Standardi Evropske unije pri obravnavi tuberkuloze – posodobitev iz leta 2017

Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) in Evropsko respiratorno društvo (ERS) sta pripravila 21 standardov za bolnike, ki zdravnike in javnozdravstvene uslužbence vodijo pri zagotavljanju najboljše možne diagnostike, zdravljenja in preprečevanja tuberkuloze (TB) v Evropi. Leta 2017 so bili standardi Evropske unije za obravnavo tuberkuloze (ESTC) posodobljeni tako, da so bili vanje vključeni najsodobnejši tehnološki dosežki in mednarodna priporočila za diagnostiko, zdravljenje in preprečevanje tuberkuloze.

Za odpravo tuberkuloze v Evropski uniji so potrebni višji standardi

Zakaj so potrebni standardi na ravni EU?

Mednarodni standardi za obravnavo tuberkuloze (ISTC) so bili prvič objavljeni leta 2006, nato pa posodobljeni leta 2009 in 2014. Opisujejo splošno sprejeto raven obravnave tuberkuloze, a se hkrati osredotočajo tudi na bolj obremenjena okolja z nižjimi dohodki.

V EU/EGP sta epidemiološki okvir in razpoložljivost finančnih virov različna:

* obremenitev je nizka do srednja, vendar raznolika;
* obstaja dolga tradicija preprečevanja in nadzora tuberkuloze;
* viri so na voljo;
* te vire je treba uporabiti čim bolje;
* storitve v povezavi s tuberkulozo so vključene v zdravstveni sistem;
* vsak bolnik ima pravico do najboljše možne obravnave.

Standardi ESTC so osredotočeni na potrebe bolnikov ter so namenjeni zdravnikom in javnozdravstvenim uslužbencem

Razvoj in posodobitev standardov ESTC

Društvo ERS je v skupnih prizadevanjih prevzelo glavno vlogo pri pripravi in posodobitvi kliničnih standardov, center ECDC pa je pripravil in posodobil standarde, povezane z javnim zdravjem. Dejavnosti je vodila delovna skupina mednarodnih strokovnjakov, ki so zastopali različna strokovna področja, organizacije in predstavnike bolnikov s tuberkulozo. Dokaze so pregledali glede na objavljene mednarodne smernice. Redakcijska komisija je pripravila osnutek dokumenta, ki ga je nato pregledala in odobrila delovna skupina. Standardi ESTC so bili pripravljeni kot dopolnitev standardov ISTC in drugih obstoječih smernic.

Preprost vir za zagotavljanje najboljše možne diagnostike, zdravljenja in preprečevanja tuberkuloze

Namen standardov ESTC

Namen standardov Evropske unije za obravnavo tuberkuloze (ESTC) je premostiti trenutno obstoječe vrzeli v celostni obravnavi primerov tuberkuloze v Evropski uniji/Evropskem gospodarskem prostoru (EU/EGP).

Cilj standardov ESTC je javnozdravstvenim strokovnjakom, zdravnikom in programom zdravstvene oskrbe zagotoviti strukturiran nabor standardov, ki so podprti z dokazi in ki opisujejo minimalne zahteve za zagotavljanje najboljše možne obravnave, preprečevanja in nadzora tuberkuloze.

Več informacij

ECDC je agencija EU, katere naloga je prepoznavati, ocenjevati in sporočati grožnje, ki jih nalezljive bolezni pomenijo za zdravje človeka. Podpira delo organov za javno zdravje v državah članicah EU/EGP.

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

Društvo ERS je vodilna strokovna organizacija na svojem področju v Evropi. Ima več kot 30 000 članov v več kot 160 državah. Cilj društva je olajšati trpljenje ljudi z obolenji dihal ter z raziskavami, izmenjavo znanja ter medicinskim in javnim izobraževanjem prispevati k zdravju pljučnih organov.

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

Celotna posodobitev standardov ESTC je bila objavljena v reviji European Respiratory Journal (ERJ) maja 2018 (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017).

Standardi za diagnostiko tuberkuloze

**Standard 1**

Vse osebe z znaki, simptomi, anamnezo ali dejavniki tveganja, združljivimi s tuberkulozo, je treba oceniti glede pljučne in/ali zunajpljučne tuberkuloze.

**Standard 2**

Vsi bolniki (odrasli, mladostniki in otroci, ki zmorejo proizvesti izmeček), pri katerih obstaja sum na pljučno tuberkulozo, morajo oddati vsaj dva vzorca izmečka za mikroskopski pregled ter enega za hitri test za identifikacijo tuberkuloze in odpornost proti učinkovinam z mednarodno priporočenim (hitrim) molekularnim testom. Vzorec je treba poslati na gojenje v tekočem gojišču in, v primeru pozitivnega rezultata, na testiranje občutljivosti za učinkovine (DST) na podlagi gojenja v preverjeno kakovostnem laboratoriju. Kadar je mogoče, je treba pridobiti vsaj en zgodnji jutranji vzorec. Lahko se uporabi tudi radiografska slika prsnega koša.

**Standard 3**

Pri vseh bolnikih (odraslih, mladostnikih in otrocih) s sumom na zunajpljučno tuberkulozo je treba pridobiti ustrezne vzorce iz domnevno vključenih mest za mikrobiološko testiranje (mikroskopijo, hitre molekularne teste, gojenje, identifikacijo vrste, DST s hitrimi molekularnimi testi in tehnikami na osnovi gojenja) ter histopatološki pregled v preverjeno kakovostnih laboratorijih.

**Standard 4**

Vzorce izmečka pri vseh posameznikih z radiografskimi izsledki prsnega koša, ki kažejo na pljučno tuberkulozo, je treba poslati na mikroskopski pregled, hitre molekularne teste, gojenje, identifikacijo vrste in DST s hitrimi molekularnimi testi ter tehnikami na osnovi gojenja v preverjeno kakovosten laboratorij.

**Standard 5**

Diagnoza pljučne tuberkuloze z negativno kulturo mora temeljiti na naslednjih merilih: vsi bakteriološki testi so negativni (vključno z neposrednimi pregledi razmaza izmečka, kulturami in hitrimi molekularnimi testi); radiografski izsledki prsnega koša, združljivi s tuberkulozo, in neodzivnost na poskus zdravljenja s širokospektralnimi protimikrobnimi zdravili (opomba: ker so fluorokinoloni učinkoviti proti kompleksu *M. tuberculosis* in lahko pri osebah s tuberkulozo povzročijo začasno izboljšanje, se je treba njihovi uporabi izogibati). Pri hudo bolnih osebah ali osebah z znano ali domnevno okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali stanjem, ki slabi imunski sistem, je treba diagnostiko pospešiti. Če klinični dokazi jasno kažejo na tuberkulozo, je treba uvesti protituberkulozno zdravljenje.

Zahteve na ravni EU

Za zagotavljanje kakovostne diagnostike pljučne in zunajpljučne tuberkuloze je treba pridobiti ustrezne vzorce za bakteriološki pregled. Po potrebi je treba uporabiti indukcijo izmečka, bronhoskopijo in bronhoalveolarno izpiranje, izpiranje želodca, biopsijo ali tankoigelno aspiracijo [1]. Vzorce je treba obdelati z razpoložljivimi diagnostičnimi orodji [2] in rezultate dopolniti s slikanjem (radiološkim, ultrazvočnim, računalniško tomografijo, magnetnoresonančnim slikanjem, slikanjem s pozitronsko emisijsko tomografijo, računalniško tomografijo) in drugimi potrebnimi pregledi, opravljenimi po z dokazi podprtih smernicah [2–4].

Na vsakem vzorcu bolnikov s sumom na pljučno in zunajpljučno tuberkulozo, vključno z vzorci, pridobljenimi med kirurškim posegom ali drugim invazivnim postopkom, ki se običajno histološko pregledajo, je treba opraviti hitre molekularne teste, ki jih je priporočila SZO [5], jih gojiti in opraviti DST. Kirurgom je torej treba naročiti, naj biološki vzorec shranijo v fiziološki raztopini za mikrobiološke in molekularnobiološke preglede ter v formalinu za histopatološke preglede.

**Standard 6**

Pri vseh otrocih, pri katerih obstaja sum na intratorakalno tuberkulozo (tj. v pljučih, plevri in mediastinalnih ali hilarnih bezgavkah), je treba bakteriološko potrditev opraviti s pregledom ustreznih bioloških vzorcev (izkašljanega ali induciranega izmečka, bronhialnih izločkov, plevralne tekočine, želodčnih izpirkov ali vzorca, odvzetega z endoskopsko ultrazvočno vodeno biopsijo) z mikroskopiranjem razmaza, hitrimi molekularnimi testi, identifikacijo vrste in DST s tehnikami na osnovi gojenja v kakovostnem laboratoriju [3, 5–9]. V primeru negativnih bakterioloških rezultatov mora diagnoza tuberkuloze temeljiti na prisotnosti nenormalnih izvidov radiografskega ali drugega slikanja prsnega koša, skladnih s tuberkulozo, na preteklem stiku z okuženo osebo, dokazu okužbe s tuberkulozo (pozitiven tuberkulinski kožni test (TST) in/ali pozitiven test sproščanja interferona gama (IGRA)) [5, 10–13] in/ali klinični izsledkih, ki kažejo na tuberkulozo [3]. Pri otrocih s sumom na zunajpljučno tuberkulozo je treba pridobiti ustrezne vzorce domnevno vpletenih mest za mikroskopijo, priporočene hitre molekularne teste, identifikacijo vrste in DST s tehnikami na osnovi gojenja ter histopatološki pregled [5, 14, 15].

Standardi za zdravljenje tuberkuloze

**Standard 7**

Vsak zdravnik, ki zdravi bolnika zaradi tuberkuloze, prevzema pomembno odgovornost za javno zdravje, da prepreči prenos okužbe in pojav odpornosti proti učinkovinam. Za izpolnjevanje te odgovornosti mora zdravnik v sodelovanju z organi javnega zdravja: 1) predpisati ustrezni režim zdravljenja (ki ga usmerjajo genotipski in/ali fenotipski rezultati DST); 2) opraviti preiskave stikov; 3) oceniti in spodbujati bolnika k sodelovanju pri zdravljenju s pomočjo v bolnika usmerjenega pristopa in v sodelovanju z družinskimi člani, lokalno javnostjo in/ali službami v zdravstvenem domu ter civilnodružbenimi organizacijami in 4) spremljati izide zdravljenja [2, 16, 17].

**Standard 8**

Vsi bolniki (vključno s tistimi s sočasno okužbo z virusom HIV), ki se predhodno še niso zdravili in niso odporni proti učinkovinam (kot je ocenjeno z ustreznimi testi), morajo prejeti mednarodno sprejeti režim zdravljenja prve izbire z uporabo zdravil z znano biološko uporabnostjo. Začetno fazo mora sestavljati dvomesečno zdravljenje z izoniazidom (H), rifampicinom (R), pirazinamidom (Z) in etambutolom (E). Nadaljevalno fazo mora sestavljati štirimesečno zdravljenje z izoniazidom in rifampicinom (2HRZE/4HR). Odmerki protituberkuloznih zdravil se morajo skladati z mednarodnimi priporočili. Priročnejša oblika odmerjanja so lahko kombinirana zdravila s fiksnimi odmerki dveh (izoniazid in rifampicin), treh (izoniazid, rifampicin in pirazinamid) in štirih(izoniazid, rifampicin, pirazinamid in etambutol).

**Standard 9**

Pri vseh bolnikih je treba uporabiti v bolnika usmerjeni pristop k zdravljenju, ki temelji na bolnikovih potrebah in vzajemnem spoštovanju med bolnikom in izvajalcem.

**Standard 10**

Odziv na zdravljenje pri bolnikih s pljučno tuberkulozo je treba spremljati vsaj s kontrolno mikroskopijo razmaza in gojenjem ob zaključku začetne faze zdravljenja (dva meseca pri tuberkulozi, dovzetni za zdravila). Če je razmaz izmečka in/ali kultura ob koncu začetne faze pozitivna, je treba takoj opraviti molekularne teste odpornosti proti učinkovinam in nadaljnje DST. Pri bolnikih z zunajpljučno tuberkulozo in otrocih, ki ne morejo proizvesti izmečka, se klinični odziv na zdravljenje (telesna masa, vnetni označevalci in ponovno slikanje) ocenjuje objektivno.

Zahteve na ravni EU

Zdravljenje je treba spremljati v skladu z mednarodnimi smernicami [2, 3, 6–8, 18–20]. V EU imajo države na voljo vire za mesečno spremljanje zdravljenja. Pri primerih večkratno odporne tuberkuloze (MDR-TB) mora to mesečno spremljanje temeljiti na razmazu izmečka in kulturi [21, 22].

**Standard 11**

Treba je opraviti oceno verjetnosti za odpornost proti učinkovinam, in sicer na podlagi predhodnega zdravljenja, izpostavljenosti morebitnim virom tuberkuloze, odporne proti učinkovinam, in razširjenosti odpornosti proti učinkovinam v skupnosti, zlasti pri bolnikih, pri katerih bolezen ni bakteriološko potrjena ali testiranja občutljivosti za učinkovine ni mogoče opraviti. Pri vseh bolnikih je treba opraviti hitro testiranje (genotipsko testiranje odpornosti proti rifampicinu in izoniazidu in genotipsko/fenotipsko testiranje odpornosti proti učinkovinam druge izbire pri bolnikih z odpornostjo proti rifampicinu ali MDR-TB), kot je opredeljeno v standardih 2–4 in 8. Pri vseh bolnikih s tuberkulozo je treba tudi takoj začeti s svetovanjem in izobraževanjem, da se zmanjša možnost za prenos okužbe. Treba je uvesti ukrepe za nadzor okužbe, ki bodo ustrezni za določeno okolje, kot to priporoča javnozdravstveni standard ESTC 20.

**Standard 12**

Bolnike s tuberkulozo, ki jo povzročajo organizmi, odporni proti učinkovinam (zlasti odporni proti rifampicinu/MDR/izredno odporni (XDR)), oziroma bolnike, ki imajo zelo verjetno takšno tuberkulozo, je treba zdraviti z individualno prilagojenimi režimi zdravljenja, ki vključujejo protituberkulozna zdravila druge izbire in dopolnilna protituberkulozna zdravila. Izbrani režim mora temeljiti na potrjenem vzorcu občutljivosti za učinkovine. Izkustveni režimi lahko povzročijo nadaljnjo odpornost in niso priporočeni, razen pri tuberkulozi z negativno kulturo.

Glede na vzorec občutljivosti za učinkovine je treba vsaj 20 mesecev izvajati zdravljenje z vsaj petimi učinkovitimi protituberkuloznimi zdravili [5]. Če bolnik izpolnjuje merila primernosti za standardni skrajšani režim MDR-TB (9–11 mesecev), lahko uporabite tega.

Zahteve na ravni EU

Ker je zdravljenje MDR/XDR-TB pogosto zadnja možnost za ozdravitev in preživetje bolnika, so za zagotavljanje upoštevanja navodil za zdravljenje potrebni najrazličnejši ukrepov za bolnike, vključno s svetovanjem, opazovanjem in podporo zdravljenja ter psihosocialno podporo [5, 23–25]. To je zlasti pomembno zaradi tega, ker ti bolniki pogosto spadajo v socialno in ekonomsko prikrajšane skupine.

Pri zdravljenju MDR-TB bolnik ne sme prejeti nobenega zdravila z dokumentirano odpornostjo (z molekularnim ali fenotipskim DST). Zato je treba za potrditev vzorca odpornosti proti učinkovinam in pravilno izbiro zdravljenja opraviti drugo DST.

V EU/EGP velja DST za etambutanol za zanesljivega, kadar se izvaja v preverjeno kakovostnih laboratorijih [26]. Testiranje pirazinamida se lahko izvaja z genotipskim (ugotavljanje mutacij *pncA*) ali fenotipskim testom (tj. avtomatizirane metode na osnovi rasti (v tekočem gojišču)).

Individualno prilagojeni režim zdravljenja mora v intenzivni fazi vključevati vsaj pet učinkovitih zdravil proti tuberkulozi, vključno s pirazinamidom in štirimi osnovnimi zdravili proti tuberkulozi druge izbire. Zdravila je treba izbrati na naslednji način: eno iz skupine A, eno iz skupine B in vsaj dve iz skupine C (preglednica). Če najmanjšega števila petih učinkovitih zdravil proti tuberkulozi ni mogoče sestaviti iz zdravil iz skupin od A do C, se lahko doda zdravilo iz skupine D2 in druga zdravila iz skupine D3, da skupaj tvorijo pet zdravil. Če pirazinamida ni mogoče uporabiti (npr. zaradi odpornosti ali toksičnosti), se za okrepitev režima zdravljenja lahko doda dodatno zdravilo iz skupine C ali D. Skupno trajanje zdravljenja je od 20 do 24 mesecev, pri čemer je priporočena intenzivna faza osem mesecev [5].

Pri bolnikih s tuberkulozo, odporno proti rifampicinu, ali MDR-TB, ki se predhodno niso zdravili z zdravili druge izbire in pri katerih je bila odpornost proti fluorokinolonom in zdravilom za injiciranje druge izbire izključena ali ocenjena kot zelo malo verjetna, se lahko namesto običajnega individualno prilagojenega režima uporabi krajše, 9–11-mesečno zdravljenje MDR-TB, ki ga priporoča SZO [5, 25, 27].

Pri bolnikih z XDR-TB ali bolnikih, okuženih s sevi, odpornimi proti fluorokinolonom ali zdravilom za injiciranje druge izbire, je potrebno zdravljenje z novimi zdravili, vključno z bedakilinom in delamanidom, skupaj z zdravili s spremenjenim namenom uporabe, kot sta linezolin in klofazamin, ter zdravili druge izbire, za katere je sev *M. tuberculosis* verjetno občutljiv [28, 29]. Pri bolnikih, ki s fluorokinoloni ali zdravili za injiciranje druge izbire doživijo resne neželene učinke, se lahko razmisli o uporabi novih zdravil in zdravil s spremenjenim namenom uporabe.

Neželene učinke po predpisovanju zdravil druge izbire je treba obravnavati v skladu z mednarodnimi priporočili z namenom omejevanja verjetnosti za izgubo učinkovitega zdravila zaradi tovrstnih neželenih učinkov [2].

Neželene učinke in odločitev za uvedbo, spremembo ali prekinitev zdravljenja z režimom druge izbire mora obravnavati skupina strokovnjakov (npr. „konzilij za TB“ ali podoben organ) in ne posamezni zdravnik, da bi tako zmanjšali možnost napak in si razdelili odgovornost, hkrati pa tudi izmenjali izkušnje in strokovno znanje [28, 30, 31]. Na vsak način si je treba prizadevati, da bi preprečili pojav dodatne odpornosti proti učinkovinam.

SZO je predlagala, da se poleg kemoterapije v določenih primerih pljučne tuberkuloze, npr. z velikimi votlinami, omejenimi na en reženj, opravi kirurški poseg [23]. V tej smeri so potrebne dodatne raziskave.

**Razvrstitev protituberkuloznih zdravil po SZO [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Skupina** | **Zdravila** | | **Okrajšava** |
| 1. Fluorokinoloni | levofloksacin  moksifloksacin  gatifloksacin | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Zdravila za injiciranje druge izbire | amikacin  kapreomicin  kanamicin  (streptomicin) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Druge osnovne učinkovine druge izbire | etionamid/protionamid  cikloserin/terizidon  linezolid  klofazimin | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Dopolnilne učinkovine (niso del osnovnega režima za MDR-TB) | D1 | pirazinamid  etambutol  izoniazid v velikem odmerku | Z  E  H **(velik odmerek)** |
| D2 | bedakilin  delamamid | Bdq  Dlm |
| D3 | p-aminosalicilna kislina  imipenem-cilastatin  meropenem  amoksicilin-klavulanat  (tioacetazon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**Standard 13**

Pri vseh bolnikih je treba voditi pisno ali elektronsko evidenco vseh danih zdravil, spremljanja zdravljenja (vključno z bakteriološkim odzivom), neželenih učinkov in izidov zdravljenja.

Zahteve na ravni EU

Ob prvem stiku z vsakim bolnikom je treba vzeti popolno klinično in socialno anamnezo tuberkuloze ter jo vključiti v zdravstveno kartoteko. Anamneza mora vključevati razpoložljive informacije o predhodni diagnostiki, zdravljenju (režimu, odmerkih, trajanju, spremembah režima ipd.) in upoštevanju navodil za zdravljenje ter popolne informacije o bakteriologiji ob postavitvi diagnoze in med spremljanjem (razmaz izmečka, kultura in identifikacija vrste, testiranje občutljivosti za učinkovine prve in druge izbire). Te informacije je treba navesti v dokumentaciji, ki jo prejme bolnik (odpustni list, obrazec za premestitev oziroma enakovreden dokument), kar olajša neprekinjenost obravnave, če je bolnik premeščen v drugo zdravstveno enoto [32, 33].

Standardi za obravnavo okužbe z virusom HIV in sočasnih bolezni

**Standard 14**

Pri vseh bolnikih s tuberkulozo ali sumom nanjo je treba opraviti svetovanje glede okužbe z virusom HIV in priporočiti ustrezno testiranje. Testiranje je zlasti pomembno v sklopu rutinske obravnave vseh bolnikov na območjih z veliko razširjenostjo okužbe z virusom HIV v splošni populaciji ali če je bolnik del populacije z visokim tveganjem ali ima simptome in/ali znake stanj, povezanih z virusom  HIV. Zaradi tesne interakcije med tuberkulozo in okužbo Z virusom HIV je priporočen celovit pristop k preprečevanju in zdravljenju obeh okužb [34].

**Standard 15**

Vse bolnike s tuberkulozo in okužbo z virusom HIV je treba skrbno oceniti: pri vseh HIV‑pozitivnih bolnikih s tuberkulozo je priporočljivo protiretrovirusno zdravljenje. Zdravljenje tuberkuloze je treba začeti takoj in čim prej predpisati protiretrovirusno zdravljenje.

**Standard 16**

Osebam s sočasno okužbo z virusom HIV, ki imajo po skrbni oceni pozitiven test (TST in/ali IGRA) za domnevno latentno okužbo z *M. tuberculosis*, vendar nimajo aktivne tuberkuloze, je treba ponuditi preventivno zdravljenje.

Zahteve na ravni EU

Ker sočasna okužba z virusom HIV znano poveča verjetnost razvoja aktivne tuberkuloze po okužbi, morajo HIV‑seropozitivne osebe, ki so bile v stiku s prvim registriranim primerom, okuženim s sevom MDR-TB, na začetku opraviti posamično oceno tveganja. Pri osebah z dokazano latentno okužbo je potrebno redno klinično spremljanje in nadaljnje ukrepanje [35].

Pri preventivnem zdravljenju je treba upoštevati vzorec odpornosti proti učinkovinam izvirnega primera, število CD4 in uporabo protiretrovirusnega zdravljenja. Preventivno zdravljenje se izvaja s šestmesečnim dajanjem izoniazida ali devetmesečnim dajanjem izoniazida ali trimesečnim režimom enkrat tedenskega odmerjanja rifapentina in izoniazida ali 3–4-mesečnim dajanjem izoniazida in rifampicina ali 3–4-mesečnim dajanjem samega rifampicina [36, 37]. Režime, ki vključujejo rifampicin in rifapentin, je treba pri osebah z okužbo z virusom HIV, ki so na protiretrovirusnem zdravljenju, zaradi možnosti za medsebojno delovanje zdravil predpisovati previdno [36, 38].

**Standard 17**

Vsi izvajalci morajo opraviti temeljito oceno stanj, ki bi lahko vplivala na odziv ali izid zdravljenja tuberkuloze. Ko se pripravlja načrt celostne obravnave primera, mora izvajalec določiti dodatne storitve v podporo optimalnemu izidu za vsakega bolnika in te storitve vključiti v individualno prilagojeni načrt obravnave. Ta načrt mora vključevati oceno in napotitve na zdravljenje drugih bolezni, posebna pozornost pa mora biti namenjena boleznim, ki znano vplivajo na izid zdravljenja, na primer HIV, sladkorna bolezen, odvisnost od drog in alkohola, kajenje in druge psihosocialne težave [39]. Po potrebi je treba poskrbeti tudi za storitve, kot so predporodna oskrba in sistematski pregledi dojenčkov.

Zahteve na ravni EU

Izvajanje celotnega svežnja, opisanega v vmesni politiki SZO o skupnih dejavnostih pri TB/HIV, je potrebno za vse tu navedene dejavnosti in druge zadeve, vključene v sveženj SZO [34].

Standardi za javno zdravje in preprečevanje tuberkuloze

**Standard 18**

Vsi izvajalci oskrbe bolnikov s tuberkulozo morajo poskrbeti, da se osebe, ki so bile v tesnem stiku z bolniki z aktivno in kužno tuberkulozo, ocenijo in obravnavajo v skladu z mednarodnimi priporočili. Tesen stik vključuje stik med člani gospodinjstva in družinskimi člani, intenzivne ali dolgotrajne stike med posamezniki v okoljih z večjo koncentracijo ljudi, kot so zapori in zavetišča za brezdomce ali migrante, ter v notranjih prostorih, kot so šole ali pisarne.

Tveganje za prenos tuberkuloze je odvisno od koncentracije bacilov tuberkuloze v zraku, zračnega toka, trajanja stika in dovzetnosti osebe za okužbo. Določitev prednostnih nalog pri preiskovanju stikov temelji na verjetnosti, da ima oseba v stiku: 1) nediagnosticirano in torej nezdravljeno tuberkulozo; 2) veliko tveganje, da se je okužila s prvim registriranim primerom; 3) veliko tveganje za razvoj tuberkuloze v primeru okužbe; 4) v primeru razvoja bolezni tveganje za hudo obliko tuberkuloze.

Zahteve na ravni EU

Pri oceni verjetnosti prenosa in potrebe po začetku sledenja stikov je treba skrbno upoštevati dejavnike prenosa tuberkuloze in dovzetnosti zanjo [40].

Tesne stike bolnikov z MDR- in XDR-TB je treba po nacionalnih smernicah testirati za latentno okužbo s tuberkulozo (LTBI) in tuberkulozo. Pri stikih, pri katerih so izključili tuberkulozo, imajo pa diagnozo LTBI, je treba individualno oceniti tveganje in določiti: 1) tveganje, da okužba pri osebi napreduje v tuberkulozo; 2) vzorec občutljivosti za učinkovine pri izvirnem primeru; in 3) tveganje osebe za neželene učinke v primeru uvedbe zdravljenja LTBI [36, 38]. Ne glede na klinični nasvet v zvezi z zdravljenjem LBTI morajo zdravstveni delavci z izkušnjami v obravnavi LTBI in tuberkuloze te osebe skrbno klinično opazovati, jih obveščati in zdravstveno izobraziti [35, 41].

Pri izvajanju sledenja stikov med ranljivimi in težko dosegljivimi populacijami je priporočljiva vključitev lokalnih organizacij na ravni skupnosti (vključno z zdravstvenimi delavci na primarni ravni, nekliničnimi strokovnjaki in vrstniki). Ta pristop lahko prispeva k uspešni identifikaciji morebitnih stikov [42, 43].

Zdravniki in vodje nacionalnih programov morajo sodelovati z ustreznimi zdravstvenimi organi gostiteljske in/ali domače države bolnikov s tuberkulozo, ki pripadajo migrantskim skupinam ali mobilnim populacijam, da se po potrebi zagotovita neprekinjena obravnava in preiskava stikov [44].

**Standard 19**

Stike kužnega bolnika s tuberkulozo, oseb z okužbo z virusom HIV, bolnikov, ki začenjajo zdravljenje s tumor nekrotizirajočim faktorjem (TNF), bolnikov na dializi, bolnikov v pripravi za presaditev organa ali hematološko transplantacijo in bolnikov s silikozo je treba testirati za latentno okužbo s tuberkulozo. Če se ugotovi okužba z latentno tuberkulozo, jih je treba skrbno oceniti glede aktivne tuberkuloze. Kadar se aktivna tuberkuloza izključi, jim je treba ponuditi preventivno zdravljenje po režimu, ki ga priporoča SZO.

Zahteve na ravni EU

Zdravniki morajo sodelovati z organi javnega zdravja pri izvajanju ustreznih postopkov sledenja stikov, ki se izvajajo po nacionalnih in mednarodnih priporočilih v postopnih krogih, kadar je prvi registrirani kužni primer diagnosticiran in obveščen [40, 41, 45, 46]. Podobno je treba sprožiti iskanje vira in preiskavo stikov v primeru, da se identificira otrok s tuberkulozo (katero koli mesto okužbe) brez ugotovljenega vira [41, 47].

Osebe, ki se zdravijo z anti-TNF-ɑ, veljajo za stike z visokim tveganjem. Glede na standard ESTC 16 je treba pri osebah, ki so okužene s HIV ali imajo pridružene bolezni, zdravljenje latentne okužbe uvesti takoj, če je okužba s tuberkulozo potrjena s TST in/ali IGRA, aktivna tuberkuloza pa je izključena [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Standard 20**

Vsaka zdravstvena ustanova, ki obravnava bolnike s kužno tuberkulozo ali sumom nanjo, mora razviti in uvesti ustrezni načrt nadzora okužbe s tuberkulozo.

Zahteve na ravni EU

Za bolnike, ki bi se raje zdravili doma, mora biti na voljo zdravljenje na primarni ravni, ki ga podpirajo ukrepi za nadzor okužbe v domačem okolju [5, 24].

Če je potrebna hospitalizacija, morajo zdravniki zagotoviti, da so vsi novo sprejeti bolniki s sumom na kužno tuberkulozo respiratorno izolirani, dokler njihova diagnoza ni potrjena oziroma izključena [2].

Da bi preprečili prenos bacilov tuberkuloze na druge bolnike, osebje in/ali obiskovalce, morajo biti bolniki s tuberkulozo s pozitivnim razmazom izolirani v ustreznih sobah, dokler ne dosežejo bakteriološke konverzije (negativnega mikroskopskega izvida izmečka). Izolirani morajo biti v sobah s prezračevanjem z negativnim tlakom.

Ustrezni načrt nadzora okužb, ki ga upravlja imenovana oseba, mora vključevati naslednje štiri dele: vodstvene dejavnosti, upravne nadzorne ukrepe, okoljske nadzorne ukrepe in ukrepe za osebno zaščito [5, 50]. V vseh zdravstvenih ustanovah morajo biti uvedeni ustrezni administrativni ukrepi za nadzor okužbe s tuberkulozo in ustrezni ukrepi za zaščito dihal (vključno z uporabo respiratorjev po preskusu prileganja respiratorjev za osebje in uporabo kirurške maske za kužne bolnike). V načrt nadzora okužb mora biti na podlagi potrjenih orodij vključeno tudi ustrezno usposabljanje o nadzoru okužb za osebje in standardizirano zdravstveno izobraževanje za bolnike glede higiene pri kašlju. Vzpostaviti je treba tudi odbore za nadzor okužb, ki pokrivajo področje aerogenih bolezni in vključujejo strokovnjake za nadzor okužb [5, 50–52].

**Standard 21**

Vsi izvajalci morajo lokalnim organom javnega zdravja poročati o novih in ponovnih primerih zdravljenja tuberkuloze ter o izidih zdravljenja, v skladu z veljavnimi pravnimi zahtevami in politikami.

Zahteve na ravni EU

Zdravniki morajo v rednih časovnih presledkih (npr. četrtletno) opravljati oceno izidov zdravljenja v svoji klinični enoti [18, 53]. O izidih zdravljenja je treba poročati lokalnim organom javnega zdravja v skladu z veljavnimi zahtevami in politikami, hkrati pa jih je treba uporabljati kot orodje za spremljanje in ocenjevanje, ki izboljša kakovost obravnave bolnikov.Informacije o izidih zdravljenja mora oddelek za javno zdravje poslati nazaj tudi zdravstvenim izvajalcem, da se omogoči usklajeno ocenjevanje izidov. Informacije o končnem izidu pri bolnikih morajo biti na voljo klinični enoti, ki je uvedla zdravljenje, tudi če je bil bolnik nato premeščen. Zdravstvenemu osebju, zadolženemu za poročanje o izidih zdravljenja organom javnega zdravja in izvajanje četrtletnega ocenjevanja primerov na svoji kliniki, je treba omogočiti ustrezno usposabljanje. To načelo velja tudi za bolnike s tuberkulozo, ki prečkajo meje EU [54–57].

Referenčna literatura

1. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(1):80-86.

2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. The Hague: TB CARE; 2014.

3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):e1-e33.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

5. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.

6. Drobniewski FA, Hoffner S, Rusch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. Eur Respir J. 2006;28(5):903-909.

7. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.

9. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet. 2016;387(10037):2486-2487.

10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):88-99.

11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):100-111.

12. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(6):1751-1763.

13. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. Infectious disease reports. 2016;8(2):6568.

14. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(10):953-964.

15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2014.

16. World Health Organization. Report of a WHO consultation on strengthening the active engagement of civil society organizations in the global TB prevention, care and control efforts. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/HTM/TB/2010.15.

17. Patients’ Charter for Tuberculosis Care: World Care Council; 2006.

18. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: Word Health Organization; 2013.

19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195.

20. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(4):963-971.

21. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J. 2011;38(3):516-528.

22. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. on behalf of the Collaborative Group for Analysis of Bacteriology Data in MDRTBT. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160-1170.

23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.

24. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.

25. Falzon D, Schunemann HJ, Harausz E, Gonzalez-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017;49(3).

26. van der Werf MJ, Kodmon C, Dara M, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. Eur Respir J 2017;49(6).

27. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2017;50(1).

28. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. Eur Respir J. 2014;44(3):811-815.

29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J. 2017;49(5).

30. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. Eur Respir J. 2013;41(3):491-494.

31. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. Eur Respir J. 2016;48(3):938-943.

32. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2014;44(1):23-63.

33. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J. 2005;25(5):928-936.

34. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012.

35. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDRTB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.

36. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.

37. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(4):248-255.

38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563-1576.

39. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. Eur Respir J. 2011;37(5):1269-1282.

40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010;36(4):925-949.

41. Luzzati R, Migliori G, Zignol M, Cirillo D, Maschi M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. Eur Respir J. 2017;In press.

42. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016.

43. National Instititute for Health and Care Excellence. Tuberculosis (NG33). London: NICE; 2016.

44. Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, Centis R, Zellweger JP, Sandgren A, et al. Wolfheze Transborder Migration Task F. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. Eur Respir J. 2012;40(5):1081-1090.

45. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J. 2011;37(3):690-711.

46. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd000171.

47. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013.

48. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. Tbnet. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-973.

49. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):3-4.

50. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health - care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.

51. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? Eur Respir J. 2011;38(5):1221-1223.

52. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2016;10(9):991-1002.

53. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-645.

54. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe: 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: http://dx.doi.org/10.2900/2767.

55. Mor Z, Migliori GB, Althomsons SP, Loddenkemper R, Trnka L, Iademarco MF. Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries. Eur Respir J. 2008;32(6):1616-1624.

56. Uplekar M, Atre S, Wells WA, Weil D, Lopez R, Migliori G, et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practices. Eur Respir J. 2016(48):1571-1581.

57. Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez de la Hoz K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(8):878-888.