberculosis*, ale wykluczono czynną gruźlicę, należy zaproponować leczenie profilaktyczne.

Wymagania specyficzne dla UE

Ponieważ wiadomo, że współistniejące zakażenie wirusem HIV zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju czynnej gruźlicy po zakażeniu, osoby HIV-seropozytywne, które miały kontakt z przypadkiem wskazującym na nosicielstwo szczepu MDR-TB powinny początkowo zostać poddane indywidualnej ocenie ryzyka. U osób z cechami zakażenia utajonego należy prowadzić regularne monitorowanie kliniczne i kontrolę. [35].

Leczenie profilaktyczne powinno uwzględniać wzorzec lekooporności przypadku źródłowego, liczbę komórek CD4 i stosowanie leczenia antyretrowirusowego. Leczenie profilaktyczne powinno obejmować podawanie izoniazydu przez 6 lub 9 miesięcy bądź stosowanie raz na tydzień przez 3 miesiące ryfapentyny z izoniazydem, lub przez 3-4 miesiące izoniazydu z ryfampicyną, lub przez 3-4 miesiące samej ryfampicyny [36, 37]. Należy zachować ostrożność przy zalecaniu schematów leczenia zawierających ryfampicynę i ryfapentynę osobom z HIV, które stosują leczenie antyretrowirusowe z uwagi na potencjalne interakcje między lekami [36, 38].

**Standard 17**

Wszyscy leczący powinni przeprowadzić dogłębną ocenę warunków mogących wpływać na odpowiedź na leczenie gruźlicy lub jego wyniki. W momencie opracowywania planu leczenia danego przypadku leczący powinien ustalić dodatkowe świadczenia, które wspomagałyby optymalny wynik leczenia dla każdego pacjenta, i włączyć te świadczenia do indywidualnego planu opieki. Plan ten powinien obejmować ocenę leczenia innych chorób i oraz skierowanie na konsultację w związku z tymi chorobami. Dotyczy to szczególnie chorób, które mogą wpływać na wynik leczenia, na przykład HIV, cukrzycy, uzależnienia od leków i alkoholu, palenia tytoniu oraz innych problemów psychologicznych i społecznych [39]. W razie potrzeby należy także zapewnić świadczenia takie jak opieka prenatalna bądź profilaktyka pediatryczna.

Wymagania specyficzne dla UE

Wdrożenie całego pakietu opisanego w tymczasowej polityce WHO dotyczącej wspólnych działań w zakresie gruźlicy/HIV należy przeprowadzić dla wszystkich działań, zarówno objętych niniejszymi standardami, jak i innych zawartych w pakiecie WHO [34].

Standardy dotyczące zdrowia publicznego oraz zapobiegania gruźlicy

**Standard 18**

Cały personel opiekujący się chorymi na gruźlicę powinien zapewnić osobom będącym w bliskim kontakcie z chorymi na czynną i zakaźną gruźlicę badania i postępowanie zgodne z międzynarodowymi zaleceniami. Bliskie kontakty obejmują członków gospodarstwa domowego i rodziny oraz osoby, które miały intensywny lub długotrwały kontakt ze zbiorowością osób, np. w więzieniach, schroniskach dla bezdomnych lub schroniskach dla imigrantów oraz przestrzenie zamknięte takie jak szkoły czy biura.

Ryzyko przeniesienia gruźlicy zależy od stężenia prątków gruźlicy w powietrzu, przepływu powietrza, czasu trwania kontaktu i podatności kontaktu na zakażenie. Określenie priorytetów w zakresie analizy kontaktów jest oparte na prawdopodobieństwie, że kontakt: 1) ma nierozpoznaną, a co za tym idzie nieleczoną gruźlicę; 2) jest narażony na wysokie ryzyko zakażenia przez podejrzany przypadek; 3) jest narażony na wysokie ryzyko rozwoju gruźlicy w przypadku zakażenia; 4) jest zagrożony ciężką gruźlicą w przypadku rozwoju choroby.

Wymagania specyficzne dla UE

Przy ocenie prawdopodobieństwa przeniesienia gruźlicy i konieczności rozpoczęcia poszukiwania osób mających kontakt z zakażonym należy uważnie ocenić czynniki decydujące o przenoszeniu gruźlicy [40].

Osoby mające bliski kontakt z pacjentami z MDR-TB i XDR-TB należy przebadać pod kątem utajonego zakażenia gruźlicą (LTBI) i gruźlicy zgodnie z krajowymi wytycznymi. Osoby mające kontakt z zakażonym, u których wykluczono czynną gruźlicę i rozpoznano LTBI powinny zostać poddane indywidualnej ocenie ryzyka w celu określenia: 1) ryzyka przejścia gruźlicy w postać czynną 2) wzorca lekowrażliwości przypadku źródłowego; oraz 3) ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku rozpoczęcia leczenia LTBI [36, 38]. Niezależnie od wskazań klinicznych dotyczących leczenia LTBI osobom tym należy zapewnić dokładną obserwację kliniczną, przekazanie informacji i edukację zdrowotną przez personel medyczny doświadczony w leczeniu LTBI i czynnej gruźlicy [35, 41].

W przypadku poszukiwania osób mających kontakt z osobą zakażoną w podatnych na zakażenia i trudnodostępnych populacjach zalecany jest współudział lokalnych organizacji społecznych (w tym społecznych pracowników opieki zdrowotnej, specjalistów nieklinicznych oraz rówieśników). Takie podejście może przyczynić się do powodzenia w identyfikacji potencjalnych kontaktów [42, 43].

Klinicyści i osoby kierujące programami krajowymi muszą współpracować z odpowiednimi władzami ds. zdrowia w krajach przyjmujących i/lub krajach pochodzenia pacjentów z gruźlicą należących do grup migrantów lub populacji mobilnych, dla zapewnienia ciągłości opieki i odpowiedniej analizy kontaktów danej osoby [44].

**Standard 19**

Osoby kontaktujące się z prątkującym chorym na gruźlicę, osoby z zakażeniem HIV, pacjenci rozpoczynający leczenie anty-TNF, pacjenci dializowani, pacjenci przygotowujący się do przeszczepienia narządów lub przeszczepu hematologicznego oraz pacjenci z pylicą krzemową powinni zostać przebadani pod kątem utajonego zakażenia gruźlicą. W razie stwierdzenia utajonego zakażenia gruźlicą powinni zostać poddani uważnej ocenie pod kątem czynnej gruźlicy. W przypadku wykluczenia czynnej gruźlicy należy zaproponować leczenie profilaktyczne z wykorzystaniem schematu zalecanego przez WHO.

Wymagania specyficzne dla UE

Klinicyści powinni współpracować z organami ds. zdrowia publicznego w zakresie wdrażania odpowiednich procedur poszukiwania osób mających kontakt z zakażonymi, prowadzonych według krajowych i międzynarodowych zaleceń dotyczących „rozszerzających się kręgów” (ang. progressive circles), po rozpoznaniu przypadku wskazującego na zakażenie i powiadomieniu o nim [40, 41, 45, 46]. Poszukiwania źródła zakażenia i analizę kontaktów osoby zakażonej należy także zainicjować w przypadku zidentyfikowania dziecka chorego na gruźlicę (dowolne miejsce zakażenia) i w przypadku braku rozpoznania źródła zakażenia [41, 47].

Osoby poddawane leczeniu anty-TNF-ɑ należy uznać za kontakty wysokiego ryzyka. Według ESTC numer 16, u osób zakażonych HIV lub osób z innymi chorobami współistniejącymi należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie utajonego zakażenia w przypadku rozpoznania zakażenia gruźlicą w badaniach TST i/lub IGRA i w razie wykluczenia czynnej gruźlicy [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Standard 20**

Każda placówka opieki zdrowotnej, która prowadzi opiekę nad pacjentami z rozpoznaniem lub podejrzeniem zakaźnej gruźlicy powinna opracować i wdrożyć odpowiedni plan kontroli zakażeń gruźlicą.

Wymagania specyficzne dla UE

Dla pacjentów, którzy preferują leczenie w domu należy wdrożyć leczenie pozaszpitalne, wspomagane środkami kontroli zakażeń w domu [5, 24].

Jeśli konieczna jest hospitalizacja, klinicyści powinni zapewnić, aby wszyscy nowo przyjęci pacjenci z podejrzeniem zakażenia gruźlicą zostali poddani izolacji oddechowej do czasu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania [2].

W celu zapobiegania przenoszenia prątków gruźlicy na innych pacjentów, personel i/lub odwiedzających, pacjentów z dodatnim wynikiem wymazu najlepiej odizolować w odpowiednich pomieszczeniach do czasu uzyskania konwersji bakteriologicznej (ujemny wynik badania mikroskopowego plwociny). Pacjenci powinni być odizolowani w pomieszczeniach z wentylacją podciśnieniową.

Odpowiedni plan kontroli zakażeń, którym zarządza wyznaczona osoba, powinien obejmować następujące cztery elementy: działania zarządcze; administracyjne środki kontrolne; środki kontroli w zakresie środowiska; oraz interwencje w zakresie ochrony indywidualnej [5, 50]. We wszystkich placówkach opieki zdrowotnej powinny obowiązywać odpowiednie środki administracyjne dotyczące kontroli zakażeń gruźlicą oraz odpowiednie środki ochrony układu oddechowego (w tym zastosowanie aparatów oddechowych po teście dopasowania aparatu oddechowego i zastosowanie maski chirurgicznej dla zakażonych pacjentów). Plan kontroli zakażeń powinien także obejmować odpowiednie szkolenie dotyczące kontroli zakażeń dla personelu oraz standaryzowaną edukację zdrowotną dla pacjentów dotyczącą zachowania przy kaszlu, na podstawie zatwierdzonych narzędzi. Należy także wprowadzić komisje ds. kontroli zakażeń, obejmujące choroby przenoszone drogą powietrzną, z udziałem ekspertów w dziedzinie kontroli zakażeń [5, 50-52].

**Standard 21**

Wszyscy leczący muszą zgłaszać nowe i ponownie leczone przypadki gruźlicy oraz wyniki leczenia lokalnym organom ds. zdrowia publicznego, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawnymi i polityką.

Wymagania specyficzne dla UE

Klinicyści powinni przeprowadzać w swojej jednostce klinicznej ocenę wyników leczenia w regularnych odstępach czasowych (np. raz na kwartał) [18, 53]. Wyniki leczenia należy zgłaszać lokalnym organom ds. zdrowia publicznego, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami i polityką, a jednocześnie wykorzystywać je jako narzędzie do monitorowania i oceny w celu poprawy jakości opieki nad pacjentami.Informacje na temat wyników leczenia powinny także być regularnie przekazywane z wydziału ds. zdrowia publicznego do dostawców usług medycznych, aby umożliwić skoordynowaną ocenę wyników. Informacje na temat końcowych wyników leczenia pacjentów powinny być dostępne w placówce klinicznej, która rozpoczęła leczenie, nawet w przypadku przeniesienia pacjenta. Personelowi medycznemu odpowiedzialnemu za zgłaszanie wyników leczenia do organów ds. zdrowia należy zapewnić odpowiednie przeszkolenie i dokonywać kwartalnej oceny własnych przypadków w danej placówce. Zasada ta dotyczy także chorych na gruźlicę przemieszczających się przez granice UE [54-57].

Piśmiennictwo

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.