

**Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis
prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról**

2019. EÜK. 2. szám EMMI szakmai irányelv 2

hatályos: 2019.01.24 -

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 000989

Érvényesség: 2021. 12. 01.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZT VEVŐK

Társszerző Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Tüdőgyógyászat Tagozat

Dr. Kovács Gábor belgyógyász, tüdőgyógyász, klinikai onkológus szakorvos, tagozatvezető, társszerző

Külső szakértők

Dr. Bakos Ágnes molekuláris biológus, társszerző

Dr. Bártfai Zoltán PhD med. habil. tüdőgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, klinikai onkológus, háziorvostan szakorvos, társszerző

Dr. Csányi Péter belgyógyász, klinikai farmakológus, klinikai onkológus szakorvos, társszerző

Gaudi István matematikus, társszerző

Prof. Dr. Horváth Ildikó PhD, DSc tüdőgyógyász szakorvos, társszerző

Dr. Kádár Gabriella pulmonológus, addiktológus szakorvos, társszerző

Prof. Dr. Müller Veronika PhD, DSc tüdőgyógyász, klinikai onkológus és laboratóriumi medicina szakorvos, társszerző

Dr. Novák Zoltán PhD csecsemő- és gyermekgyógyász, gyermektüdőgyógyász szakorvos, társszerző

Senoner Zsuzsanna mikrobiológus, társszerző

2. Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat

Dr. Visontai Ildikó orvosi mikrobiológus szakorvos, tagozatvezető, társszerző

Külső szakértők

Dr. Nagy Erzsébet PhD., DSc. orvosi mikrobiológus szakorvos, társszerző

Dr. Szabó Nóra szakmikrobiológus, gyógyszerész, társszerző

3. Tüdő- és mellkassebészet Tagozat

Prof. Dr. Lang György sebész, mellkassebész szakorvos, tagozatvezető, társszerző

Külső szakértő

Dr. Furák József PhD. sebész, mellkassebész szakorvos, társszerző

Véleményező Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Prof. Dr. Balla György csecsemő- és gyermekgyógyászat intenzív terápia és sürgősségi szakorvos, neonatológus, csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos tagozatvezető, véleményező

2. Dietetika, humán táplálkozás (szakdolgozói) Tagozat

Henter Izabella dietetikus tagozatvezető, véleményező

3. Geriátria és krónikus ellátás Tagozat

Prof. Dr. Bakó Gyula belgyógyász, endokrinológus, klinikai farmakológus, klinikai immunológus és allergológus, geriátriai szakorvos tagozatvezető, véleményező

4. Gyermek-alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás, védőnő) Tagozat

Dr. Póta György csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos, tagozatvezető, véleményező

5. Reumatológia Tagozat

Prof. Dr. Poór Gyula reumatológus, belgyógyász szakorvos, tagozatvezető, véleményező

6. Fül-orr-gégészeti Tagozat

Prof. Dr. Katona Gábor fül-orr-gégegyógyász, audiológus, csecsemő- és gyermek fül-orr-gégegyógyász szakorvos, tagozatvezető, véleményező

7. Urológia Tagozat

Prof. Dr. Nyírády Péter andrológus, urológus szakorvos, tagozatvezető, véleményező

8. Neurológia Tagozat

Prof. Dr. Bereczki Dániel neurológus, pszichiáter, klinikai farmakológus szakorvos, tagozatvezető, véleményező

9. Klinikai immunológia és allergológia Tagozat

Prof. Dr. Nékám Kristóf allergológus és klinikai immunológus, belgyógyász, klinikai farmakológus szakorvos, tagozatvezető, véleményező

10. Szülészeti és nőgyógyászati, asszisztált reprodukció Tagozat

Prof. Dr. Demeter János szülészeti-nőgyógyász szakorvos, tagozatvezető, véleményező

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő (k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek tudományos vizsgálatok által igazoltan javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: tuberkulózis (pulmonális, extrapulmonális) ellátása

Az ellátási folyamat szakasza(i): prevenció, diagnosztika, mikrobiológiai vizsgálatok indikációi, kezelés, gondozás

Az érintett ellátottak köre:

pulmonális és extrapulmonális tuberkulózisfertőzésre és -megbetegedésre gyanús esetek, tuberkulózissal fertőzöttek, tuberkulózis betegsége veszélyeztetettek, tuberkulózis betegségben szenvedők

Az érintett ellátók köre

Szakterület: 0100 belgyógyászat

0104 gasztroenterológia

0109 allergológia és klinikai immunológia

0202 tüdő- és mellkasebészet

0400 szülészeti-nőgyógyászat

0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat

0504 gyermek-tüdőgyógyászat

0600 fül-orr-gégegyógyászat

0800 bőrgyógyászat

0900 neurológia

1000 ortopédia

1100 urológia

1200 klinikai onkológia

1400 reumatológia

1502 intenzív ellátás

1600 infektológia

1601 AIDS-beteg-ellátás

1900 tüdőgyógyászat

5400 kórbonctan és kórszövettan

6302 házi gyermekorvosi ellátás

6303 felnőtt- és gyermek- (vegyes) házi orvosi ellátás

7600 diétetika

Ellátási forma: J1 járóbeteg-szakellátás, szakrendelés

J6 járóbeteg-szakellátás, mozgó/változó helyszínen végzett szakellátás

J7 járóbeteg-szakellátás,-gondozás

F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg- ellátás

F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás

F4 fekvőbeteg-szakellátás, rehabilitációs ellátás

A1 alapellátás, alapellátás

E1 egyéb szolgáltatás, bentlakásos szociális vagy gyermekvédelmi intézményben szervezett egészségügyi ellátás

E2 egyéb szolgáltatás, fegyveres és rendvédelmi szervek egészségügyi ellátása (dolgozók és fogvatartottak alapellátása)

E3 egyéb szolgáltatás, önálló „megelőző egészségügyi ellátások”

Progresszivitási szint: I–II–III. szint.

Egyéb specifikáció: nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Direkt/Mikroszkópos vizsgálattal/Mikroszkóposan pozitív beteg: A vizsgált biológiai mintából mikroszkóposan saválló baktériumok mutathatók ki.

Első vonalbeli antituberkulotikumok (alapszerek): izoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, rifabutin.

Extrapulmonális tuberkulózis: A betegség nem a tüdőt, hanem egyéb szervet érint. Leggyakoribb extrapulmonális manifesztációk: urogenitalis, intestinalis, csont-ízületi, illetve meningitis tuberculosa. Önmagában, a tüdőparenchyma érintettsége nélkül, a pleuralis tbc és az intrathoracalis nyirokcsomó-tuberkulózis is ebbe a kórformába sorolandó [15].

Incidencia: új betegek száma 100 000 ember között egy naptári évben (%000)

Interferon-gamma Release Assay (IGRA): A teszt pozitivitás valószínűsíti a tbc-fertőzést. A tesztben a vérben előforduló szenitizált T-sejtek MTBC antigénekre adott interferon-gamma válaszát mérik.

Kontakt: fertőző tuberkulózisnak kitett személy.

Kontaktok felkutatása: Fertőző tbc index eset kontaktjai közötti korábban még nem diagnosztizált tbc-megbetegedés, vagy preventív terápia céljából látens fertőzés szisztematikus felderítése. Folyamat részei: kontakt azonosítása, prioritások meghatározása és klinikai értékelés.

Korábban nem kezelt beteg: Korábban nem részesült egy hónapnál hosszabb ideig antituberkulotikum-kezelésben.

Korábban kezelt betegek: Korábban, egy hónapnál hosszabb ideig antituberkulotikum-kezelésben részesült.

Látens tuberkulózisfertőzés (LTBI): Ebbe a csoportba tartoznak mindazok, akik Mycobacterium tuberculosis komplexbe tartozó törzssel megfertőződtek, azonban a szervezetükben a tuberkulózis

megbetegedés nem alakult ki. Ezeknek az egyéneknek fokozott a tuberkulózis megbetegedési kockázatuk, életük során átlagosan 10%-uknál alakul ki klinikai tuberkulózis.

Mantoux-teszt/tuberkulin-bőrpróba: Ennek során 5 nemzetközi egység magasan tisztított tuberkulint (PPD) adunk intradermálisan, és a létrejövő induráció mérete alapján valószínűsítjük a tbc-fertőzést.

Mikroszkópos vizsgálattal/Mikroszkóposan/direkt pozitív beteg: A vizsgált biológiai mintából mikroszkóposan saválló baktériumok mutathatók ki.

Mycobacteriológiai diagnosztikára alkalmas biológiai minta:

Bármely mintatípus esetén steril, jól záródó mintavételi edényt kell használni.

- reggeli ébredés utáni mély légúti köpet;
- indukált köpet;
- ébredés utáni, éhgyomri gyomorbennék-aspirátum;
- bronchusmosó folyadék;
- bronchoalveolaris lavage;
- pleuralis, pericardialis vagy ascitesfolyadék;
- vizelet (>40 ml, reggeli közepsugaras vagy katéteres, nem gyűjtött, nem katéterzsákból, kellő genitális toalettet követően);
- széklet (>1 g),
- liquor (min. 3–6 ml);
- sebváladék
- tályogváladék (steril fecskendőbe felszívott);
- menstruációs folyadék;
- biopszia (natív, steril fiziológiás sóoldatban);
- műtéti szövetminta (natív, steril fiziológiás sóoldatban);
- post mortem szövetminta (natív, steril fiziológiás sóoldatban);
- vér, csak speciális betegcsoportok (pl. AIDS) esetén, lehetőleg mycobacteriumok kimutatására rendszeresített hemokultúrában.
- Már formalinozott és paraffinba ágyazott minták deparaffinálás után kizárólag molekuláris mycobacteriológiai vizsgálatra alkalmasak, tenyésztésre nem.

Preventív terápia: tbc megbetegedés veszélyeztetettek részére felajánlott kockázatcsökkentő, megelőző terápia

Rezisztenciához kapcsolódó definíciók:

- **Gyógyszerrezisztens tuberkulózis:** a különböző antituberkulotikus gyógyszereknek ellenálló, rezisztens kórokozók által okozott kórformák.
- **Primorezisztencia:** eleve gyógyszer-rezisztens kórokozóval fertőződik meg a beteg.
- **Szerzett (másodlagos) rezisztencia:** az eredetileg gyógyszerérzékeny baktérium a kezelés alatt (legalább egy hónapig kezelt betegben) válik rezisztenssé.
- **Monorezisztencia:** rezisztencia egy alapszerre.
- **Polirezisztencia:** rezisztencia két vagy több első vonalbeli antituberkulotikumra, de nem egyszerre INH+RMP-re.
- **Multidrog-rezisztencia (MDR):** rezisztencia a legfontosabb két alapszerre (INH és RMP).
- **Kiterjedten rezisztens tbc (XDR, extensively):** MDR + rezisztencia egy fluorokinolonra + egy parenterális második vonalbeli antituberkulotikumra (streptomycin, amikacin, kanamycin, capreomycin).
- **Kiemelkedően rezisztens tbc (XXDR, extremely):** gyakorlatilag nincs ellene adható gyógyszer.
- **Rizikócsoport:** olyan embercsoport, amelyben a tbc prevalenciája vagy incidenciája szignifikánsan magasabb, mint az átlagos populációé.

Tuberkulózis: fertőző betegség, amelynek kórokozói a Mycobacterium tuberculosis komplexbe tartozó törzsek.

Tuberkulózis definitív diagnózisa: a M. tuberculosis komplexbe tartozó törzsek (M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. bovis BCG, M. microti, M. canettii, M. caprae, M. pinnipedii) kimutatásán alapul.

- A pozitív tenyésztési eredmény önmagában elegendő.
- A direkt nukleinsav-amplifikációs módszer (DNAM) pozitivitás együttesen a minta mikroszkópos pozitivitásával (direkt pozitív).
- **Tuberkulózis eset:** a beteg köpetéből vagy más szövetnedvéből mycobacteriológiai vizsgálattal Mycobacterium tuberculosis komplexbe tartozó törzs (M. tuberculosis komplex) jelenlétét azonosították (igazolt tuberkulózis), vagy az orvos szövettani vizsgálattal aktív tuberkulózis diagnózisát valószínűsíti, vagy a tuberkulózis diagnózisát post mortem (sectióval) igazolták.

Tuberkulózisra (tüdő) gyanús eset: amikor a klinikai és/vagy radiológiai tünetek felvetik tuberkulózis lehetőségét. Tuberkulózisra gyanúsnak kell azt a beteget tartani, akinek négy héten túl elhúzódó légzőrendszeri tünetei vannak és/vagy mellkas-röntgen vizsgálattal változást (rosszabbodást) mutató kóros elváltozás látható, ami széles spektrumú antibiotikum-kezelésre nem javul vagy nem tűnik el.

Tüdőtuberkulózis: a tuberkulózis leggyakoribb és epidemiológiai szempontból legfontosabb lokalizációja. A betegség a tüdő parenchymáját érinti. Nem tartozik ide az intrathoracalis

nyirokcsomó-tuberkulózis vagy a pleuritis tuberculosa, ha a tüdő parenchymája érintetlen. A WHO [15] és az ECDC és a WHO [6] a gégetuberkulózist a légzőszervi manifesztációk közé sorolja.

A kombinált kórformájú betegeket, akiknek pulmonális és extrapulmonális tuberkulózisuk is van, epidemiológiai szempontból tüdőtuberkulózisosnak kell tekinteni.

2. Rövidítések

ART: Antiretrovirális terápia

BCG: Bacille Calmette–Guérin

bDMARD: Biológiai betegségmódosító gyógyszer

BSR: British Society for Rheumatology

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CS: Cycloserin

CT: Komputertomográfia

DNAM: Direkt nukleinsav-amplifikációs módszerek

DNS: Dezoxiribonukleinsav

DOT: Directly Observed Therapy

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EMB: Ethambutol

ETH: Etionamid

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IGRA: Interferon-Gamma Release Assay/ interferon-gamma teszt

INH: Isoniazid

IUATLD: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

JAK Inhibitor: Janus kináz inhibitor

LJ: Löwenstein–Jensen-táptalaj

LPA: LineProbe Assay

LTBI: Látens Tuberkulózis Infekció

MDR: Multidrog-rezisztencia

MGIT: Mycobacterium Growth Indicator Tube

M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis

MTBC: Mycobacterium tuberculosis komplex

NGS: Új generációs szekvenálás (New Generation Sequencing)

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NNRTI: Nukleozid reverztranszkriptáz-gátló

NTM: Nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok

PA: Posteroanterior mellkasátnézeti röntgenfelvétel

PAS: Para-aminoszalicilsav

PCR: Polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)

PI: Proteázgátló (protease inhibitor)

PZA: Pyrazinamid

RCT: Randomizált kontroll vizsgálat

RMP: Rifampicin

RPT: Rifapentin

rRNS: Riboszomális ribonukleinsav

SM: Streptomycin

tbc: Tuberkulózis

TE PPD: Tuberkulinegység purified protein derivative

TNF-alfa: Tumornekrózis-faktor-alfa

tsDMARD: Célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszer

VATS: Video-assisted thoracic surgery

VNTR-MIRU: Variable numbers of tandem repeats of mycobacterial interspersed repetitive units

WGS: Whole genome sequencing- teljes genom szekvenálás

WHO: World Health Organization

XDR: Kiterjedt (extensive) gyógyszer-rezisztencia

XXDR: Kiemelkedő (extreme) gyógyszer-rezisztencia

ZN: Ziehl–Neelsen

3. Bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az ajánlások minőségi szintjének meghatározását a Grade módszertan [98] szerint végeztük el. A meghatározó nemzetközi irányelvek által már megállapított bizonyítékszinteket elfogadtuk, illetve összehasonlítottuk. Ahol eltérést találtunk egy bizonyíték besorolásában ott a fejlesztőcsoport szakmai konszenzusát vettük figyelembe.

A szakmai irányelvben szereplő megállapítások és ajánlások különböző szintű bizonyítékokon alapulnak:

Magas szintű evidencia	Elenyésző a valószínűsége, hogy a további kutatások megváltoztatják a hatás megbízhatóságára vonatkozó becslést.
Közepes szintű evidencia	Valószínű, hogy a további kutatások megváltoztatják a hatás megbízhatóságára vonatkozó becslést.
Alacsony szintű evidencia	Nagyon valószínű, hogy a további kutatások megváltoztatják a hatás megbízhatóságára vonatkozó becslést.
Nagyon alacsony szintű evidencia	Nagyon bizonytalanul becsülhető meg a hatás megbízhatósága.
*	jogszabályi előírás vagy hazai jó gyakorlat

4. Ajánlások rangsorolásának módja

Az ajánlásokat erős vagy feltételes kategóriába soroltuk.

Erős ajánlás: a fejlesztőcsoport megítélése szerint betartásával az elérendő kívánt hatások egyértelműen felülmúlják a mellékhatásokat.

Feltételes ajánlás: a fejlesztőcsoport meggyőződése szerint betartásával az elérendő kívánt hatások feltehetően felülmúlják a mellékhatásokat.

Általában minél magasabb szintű a bizonyíték, annál valószínűbb az „erős ajánlás” megfogalmazásának lehetősége, de a döntést az ajánlás erősségének meghatározását egyéb faktorok (pl. a betegre vagy a családtagokra nehezedő terhek) is befolyásolhatták.

Az ajánlások betartásának kötelezősége a megfogalmazásban és pl. a „kell”, „nem szabad”, „szükséges” szavak használatában tükröződik. Azok az ajánlások, amelyeknek a gyakorlati alkalmazása általában javasolt, de lehetnek olyan helyzetek, amikor a döntéshelyzetben lévőnek kell választania a teendők közül, pl. „javasolt”, „ajánlott”, „célszerű”, „érdemes”, „megfelelő”, „alkalmas” kifejezésekkel jelzik ezt a megfogalmazásban. Azok az ajánlások, amelyek csak felvetnek egy lehetőséget, de az alkalmazásuk a körülmények figyelembevételével eldönthető pl. az „alkalmazható”, „valószínű”, „lehet” kifejezéseket használják.

Az ajánlások mellett feltüntettük az ajánlások státusát abban az esetben, ha az ajánlás új vagy tartalmában VÁLTOZOTT a korábbi, a tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és

gondozásáról szóló szakmai irányelvhez képest (az új és a régi erősség megjelölésével, amennyiben a régi erősség meghatározása rendelkezésre áll).

V. BEVEZETÉS

1 A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A tuberkulózis (tbc) a *Mycobacterium tuberculosis* komplexbe tartozó baktériumtörzsek által okozott megbetegedés. Általában cseppfertőzés útján terjed (a konnatális tuberkulózis kivételével), és többnyire a tüdőt betegíti meg, de más szerveket is megtámadhat. Kezelés hiányában halálos kimenetelű lehet. A Tbc Surveillance Központ Korányi Bulletinben [2] évente megjelenő adatai szerint az elmúlt két évtizedben a magyar tuberkulózishelyzet legfontosabb jellemzője, hogy folyamatosan csökken a tbc-incidencia. 2012 és 2017 között az öt év alatti csökkenés mértéke átlagosan évi 10% volt, ami az európai átlag (4,3%) majdnem két és félszerese. Az incidencia értéke 2014 óta az alacsony országos átfertőzöttséget jelentő 10 százaléknál alatti, 2017-ben 6,8 százaléknál volt. Ugyanakkor fontos probléma, hogy a WHO és az ECDC [21] elvárásaihoz képest a bakteriologaiailag igazolt esetek aránya még mindig igen alacsony (48,4%, a célérték: 80%) és bár némi javulás mutatkozott, ugyancsak alacsony a 12 hónapon belül gyógyultak aránya (63,5%, a célérték: 85%). Kedvező, hogy a bakteriologaiailag igazolt esetek között továbbra is alacsony a MDR/XDR (multidrog-/extrém drogrezisztens) tbc aránya (3% alatti), és a tbc életkor szerinti megoszlását tekintve a gyermekkori-serdülőkori tbc-s esetek száma. 2017-ben mindössze 17 új gyermek-, illetve serdülőkori eset (0 és 19 éves kor között) fordult elő. Kedvező, hogy az újonnan bejelentett extrapulmonális esetek száma évről évre alacsony (aránya az összes újonnan bejelentett pulmonális esetek 4%-a). Felmerül azonban a kétely, hogy ezek az utóbbi adatok híven tükrözik-e az extrapulmonális kórforma valós előfordulását (Európában az arány 15–20% közötti), vagy csak a diagnosztikai elkülönítés nehézségei miatt nem kerülnek felderítésre, vagy az esetleg párhuzamosan zajló, felismert pulmonális folyamatok elfedik más szervek érintettségét. A betegség ritkává válásával a szakmai gondolkodás, tbc-vel kapcsolatos éberség ki kell terjedjen minden egyes beteg szoros követésére, kontaktjai felkutatására, továbbá a látens tbc felderítésére és a betegség megnyilvánulásának megelőző terápiájára. Ez összhangban áll a legújabb nemzetközi ajánlásokkal, amelyekben fokozott figyelmet kap a látens tbc-fertőzés, továbbá annak kapcsolata a HIV-fertőzéssel, immunszuppresszív állapotokkal és immunszuppresszív terápiákkal (különös tekintettel a TNF-alfa-gátló biológiai terápiára), mivel ezek elősegítik a rejtetten megbúvó kórokozó szaporodását és a betegség kifejlődését mind felnőtt- mind gyermek-, illetve serdülőkorban.

Gyermekkorban a mortalitás egyik leggyakoribb fertőzőes oka még mindig a tuberkulózis, különösen azokon a területeken, ahol magas a HIV-fertőzöttség. Az évente a világon észlelt több mint kilencmillió új tbc-s beteg mintegy 10 százaléka (egyes adatok szerint akár 20 százaléka is) gyermek [22], ez évi egymillió új gyermekkori tbc megjelenését jelenti. Ezeknek az eseteknek azonban a 75 százaléka 22 olyan országból kerül ki, ahol mind a diagnosztikára, mind a kezelésre kevesebb lehetőség áll rendelkezésre. Valószínű azonban, hogy még ezek az adatok is alábecsültek, mivel a gyermekkori tbc aluldiagnosztizált. Ennek részben az az oka, hogy lényegesen kevesebb a betegséget kialakító baktériumok mennyisége, ezért mind festéssel, mind tenyésztéssel a betegek negatívak lehetnek; illetve technikai okokból megfelelő köpet vételére nincs is lehetőség. Indukált köpet gyűjtése vagy gyomormosó vizsgálata megkísérelhető, azonban technikai kivitelezése ezeknek sem egyszerű, különösen kisebb gyermekeknél. A biológiai terápiák gyermekgyógyászati elterjedése miatt

ebben az életkorban is rendkívül fontos a látens tbc-fertőzés felkutatása és a megfelelő korai kezelése [22, 23].

A szakmai ajánlás célja az egységes gyakorlat kialakítása, figyelembe véve a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, ECDC, IUATLD, NICE) és más külföldi szervezetek (CDC) ajánlásait és az érvényben lévő hazai rendelkezéseket:

- A tuberkulózisincidencia tartósan csökkenjen 5/100 000 alá!
- A 12 hónapon belüli gyógyulási arány emelkedjen a 2011-ben mért 57%-ról, 2020-ig 85%-ra!
- A bakteriológiailag igazolt esetek aránya emelkedjen a 2011-ben mért 51%-ról, illetve 2020-ig 75%-ra!
- A tbc okozta halálozás ne emelkedjen a jelenlegi 2–3% fölé!
- A gyermek-tbc előfordulási aránya tartósan maradjon 1% alatt!
- Az MDR/XDR tbc előfordulási aránya tartósan maradjon 5% alatt!

2. Felhasználói célcsoport

Az irányelv célcsoportjai az ellátottak és az irányelvet alkalmazó ellátók köre.

Ellátottak (megfelelő tájékoztatás biztosítása céljából): tuberkulózisfertőzésre és -megbetegedésre gyanús személyek, tuberkulózissal fertőzöttek, tuberkulózis betegségre veszélyeztetettek, tuberkulózis betegségben szenvedők.

Az irányelvet alkalmazó ellátók (a hazai ellátás egységes útmutatójaként történő felhasználási céllal): pulmonológiai járóbeteg-ellátó intézmények (tüdőgondozók, gyermek-tüdőgyógyászati profilú szakrendelés); pulmonológiai fekvőbeteg-ellátó intézmények (kórházi és klinikai pulmonológiai osztályok, gyermek-tüdőgyógyászati profilú gyermekosztály); tüdő- és mellkasebészet osztályok; a mycobacterialis diagnosztika részére történő mintavételre kötelezett szakmák képviselői; mycobacteriológiai laboratóriumok; biológiai kezelést alkalmazó részlegek; az adott szerv tuberkulotikus megbetegedését ellátó osztályok, sebészeti osztályok; a tuberkulózis prevenciójában érintett szakma képviselői.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

Azonosító: 000989

Cím: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős
Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis
prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról [1]

**Megjelenés
adatai:**

Egészségügyi Közlöny 2015. LXV. /18.

Elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

Tudományos szervezet: The British Society for Rheumatology (BSR)

Cím:

The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. [3]

Megjelenés adatai:

2018.

Elérhető:

<https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/key208/5076446>.

Elérhető:

ég:

Tudományos szervezet: European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)

Cím:

Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union– Updated 2018. [4]

Megjelenés adatai:

2018.

Elérhető:

[https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1105_TER_Basics_TB_control.pdf)

[Publications/1105_TER_Basics_TB_control.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1105_TER_Basics_TB_control.pdf)

ég:

Tudományos szervezet: European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)

Cím:

Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. 9. fejezet. [5]

Megjelenés adatai:

2011.

Elérhető:

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1105_TER_Basics_TB_control.pdf

Elérhető:

ég:

Tudományos szervezet: European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)/ World Health

Organization (WHO) Regional Office for Europe

Cím:

Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. [6]

Megjelenés adatai:

2014.

Elérhető:

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/t>

Elérhető [uberculosis-surveillance--monitoring-Europe-2014.pdf](#)

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

yos

szervezet: WHO treatment guidelines for drugresistant tuberculosis, 2016 update October 2016 revision. [7]

Cím:

2016.

Megjelen

és adatai: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

yos

szervezet: BCG Vaccines: WHO position paper. – February 2018 [8]

Cím:

2014.

Megjelen Weekly Epidemiological Record. 2018, No 8, 93, 73–96.

és adatai: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf?sequence=1>

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

yos

szervezet: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. [9]

Cím:

2014.

Megjelen

és adatai: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

yos

szervezet: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. [10]

Cím:

2013.

Megjelen Weekly Epidemiological Record. 2007;21:193-6.

és adatai: http://www.who.int/immunization/wer8221bcg_May07_position_paper.pdf

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. [18]

Cím:

2018.

Megjelen

és adatai: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Treatment of tuberculosis Guidelines (4th ed.) [11]

Cím:

2010.

Megjelen

és adatai: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf?sequence=1

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (2011 update) [13]

Cím:

2011.

Megjelen

és adatai: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf?sequence=1

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Rapid advice: treatment of tuberculosis in children [12]

Cím:

2010.

Megjelen

<http://www.who.int/iris/handle/10665/44444>

és adatai:

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014). [15]

Cím:

2013.

Megjelen

és adatai: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations [16]

Cím:

2013.

Megjelen

és adatai: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84971/1/9789241548601_eng.pdf?ua=1

Elérhető 1

ég:

Tudomán European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)

vos

szervezet: Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union [30]

Cím:

2016.

Megjelen

és adatai: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/TB-handbook-2018-final.pdf>

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid

Cím: molecular diagnostic technologies [33]

Megjelen 2017.

és adatai:

[http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/333960/ELI-](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/333960/ELI-Algorithm.pdf?ua=1)

Elérhető Algorithm.pdf?ua=1

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF[34]

Cím:

2017.

Megjelen

és adatai: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

ys

szervezet: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd

Cím: ed. [35]

Megjelen 2016.

és adatai:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

ys

szervezet: Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. [40]

Cím: 2003.

Megjelen http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67890/WHO_CDS_TB03.313_eng.pdf?sequence=1

és adatai:

Elérhető

ég:

Tudomán European Respiratory Society (ERS)/ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)

szervezet:

ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017

Cím: update. [62]

Megjelen 2018.

és adatai:

[https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-standards-](https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-standards-tuberculosis-care-2017-update)

Elérhető tuberculosis-care-2017-update

ég:

Tudomán Health Protection Surveillance Centre, Ireland

ys

szervezet: Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland 2010. Health Protection Surveillance Centre 2010 Amended 2014 [63]

Cím: 2014.

Megjelen <http://www.hpsc.ie/a->

és adatai: [z/vaccinepreventable/tuberculosis/tb/guidance/tbguidelines2010amended2014/](http://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/tuberculosis/tb/guidance/tbguidelines2010amended2014/File,4349,en.pdf)
[File,4349,en.pdf](http://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/tuberculosis/tb/guidance/tbguidelines2010amended2014/File,4349,en.pdf)

Elérhető

ég:

Tudomán Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

yos

szervezet: Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers

Cím: Association and CDC. [64]

Megjelen 2005.

és adatai:

Morbidity and Mortality Weekly Report 2005; 54(No. RR-15):1–37.

Elérhető <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5415.pdf>

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

yos

szervezet: TB prevention and control care in prisons – Prisons and Health 8. fejezet [65]

Cím: 2014.

Megjelen <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/publications/2014/prisons-and-health/report-by-chapters/chapter-8.-tb-prevention-and-control-care-in-prisons>

Elérhető

ég:

Tudomán European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

yos

szervezet: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) health guidance on active case finding of communicable diseases in prison settings.

Cím: [66]

Megjelen 2018.

és adatai:

[https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Active-case-finding-](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Active-case-finding-communicable-diseases-in-prisons.pdf)

Elérhető [communicable-diseases-in-prisons.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Active-case-finding-communicable-diseases-in-prisons.pdf)

ég:

Tudomán European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

yos

szervezet: Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. [71]

Cím:

2018.

Megjelen és adatai: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/October-2018-Programmatic-management-LTBI-EU.pdf>

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders [72]

Cím:

2012.

Megjelen

és adatai: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789241503006_eng.pdf?sequence=1

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. [76]

Cím:

2015.

Megjelen

és adatai: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789241503006_eng.pdf?sequence=1

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). [78]

Cím:

2018.

Megjelen

és adatai: http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

vos

szervezet: The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. The use of delamanid in the treatment of multidrug resistant tuberculosis. [79]

Cím:

2014.

Megjelen

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB

és adatai: 14.23_eng.pdf

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

yos

szervezet: The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [80]

Cím: 2013.

Megjelen http://www.wpro.who.int/philippines/topics/tuberculosis/Bedaquiline_Use_in
és adatai: [terim_policy.pdf](http://www.wpro.who.int/philippines/topics/tuberculosis/Bedaquiline_Use_in)

Elérhető

ég:

Tudomán World Health Organization (WHO)

yos

szervezet: Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis A review of available

Cím: evidence [81]

Megjelen 2016.

és adatai: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB->

Elérhető 2017.01-eng.pdf?sequence=1

ég:

Tudomán National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

yos

szervezet: Managing latent tuberculosis in Tuberculosis [83]

Cím: 2018.

Megjelen [https://pathways.nice.org.uk/pathways/tuberculosis/managing-latent-](https://pathways.nice.org.uk/pathways/tuberculosis/managing-latent-tuberculosis)
és adatai: [tuberculosis](https://pathways.nice.org.uk/pathways/tuberculosis/managing-latent-tuberculosis)

Elérhető

ég:

Tudomán Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics

yos

szervezet: Red Book® 2018 [96]

Cím: 2018.

Megjelen <https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205>

és adatai:

Elérhető**ég:****Tudomán** National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**ys****szervezet:** Tuberculosis. NICE guideline [NG33] [97]**Cím:** 2016.**Megjelen** <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>**és adatai:****Elérhető****ég:****Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:**

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában megjelenés alatt álló hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító: 000773**Cím:** Egészségügyi szakmai irányelv –
A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról [17]**Megjelenés adatai:**

Egészségügyi Közlöny 2018:4.

Elérhetőség:<https://kollegium.aEEK.hu/Download/Download/3361>**VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE****1. Felülvizsgálatkor változtatott ajánlások (opcionális)**

Felülvizsgálat.

2. Meghatározó ajánlások**1. A tuberkulózisfertőzés****1.1. A tuberkulózis általános jellemzése**

A tuberkulózis fertőző betegség, kórokozója a Mycobacterium tuberculosis komplex. A Mycobacterium tuberculosis komplex tagjai (M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. bovis BCG, M. microti, M. canettii, M. caprae, M. pinnipedii) a Mycobacterium nemzetségen belül közeli rokonságban álló obligát patogén kórokozók. Tagjai különböznek egymástól a gazdaszervezet, a fertőzés eredete, a földrajzi elterjedés és a patogenitás tekintetében. A tüdőtuberkulózis legfontosabb terjedési módja a cseppinfekció. A fertőzés átvitelének valószínűségét befolyásolja a köpetben található életképes baktériumok száma, a kórokozó virulenciája, az expozíció időtartama, a helyiség szellőzése és a levegő páratartalma, hőmérséklete. A fertőzés átviteléért, a betegség terjesztéséért legfőképpen azok a betegek felelősek, akiknek a köpetében nemcsak tenyésztéssel/molekuláris diagnosztikai módszerekkel, de mikroszkópos vizsgálattal is ki lehet

mutatni a kórokozót (mikroszkóposan savállópalca-pozitív betegek). A tuberkulózisfertőzés következményei meglehetősen széles változatosságot mutathatnak a kialakult megbetegedés nélküli teljesen tünetmentes állapottól (látens tuberkulózis) kezdve a fatális kimenetelű, gyorsan progrediáló megbetegedésig (miliáris tuberkulózis). Ez a változatosság azt jelzi, hogy a tuberkulózisban kialakuló immunválasz eredményezheti mind a fertőzés leküzdését, mind szöveti károsodás kialakulását.

Ajánlás 1

A tbc-s betegeket potenciálisan fertőzőnek kell tekinteni (Erős ajánlás).

A diagnózis megalapozottsága szerint megkülönböztetünk: tuberkulózisra gyanús esetet, tuberkulózisesetet, valamint látens tuberkulózisfertőzést (LTBI).

Tuberkulózis-megbetegedésben szervi lokalizáció szerint megkülönböztetjük a tüdőtuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

Korábbi kezelés megléte vagy hiánya alapján megkülönböztetjük a korábban nem kezelt betegek és a korábban kezelt betegek csoportját.

1.2. Tuberkulózisra hajlamosító tényezők

A tuberkulózisfertőzés szempontjából nagy jelentősége van a fertőző beteggel történő érintkezés időtartamának. Ettől függően megkülönböztetjük a leginkább veszélyeztetett, a naponta hosszabb időtartamig egy légtérben (zárt) tartózkodó közeli kontaktokat és a mérsékeltebben veszélyeztetett, a fertőző beteggel ritkábban találkozó és rövidebb időt együtt töltő távoli kontaktokat (lásd 7.1.2. fejezet). A fertőzés kockázata magasabb a lakosság egyes csoportjaiban (szociális tényezők), a hajléktalanok és a szoros közösségben élők (szociális otthon, börtönök) között.

Ugyancsak fokozott fertőzési kockázatot jelentenek egyes egészségügyi állapotot érintő tényezők. A tuberkulózis kialakulásában eddig ismert legnagyobb kockázati tényező a HIV-fertőzés, mert számottevően növeli a primer megbetegedés és a reaktiváció előfordulását. A 2016-os adatok szerint a HIV fertőzés 21-szeresére növeli az aktív tbc-megbetegedés valószínűségét és a tbc a vezető halálok az AIDS-esek körében az antiretrovirális terápiához (ART) való javuló hozzáférés ellenére is [18]. A HIV-pozitív betegeknél a HIV-negatív betegekhez képest nagyobb arányban fordul elő a diagnosztikai kihívást jelentő extrapulmonális (40–50%) [14] és a disszeminált forma (post mortem diagnosztizált tbc esetek 90%-ában) [19].

Tuberkulózisra hajlamosító további tényezők:

- friss (két éven belüli) fertőzés (különösen gyermekek esetében),
- alkoholfüggőség,
 - kábítószer-fogyasztás/-függőség,
 - nem megfelelően kezelt tuberkulózis a kórelőzményben,
- diabetes mellitus, szilikózis, szervtranszplantáció utáni állapot, kortikoszteroid- vagy egyéb immunszuppresszív kezelés (pl. biológiai kezelések), a fej és a nyak carcinomás betegsége,

hematológiai megbetegedések, zsugorvесе, intestinalis bypass vagy gastrectomia utáni állapot, krónikus malabszorpciós szindróma, leromlott általános állapot.

1.3. Látens tuberkulózisfertőzés

Látens tuberkulózisfertőzésnek (LTBI – latent tuberculosis infection) tekintjük azt az állapotot, amikor fertőzésre utaló, Mycobacterium tuberculosis antigénnel szembeni immunválasz figyelhető meg, de az aktív betegség tünetei nem mutatkoznak. Legújabb becslések szerint a világon a népesség majdnem negyede fertőzött látensen [20]. A detektált látens fertőzés reaktivációja a becslések szerint az esetek 5–10%-ban következik be, többségében a fertőzés első öt évében. A reaktiváció valószínűsége 45% az első évben, 62% az első két évben és 83% az első öt évben. Ezt követően, ha nem alakult ki betegség az első öt évben, a reaktiváció valószínűsége 2%-os, 10 év után 0,5%-os [25]. A reaktivációban az egyén immunológiai státusza kiemelt jelentőségű [26].

A tbc-prevenció a tbc eliminálására 2015-ben kidolgozott WHO stratégia (End TB Strategy) [28] egyik pillére. Ennek elemei a látens tbc-diagnosztika és preventív terápia alkalmazása azokban az országokban, ahol az incidencia nem haladja meg a 100/100 000 értéket [29]. Magyarország régóta ezen országok közé tartozik, továbbá egyike annak az 54 országnak, ahol az incidencia értéke már évek óta 10/100 000 alatt van [2]. Ezekben az országokban a tbc előfordulási valószínűsége magasabb az átlag populációhoz képest egyes sebezhető vagy nehezen elérhető csoportokban, akiknek körében a látens tuberkulózis kimutatása és az aktív forma kialakulásának valószínűségét csökkentő preventív kezelés alapvető fontosságú [29]. A ma elérhető preventív terápiás rezsimek hatékonysága 60–90%-os [26] és hatékonyak lehetnek akár 19 éves távlatban is [48].

Hosszú várakozás után 2018-ban született meg a látens tbc szűrését és preventív terápia alkalmazásának lehetőségeit áttekintő WHO irányelv [18], amely számos korábbi irányelv látens tbc témájú javaslatait vizsgálja felül, foglalja össze.

1.3.1. LTBI reaktiváció rizikócsoportjai [18]

1.3.1.1. HIV-fertőzöttek

HIV-fertőzött felnőttek és serdülők (10–19 év) preventív kezelése

Ajánlás 2

Azokat a HIV-fertőzött felnőtteket és serdülőket, akiknek látens tbc-státuszuk ismeretlen vagy pozitív, továbbá nincsenek aktív tbc-re utaló tünetek, preventív tbc-kezelésben kell részesíteni. A kezelés indítása nem függ az immunszuppresszió mértékétől, az antiretrovirális terápiától (ART), korábbi tbc-ellenes kezeléstől, illetve terhességtől. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) ÚJ

Az ART elterjedését megelőző randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) eredményei szerint a HIV-betegek körében a preventív kezelés 33%-kal csökkentette a tbc-megbetegedés kialakulásának kockázatát. A csökkenés 64%-os volt a Mantoux vizsgálattal pozitívak körében, és 14%-os (bár statisztikusan nem szignifikáns) a Mantouxteszt-negatívak és ismeretlen Mantoux teszt státuszúak körében [18, 52]. Későbbi, már az ART általánosabbá válása utáni kettős vak RCTk kimutatták, hogy az ART-ban részesülő HIV-betegek körében nagyobb hatékonyságú a preventív kezelés a negatív tuberkulin bőrpróba, illetve IGRA eredményekkel rendelkezőknél, mint akiknél a látens tbc-teszt

pozitívnak bizonyult. Egy további RCT, illetve annak nyomonkövetéses vizsgálata kimutatta, hogy az ART-ban részesülő HIV-betegeknél a terápia csökkenti a tbc-incidenciát és a HIV-betegek mortalitását. A preventív kezelés védőhatása több mint 5 évet tartott [68, 69].

HIV-fertőzött csecsemők és gyermekek (10 éves korig) preventív kezelése

Ajánlás 3

A 12 hónap alatti HIV-fertőzött csecsemőket, csak amennyiben tbc-kontaktok és az aktív tbc-megbetegedés kizárható, 6 hónapig tartó izoniazid preventív kezelésben kell részesíteni. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

ÚJ

Ajánlás 4

A 12 hónapos vagy annál idősebb HIV-fertőzött gyerekeket, akiknél a tbc-fertőzés valószínűsíthető (korukhoz képest elmarad a súlygyarapodásuk, vagy lázasak vagy köhögnek, vagy pedig tbc-esetek kontakjai), az aktív tbc-megbetegedés kizárását követően 6 hónapig tartó izoniazid preventív terápiaiban kell részesíteni életkoruktól függetlenül.

(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) ÚJ

Ajánlás 5

A 12 hónapos vagy annál idősebb HIV-fertőzött gyermekek részére, akiknél kizárható a tbc-megbetegedés és nem tbc-kontaktok, 6 hónap izoniazid preventív terápia az ART-tól függetlenül felajánlható. (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia) ÚJ

Ajánlás 6

HIV-fertőzött gyermekek korábbi, gyógyulással végződő tbc-megbetegedés elleni terápiaját követően további 6 hónap izoniazid adható egyéni mérlegelés (kontaktkörnyezet) alapján.

(Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia) ÚJ

1.3.1.2. HIV negatív esetek

Pulmonális tbc-esetek HIV-negatív kontakjai

1

Ajánlás 7

5 év alatti HIV-negatív gyermekeket, akik bakteriológiailag igazolt pulmonális tbc-esetek kontakjai és kizárták az aktív tbc-megbetegedést, preventív kezelésben kell részesíteni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Csecsemőknél és az 5 év alatti gyermekeknél magasabb a megbetegedés kialakulásának valószínűsége, gyorsabban alakul ki a betegség és nagyobb a súlyos megbetegedést és magas mortalitást okozó disszeminált kórformák megjelenésének valószínűsége. A gyermeknek a preventív terápia megkezdése előtt nem lehet semmilyen tbc-re vagy egyéb megbetegedésre utaló tünete.

Ajánlás 8

Bakteriológiailag igazolt pulmonális tbc-esetek felnőtt, serdülő és gyermek kontaktjait tesztelni kell látens tbc-re. Látens fertőzés esetén az aktív tbc kizárását követően preventív kezelést kell alkalmazni. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia) ÚJ

HIV negatív egyéb rizikócsoportba tartozók

Ajánlás 9

A látens tbc-fertőzést szisztematikusan tesztelni és kezelni kell az alábbi esetekben:

- anti-TNF-alfa biológiai terápiát megelőzően
- anti-CD52, JAK inhibitor alkalmazó biológiai terápiát megelőzően
- a biológiai terápiát megelőző immunszerológiai teszt negatív eredménye esetén a biológiai terápia folyamán
- dialízisben részesülő betegeknél
- szerv és csontvelő transzplantációt megelőzően

szilikózis megbetegedésben

(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) VÁLTOZOTT

Ajánlás 10

A látens tbc-fertőzést szisztematikusan tesztelni és kezelni kell az alábbi rizikócsoportokban:

börtönök

- **egészségügyi dolgozók**
- **magas tbc-incidenciájú (50 ‰) [70], országokból származó munkavállalók, tanulmányokat folytatók, betelepülők**
- **hajléktalanok**
- **tiltottkábitószer-használók**
- (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia) ÚJ

1.3.2. Diagnosztikai algoritmusok az aktív tbc kizárására és az azt követő preventív terápiára [18]

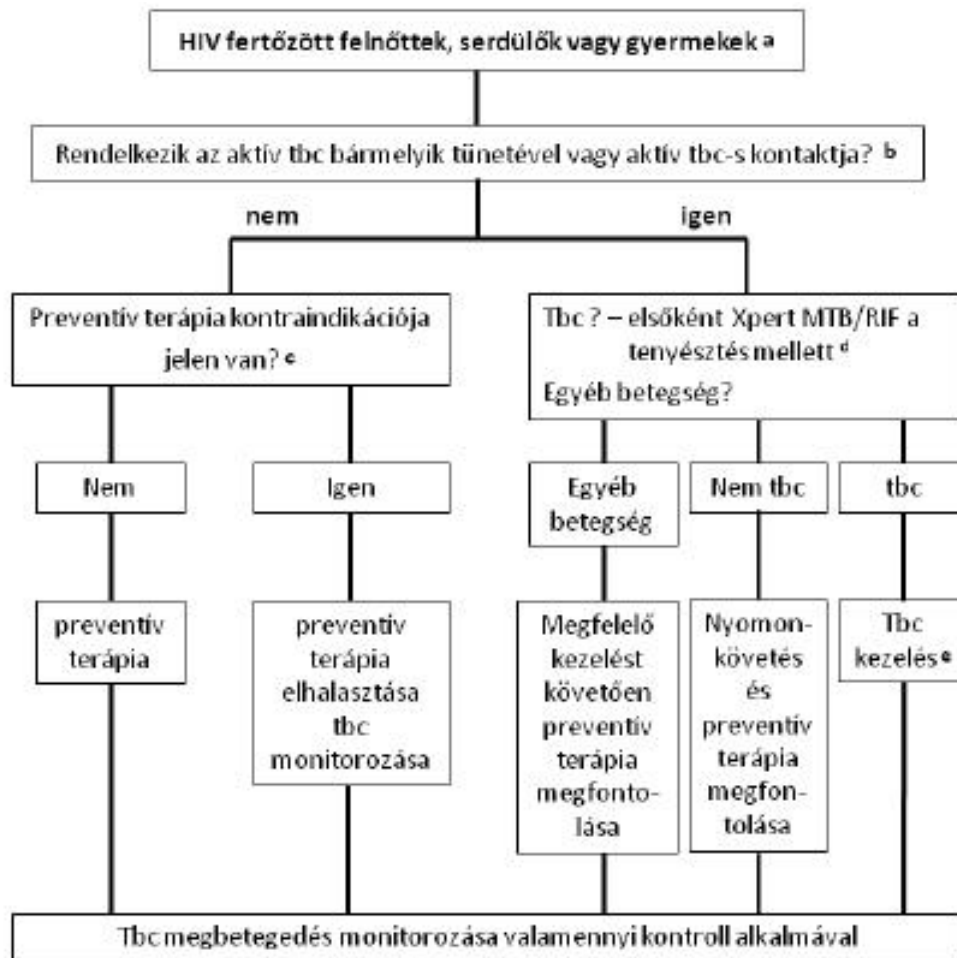
(A 2018-as WHO LTBI irányelv vonatkozó algoritmusainak felhasználásával).

Ajánlás 11

Preventív terápia megkezdése előtt HIV- és hepatitisvizsgálatot kell végezni [83]. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia) ÚJ

1.3.2.1. HIV-fertőzés esetén

1. Ábra. HIV-vel élő felnőttek, serdülők és gyermekek szűrése tbc-re és az LTBI preventív terápiája



^a Csecsemők (< 1év) az aktív megbetegedés kizárását követően csak akkor kezelhetők preventív terápiával, ha aktív tbc-eset kontaktjai.

HIV-fertőzöttek környezetében fontos a megerősített infekciókontroll a tbc-fertőzés valószínűségének csökkentése érdekében.

^b A tbc-re jellemző bármelyik tünet (lásd 3.1.1. fejezet) megjelenésekor, vagy ha a beteg aktív tbc-eset kontaktja, a megbetegedés jelenlétét meg kell vizsgálni.

^c Kontraindikáció: akut vagy krónikus hepatitis, súlyos alkoholfüggőség, perifériás neuropátia.

Nem tekinthető kontraindikációnak a korábbi tbc-megbetegedés (gyermeknél is) vagy a terhesség.

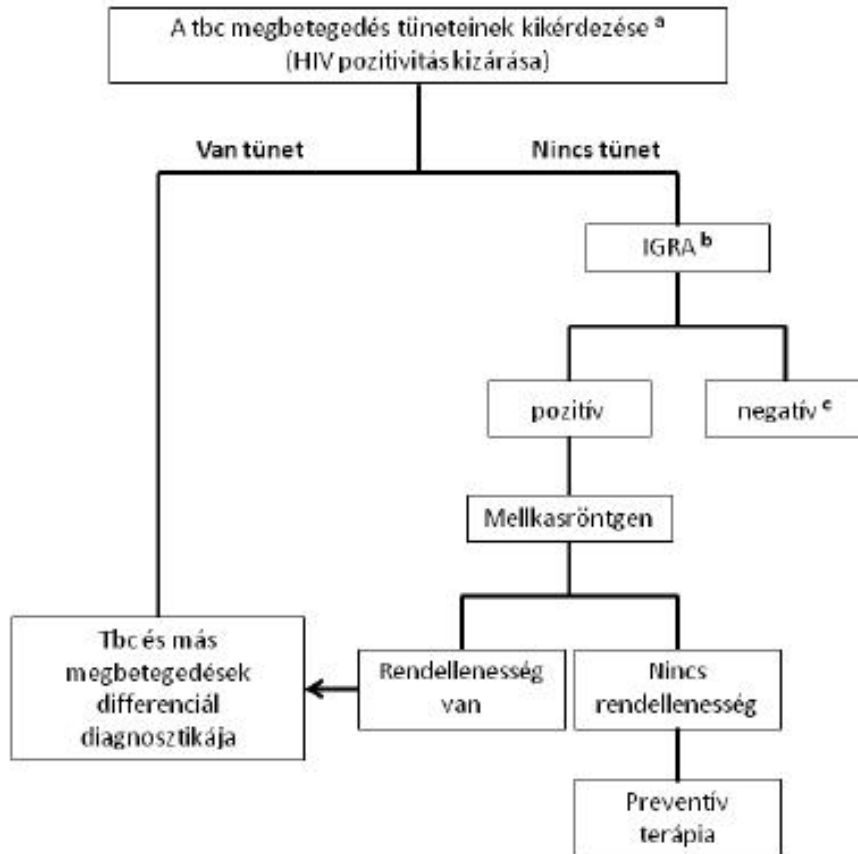
Bár a HIV-fertőzöttek látens tbc preventív terápiájának nem előfeltétele a látens tbc szűrése és pozitív eredménye, az IGRA teszt a gyanú megerősítése céljából alkalmazható.

^d HIV-fertőzöttek körében valamennyi diagnosztikai mintatípusban az Xpert MTB/RIF Ultra molekuláris módszer az elsőként választandó diagnosztikai eljárás a tenyésztés mellett [35] (lásd 4.2.2. fejezet).

^e Az aktív betegség kezelésének befejezését követően folytatni kell a tuberkulózis rendszeres szűrését.

1.3.2.2. HIV-negatív esetek

2. Ábra. HIV-negatív kontaktok és más rizikócsoportok szűrése és az LTBI preventív terápiája



^a Igazolt tbc-eset 5 év alatti kontaktjait a megbetegedés kizárását követően preventív kezelésben kell részesíteni.

Tbc-re utaló bármely tünet megjelenésének (lásd 3.1.1. fejezet) monitorozása. HIV-vizsgálat végzése a megfelelő diagnosztikus algoritmus kiválasztásához. Fokozott megbetegedés gyanú esetén, a mellkasröntgen ekkor is elvégezhető.

^b Szűrővizsgálatok esetén a tuberkulin bőrpróba is alkalmazható. Amennyiben a teszt pozitív (azaz az induráció egyenlő, vagy nagyobb, mint 5 mm) az eredmény IGRA-megerősítést igényel.

^c Fel kell hívni az LTBI negatívak figyelmét a tbc-megbetegedés lehetséges tüneteire, hogy feltétlenül forduljanak orvoshoz amennyiben ezek a tünetek megjelennek.

1.3.2.2.1. A biológiai terápia

Biológiai betegségmódosító gyógyszer (bDMARD) kezelés során a betegeknél látens tuberkulózis reaktivációját figyelték meg. A biológiai terápia kapcsán, különösen a tuberkulózis egyéb fokozott kockázati tényezőjének megléte esetén (lásd 1.2. fejezet), vagy azoknál, akik magas tuberkulózis

prevalenciájú területen születtek vagy éltek tartósan, az átlagosnál gyakrabban figyeltek meg extrapulmonális tuberkulózist. Az LTBI reaktiváció hátterében az állhat, hogy a biológiai terápiák gátolják a celluláris és az ellenanyag közvetítette immunvédekezést. Ez kiemelkedő mértékben a tumornekrózisfaktor-alfa- (TNF-alfa) gátló terápiánál figyelhető meg. Elsősorban a TNF-alfa hiányában az immunrendszer nem képes féken tartani a perzisztáló, dormáns állapotban lévő tuberkulózis-kórokozókat. TNF-alfa terápiában emelkedett a reaktiváció, a nehezen gyógyítható formák (meningitis, disseminált, fulmináns formák) és a tbc miatti elhalálozás valószínűsége. A TNF-alfa terápián kívüli biológiai terápiák tekintetében a legújabb nemzetközi szakmai konszenzus, hogy a reaktiváció valószínűsége minimális [18]. Meg kell említeni, hogy anti-CD52 (alemtuzumab) kezelésben részesülő betegeknél figyeltek meg alacsony mértékű (0,3%) aktív és látens tuberkulózist kontrollált randomizált vizsgálatok során főként endémiás területeken [84, 85]. és bár nem biológiai gyógyszerek, a tsDMARD-ok közé tartozó szintetikus kémiai Janus kináz (JAK) inhibitorok (tofacitinib, baricitinib) alkalmazásával is előfordulhat tbc-reaktíválás. A tofacitinib esetén a 48 országot átfogó klinikai vizsgálatokban a legáltalánosabb oportunist fertőzés a tbc volt, bár az alacsony és közepes tbc-incidenciájú területeken ritkán fordult elő [86, 87]. A gyártó szerint fokozott kockázattal rendelkeznek azok a kezelésbe vont betegek, akik aktív tuberkulózissal érintkeztek, illetve akik olyan területen éltek vagy utaztak át, ahol endémiás tuberkulózis fordul elő. Baricitinib esetében ritkán, de beszámoltak tbc-megbetegedésről. Mind a tofacitinib, mind a baricitinib gyártója javasolja a látens tbc szűrését és preventív terápiáját [87, 88].

Ajánlás 12

A biológiai terápia megkezdése előtt (vagy ha ez nem történt meg, úgy minél előbb) ki kell zárni az aktív tuberkulózis lehetőségét és meg kell vizsgálni az esetleges látens fertőzés jelenlétét. (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) [2, 24]

Ajánlás 13

Aktív tuberkulózis gyógyulása előtt biológiai terápia nem kezdhető el. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) [2]

Ajánlás 14

Gyógyult tuberkulózis, illetve pozitív IGRA-teszt esetén a biológiai terápiában részesülő személyeket profilaktikus antituberkulotikum-kezelésben kell részesíteni. (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) [2, 24]

Ajánlás 15

A profilaktikus antituberkulotikum-kezelést legalább egy hónappal a biológiai terápia indítása előtt kell elkezdeni. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) [24]

Izoniazid (INH) terápia esetén, amennyiben a beteg általános állapota és a háttérben álló betegsége megengedi, érdemes megfontolni a biológiai terápia 2 hónap preventív terápiát követő kezdetét, mivel az INH mellékhatásai (5.3.1. fejezet) általában a kezelés első két hónapjában jelennek meg [89].

Látens tbc reaktivációja előfordulhat annak ellenére, hogy a biológiai terápia megkezdése előtt negatív eredményt adtak a látens fertőzés kizárására irányuló vizsgálatok [49]. A biológiai terápia

során reaktiváció a preventív terápia ellenére is kialakulhat [90, 91], és de novo fertőzés is létrejöhet [92]. A tünetek nem mindig utalnak tbc-megbetegedésre [93].

Ajánlás 16

A biológiai terápia során és annak befejezése után is még fél évig (különös tekintettel az infliximabterápiára) a betegeket szoros megfigyelés (2–3 havonta) alatt kell tartani tbc tekintetében. Ezt követően még legalább másfél évig féléves gyakorisággal tuberkulózis szempontjából az extrapulmonális kórformákra is kiterjedő ellenőrző vizsgálaton kell részt venniük. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) [3]

Fontos a beteg rendszeres kikérdezése a fertőzés potenciális rizikófaktorairól.

Ajánlás 17

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben tbc-megbetegedés lehetséges tüneteit észlelik magukon, azonnal forduljanak a szakorvoshoz. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) [3] ÚJ

Ajánlás 18

Panaszok esetén (ami sokszor nem típusos a tuberkulózisra) mindig fel kell merülnön a tbc-fertőzés lehetősége, és fokozott figyelmet kell fordítani a késlekedés nélküli klinikai kivizsgálásra és a fertőzés gyors laboratóriumi vizsgálatára. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) ÚJ

Ajánlás 19

Amennyiben a biológiai kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózis tekintetében a vizsgálatok negatív eredményt adtak, fokozottan javasolt a biológiai kezelés első évében félévente majd évente látens tuberkulózist monitorozó vizsgálat végzése. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) VÁLTOZOTT

A látens tbc-nyomonkövetés vizsgálatának gyakoriságára nincsen lefektetett nemzetközi álláspont.

Ajánlás 20

Amennyiben a biológiai terápia során a fertőzés reaktivációja következik be, a biológiai terápiát fel kell függeszteni és a beteget tuberkulózisellenes kezelésben kell részesíteni. A biológiai terápia felfüggesztésének időtartama egyéni mérlegelés függvénye. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) [3] ÚJ

1.3.3. A látens tuberkulózisfertőzés kivizsgálása

1.3.3.1. Anamnézis

Látens tuberkulózisfertőzés gyanúja esetén az anamnézis felvétele (különös tekintettel a potenciális fertőzőforrásra, a múltban előforduló tuberkulotikus megbetegedésre, a társbetegségekre, gyógyszeres kezelésekre) az első lépés, amely a kontaktszemély jellegére és a rizikófaktorokra szolgáltat adatokat. Ezt követően a tuberkulózisfertőzés valószínűsítésére (lásd alább) vizsgálatot kell végezni és annak pozitivitása esetén ki kell zárni az aktív tuberkulózis lehetőségét. Ennek érdekében a fizikális vizsgálatot követően mellkasröntgen-felvétel elkészítése

következik. Amennyiben erős a gyanú a tbc-megbetegedésre, a klinikus már a fertőzést kimutató vizsgálatok előtt is választhatja a mellkasröntgen-vizsgálatot.

1.3.3.2. Látens tuberkulózisfertőzés kimutatása

Látens tuberkulózisfertőzés kimutatására korábban egyedül a tuberkulin-bőrpróba volt alkalmazható, amelyben a mycobacteriumokból kivont több mint kétszáz fehérje származékának keverékét – a purified protein derivative (PPD) – alkalmazzák [94]. Ennek az eljárásnak azonban több olyan tulajdonsága van, amely bizonyos esetekben korlátozza a használhatóságát. Jellemzője az alacsony specificitás (a lezajlott tuberkulózisfertőzés, a BCG-vakcináció és az atípusos mycobacteriumok okozta reakció nem különíthető el biztonsággal), a korlátozott szenzitivitás (csökkent celluláris immunitás vagy immunszuppresszív kezelés következtében az eredmény fertőzötteknél is negatív lehet), valamint az ún. booster hatás (néhány héten belül megismételt tuberkulinpróba esetén újabb Mycobacterium tuberculosis-fertőzés nélkül is nagyobb lehet az induráció átmérője, ami tévesen konverciónak tűnhet). További hátránya, hogy a vizsgálati eredményhez a próba után 72 órával ismételt meg kell jelenni a rendelésen, és szakemberek közötti leolvasási eltérések is adódhatnak, ami nehezítheti az interpretálást. Az utóbbi években világszerte, az Európai Unióban is, tuberkulin ellátási nehézségek és készlethiány is jelentkeztek [18, 95].

Mindezek miatt az alacsony tbc-incidenciával rendelkező országokban a tuberkulinpróbát követő lépésként vagy azt mellőzve önálló vizsgálatként egyre inkább előtérbe kerül az értékeléshez mindössze egy beteg-orvos találkozót igénylő, relatíve tbc-specifikus antigéneket alkalmazó, a tuberkulin bőrpróbánál specifikusabb és érzékenyebb, T-sejt alapú in vitro interferon-gamma-teszt (IGRA) alkalmazása.

1.3.3.2.1. Interferon-gamma teszt (IGRA)

Az IGRA alapját az a megfigyelés adja, hogy a szervezet tbc-baktériumokkal való találkozása során (korábbi vagy aktuális fertőzés során) szenzitizált T-sejtekből a M. tuberculosis genom által expresszált specifikus antigének hatására interferon-gamma szabadul fel. Mivel ezek az antigének hiányoznak a M. bovis BCG-ből és a legtöbb atípusos mycobacteriumból, ezzel a módszerrel el lehet különíteni a M. tuberculosis, a BCG-oltás és az atípusos mycobacteriumok okozta tuberkulinreakciót. Az in vitro vizsgálat során a kórokozóval történt korábbi találkozás által érzékenyített perifériás limfocitákból a mintavételi csövekben lévő antigének stimuláló hatása gamma-interferon termelést vált ki, melynek mennyiségét mérik. Az interferon-gamma-teszt ismétlése esetén nincs booster hatás. A módszer megbízhatóságát immunszupprimált betegeken is bizonyították, ugyanakkor immunszuppresszív kezelések, valamint az immunrendszer működését károsító megbetegedések (lymphocytopenia) potenciálisan csökkenthetik az interferon-gamma-termelést. Ha a vérvétel a sejtes immunválasz kialakulása előtt történt meg, akkor álnegatív eredményt kaphatunk. Álnegatív eredményt adhat a vérvételi csövek helytelen kezelése is. Figyelembe kell venni, hogy M. kansasii-, M. szulgai-, M. marinum-fertőzésekben is pozitív eredményt ad a teszt. Interpretálási nehézséget okozhat, hogy egyes esetekben az egymást követően végzett IGRA teszteknel akár reverziót, akár tbcexpozíció-független konverziót jelentő eredmény is előfordulhat. Magyarországon a két IGRA módszer (T-SPOT, Quantiferon TB Gold) közül jelenleg a QuantiFERON-TB Gold PLUS áll rendelkezésre. A laboratóriumnak a mintavétel napján el kell kezdenie a minták feldolgozását, ezért a

vérvételt követően minél hamarabb, legkésőbb 16 órán belül kell eljuttatni a mintákat a vizsgálatot végző laboratóriumba.

Ajánlás 21

Látens tuberkulózis kivizsgálása során az IGRA-teszt elvégzése javasolt.

Gyermekek: Az IGRA-teszt javasolt a kétéves korúak és idősebb gyermekek körében a TST helyett.
[96] (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) VÁLTOZOTT

1.3.3.2.2. Tuberkulin-bőrpróba

Felnőtteknél: 5 TE PPD (5 TE PPD-S ekvivalens [51] ic. az alkar hajlító oldalának felső és középső harmada határán. Értékelés 72 óra múlva, a tapintható indurációnak az alkar hossz tengelyére merőleges átmérője, mm-ben.

Ajánlás 22

A tuberkulin-bőrpróba induráció fertőzés okozta átmérője felnőtt esetében [97]:

- BCG-oltástól függetlenül: † 5 mm;

(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) VÁLTOZOTT

Ennél kisebb átmérőjű (<5 mm) tuberkulinreakció nem zárja ki a M. tuberculosis-szal történt fertőződést, mint ahogyan álpozitív eredmény is előfordulhat (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia).

Gyermekekben: a tuberkulin-bőrteszt 3–6 héttel a fertőzés után válik pozitívvá (ritkábban később, de 3 hónapon belül alakul ki), és fennmarad lényegében egész életre. A Mantoux-teszt a standard tuberkulin-bőrpróba, amelynek során 5 nemzetközi egység magasan tisztított tuberkulint (PPD) – 5 TE PPD-S ekvivalens [51] – adunk intradermálisan. Leolvasása 48–72 óra múlva. Ha a leolvasásra 72 órán túl, de még 7 napon belül kerül sor, az eredmény elfogadható. Az újszülöttkori BCG-vakcináció befolyásolja a pozitivitást 3 éves életkorig, de utána már nincs hatással a PPD-reakcióra. Amennyiben a teszt során induráció nem tapintható, érdemes megismételni a tesztet, lehetőleg a másik karon.

Ajánlás 23

Gyermekeknél a World Health Organization [9] javaslatai szerint akkor tekinthető pozitívnak a teszt, ha az induráció nagysága meghaladja a 10 mm-t (függetlenül a korábbi BCG-oltástól), immunszupprimált gyermekek esetén, ha meghaladja az 5 mm-t.

(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) VÁLTOZOTT

Ajánlás 24

A negatív tuberkulin bőrteszt nem zárja ki a tbc-t. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A következő esetekben számíthatunk – tuberkulózis zajlása esetén is – negatív eredményre:

- vírusfertőzések (HIV, kanyaró, mumpsz, varicella),
- bakteriális fertőzések (tifusz, brucellosis, lepra, pertussis),

- egyéb súlyos, magas lázzal járó megbetegedések,
- élő, attenuált kórokozóval történt oltás (kanyaró, mumpsz, rubeola, polio, varicella, sárgaláz, BCG; ezért a tuberkulinpróba végzése az oltás napján, vagy azután legalább négy héttel javasolt),
- metabolikus zavarok (krónikus veseelégtelenség),
- fehérjevesztés és afibrinogenaemia,
- a nyirokrendszer és a vérképzőrendszer betegségei (lymphoma, sarcoidosis, leukaemia),
- stressz (műtét, égés),
- graft versus host reakció,
- immunszuppresszív kezelés.

Fontos hangsúlyozni, hogy tuberkulinteszt a tbc-s gyermekek mintegy 10–25%-ánál (elsősorban a súlyos vagy előrehaladott formákban szenvedőknél) a fenti állapotok hiányában is negatív lehet. A betegség korai szakában (az első 6 hétben) végzett tuberkulinpróba is gyakran negatív.

Amennyiben egy betegnél ismételjük a tuberkulinpróbát, el kell tudnunk különíteni a friss fertőzésre utaló konverziót a booster jelenségtől. Tuberkulinkonverzióról akkor beszélünk, ha az induráció nagysága két éven belül több mint 10 milliméterrel nő. A booster jelenség magyarázata, hogy a BCG-oltást, esetleg korábban lezajlott tbc-t vagy NTM-fertőzést követően az immunreakció kialudhat, ezért a tuberkulinpróba negatív eredményt ad. A tuberkulintesztel azonban ismét antigént viszünk a szervezetbe, és ez megerősíti az immunválaszt, így az újabb tuberkulinteszt már pozitív lesz. Ezt úgy különíthetjük el a valódi – friss fertőzésre utaló – konverziótól, hogy az első próba után 1–3 héttel végezzük el a kontrollt. Amennyiben már ekkor is pozitívvá válik a reakció, úgy annak hátterében régebbi fertőzésre utaló booster jelenség áll, nem friss fertőzés.

Ajánlás 25

Szűrővizsgálatok esetén a tuberkulin bőrpróba is alkalmazható. Amennyiben a teszt pozitív (azaz az induráció egyenlő, vagy nagyobb mint 5 mm) az eredmény IGRA-megerősítést igényel.

1.3.4. A látens tuberkulózisfertőzés kezelése [18]

Ajánlás 26

A preventív kezelés során havi rendszerességgel kell monitorozni a mellékhatások megjelenését és a kezelés betartását. [70, 71] (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) ÚJ

A kezelés során alkalmazott antituberkulotikumok lehetséges mellékhatásait az 5.3 fejezet részletezi.

Ajánlás 27

A preventív kezelés ténye a gyermek házi orvosának jelentendő. (Erős ajánlás/*).

Ajánlás 28

Gyermekkorban a látens tuberkulózis miatt kezelt betegek közösségbe adhatók. (Feltételes ajánlás/*).

Ajánlás 29

A LTBI kezelésére az alábbi terápiás lehetőségek alkalmazhatók: 6 hónap napi izoniazid monoterápia; 9 hónap napi izoniazid monoterápia; 3–4 hónap napi rifampicin plusz izoniazid; 3–4 hónap napi rifampicin monoterápia; 3 hónap heti rifapentin plusz izoniazid. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) VÁLTOZOTT

Standard terápiának a 6 hónap napi izoniazid monoterápia tekinthető. Szisztematikus vizsgálatok kimutatták, hogy az alternatív terápiák hatékonysága hasonló a standard terápiáéhoz. A rövidebb időtartamú terápiák során javul a beteggyüttműködés, kevesebb a mellékhatás. Az RMP monoterápiában az INH monoterápiához viszonyítva csökken a hepatotoxicus mellékhatások valószínűsége. Alkalmazásával jobbnak bizonyul a költséghatékonyság és a kezelési biztonságosság.

A rifapentin (RPT) Európában egyelőre kevés országban érhető el, Magyarországon nem áll még rendelkezésre.

Rifampicin és rifapentin óvatossággal alkalmazható ART alatt álló HIV-fertőzött betegekben a lehetséges gyógyszerinterakciók miatt.

Ajánlás 30

A mellékhatások figyelembevételével törekedni kell a rövidebb időtartamú terápia alkalmazására. [71] (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia) ÚJ

Ajánlás 31

Csecsemők és 15 év alatti gyermekek preventív terápiájára 3 hónap napi rifampicin plusz izoniazid választható. (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) ÚJ

A terápia előnyei – az izoniazid monoterápiához képest rövidebb időtartamú kezelés és így magasabb teljesítési arány, a gyermekbarát fixdózisú kombinált tabletták rendelkezésre állása – felülmúlják a lehetséges ártalmakat.

1. Táblázat – Az antituberkulotikumok adagolása preventív terápiaiban [18]

Terápia	Időtartam	Adagolás	Dózis/testtömeg (kg)	Maximum dózis
INH monoterápia	6 vagy 9 hónap	napi	Felnőtt: 5 mg Gyermek: 10 mg (7–15 mg)	300 mg
RMP monoterápia	3–4 hónap	napi	Felnőtt: 10 mg Gyermek: 15 mg (10–20 mg)	600 mg
INH+RMP	3–4 hónap	napi	Felnőtt: INH: 5 mg	INH: 300 mg

			RMP: 10 mg (7–15 mg)	RMP: 600 mg
			Gyermek: INH: 15 mg (10–20 mg)	
			RMP: 15 mg (10–20 mg)	
RPT+INH	3 hónap (12 dózis)	heti	2–11éves: INH: 25 mg 12 éves: INH: 15 mg	INH: 900 mg RPT: 900 mg
			Rifapentine:	
			10.0–14.0 kg = 300 mg	
			14.1–25.0 kg = 450 mg	
			25.1–32.0 kg = 600 mg	
			32.1–50.0 kg = 750 mg	
			> 50 kg = 900 mg	

Ajánlás 32

MDR-betegek nagy rizikójú igazolt kontaktjai részére az MDR-beteg rezisztenciaprofilja szerinti preventív terápia adható alapos klinikai kivizsgálás és gondos személyre szabott mérlegelést követően. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

Gondosan mérlegelni kell a tbc-expozíció mértékét, a forrás eset igazoltságát, a forrás eset rezisztenciaprofiljának megbízhatóságát és a lehetséges mellékhatásokat. MDR-rezisztencia alapú preventív terápia csak a magas rizikó csoportba tartozó, IGRA-tesztel igazolt kontaktok (gyermekek, immunszuppresszív terápiában részesülők, HIV-fertőzöttek) részére biztosítható.

A preventív terápiától függetlenül legalább két évig szigorú klinikai megfigyelésre és az aktív tbc folyamatos ellenőrzésére van szükség.

2. Megbetegedéshez kapcsolódó panaszok/tünetek/általános jellemzők

Ajánlás 33

Fokozottan kell figyelni arra, hogy tüdőtuberkulózisban a tünetek nem jellegzetesek, gyakori a tünetmentesség (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

Sokszor a betegséget szűrővizsgálattal vagy egyéb okból végzett vizsgálat alkalmával, véletlen mellékletként ismerik fel. Leggyakoribb tünet a köhögés, amely lehet száraz vagy produktív. Jelentkezhet pleurális fájdalom, szubfebrilitás, éjszakai izzadás, fogyás. A nehézlégzés csak előrehaladott állapotban vagy spontán légmell esetén jelentkezik. A vérköpést régebben leggyakrabban tuberkulózis okozta, ma elsősorban daganat gyanúját veti fel.

A tbc-ben szenvedő gyermekek jelentős része tünetmentes lehet. Az általános jelek, mint a gyengeség, étvágytalanság, fogyás (életkorhoz képest nagyon alacsony testsúly (<-3 Z-score); soványság (<-2 Z-score); a korábbi mérést követő bizonyított fogyás (> 5%); növekedési ütem csökkenése.), fáradékonyság, hangulat megváltozása, hőemelkedés, esti lázkiugrások, éjjeli izzadás, mellkasi fájdalom önálló diagnosztikus értékelése a betegség túldiagnosztizálásához is vezethet. A köhögés kezdetben inkább száraz, majd a betegség előrehaladtával hurutosá válik. A köpet kezdetben mukózus, később purulens, gyermekkorban azonban a véres köpet ritka. Csecsemőknél stridor, nehezített légzés is jelentkezhethet, mivel a megnagyobbodott tbc-s nyirokcsomó a légutak szűkületét okozhatja. A konnaatális tuberkulózis diagnózisa nehéz, mivel a tünetek más súlyos újszülöttkori betegségekre is emlékeztethetnek. Ezek alapján nehezen különíthető el a bakteriális szepszistól vagy a kongenitális vírusfertőzésektől. A kezdeti tünetek általánosak és jellemzőek a rossz állapotú újszülöttekre: légzészavar, máj- és lépnyagyobbodás, láz, hasi puffadás, táplálási nehezítettség, letargia vagy irritabilitás, lymphadenopathia.

3. Az ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmus

Ajánlás 34

Tuberkulózis gyanúja esetén a felnőtt beteget a lakhely szerint illetékes tüdőgondozóba kell irányítani, vagy pulmonológiai fekvőbeteg osztályra kell áthelyezni, gyermekeket a gyermek-tüdőgyógyászati profilú gyermekosztályra, illetve szakrendelésre kell irányítani a diagnózis megerősítése vagy kizárása céljából. (Erős ajánlás/*)

Ajánlás 35

Köpet mikroszkópos vizsgálatával saválló pálca pozitív beteg kezelését kórházi pulmonológiai/ gyermekpulmonológiai profilú osztályon kell végezni, amíg a köpet mikroszkóposan negatívvá nem válik. (Erős ajánlás/*)

Ajánlás 36

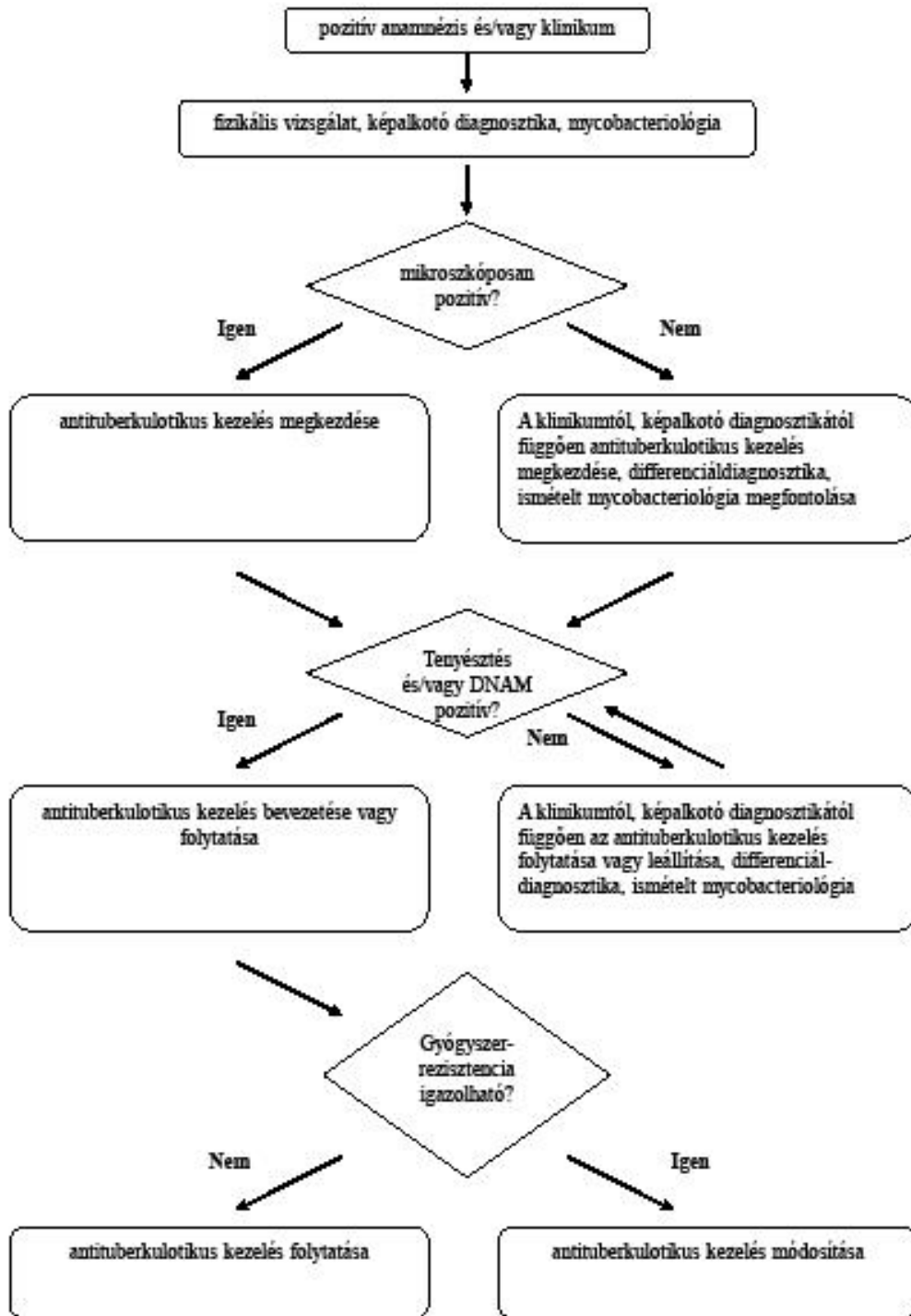
Extrapulmonális tuberkulózis gyanúja esetén az alapellátónak a tüneteknek megfelelően szakorvoshoz kell irányítani a beteget. A szakellátás feladata a diagnózis felállítása. (Erős ajánlás/*)

A tuberkulózisban szenvedő felnőtt beteg gondozása (kezelés, ellenőrző vizsgálatok) és környezetének ellátása a tüdőgondozó feladata. Gyermekkorban a beteggondozást gyermek-tüdőgyógyászati profilú gyermekosztály, illetve szakrendelés végzi.

3.1. Diagnosztikai eljárások

Az ellátási folyamat algoritmus

3. Ábra – A pulmonális tuberkulózis diagnosztikája és terápiája



Ajánlás 37

A tuberkulózis diagnosztikájának nélkülözhetetlen elemei:

1. anamnézis,
2. fizikális vizsgálat,
3. képalkotó eljárások használata,

4. tuberkulinteszt,

5. definitív diagnózis felállítása a kórokozó kimutatására szolgáló mycobacteriológiai vizsgálatokkal (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Gyermekkorban nehéz a megfelelő diagnózis felállítása. A klinikai tünetek nem specifikusak, számos egyéb gyermekbetegségben is hasonlóak lehetnek [50]. Ez különösen igaz azokban az esetekben, amikor tuberkulózis és HIV együttesen jelentkeznek.

Ajánlás 38

Az aktív tbc kivizsgálását megelőzően, illetve azzal egyidejűleg, amennyiben a beteg HIV-státusza nem ismert, HIVvizsgálatot kell végezni. [72]

(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia) ÚJ

A HIV-fertőzés stádiuma jelentősen befolyásolja a tbc-megbetegedés klinikai megjelenését. A fertőzés kezdeti stádiumában a tünetek a HIV-negatív betegek tüneteinek megfelelőek lehetnek, fokozott immunszuppresszió esetén nagy arányban fordul elő disszeminált vagy extrapulmonális forma. A fertőzés sokszor paucibacilláris.

3.1.1. Anamnézis, tünetek, fizikális és általános laboratóriumi vizsgálatok

Az anamnézis csakúgy, mint a mycobacteriológiai vizsgálatokat leszámítva bármely diagnosztikai eljárás, nem specifikus tuberkulózisra. A környezetben előforduló betegség vagy a tuberkulózisfertőzés fokozott kockázatával járó kórképek, az életkörülmények azonban fel kell, hogy hívják a figyelmet a kivizsgálás szükségességére. A tünetek szintén nem típusosak, kezdetben nem is feltétlenül a tuberkulózis az első felmerülő diagnózis. Ilyen lehet a köhögés, köpetürítés, haemoptoe, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, hőemelkedés, láz, étvágytalanság, fogyás, fáradékonyság, éjszakai izzadákonyság. A fizikális vizsgálattal ennek megfelelően nem lehet specifikus eltérést észlelni. Általános laboratóriumi vizsgálattal ugyancsak aspecifikus eredmények igazolódhatnak, mint a gyorsult süllýedés, emelkedett C-reaktív protein, leukocytosis, anaemia. A biopszia során nyert anyag szövettani vizsgálata mindezekkel ellentétben komoly segítséget jelenthet.

3.1.2. Mellkasátnézeti röntgenfelvétel, komputertomográfia

Ajánlás 39

Tüdőtuberkulózis gyanúja esetén PA sugárirányú mellkas-röntgenfelvételt kell készíteni. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia) [27]

Ajánlás 40

CT készítése rutinszerűen nem indokolt, erre leginkább differenciáldiagnosztikai célból lehet szükség. (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia) [27]

Tüdőtuberkulózis vonatkozásában a mellkas röntgenvizsgálata magas érzékenységu, de alacsony specifitású eljárás. A mellkas-röntgenfelvétel a diagnózis felállítást követően a betegség aktivitásának monitorozására alkalmas eljárás [27]. HIV-fertözöttek esetén inkább az ART-ban részesülo betegeknél alkalmazható. Negatív eredménye nem zárja ki az aktív betegség jelenlétét.

Gyermekkorban a radiológiai kép sem olyan jellemző, mivel kavernával csak igen ritkán találkozunk. Mediastinalis nyirokcsomó-megnagyobbodás gyakori kísérője lehet a gyermekkori tbc-nek, azonban egyszerű röntgenfelvétel során gyakran nem kerül felismerésre. Célszerű mindig kétirányú mellkas-röntgenfelvételt kérni, bizonytalan esetben a CT segíthet a diagnózis felállításában. Különböző pontozásos kritériumrendszerek is használatosak a diagnosztikában, azonban ezek validitása kérdéses.

Ajánlás 41

Feltételezett, illetve bizonyított extrapulmonális tbc esetén mindig meg kell vizsgálni a tüdő esetleges érintettségét is. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

3.1.3. Interferon-gamma-teszt

Az interferon gamma tesztnek meghatározó szerepe a látens tuberkulózis fertőzés kimutatásában van (Részletes leírását lásd 1.3.3.2. fejezetben),

Pozitív eredményére nem alapozható aktív tbc-diagnózis. Az eredménye a klinikai tünetek megítélését támogathatja.

4. Mycobacteriológiai vizsgálatok indikációi [5, 17, 30, 31, 32, 33]

Ez a fejezet a mikrobiológiai vizsgálatok indikációjának szempontjából tekinti át és magyarázza az egyes eljárások jelentőségét, a tbc mikrobiológiai szakmai irányelvével összhangban és arra hivatkozva.

A tbc mikrobiológiai diagnosztikájának laboratóriumi eljárásrendjeit meghatározó ajánlásokat, a Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat által kidolgozott „Egészségügyi Szakmai Irányelv – A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról” című, 000773 számú szakmai irányelv tartalmazza [17].

Tuberkulózis gyanúja esetén a mikrobiológiai diagnosztikai módszerek széles skálájával és korszerű technikáinak felhasználásával (direkt mikroszkópos vizsgálatok, tenyésztés, identifikálás, nukleinsav-amplifikációs technikák) a mycobacteriológiai laboratórium törekszik arra, hogy a fertőző ágenszt a lehető legrövidebb időn belül igazolja, és a definitív diagnózist követően a rezisztenciavizsgálatok eredményét a kezelőorvossal közölje.

A tuberkulózis definitív diagnózisának alapfeltétele a *M. tuberculosis* komplexbe tartozó törzsek (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*) kimutatása. A beteg testnedveiből (köpet, pleuralis folyadék, vizelet, hörgőmosó folyadék stb.) a kórokozó detektálása tenyésztéssel vagy direkt nukleinsav-amplifikációs módszerekkel (DNAM) is történhet. A definitív diagnózishoz a pozitív tenyésztési eredmény önmagában elegendő, a DNAM-pozitivitás mellett a minta mikroszkópos pozitívitása is szükséges (direkt pozitív).

Ajánlás 42

Tuberkulózis gyanúja esetén az elváltozás helyéről származó rendelkezésre álló biológiai anyagból a definitív diagnózis felállításához mindig kell mintát küldeni a mycobacteriológiai laboratórium részére. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 43

Tbc-gyanú esetén fokozottan ajánlott post mortem szövetminta (nem formalinos vagy paraffinba ágyazott) küldése kadaverből közvetlenül a mycobacteriológiai labor részére a definitív diagnózis felállításához. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 44

A definitív diagnózisfelállításához az alábbi vizsgálatokat kell kérni:

- **tenyésztés,**
- **direkt mikroszkópos vizsgálat,**
- **direkt nukleinsav-amplifikációs kimutatási módszer (DNAM).**
- (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) [15].

A diagnózis felállítását a vizsgálati módszerek érzékenysége, a minta minősége, a kórokozó sokszor alacsony csíraszama, valamint köpet esetében a szakaszos baktériumürítés jelentősen befolyásolják. A korszerű, érzékeny módszerek magas költségei miatt nem a mintaszám növelésével, hanem ellenőrzött mintavétellel és jó minőségű mintával kell segíteni a diagnosztikát.

Ajánlás 45

Egy adott alkalommal leadott mintasorozatban a diagnózis felállításához szükséges adekvát mintaszám: 2. A mintákat egymást követően, eltérő napokon kell venni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) VÁLTOZOTT

Ajánlás 46

Korábban nem vagy két hónapnál kevesebb ideig kezelt beteg első M. tuberculosis-tenyészetéből kötelezően el kell végezteni a kezdeti rezisztenciavizsgálatokat. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 47

Ismert megbetegedés fennállásakor az alábbi vizsgálatok eredményének figyelembevételével kell követni és monitorozni a beteg fertőzőképességét és gyógyulását: mikroszkópos vizsgálatok, tenyésztés és rezisztenciavizsgálatok. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A rezisztenciavizsgálatok eredménye a mintaleadást követő második hónap végére várható. A terápiás javaslatnak megfelelően csak a rezisztenciaeredmény függvényében hagyható el az intenzív fázis végére a pyrazinamid (PZA) és az ethambutol (EMB).

A DNAM, terápia követésre nem alkalmas. Nem ajánlott módszer, mivel érzékeny és nem tesz különbséget élő és holt sejtek között.

Ajánlás 48

A rezisztenciavizsgálatot ismételtten kell kérni:

- **ha a beteg a kezelés 2–3. hónapját követően is baktériumot ürít,**

– ha radiológiai romlás vagy reaktiváció jelei észlelhetők. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 49

A beteg akkor tekinthető gyógyultnak gyógyszerérzékeny tbc esetén, ha a kezelés folyamán legalább 1 alkalommal (kéttagú mintasorozat), továbbá annak befejezésekor is legalább 1 alkalommal (kéttagú mintasorozat) megfelelő számú minta negatív tenyésztési leletével igazolták (összesen 2x2), hogy nem ürít baktériumot. A mintasorozatokat legalább 30 nap eltéréssel kell beküldeni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) VÁLTOZOTT

Ajánlás 50

Multidrog-rezisztens tuberkulózis esetén a beteg akkor tekinthető gyógyultnak, ha a kezelés utolsó 12 hónapja alatt az utolsó 5 egymást követő tenyésztés negatív eredménnyel zárul (a mintasorozatokat legalább 30 nap eltéréssel kell beküldeni). (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

4.1. Helyes mintavétel, mintatovábbítás, tárolás [17, 30, 31]

A tuberkulózis és az egyéb mycobacterialis fertőzések megbízható, pontos és gyors mikrobiológiai diagnosztikájának alapja a megfelelő mennyiségű, minőségű és kellő számú minta továbbítása a laboratórium számára. Az inadekvát mintavételből fakadó problémákat a legmodernebb molekuláris biológiai módszerek sem képesek kiküszöbölni.

Ajánlás 51

Törekedni kell a megfelelő minőségű minta (köpet és egyéb, mycobacteriológiai diagnosztikára alkalmas biológiai anyag) vételére, betartva a mintavételi előírásokat. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ajánlás 52

Fontos, hogy a minták késedelem nélkül, minél gyorsabban, a mintavételt követő 24–48 órán belül megérkezzenek a laboratóriumba. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Egyes vizsgálatok átfutási idejét (pl. mikroszkópia és direkt nukleinsav-amplifikáció 24 órán belül) és minőségét (tenyészetek befertőződése) jelentősen befolyásolhatja, ha a mintát a laboratórium a mintavételt követően időben nem kapja kézhez.

Ajánlás 53

A ritkábban előforduló minták esetében a mintavétel előtt érdemes a laboratórium tanácsát kérni a mintavételi, tárolási és szállítási előírásokat illetően. (Feltételes/*)

A mikroszkópos vizsgálatokat és a tenyésztéseket különböző napokon levett mintákból kell végezni minden alkalommal. (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)

A mintavételi edények 1–2 órán át szobahőmérsékleten, nagyobb nyári meleg esetén 24–72 órára 2–8 °C-n hűtőben tárolandók a laboratóriumi vizsgálat megkezdése előtt. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Amennyiben a laboratórium nem házon belül van, akkor a kellő gondossággal lezárt centrifugacsöveket, vagy csavaros tetejű műanyag tartályokat fémtartályokba, vagy légmentesen lezárható nejlonzacskókba, majd ezeket dobozba csomagolva a megfelelő kísérő papírokkal ellátva kell lehetőleg hűtve továbbítani a laboratórium részére. (Erős ajánlás/*)

A kísérőlap feltétlenül tartalmazza a beteg adatai mellett, hogy a kért vizsgálat célja a diagnózis megállapítása/megerősítése, illetve a kezelés eredményességének ellenőrzése. (Erős ajánlás/*)

Ajánlás 54

Fel kell tüntetni a mintán, hogy korábban tuberkulózis miatt nem kezelt vagy tuberkulózis miatt már korábban is kezelt betegből származik-e. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 55

Ha ismert, azokat az antituberkulotikumokat (legfőképpen a rifampicin vonatkozásában) is fel kell sorolni, amelyekre a beteg a korábbi vizsgálatok során rezisztens volt. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Az utóbbi információk kiemelten fontosak a rezisztenciavizsgálatok indítása és értékelése szempontjából, mind a laboratórium, mind a klinikus számára. Minden újonnan felismert esetben ugyanis kötelezően rezisztenciavizsgálatot kell végezni. Amennyiben a fent jelzett információk nem állnak rendelkezésre a kéréslapon, úgy a laboratórium képtelen azonosítani a kötelezően elvégzendő vizsgálatok mintáit.

Ajánlás 56

A mycobacteriológiai laboratóriumot tájékoztatni kell a beteg esetlegesen fennálló immunszupprimált állapotáról (pl. HIV-fertőzés; folyamatban lévő biológiai terápia). (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

4.1.1. Köpet

Ajánlás 57

Mély légúti köpet helyett nem alkalmas mycobacteriológiai vizsgálatra a nyálköpet, a gyűjtött köpet, a tamponnal vett garatváladék. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ajánlás 58

A mély légúti minta vétele mindig a nővér felügyelete mellett történjen! (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ennek biztosításával elkerülhető a betegek közötti esetleges mintacsere.

A reggeli, ébredés utáni köpet begyűjtésére kell törekedni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Mintavétel céljából a fertőzés veszélyének kiküszöbölésére, egy erre a célra elkülönített, jól szellőztethető helyiséget kell használni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A beteg kb. 3–4 alkalommal vegyen mély lélegzetet, és minden lélegzetvétel végén tartsa vissza a lélegzetét néhány másodpercig, majd az utolsó légvételt követően köhögjön. A felköhögött köpetet ürítse az erre a célra rendszeresített steril edénybe. A legmegfelelőbb a 30–50 ml-es steril, milliliteres beosztású, kónuszos, csavaros kupakos műanyag centrifugacső. Optimális esetben a köpet 5–10 ml térfogatú. A mintavételt követően, a következő mintavétel előtt, a helyiséget alaposan ki kell szellőztetni és saját biztonságunk érdekében is legalább 10 percre UV-lámpát is kapcsoljunk be. Ügyelni kell a mintavételi csövek külső fertőtlenítésére és megfelelő címkézésére a kellő azonosíthatóság érdekében.

4.1.2. Egyéb, mycobacteriológiai vizsgálatra alkalmas minták

Bármely mintatípus esetén steril, jól záródó mintavételi edényt kell használni. Amennyiben a beteg képtelen értékelhető köpet adására, úgy meg lehet kísérelni hipertóniás (5–10%) sóoldattal való inhaláltatást követően ún. indukált köpet gyűjtését, illetve ébredés utáni, még az ágyban levett éhgyomri gyomorbennék aspirátum (és nem mosás) nyelését. Négy órát meghaladó tárolás esetén a gyomorsav mycobacteriumokat is előlő hatását 100 mg steril szódbikarbona segítségével semlegesíthetjük. A köpeten kívül a leggyakrabban beküldésre került minták a következők: bronchusmosó folyadék; bronchoalveolaris lavage; pleuralis, pericardialis vagy ascitesfolyadék; vizelet (>40 ml, reggeli közepsugaras vagy katéteres, nem gyűjtött, nem katéterzsákból, kellő genitális toalettet követően); széklet (>1 g); liquor (min. 3–6 ml); sebváladék vagy steril fecskendőbe felszívott tályogváladék, menstruációs folyadék; biopszia, műtéti szövetminta, illetve post mortem szövetminta (steril fiziológiás sóoldatban, nem formalinos, nem paraffinba ágyazott). Vér csak speciális betegcsoportok (pl. AIDS) esetén, mycobacterium kimutatására rendszeresített hemokultúra-táptalajokban tenyészhető (pl. BACTEC Myco/F Lytic táptalaj). Már formalinozott és paraffinba ágyazott minták deparaffinálás után kizárólag molekuláris mycobacteriológiai vizsgálatra alkalmasak tenyésztésre nem.

Ajánlás 59

Műtét vagy egyéb invazív eljárás során mindig meg kell őrizni egy biológiai mintát normál sóoldatban mikrobiológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok céljára, valamint egy mintát formalinban kórszövettani vizsgálatokhoz. [62]

(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) ÚJ

4.2. Direkt vizsgálatok

A direkt vizsgálatok eredménye a minta beérkezésének napján vagy másnap már kiadásra kerül.

4.2.1. Mikroszkópos vizsgálatok [5, 17, 31, 32]

A vizsgálati mintákból származó kenet direkt mikroszkópos vizsgálata (karbol-fukszin alapú Ziehl–Neelsen- (ZN), vagy a ritkábban alkalmazott auramin alapú fluoreszcens eljárás) olcsó, egyszerű és gyors eredményt ad.

A mikroszkópia legnagyobb hátránya, hogy nem kellően érzékeny és nem is specifikus. Bár a pozitív eredmény a tuberkulózis preszumptív diagnózisa mellett szól, a negatív lelet az alacsony érzékenységi mutató miatt nem zárja ki a tuberkulózis lehetőségét.

Ajánlás 60

A kezelőorvosnak a pozitív mikroszkópos eredmények értelmezése során figyelembe kell vennie, hogy a mikroszkópia nem képes különbséget tenni

élő és élettelen mycobacterium között,

- a M. tuberculosis komplex és a nem tuberkulózis okozó mycobacteriumok között.

A definitív diagnózis megállapításához elengedhetetlen vagy önmagában a tenyésztési eredmény pozitivitása, vagy a pozitív mikroszkópia és a pozitív DNAM-vizsgálatok együttes eredménye. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A mikroszkópos vizsgálatot végző a sejtes elemek jelenléte, aránya, a szájlóra alapján a minta minőségét is észleli, továbbá a saválló pálcák morfológiai sajátosságait, mely információk a lelet értelmezését segítik és direkt DNAM gyors elvégzését indikálhatják a kezelőorvossal történő egyeztetés során.

4.2.2. Direkt nukleinsav-amplifikációs módszerek (DNAM) [4, 17, 30, 31]

A direkt nukleinsav-amplifikációs módszereknek köszönhetően lehetőség adódik a lassan tenyészhető M. tuberculosis komplex, és egyes NTM-ek direkt, közvetlenül a klinikai mintából, ill. az előkezelt mintából történő gyors (24 órán belüli) detektálására.

A rutinszerűen alkalmazott kereskedelmi tesztek alapvetően a M. tuberculosis komplex légúti mintákból való kimutatását célozzák meg, de forgalomban vannak egyes NTM speciek kimutatására alkalmas eljárások is.

Klinikai felmérések azt mutatták, hogy mikroszkóposan pozitív minta esetén a DNAM érzékenysége közel 100%, azonban mikroszkóposan negatív és csak tenyésztéssel pozitív esetben 60–80% közötti az eljárások szenzitivitása. Ezen adatok jelentősége a kivizsgálás során abban nyilvánul meg, hogy a negatív mikroszkópia és DNAM-vizsgálat nem zárja ki a tuberkulózis lehetőségét.

Jelenleg többféle kereskedelmi teszt van forgalomban. Egyes tesztek csak a M. tuberculosis komplexet detektálják, mások a M. tuberculosis komplexet és a rifampicin- (RMP), izoniazid- (INH) és rifampicin (RMP) vagy más antituberkulotikum-rezisztenciát okozó mutációkat, míg mások a gyakori és klinikailag releváns NTM-eket képesek kimutatni. A diagnosztika sikerességét a kenet pozitivitása, illetve a kórokozó csíraszám és a tesztek szenzitivitása befolyásolja.

A DNAM indikált minden új, bakteriológiailag még nem igazolt tuberkulózis gyanús esetben, kiemelve az alábbiakat [17, 76]:

- mikroszkóposan negatív, akut súlyos állapotú betegnél tuberkulózis gyanúja esetén (pl. lélegeztetést igénylő pneumónia),
- bármilyen, rendkívüli sürgősséget igénylő esetben (pl. nem tüdőgyógyászati intézmény általi ellátásra szoruló tbc-s beteg esetében),
- mikroszkóposan pozitív immunszupprimált betegek esetében az NTM/M. tuberculosis komplex elkülönítésére,

- szervtranszplantált betegeknél,
- HIV-fertőzöttek, biológiai terápiában részesülők és gyermekek esetén.

Ajánlás 61

Gyors eredményt adó, direkt nukleinsav-amplifikációs módszereken (DNAM) alapuló molekuláris biológiai vizsgálatot kell kérni a DNAM indikációi alapján, a tenyésztési eljárások mellett. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

A DNAM elvégzése csak egy mintából, illetve annak negativitása esetén a párhuzamos mintából is javasolt.

DNAM nem javasolt a korábban már bakteriológiailag igazolt tbc-s esetekben, mivel az elpusztult kórokozóból származó DNS-t is kimutatja. A kezelés követésére a DNAM nem alkalmazható.

4.3. Tenyésztés [5, 30, 31, 32, 73]

A mycobacteriológiai vizsgálatok közül a minta tenyésztése továbbra is nélkülözhetetlen, ez a gold standard módszer (2 szilárd és egy folyékony táptalajon). Szükségességének indokai a következők:

- a tenyésztés érzékenysége nagyságrendekkel nagyobb, mint a mikroszkópos vizsgálatoké,
- a mycobacteriológiában a DNAM vizsgálatok érzékenysége még nem éri el a tenyésztését,
- a *M. tuberculosis* komplexen belüli differenciáláshoz, a különböző NTM-ek azonosításához, a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok elvégzéséhez megfelelő mennyiségű biomasszára van szükség, amelyet a tenyésztés biztosít,
- a rezisztenciavizsgálatok elvégzéséhez élő kórokozót ugyancsak a tenyésztés biztosít.

A leggyakrabban használt szilárd táptalaj a tojás alapú Löwenstein–Jensen- (LJ) táptalaj. Agar alapú táptalajok terjedtek még el, amelyeken az LJ-hez képest némileg rövidebb a tenyésztési idő, és a transzparenciájuk folytán egyszerűbb kolóniamorfológiai vizsgálat lehetősége miatt kedveltek. Ezen szilárd táptalajokon történő tenyésztések esetén a kórokozó telepei ritkán jelennek meg 5–6 hétnél korábban, és a leolvasást 8 hét elteltével lehet lezárni. Bár a szilárd tenyésztés érzékenysége jobb, mint a mikroszkópiáé, nem haladja meg a 70–80%-ot. Ha figyelembe vesszük, hogy a Center for Disease Control and Prevention (CDC) ajánlásában az szerepel, hogy a tbc izolálása, identifikálása, valamint az ezt követő rezisztenciavizsgálatok lehetőleg a mintavétel időpontjától számított 2–3 hét (izolálás, identifikálás), illetve 2–5 (rezisztenciameghatározás) héten belül történjenek meg, akkor belátható, hogy ezen vizsgálatokkal ez a határidő nem biztosítható. Két hónapos átfutási idő eltelte után (intenzív fázis) a klinikusnak el kell tudnia dönteni, hogy az alkalmazott négyes kombinációból biztonsággal elhagyhatja-e a pyrazinamidot (PZA) és az ethambutolt (EMB). Ahhoz, hogy ez az ajánlás a gyakorlatban is megvalósítható legyen, nélkülözhetetlen az újabb, folyékony táptalaj alapú rendszerek rutinszerű alkalmazása. Folyékony táptalajon tenyésztve, a tenyésztési idő a minta mycobacteriumtartalmától függően 1–3 hétre rövidíthető. Emellett a folyékony táptalajok szenzitivitása 90% feletti. Hátrányuk, hogy jóval hajlamosabbak a befertőzésre. Tekintettel arra, hogy egyes törzsek nem növekednek jól folyékony közegben, szilárd táptalaj alapú tenyésztésekre továbbra is szükség van. A szilárd táptalaj további előnye, hogy a növekedés kvantitatíve is

észlelhető, a kolóniamorfológia és a pigmenttermelés is vizsgálható, illetve kellő mennyiségű biomassza biztosítható az identifikálást segítő biokémiai tesztekhez.

4.4. Identifikálás

4.4.1. Identifikálás hagyományos módszerrel [5, 30, 31, 32]

A hagyományos mycobacteriumidentifikálási metodikák (különböző hőmérsékleti szinteken mutatott növekedési sajátságok, a telepmorfológia és pigmenttermelés vizsgálata, valamint a különböző enzimaktivitás vagy növekedésgátlás kimutatását célzó biokémiai reakciók) jelentős mértékben visszaszorulóban vannak. Ennek egyik oka az, hogy rendkívül időigényesek, mivel kivitelezésükhöz nagy mennyiségű biomasszára van szükség, amelynek előállítása szubkultúrákra való átváltással és az időigényes primer izolálást követő többhetes tenyésztéssel jár. A vizsgálatok elvégzése munkaigényes, és az eredmények értékelése sok esetben szubjektív. Másik oka, hogy számos új NTM-törzset írtak le az utóbbi években, amelyek identifikálása a hagyományos módszerek segítségével egyáltalán nem, csak az új molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával lehetséges. Mindezen okok miatt új molekuláris biológiai identifikáló módszerek terjedtek el világszerte.

4.4.2. Identifikálás molekuláris és egyéb technikákon alapuló módszerekkel

Napjainkban többféle molekuláris, kromatográfiás vagy tömegspektrográfiás módszert alkalmaznak a Mycobacterium speciestek azonosítására [5, 17, 30]

Egyes módszerek a natív vagy előkezelt mintából, míg mások csak tenyészetből elvégezhető eljárások.

Ajánlás 62

Újonnan felfedezett tbc-megbetegedés igazolására valamennyi diagnosztikai mintatípus esetén fokozottan ajánlott a direkt mikroszkópos vizsgálat mellett elsőként DNAM alapú molekuláris módszer alkalmazása a gyors identifikálás és a multidrog rezisztencia valószínűségének megítélésére a hagyományos tenyésztést megelőzően. [33] (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) ÚJ

4.4.2.1. Real-time PCR alapú identifikáló tesztek

Az utóbbi időben egyre elterjedtebb a WHO által a diagnosztika első vonalába ajánlott Gene/Xpert MTB/RIF Cepheid assay, illetve ma már annak nagyobb érzékenységgű továbbfejlesztett Gene/Xpert MTB/RIF Ultra változata [34]. Szimultán, egy lépésben, a rendelkezésre álló eljárások közül a legrövidebb idő alatt, kevesebb mint két óra alatt képes detektálni a M. tuberculosis komplexet és a rifampicinrezisztenciát közvetlenül a mintából vagy az előkezelt mintából. Az assay egy zárt rendszerű, keresztkontaminációra nem érzékeny teszt, amelynek magas a szenzitivitása.

Ajánlás 63

Immunszupprimált állapotú betegek (pl. HIV-fertőzöttek) körében valamennyi diagnosztikai mintatípus esetén az Xpert MTB/RIF Ultra DNAM alapú molekuláris módszer az elsőként választandó diagnosztikai eljárás. [35] (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) ÚJ

4.4.2.2. Reverz hibridizáción alapuló identifikáló tesztek [5, 17, 30]

A vizsgálat során a mycobacterium-DNS adott szakaszait multiplex PCR segítségével felszaporítjuk, és az így keletkezett terméket egyes mycobacteriumokra specifikus próbákkal hibridizáltatjuk egy tesztcsíkon (ún. LineProbe Assay -LPA). Például a széles körben használt HAIN-rendszer tesztjei között vannak direkt és tenyészetből egyaránt vagy csak tenyészetből alkalmazhatók, és vannak csak identifikáló és az identifikálást rezisztencia mutációk kimutatásával kombináló tesztek egyaránt.

4.4.2.3. DNS-szekvenálás [17, 30]

A DNS-szekvenálás a mycobacteriumok identifikálásának eddigi legpontosabb módszere, amely adatokat szolgáltat az egyes fajok törzsfelődéséről és rokonsági fokáról is.

Az automata berendezés alkalmazásával a vizsgálat 1–3 nap alatt elvégezhető. Ennek során fajspecifikus génszakaszok bázissorrendjét határozzák meg, majd vetik össze a referenciatörzsek bázissorrendjével. A legelterjedtebb a 16S rRNS gén hipervariábilis régiójának, az rpoB és hsp65 lókusz bázissorrend-vizsgálata. A DNS-szekvenálás lehetővé tette a nem vagy nagyon nehezen tenyészthető, potenciálisan patogén NTM-fajok felfedezését is. Ma már az új generációs szekvenálási (NGS) eljárások nemcsak az egyes DNS-régiók, hanem a baktérium közel teljes genetikai állományának feltérképezését (WGS – whole genome sequencing) tették elérhetővé. WGS-sel bár közvetlenül a mintából még nem, de a tenyésztés pozitivitást követő 7–15 napon belül egyszerre kapunk az általánosan használt Line Probe Assay-kkel jó egyezést mutató identifikációs (akár M. tuberculosis komplex akár az atípusos mycobacteriumok) és rezisztencia (MTBC esetén) eredményeket [74, 75]. Míg a Line Probe Assay-kkel kimutatható speciesek száma jelenleg limitált, addig a WGS alkalmas további speciesek identifikálására is. A NGS WGS alkalmazható a különböző törzsek rokonsági kapcsolatának kimutatására, új fertőzés relapszus elkülönítésére (lásd 4.5 fejezet)

4.4.2.4. A tömegspektrometriás módszer [5, 17]

A tömegspektrometriás módszerrel a mycobacterium sejt tömegspektrum-profilja meghatározható, és ez alapján a mycobacterium törzsek identifikálhatók. A bakteriológia egyéb területein gyorsan terjed, de a mycobacteriologiában még nem általánosan használt, mivel ezen baktériumok csak előkészítési eljárás után kerülhetnek a vizsgálatra, és még hiányos az adatbázis is.

4.4.2.5. M. tuberculosis komplex identifikálása immunkromatográfiás teszttel [5]

Az egyszerű és gyorsan elvégezhető, a M. tuberculosis komplexbe tartozó törzsekre specifikus a tápközegbe kiválasztott MPT64 protein és a monoklonális antitestek reakcióján alapuló immunkromatográfiás teszt a M. tuberculosis komplexet különíti el az NTM-törzsektől. A teszt specifitása a vizsgálatok szerint 100%, és a szenzitivitása is 90% feletti.

4.5. A M. tuberculosis és az NTM genotipizálása, molekuláris epidemiológiai vizsgálmódszerek [5, 17, 75]

A molekuláris epidemiológiai vizsgálmódszerek közé tartozik a DNS-ujjlenyomat- (fingerprinting) vizsgálat, a PCR alapú spoligotyping és az ugyancsak PCR alapú VNTR-MIRU (Variable Numbers of Tandem Repeats of Mycobacterial Interspersed Repetitive Units). A DNS-ujjlenyomat-vizsgálat közvetlenül az izolált DNS-t analizálja, a spoligotyping- és a VNTR-MIRU technika a PCR-rel amplifikált DNS-t detektálja. Így az utóbbiakhoz kevesebb kiindulási DNS is elegendő. Ezekkel a módszerekkel az izolátumok ún. clusterbe sorolhatók, és a klonális tipizálásra kiválóan alkalmasak. A vizsgálatot

sikeresen alkalmazzák különböző járványok vizsgálatára, a tuberkulózis aktív transzmisszióját befolyásoló rizikótényezők vizsgálatára. Ma már VNTR-MIRU, spoligotyping, DNS fingerprinting módszerek egyre inkább háttérbe kerülnek és átadják a helyüket a baktérium teljes genom szekvenálás módszerének (WGS), amely a ma elérhető legnagyobb felbontással vizsgálja a törzsek közötti epidemiológiai kapcsolatokat.

Ajánlás 64

A hagyományos módszerekkel nem kimutatható kontaktok kiszűrésére, ezáltal a fertőzési lánc felderítésére, a relapszus és a szuperinfekció elkülönítésére javasolt a molekuláris epidemiológiai vizsgálmódszerek (teljes genom szekvenálás, VNTR-MIRU, spoligotyping, DNS fingerprinting) alkalmazásának kérése. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia) [5, 17, 75]

4.6. Rezisztencia meghatározás [5, 17, 30, 31, 32]

Az eddigi genetikai vizsgálatok szerint a *M. tuberculosis* antituberkulotikumokkal szembeni rezisztenciájának kialakulásában vagy a gyógyszer támadáspontját kódoló génekben, vagy a gyógyszer aktiválásáért felelős enzimeket kódoló génekben kialakuló spontán pontmutációk a felelősek. A rezisztenciával kapcsolatos pontmutációk, deléciók és inszerciók az összes első vonalbeli szernél (izoniazid-INH, rifampicin-RMP, pyrazinamid-PZA, ethambutol-EMB) és a legtöbb másodvonalszernél (streptomycin, ethionamid, fluorokinolonok, makrolidok, aminoglikozidok, ciklikus peptidok) is felismerésre kerültek.

Rezisztencia leggyakrabban a nem megfelelő gyógyszeres kombináció és dózis, a nem megfelelő beteg-együttműködés (compliance) következtében, az egyébként természetes körülmények között is mindig előforduló, de csak igen kis kópiaszámban jelen lévő mutáns törzsek szelektálódásával alakul ki. Úgy tűnik, hogy a MDR és az XDR több, egymással párhuzamosan, illetve lépcsőzetesen kialakuló mutációk sorozatának az eredménye a különböző génszakaszokon.

A mycobacteriológiai laboratórium minden újonnan felismerésre került, tuberkulózisban szenvedő beteg elsőként izolált tenyészetéből kötelezően végez rezisztenciavizsgálatokat az ún. primorezisztens betegek felismerésére [17]. Primorezisztens az a korábban tuberkulózis miatt nem kezelt (vagy 1 hónapnál rövidebb ideig kezelt) frissen felismert beteg, akinek *M. tuberculosis* izolátuma antituberkulotikum-rezisztenciát mutat. A primorezisztencia kialakulásának leggyakoribb módja az, hogy az antituberkulotikumra rezisztens törzset hordozó beteg már rezisztens törzssel fertőz meg egészséges egyént.

Másodlagos vagy szerzett rezisztenciáról (rezisztencia korábban legalább 1 hónapig kezelt betegben) akkor van szó, ha a betegség kezdetén még gyógyszerérzékeny beteg izolátumai a betegség későbbi szakaszában rezisztenssé válnak.

Multidrog-rezisztencia esetében a beteg izolátuma mindkét kulcsfontosságú antituberkulotikummal, az izoniaziddal (INH) és a rifampicinnel (RMP) szemben is rezisztens.

4.6.1. Szilárd és folyékony alapú rezisztenciavizsgálat, a vizsgálat átfutási ideje [5, 17, 30, 31, 32]

A hagyományos, szilárd táptalajon (proporciós módszer) végzett rezisztenciameghatározás bár pontos, de meglehetősen idő- (az izolálást követő további 3–5 hetes tenyésztés) és munkaigényes. A

vizsgálat biomasszaigénye miatt szükség van az identifikált kórokozó LJ vagy egyéb szubkultúrán történő felszaporítására, vagy ha a *M. tuberculosis* NTM-mal együtt ún. kevert tenyészet formájában került izolálásra, akkor a tenyészetnek az álrezisztenciához vezető NTM-től való megtisztítására, ami újabb többhetes idővesztést okozhat. A folyékony alapú Bactec MGIT- (*Mycobacterium Growth Indicator Tube*) rendszer segítségével az öt első vonalbeli antituberkulotikumon kívül a másodrendű szerek többségével szembeni rezisztenciavizsgálatok kb. 4–6 nap alatt végezhetőek el, és a klinikus az eredményeket ekkorra várhatja.

Az INH- vagy RMP-monorezisztens, de főképp az MDR-izolátumok esetében elengedhetetlen, hogy a törzsek kontrollvizsgálata megtörténjen, és a vizsgálat eredménye megerősítésre kerüljön. Ezért ezeknek a törzseknek a referencialaboratóriumba történő továbbítása kötelező. Az MDR törzsek ellenőrző vizsgálata mellett a referencialaboratórium automatikusan elvégzi a másodvonalbeli szerekkel szembeni rezisztenciameghatározást is [17].

4.6.2. Rezisztenciameghatározás géntechnikai módszerrel [5, 17, 30, 75]

A multidrog-rezisztens (MDR) és a kiterjedten drogrezisztens (XDR) törzsekkel fertőzött betegek gyors felismerése és megfelelő kezelése nemcsak a beteg terápiája szempontjából rendkívül fontos, hanem atranszmisszió meggátolása érdekében is alapvető társadalmi és egészségügyi érdek.

Kiemelt fontosságú a RMP-rezisztencia gyors kimutatása, mivel a RMP-rezisztencia általában nem önmagában jelentkezik, hanem polirezisztencia vagy MDR (INH rezisztencia mellett) formájában. Molekuláris biológiai módszerekkel (DNS-szekvenálás; PCR és reverz hibridizáció alapú line probe assay-k) az RMP-rezisztenciát okozó *rpoB* génmutációk néhány órán belül kimutathatók. A rendelkezésre álló kereskedelmi tesztek az RMP-rezisztenciát (*rpoB* gén) és az INH-rezisztenciát (*katG* és *inhA* gének) okozó mutációk egyidejű kimutatására is alkalmasak. A kiindulási anyag lehet izolált törzs vagy a beteg közvetlen mintája (akár saválló pálcá pozitív, akár saválló pálcá negatív).

A másodrendű szerek iránti rezisztenciameghatározásra ugyancsak rendelkezésre áll gyorsteszt. Ennek segítségével néhány órán belül meghatározható a kitenyészett törzs fluorokinolonok (ofloxacin, moxifloxacin – *gyrA* gén), aminoglikozidok (kanamycin, amikacin – *rrs* és *rps* gének), ciklikus peptidek (capreomycin – *rrs* gének) és ethambutol (*embB* gén) iránti rezisztenciája. Fontos azonban szem előtt tartani, hogy különösen a másodvonalbeli szerek esetében a kimutatható mutáció hiánya nem zárja ki a fenotípusszintű rezisztenciát.

A rezisztencia kimutatásában világszerte növekszik a teljes genom szekvenálás szerepe, amely az identifikálással egy időben ad eredményt és új rezisztenciamutációk detektálására is alkalmas [75].

Ajánlás 65

Az MDR *M. tuberculosis*-infekció gyanúja esetén a gyors diagnózis érdekében DNAM alapú molekuláris biológiai vizsgálatot kell kérni, de ez a vizsgálat a hagyományos tenyésztés kérését nem váltja ki. [76] (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia) VÁLTOZOTT

5. Gyógyszeres kezelés [1, 7, 9, 11–13, 36–39]

Ajánlás 66

Minden olyan személyt, akinél a tuberkulózis diagnózisát állapították meg, kombinált antituberkulotikum-kezelésben kell részesíteni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 67

Minden olyan személy esetét, akinél az orvos kombinált antituberkulotikum-kezelést tart szükségesnek, tuberkulózis megbetegedésnek kell tekinteni és nyilvántartásba kell venni. (Erős ajánlás/*)

5.1. A gyógyszeres terápia részletes algoritmus

(az ellátási szintek megjelölésével)

- látens tuberkulózis (bizonyított vagy gyanú): ellátási szint tüdőgondozó; profilaktikus gyógyszeres kezelés,
- tuberkulózis megbetegedés: ellátási szint pulmonológiai osztály és/vagy tüdőgondozó,
- a korábban nem kezelt és korábban kezelt esetek kombinált kezelése standard antituberkulotikumokkal, szükség esetén a kombináció módosítása a gyógyszer-érzékenységi vizsgálat eredménye alapján.

5.2. A kezelés alapelvei

A tuberkulózis gyógyítható megbetegedés. A gyógyulás alapját a megfelelő kombinációban, megfelelő dózisban és kellő ideig alkalmazott gyógyszeres kezelés jelenti.

A tuberkulózis kezelésének célja:

- az aktív, osztódó kórokozók elölése, a beteg meggyógyítása;
- a fertőzési lánc megszakítása;
- a szerzett antituberkulotikum-rezisztencia kialakulásának megakadályozása;
- a fertőzött szövetek ún. sterilizálása a csak időszakosan anyagcserét folytató kórokozóktól, amelyek a betegség reaktivációjához vezethetnek.

5.2.1. Intenzív szakasz

A kezelés két szakaszra oszlik. A kezelés első két hónapja az ún. kezdeti, intenzív szakasz, ennek célja az aktívan metabolizáló kórokozók elölése.

5.2.2. Utókezelési szakasz

Az utókezelési szakasz (további 4–7 hónap) célja a szövetek sterilizálása, az alig metabolizáló, szemidormáns kórokozók elpusztítása. (Az utókezelési szakasz után még életben maradt kórokozókból kiindulva a megbetegedés bármikor újra kiújulhat.)

5.2.3. Ellenőrzött gyógyszerbevételi program (directly observed therapy, DOT)

A tuberkulózis gyógyulása időigényes folyamat, amely a beteg és a kezelést végző személyzet türelmét és szoros együttműködését igényli. A javasolttól eltérő, rendszertelen, a szükségesnél rövidebb ideig tartó és nem az előírt gyógyszereket alkalmazó kezelés a gyógyulás elmaradását, a betegség krónikussá válását, a betegség terjedését és gyógyszerrezisztens törzsek kialakulását eredményezi.

Ajánlás 68

A tuberkulózis kezelését a WHO ajánlása szerint ún. ellenőrzött gyógyszerbevételi (directly observed therapy, DOT) program keretében kell végezni, azaz a nem megfelelően együttműködő betegek minden gyógyszeradagját egészségügyi dolgozó (esetleg megbízható családtag) jelenlétében, annak közvetlen ellenőrzése alatt kell bevennie, és ezt minden esetben dokumentálni kell. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia) [11]

A fokozott, a felnőttekétől eltérő pszichoszociális kockázatra tekintettel a serdülő korosztály esetében a terápiás adherencia korosztálynak megfelelő programokkal történő elősegítése és szoros monitorozása javasolt. [77] (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia) ÚJ

5.3. Antituberkulotikumok (2. 3. és 4. Táblázat) [7, 11, 12]

2. Táblázat – Az antituberkulotikumok adagolása aktív tbc-ben [7, 11, 12]

Gyógyszer	Felnőtt/gyermek	Napi adagolás	Heti háromszori adagolás
INH	Felnőtt (max.)	5 mg/kg (300 mg)	10 mg/kg (900 mg)
	Gyermek (max.)	10–15 mg/kg (300 mg)	–
RMP	Felnőtt (max.)	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
	Gyermek (max.)	10–20 mg/kg (600 mg)	–
PZA	Felnőtt	25 mg/kg	35 mg/kg
	Gyermek (max.)	15–30 mg/kg (2,0 g)	–
EMB	Felnőtt	25 mg/kg első 2 hónap	30 mg/kg
		15 mg/kg utolsó	
	Gyermek (max.)	4 hónap (max. 2,5 g)	–

A 14 év vagy 40 kg testtömeg feletti gyermekek esetében a felnőtt dózisok alkalmazandók.

INH = izoniazid, RMP = rifampicin, PZA= pyrazinamid, EMB = ethambutol

3. Táblázat – MDR, RR és XDR rezisztens terápiában alkalmazott antituberkulotikumok [7, 11, 12]

Gyógyszercsoport	Gyógyszer
A. Fluorokinolonok	levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin

B. Parenteralis antituberkulotikumok	amikacin, capreomycin, kanamycin, streptomycin
C. Második vonalbeli per os alkalmazott bakteriosztatikus antituberkulotikumok	ethionamide vagy prothionamid, cycloserin vagy terizidone, para-amino-szalicilsav (PAS)
D. Nem rutinszerűen alkalmazott antituberkulotikumok	D1. pyrazinamid, ethambutol, magas dózisú isoniazid D2. bedakvilin, delamanid D3. PAS, imipenem-cilastatin vagy meropenem, amoxicillin/klavulánsav linezolid, thioacetazon

4. Táblázat – Új antituberkulotikus gyógyszerelési összeállítás az MDR, RR és XDR rezisztens terápiában

[78, 79, 80, 81]

Gyógyszer- csoport	Gyógyszerelés	Gyógyszer
A* csoport	Mindhárom gyógyszer bevonása	levofloxacin vagy moxifloxacin, bedakvilin, linezolid
B* csoport	Mindkét gyógyszer bevonása	klofazimin, cycloserin vagy terizidon
C* csoport	Gyógyszerelés kiegészítése amennyiben az A vagy B csoportból valamelyik szer nem alkalmazható	ethambutol, delamanid, pyrazinamid, imipenem-cilastatin vagy meropenem, amikacin vagy streptomycin, ethionamid vagy prothionamid, para-amino-szalicilsav

5.3.1. Isoniazid

Adagolás

Felnőttek esetében javasolt adagolása 5 mg/kg (max. 300 mg) naponta, vagy 15 mg/kg (max. 900 mg) a heti kétszeri vagy háromszori intermittáló kezelés esetén. Szintén emelt dózisu napi 15–20 mg/kg adagolása javasolt alacsony fokú INH-rezisztencia esetén.

Gyermekeknél javasolt adagolása napi 10–15 mg/kg (max. 300 mg), illetve hetente kétszeri intermittáló kezelésnél 20–30 mg/kg (max. 900 mg).

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Az egyik leggyakoribb mellékhatás, amely az INH szedése mellett jelentkezhet, a hepatotoxicitás. Nem jelent problémát a májenzimeknek a normálértékek ötszöröséig való emelkedése, ha a beteg tünetmentes.

- Rendszeres (havonkénti) vagy tünetek jelentkezése esetén történő májenzimkontroll javasolt.
- Ha az értékek magasabbak, mint a normálérték ötszöröse, vagy az értékek magasabbak, mint a normálérték háromszorosa, de a betegnek már kapcsolódó tünetei is vannak, akkor a kezelést azonnal fel kell függeszteni a többi hepatotoxicitást okozható antituberkulotikummal együtt (RMP, PZA).
- A kezelést három másik, nem hepatotoxicus szerrel kell folytatni mindaddig, míg a májkárosodás oka (gyógyszermellékhatás, hepatitisvírus-infekció stb.) nem tisztázódik.

Abban az esetben, ha a beteg májbetegségben szenved már a kezelés megkezdése előtt, a gyógyszer indukálta hepatitis veszélye nagyobb. Mivel a beteg májfunkciós tartaléka már eleve kisebb, könnyen életveszélyes állapot alakulhat ki. Továbbá a már emelkedett májfunkciós értékek miatt a gyógyszer indukálta hepatitis felismerése vagy monitorozása sokkal nehezebb.

Ha a beteg májbetegségben szenved, hepatológiai konzílium szükséges, és lehetőleg olyan kombináció alkalmazása, amelyben csak egy hepatotoxicus szer van, vagy egy sem.

- Ha mód van rá, elsősorban az RMP megtartására kell törekedni.
- Kevésbé gyakori mellékhatás a perifériás neurotoxicitás, amely elsősorban alkoholfüggő, alultáplált, diabeteses vagy HIV-fertőzött betegek esetében, vagy terhes és szoptató nőknél fordulhat elő.
- Perifériás neurotoxicitás esetében a kezelés napi 25 mg/kg piridoxin- (B6-vitamin-) pótlással történik.
- Ritkán előfordul vérképzőrendszeri mellékhatás (agranulocytosis, haemolyticus és aplasticus anaemia), központi idegrendszeri mellékhatás (dysarthria, dysphoria, görcsrohamok, psychosis), illetve túlérzékenységi reakciók (láz, vasculitis, lupus-szerű szindróma).
- Az INH a terhesség és a szoptatás alatt adható.
- A központi idegrendszeri penetráció kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban.

– Veseelégtelenségben és dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben is dózismódosítás nélkül adagolható.

Az INH gátolja a fenitoin és a carbamazepin metabolizációját, amely esetlegesen a jelzett két antikonvulzív szer túladagolásos toxicitásához vezethet. Emellett az INH fokozhatja az acenokumarol/warfarin antikoaguláns aktivitását. A HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális készítményekkel kapcsolatos interakció nem ismeretes. Az INH felezési idejét emeli a para-aminoszalicilsav (PAS), a procainamid és a klórpromazin, míg csökkenti az alkohol.

5.3.2. Rifampicin

A rifampicin (RMP) a rifamycincsaládba tartozó rifamycin B széles spektrumú, szemiszintetikus származéka. A tuberkulózis kezelésére 1966 óta alkalmazzák.

Hatásmechanizmus és rezisztencia

Az RMP az INH mellett a leghatékonyabb és a legfontosabb szer a tuberkulózis gyógyításában. Amellett, hogy az RMP-nek kifejezett korai baktericid hatása van a metabolikusan aktív M. tuberculosisra (mind extra-, mind intracellulárisan), ugyancsak kiváló az időszakosan rövid időre metabolikusan aktiválódó szemidormáns baktériumokon kifejtett ún. hosszan tartó, késői sterilizáló hatása is, elsősorban a nem savanyú közegben perzisztáló kórokozók esetében. Az RMP e késői hatásának felismerése, továbbá a pyrazinamid alkalmazása együttesen járult hozzá, hogy a rutinkezelés időtartamát egy évről fél évre lehetett csökkenteni. Míg az INH-monorezisztencia elég gyakori, addig az RMP-monorezisztencia ritka. A RMP-rezisztencia leggyakrabban olyan törzsekben fordul elő, amelyek INH-ra is rezisztensek, így az RMP-rezisztencia egyben a két gyógyszerrel szembeni együttes rezisztencia (MDR) indikátora. RMP-rezisztencia esetén gyakran rifabutin- és majdnem mindig rifapentin-keresztrezisztencia is fennáll.

Adagolás

Felnőttek esetében javasolt adagolása 10 mg/kg (max. 600 mg) naponta, heti kétszeri vagy háromszori intermittáló kezelés esetén is. Gyermekeknél javasolt adagolása 10–20 mg/kg (max. 600 mg) naponta, hetente kétszeri intermittáló kezelésnél is. Gyógyszerbevitelnél figyelmet kell fordítani arra, hogy a PZA az RMP felszívódását akadályozza. Ennek megfelelően a két gyógyszer egyidejű bevétele esetén az RMP dózisének emelése javasolt (napi 750 mg).

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Az INH-val szemben az RMP hepatotoxicus hatása kisebb mértékű, leggyakrabban az INH-val történő együttes adagolás mellett jelentkezhet. Az RMP inkább cholestaticus hatású, így elsősorban hyperbilirubinaemiát okozhat.

Az RMP szedése mellett kialakult májfunkciós eltérések esetén való teendők és májbetegségben való alkalmazásának szempontjai, a májfunkciós értékek monitorozásának indikációja és módja megegyezik az INH kapcsán fentebb részletezettekkel.

– Az RMP szedése mellett igen ritkán figyelhető meg valódi túlérzékenységi reakció, a betegek mintegy 6%-ánál inkább csak viszketés, esetlegesen bőrkürtés jelentkezik. Hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom elvétve fordul elő, és szinte soha nem olyan súlyos, hogy szükséges

lenne a gyógyszerelés felfüggesztése. Ún. megfázásszerű (flu-like) szindróma alakulhat ki a betegek 0,7%-ánál.

- Nagyon ritkán jelentkező mellékhatás (a betegek kb. 0,1%-ánál): thrombocytopenia, haemolyticus anaemia, akut veseelégtelenség és thrombocytopeniás purpura – ezekben az esetekben a gyógyszer szedésének azonnali és végleges leállítása szükséges.
- A gyógyszer a vizeletet, köpetet és a könnyet narancssárgára színezi, erről a beteget előre tájékoztatni kell.
- Az RMP a terhesség és szoptatás alatt is biztonsággal alkalmazható.

A liquorkoncentráció csak a szérumkoncentráció 10–20%-át éri el, de még ez is kellő klinikai hatásosságot biztosít.

- Az RMP veseelégtelenségben és dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben is dózismódosítás nélkül adagolható.
- Az RMP felfüggeszti az orális fogamzásgátlók hatását és erre a reprodukciós korban lévő nők figyelmét minden esetben fel kell hívni.

Mint májenziminduktor növelheti a májban metabolizálódó gyógyszerek szükséges adagját (pl. kortikoszteroidok, orális antidiabetikumok, analgetikumok, digitálisok, béta-blokkolók, enalapril, verapamil, antikoaguláns szerek, metadon, narkotikum, teofillin, orális antikoncepciensek, makrolid antibiotikumok, azol antifungális szerek, HIV1-proteáz-gátlók, nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók).

5.3.3. Pyrazinamid

A pyrazinamid (PZA) egy nikotinamid-analóg, a pirazin-2-karboxilsav amid derivátuma. A tuberkulózis kezelésében először 1952-ben alkalmazták. A PZA elsősorban a macrophagok belsejében, illetve a sajtos nekrozisban meghúzódó szemidormáns mycobacteriumokra fejt ki igen kifejezett sterilizáló hatást. RMP-vel kombinációban használva a tuberkulózisban szenvedő beteg kezelésének tartamát egy évről hat hónapra rövidíti, és jelentősen csökkenti a relapszusok előfordulását.

Adagolás

Felnőttek esetében naponta 20–25 mg/kg PZA adása javasolt. A beteg testsúlyához igazodó dozírozást a 2. táblázat mutatja. Gyermekes esetében napi 15–30 mg/kg (max. 2,0 g), heti kétszeri intermittáló kezelés esetében 50 mg/kg (max. 4,0 g) PZA adása javasolt.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Az általában alkalmazott napi 25 mg/kg mellett májkárosodás a betegek kevesebb mint 1%-ánál fordul elő.

A standard dózisok mellett felléphet enyhe hányinger, étvágytalanság. PZA szedése mellett jelentkezhet tünetmentes hyperurikaemia.

- Ismertén köszvényes betegnél a PZA adása kontraindikációt jelent, mivel akut köszvényes rohamot válthat ki.
- Az igen ritkán és átmenetileg jelentkező morbilliform kiütés vagy fotoszenzitív dermatitis nem kontraindikálja a kezelés folytatását. Nem köszvényes polyarthralgia a PZA-szedők 40%-ánál is kialakulhat. Ez a mellékhatás sem teszi szükségessé a PZA-szedés megszakítását, a fájdalom nem szteroid gyulladásgátlók segítségével jól csillapítható. A terhesség és a szoptatás alatti alkalmazhatóságát illetően ellentmondóak az ajánlások. Míg az American Thoracic Society nem ajánlja alkalmazását terhességben, addig a WHO és az IUATLD terhesség alatt is biztonságosnak tartja. Központi idegrendszeri penetrációja kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban. A PZA metabolitjai a vizeletbe választódnak ki, ezért veseelégtelen betegeknél felhalmozódhatnak.
- Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a hyperurikaemia nagyobb veszélye miatt mindenképpen dóziscsökkentés szükséges.
- Végstádiumú vesebetegségben a dialízist követően hetente háromszor napi 25–30 mg/kg a javasolt adagolás.
- Bár ritkábban okoz májkárosodást, mint az INH vagy az RMP, az okozott májkárosodás súlyos és tartós lehet.
- Ismert májbetegségben szenvedők esetében gyakoribb laboratóriumi és fokozott klinikai monitorozás szükséges.

5.3.4. Ethambutol

Az ethambutolt (EMB) a tuberkulózis kezelésére 1966-ban vezették be. Az EMB szerepe a kombinált antituberkulotikum-kezelésben az RMP-rezisztencia kialakulásának megakadályozása, abban az esetben, ha primer INH-rezisztencia veszélye fennáll.

- Az EMB alkalmazására akkor van szükség a kezdő kombinációban, ha az ellátási területen a primer INH-rezisztencia mértéke meghaladja a 4%-ot (így hazánkban is), vagy ha ez az információ nem áll rendelkezésre.

Adagolás

Felnőtteknek a kezelés első két hónapjában naponta 25 mg/kg, majd napi 15 mg/kg EMB adása javasolt. Gyermekeknek napi 15–30 mg/kg (max. 2,0 g), heti kétszeri intermittáló kezelés esetén 50 mg/kg (max. 4,0 g) EMB adása javasolt. Gyermekes esetében, elsősorban ötéves kor alatt, az EMB alkalmazása kerülendő, mivel a látással kapcsolatos esetleges mellékhatásokról a kisgyermek nem feltétlenül tud beszámolni.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Az EMB szedése kapcsán jelentkező leggyakoribb mellékhatás a retrobulbaris neuritis, amely látászavar és zöld-vörös színtévesztés formájában jelentkezhet az egyik vagy mindkét szemben. A mellékhatás dóziszfüggő és veseelégtelenségben is gyakoribb, de 15 mg/kg napi adag mellett ritkán fordul elő.

- Magasabb dózisok intermittáló kezelés formájában biztonsággal adhatók.
- Igen ritkán perifériás neuritis vagy bőrreakciók is felléphetnek, ilyenkor általában fel kell függeszteni a gyógyszer adagolását.
- Az EMB terhesség és szoptatás alatt biztonsággal alkalmazható.

Az EMB központi idegrendszeri penetrációja a gyulladásban lévő agyhártyákon keresztül jó, de meningitis basilarisban klinikailag nem bizonyult hatásosnak.

- Az EMB a veséken keresztül eliminálódik, ezért 50 ml/perc alatti kreatininclearance esetén a dózis vagy az adagolási intervallumok módosítása szükséges.
- Végstádiumú vesebetegségben a dialízist követően heti háromszor 15–20 mg/kg adagolás javasolt.
- Májbetegségekben az EMB veszély nélkül alkalmazható.
- Szemészeti kivizsgálás:

Az EMB-kezelés megkezdése előtt a beteget szemészeti (ún. Snellen-tábla) és a színlátást (Ishihara-teszt) is érintő alapvizsgálatnak kell alávetni.

- A beteget havonta ki kell kérdezni a látást, színlátást érintő panaszokat illetően, és panasz jelentkezése esetén a gyógyszer szedését azonnal fel kell függeszteni.
- Havonkénti szemészeti kontroll szükséges azoknál,
- akik több mint két hónapja napi 15–20 mg/kg-nál magasabb dózisú EMB-kezelésben részesülnek,
- akik veseelégtelenségben is szenvednek.

5.3.5. Aminoglikozidok

Az aminoglikozidok széles spektrumú antibiotikumok, amelyek elsősorban a Gram-negatív kórokozók, az enterococcusok és a mycobacteriumok ellen hatnak. Közülük a legfontosabb a Waksman és Shatz által 1943-ban a *Streptomyces griseus* baktériumból izolált streptomycin (SM), illetve a könnyebb hozzáférhetősége miatt az amikacin. A korábbiakban szerepelt kanamycin kikerült az ajánlásokból.

Az igen gyenge orális felszívódás miatt az aminoglikozidok csak parenteralisan alkalmazhatók. (Erős ajánlás /Magas szintű evidencia)

Baktériumölő hatásuk koncentrációfüggő. A központi idegrendszerbe rosszul penetrálnak, a bronchialis szekrétaumokba ugyancsak rosszul választódnak ki. További hátrányt jelent, hogy alacsony pH és anaerob körülmények között (azaz intracellulárisan) transzportjuk és hatékonyságuk jelentősen romlik.

Adagolás

Felnőttek esetében 55 év alatt és 50 kg testtömeg felett napi 15 mg/kg (max. 1,0 g) SM, amikacin adása javasolt. Heti háromszori adagolás formájában jobban tolerálható. Gyermekes esetében napi 20–40 mg/kg (max. 1,0 g) SM, illetve 15–30 mg/kg (max. 1,0 g) amikacin, kanamycin vagy capreomycin adása javasolt.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Az aminoglikozidok alkalmazása kapcsán fellépő leggyakoribb mellékhatás az oto-, nephro- és neurotoxicitás. Ototoxicitás esetén hallás- és egyensúlybeli zavarok jelentkeznek. Ennek veszélye az életkor előrehaladottságával, a vízhajtók együttes alkalmazásával, valamint az alkalmazott dózis emelésével fokozódik. Az egyensúlyzavarok az amikacin esetében ritkábbak. Nephrotoxicitás inkább amikacin esetén fordul elő. A neurotoxicitás gyakori jelenség, leggyakrabban a száj körüli izmok paresztéziája figyelhető meg. Terhesség és szoptatás alatt az aminoglikozidok alkalmazása kontraindikált. A központi idegrendszeri penetráció rossz.

- Veseelégtelenségben az oto- és nephrotoxicitás fokozott veszélye miatt mindenképpen dóziscsökkentés szükséges.
- Májbetegség esetén az aminoglikozidok alkalmazhatók.
- A kezelés megkezdése előtt audiogram, Romberg-teszt, szérumkreatinin-meghatározás szükséges.
- Ezt követően havonként javasolt:
 - vesefunkció-kontroll,
 - a beteg hallással, egyensúlyzavarokkal kapcsolatos kikérdezése.
- Ismételt audiológiai és vestibularis vizsgálat csak panaszok esetén jön szóba.

5.3.6. Fluorokinolonok

A fluorokinolonok közül a moxifloxacinnak és a levofloxacinnak van számottevő antituberkulotikus hatása.

Az ofloxacin esetében ez a hatás mérsékeltebb. Antituberkulotikum-rezisztens tuberkulózis kezelésére, valamint intolerancia miatt bármelyik alapszer pótlására a fluorokinolonok közül az első választandó szer a moxifloxacin.

Adagolás

Felnőttek esetében:

- a moxifloxacin napi dózisa 400 mg,
- a levofloxacin napi dózisa 750 mg.

Gyermekeseknek és serdülőknek a csont- és porcfejlődési zavarok veszélye miatt, nagy körültekintéssel csak MDR tuberkulózisban adható. Esetükben az optimális dózis nem ismert.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

A leggyakrabban jelentkező mellékhatások a hányinger, insomnia, fejfájás, pruritus, fotoszenzitivitás, májenzimek szintjének emelkedése. A központi idegrendszeri penetráció közepes. Az antacidok a fluorokinolonok felszívódását jelentősen csökkentik.

5.3.7. Cycloserin

A cycloserin (CS) a rezisztens tuberkulózis kezelésére alkalmazott antituberkulotikum.

Adagolás

Felnőttek és gyermekek esetében is napi 15–20 mg/kg (max. 1,0 g) cycloserin adása javasolt, napi kétszeri adagolásban.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Napi 500 mg feletti dózisok esetén a mellékhatások gyakoribbak. A CS szedése kapcsán jelentkező mellékhatások elsősorban a központi idegrendszert érintik. A panaszok enyhe fejfájástól, nyugtalanságtól kezdve súlyos görcsrohamokig, pszichózisig, szuicid késztetésig terjedhetnek. Ritkábban perifériás neuritis is felléphet.

- A neurotoxikus mellékhatások mérséklésére napi 100–200 mg piridoxin adható.
- Terhességben kevés adat áll rendelkezésre az esetleges mellékhatásokat illetően, ezért csak akkor alkalmazható, ha más lehetőség nincs a tuberkulózis kezelésére.

A központi idegrendszerben a szérumkoncentrációval megegyező koncentrációt ér el. Károsodott vesefunkció esetén mindenképpen óvatosság, dóziscsökkentés és a szérumkoncentráció monitorozása szükséges.

- Kisebb, mint 50 ml/perc kreatinin clearance esetén csak dialízis mellett adható cycloserin, napi 250 mg vagy hetente háromszor 500 mg dózisban.

Májbetegség esetén az alkohol indukálta hepatitis igényel figyelmet, az ilyen betegek cycloserin mellett hajlamosabbak görcsrohamokra.

5.3.8. Para-amino-szalicilsav

A para-amino-szalicilsavat (PAS) 1943-ban Lehmann állította elő, 1944-ben már alkalmazták tuberkulózis kezelésére. Jelenleg rezisztens tuberkulózis kezelésére használt antituberkulotikum.

Adagolás

Felnőtteknek napi 8–12 mg/kg PAS adása javasolt napi két-három adagra osztva.

Gyermekek esetében napi 200–300 mg/kg adása javasolt ugyancsak napi két-három adagra osztva.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

A leggyakrabban gastrointestinalis mellékhatások jelentkezhetnek. Ritkábban hepatotoxicitás, malabszorpciós szindróma, steatorrhoea, szérumfolsavszint-csökkenés, hypokalaemia és a protrombinidő megnyúlásához kapcsolódó coagulopathia is előfordulhat. Gyakoribb mellékhatás a

hypothyreoidismus, különösen etionamiddal való együttes adagolás esetén. Ilyenkor pajzsmirigyhormon-pótlás is szükséges lehet.

5.3.9. Etionamid

Az etionamid (ETH) az INH-val rokon kémiai szerkezetű, rezisztens tuberkulózis kezelésére használt antituberkulotikum. A szerkezeti rokonság miatt az ETH és az INH között keresztrezisztencia fordulhat elő.

Adagolás

Felnőtteknek és gyermekeknek is napi 15–20 mg/kg (max. 1,0 g) ETH adása javasolt.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Mellékhatásként hányinger, fémcs íze, hányás, étvágytalanság léphet fel. Az ETH az INH-hoz hasonló hepatotoxicus mellékhatásokat okozhat, az esetek mintegy 2%-ában. Igen ritkán perifériás neuritis, optikus neuritis, depresszió, gynaecomastia, alopecia, hypothyreoidismus, diabetes is felléphet. Az ETH terhességben kontraindikált. Központi idegrendszeri penetrációja jó, a liquorban a szérumkoncentrációval megegyező értékek mérhetők. Kisebb, mint 30 ml/perc kreatininclearance vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegek esetében napi 50–500 mg csökkentett dózis javasolt.

Májbetegségben szenvedőknél óvatosságot igényel az alkalmazása. Időszakos májfunkciós kontroll az INH és RMP szedése kapcsán leírtaknak megfelelően az etionamid esetében is szükséges.

5.3.10. Bedakvilin

A bedakvilin (bedaquiline) – SIRTURO – 2012 decemberében az Egyesült Államok FDA (Food and Drug Administration) engedélyezte először használatát a tbc kezelésére. 2013-tól engedélyezett Európában is. A gyógyszer hatásmechanismusa a mycobakteriális ATP (adenozin 5'-trifoszfát) szintáz gátlásával jár, ami a Mycobacterium tuberculosis energia-előállításának legfontosabb enzime. Az ATP-szintáz gátlása vezet baktericid hatásokhoz mind a szaporodó, mind a nem szaporodó tuberkulózis bacilusok esetében. Alkalmazásánál legalább 3 olyan antituberkulotikummal kombinálva kell adni, amelyekre a beteg izolátuma in vitro bizonyítottan érzékeny. A bedaquiline kezelés befejezését követően a kezelési rendben alkalmazott további gyógyszerek folytatása javasolt. Amennyiben in vitro vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre, a bedaquilinnel történő kezelés megkezdhető legalább 4 egyéb olyan gyógyszerrel kombináltan, amelyekre a beteg izolátuma valószínűleg érzékeny. Alkalmazásánál fokozottan kell figyelni a cardiovascularis biztonságosságra, mivel megnyújtja a QT-távolságot. A kezelés megkezdésekor meg kell mérni a szérum kálium-, kalcium- és magnéziumszintet, és ha kóros, korrigálni kell. Elővigyázatosság javasolt, ha a bedaquilint olyan gyógyszerekkel kombinálják egyidejűleg, amelyeknél ismert a QT-megnyúlás kockázata (pl. fluoroquinolonok, klofazimin). A bedakvilin és a klofazimin között keresztrezisztencia előfordulhat [80, 81].

5.3.11. Delamanid

A delamanid – Deltyba – 2014-től engedélyezett Európában is. A gyógyszer farmakológiai hatásmechanismusa a mycobakteriális sejtfal komponensei, a metoxi-mikolsav és a keto-mikolsav szintézisének gátlásával jár. A mycobacterium fajok delamaniddal szembeni spontán

rezisztenciájának in vitro gyakorisága hasonló volt az izoniazidéhoz, és nagyobb fokú volt a rifampicinénél. A kezelés alatt dokumentáltan előfordult a delamaniddal szembeni rezisztencia. A delamanid nem mutat keresztrezisztenciát a jelenleg alkalmazott tuberkulózis elleni gyógyszerek egyikével sem. Gyógyszer-kombinációban kell alkalmazni több hatékony vagy feltételezetten hatékony antituberkulotikummal. Fokozottan kell figyelni a cardiovasculáris biztonságosságra, a bedaquinehez hasonlóan megnyújtja a QT-távolságot [78, 79].

5.3.12. Linezolid

Az oxazolidinon csoportba tartozik, a rezisztens Gram-pozitív fertőzések leküzdésére fejlesztettek ki. A baktériumok fehérjeszintézisének gátlásán keresztül fejti ki hatását. Hazánkban kapható p.o. és i.v. formája is. Az utóbbi években nemzetközi szinten, több vizsgálat is történt a rezisztens tuberkulózis kezelésében alkalmazva, hatékonysága miatt az antituberkulotikus kombináció javasolt része lett. Több hónapig történő alkalmazása során fokozottan kell figyelni csontvelő toxicitására és perifériás neuropátiát okozó mellékhatására [82].

5.3.13. Klofazimin

A lepra kezelésében alkalmazott alapszer, amely fontos tagja lett a multidrog és kiterjedten rezisztens tuberkulózis antituberkulotikus kombinációiban. Bactericid és sterilizáló hatása van. Mellékhatásai közül a legjellegzetesebb a bőr hyperpigmentációja, ill. a QT szakaszt megnyújthatja. Ez utóbbi mellékhatásra különösen figyelni kell, amikor az antituberkulotikus kombinációban olyan gyógyszerek szerepelnek, melyeknek hasonló a mellékhatásspektrumuk [82].

5.4. A kezelés formái

5.4.1. Felnőttek kezelése

Ajánlás 69

Az antituberkulotikus kezelést négyes kombinációval kötelező kezdeni. A 2 hónap kezdeti intenzív szakaszt (INH, RMP, PZA, EMB) 4 hónap utókezelési szakasz (INH, RMP) követ, amennyiben a törzs nem rezisztens. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Magyarországon a korábban nem kezelt betegek között az INH-rezisztencia 4% feletti. Bár a streptomycin (SM) és az EMB közel egyenlő hatékonyságú, a parenteralis adagolás, illetve a gyakoribb rezisztencia miatt az SM visszaszorult.

Ajánlás 70

Szükség esetén a gyógyszer-kombinációt módosítani kell a kezelést megelőzően vett első minta kötelezően elvégzett gyógyszer-érzékenységi vizsgálat eredménye alapján. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Bizonyos helyzetekben szükségessé válhat a 4 hónapos utókezelési szakasz meghosszabbítása 7 hónapra. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Erre azoknál a betegeknél van szükség, akiknek a kezelés második hónapjának végén levett mintáiból történt tenyésztések még mindig pozitívak (de a kórokozó érzékeny az alkalmazott

gyógyszerekre) és/vagy a felfedezéskor a mellkas-röntgenvizsgálat kavitációt mutatott ki. Ezeknél a betegeknél a relapszus háromszor gyakoribb a kezelés megnyújtása nélkül.

A kezelés történhet naponkénti, heti kétszeri, illetve háromszori gyógyszerbevétel formájában. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

5.4.2. Gyermek kezelés [12, 37, 39]

Általánosságban elmondható, hogy gyermekkorban ugyanazokat a tbc-ellenes szereket használjuk, mint felnőttek tbc-s megbetegedése esetén. Különbséget kell tenni azonban a kezelés hosszában attól függően, hogy a kezelt beteg esetén HIV-fertőzés, illetve annak gyanúja fennáll-e.

5.4.2.1. Gyógyszerérzékeny kórokozók által okozott pulmonális és extrapulmonális fertőzés gyermekekben és serdülőkből HIV-fertőzés nélkül

Ajánlás 71

Gyógyszerérzékeny kórokozók által okozott pulmonális és extrapulmonális fertőzés gyermekekben és serdülőkből HIV-fertőzés nélkül: standard antituberkulotikus kezelés a következő: 2 hónap INH + RMP + PZA + EMB, majd 4 hónap INH + RMP. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 72

A tbc-megbetegedés kezelése alatt a gyermek akkor adható közösségbe, ha direkt mikroszkópos vizsgálattal és tenyésztéssel is negatív, valamint túl van a kezdeti 4-es antituberkulotikus gyógyszerkombinációval történő kezelés 2. hónapján. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

A kezelés első két hónapja az iniciális fázis, melynek célja az aktívan metabolizáló kórokozók elölése, az ezt követő négy hónapos kontinuációs fázisban a szövetek debacillálása, és a szemidormáns baktériumok elpusztítása a cél. Ezekben az esetekben a streptomycin kerülése a cél magas toxicitása miatt, mivel egyéb, kevésbé toxikus gyógyszerek rendelkezésre állnak.

Ajánlás 73

Tbc meningitis esetében, a magas mortalitási veszély miatt, a két hónapi négyes kombináció után nem négy hónapos, hanem tíz hónapos INH-RMP kontinuációs fázis javasolt. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ez az összesen egy év a duplája a korábbi, például a 2006-os WHO [9] ajánlásban megfogalmazottaknak.

Az adagolás ugyanebben az esetben is megegyezik a szokásos adagokkal, de a megengedett dózis maximumát érdemes adni, tekintettel a tbc-ellenes gyógyszerek viszonylag rossz cerebrospinalis penetrációjára. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ajánlás 74

Egyéves kezelés (2 hónap INH + RMP + PZA + EMB, majd 10 hónap INH + RMP) javasolt feltételezett, vagy bakteriológiailag igazolt csont-ízületi tbc esetén. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

5.4.2.2. Érzékeny kórokozók által okozott pulmonális és extrapulmonális fertőzés gyermekekben és serdülőkben HIV-fertőzéssel, illetve annak rizikójával

Ajánlás 75

Olyan gyermekek esetén, akik HIV-fertőzöttek, vagy HIV-fertőzés veszélyének vannak kitéve (például magas HIV-fertőzött régióban laknak), nem szabad intermittáló (heti kétszeri vagy heti háromszori) kezelést alkalmazni. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ennek oka, hogy az intermittáló kezelés kevésbé hatékony, mint a napi kezelés, valamint felnőtt adatok azt igazolták, hogy ezzel a kezeléssel nagyobb a gyógyszerkihagyás veszélye, illetve MDR tbc kialakulása.

5.4.2.3. Rezisztens kórokozók által okozott tuberkulózis gyermekekben és serdülőkben HIV-fertőzés nélkül

Nagyon kevés prospektív vizsgálat áll rendelkezésre az evidenciákon alapuló kezelés meghatározására.

Ajánlás 76

MDR tuberkulózis esetén törekedni kell a rezisztenciaspektrum mielőbbi megállapítására. Az adható gyógyszerek közül javasolt négy-öt szerből álló antituberkulotikus kombináció összeállítása. Az alapszerekből csak az adható, amire a kórokozó érzékeny kiegészítve az A, B, C csoportokból (3. táblázat) választott gyógyszerekkel. A WHO szerint [12], rezisztens kórokozó esetében az intenzív fázisban négy másodvonalbeli antituberkulotikum, és ötödikként PZA adása javasolt. (Feltételes ajánlás/Magas szintű evidencia)

A másodvonalbeli gyógyszerek között javasolt antibiotikumok: fluorokinolon, amikacin vagy kanamicin, ethionamid, cycloserin. (Feltételes ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ajánlás 77

Rezisztens kórokozó esetében az intenzív fázis 8 hónapra emelése, valamint rövid ideig a kezelés intézeti alkalmazása javasolt. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

5.5. A kezelés monitorozása

Ajánlás 78

A kezelés eredményességének, hatásosságának az ellenőrzésére, nyomon követésére alapvetően nem a radiomorfológiai kép, hanem a mycobacteriológiai vizsgálatok (mikroszkópia, tenyésztés és rezisztenciameghatározás) alkalmasak. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) [11]

A kezelés eredményességének, hatásosságának az ellenőrzésére, nyomon követésére alapvetően nem alkalmas a direkt nukleinsav-amplifikáción alapuló módszerek alkalmazása. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

5.6. A kezelés „komplettálása” és megszakítása

A kezelés komplettálása nem egyedül a kezelés időtartamától, hanem a beteg által bevett adagok teljes számától függ. Nem ritka, hogy a szükséges bevett adagszám a kitűzött kezelési időtartam alatt nem teljesíthető a beteg nem megfelelő együttműködése vagy az antituberkulotikumok okozta mellékhatások miatt.

Ajánlás 79

A kezelés megszakításának időtartamától függően (kezdeti direkt mikroszkópos pozitivitás esetén) folytatható a megkezdett kezelés [40]:

- **Ha a kezelési szünet kevesebb volt, mint 2 hónap: mód van a kezelés folytatására a teljes adagszám eléréséig.**
- **Ha a kezelési szünet hosszabb volt, mint 2 hónap: a kezelést előlről kell kezdeni.** (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ha az intenzív szakaszban szakad meg a kezelés [40]:

- **több mint két hétre: előlről kell kezdeni terápiát a korábban alkalmazott gyógyszerekkel (ha ennek nincs akadálya, pl. mellékhatás);**
- **még 14 napon belül vagyunk: a kezelés folytatható és az intenzív szakasz a kihagyott napok számával megnyúlik.** (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ha az utókezelési szakaszban történik a kezelés megszakítása [40]:

- **ha a beteg a szükséges adagok legalább 80%-át már megkapta, akkor a kezelés folytatásától el lehet tekinteni, kezdeti direkt mikroszkópos negativitás esetén;**
- **Ha az adagok kevesebb, mint 80%-át kapta meg, akkor a kezelés folytatása javasolt az előírt adagszám eléréséig.** (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

5.7. Relapszus és sikertelen kezelés [40]

Relapszusról akkor beszélhetünk, ha az antituberkulotikum-kezelésnek köszönhetően a tenyésztés negatívvá válik és az is marad a kezelés befejeztéig, de a kezelés befejezését követően a tenyésztés ismét pozitív lesz, illetve ha a beteg klinikai vagy radiológiai romlást mutat. A klinikai tapasztalatok szerint a relapszus sokkal gyakoribb a kiterjedt megbetegedésben szenvedőknél, illetve azok esetében, akik a kezelés második hónapjának végén még tenyésztés pozitívak. A relapszus általában a kezelés befejezését követő első 6–12 hónap folyamán jelentkezik. Relapszus gyanúja esetén minden eszközzel törekedni kell a bakteriológiai megerősítésre és a rezisztenciavizsgálatok elvégzésére. A relapszus lehet endogén reaktiváció (a hátramaradó dormáns populációból kiindulva) vagy exogén reinfekció eredménye.

DOT-kezelt betegek esetében, akiket RMP-t tartalmazó kombinációval kezeltek, igen nagy a valószínűsége annak, hogy a relapszus hátterében rezisztens kórokozó áll.

Ajánlás 80

Relapszus esetén az addig ellenőrzöten gyógyszert szedő (DOT-kezelés) betegek a rezisztenciaeredmények megérkezéséig a standard négyes kombinációval (INH, RMP, PZA, EMB) kezelhetők. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ajánlás 81

Relapszus esetén az addig nem ellenőrzöten (nem DOT-kezelés), illetve rendszertelenül gyógyszert szedő betegek esetében a standard négyes kombinációt két további szerrel kell kiegészíteni a rezisztenciavizsgálatok eredményének megérkezéséig. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ha a beteg nem DOT-kezelésben részesült, illetve gyógyszereszedése rendszertelen volt, akkor a szerzett antituberkulotikum-rezisztencia veszélye fokozottabb. Ez különösen olyan betegek esetében elengedhetetlen, akiknek az immunrendszere károsodott, légzési tartaléka besűkül, központi idegrendszert érint a megbetegedés, vagy egyéb életveszélyes állapotban vannak. Exogén reinfekció gyanúja esetén hagyományos és molekuláris epidemiológiai vizsgálatokkal igyekezni kell a fertőző forrás azonosítására, és a kombináció összetételét az index-eset gyógyszer-érzékenységi profiljához kell szabni.

Ajánlás 82

A kezelést sikertelennek kell tartani akkor, ha a beteg folyamatosan vagy átmeneti tenyésztés negativitás után ismételten, de az antituberkulotikus kezelés negyedik hónapja után tenyésztés pozitív. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A sikertelen kezelés leggyakoribb oka a nem megfelelő együttműködés (rendszertelen gyógyszereszedés), az inadekvát antituberkulotikum-kombináció, DOT-kezelés hiánya, fel nem ismert antituberkulotikum-rezisztencia, de előfordulhat a kezelési szabályok betartása mellett is, pl. malabszorpció következtében.

Az ilyen betegeket rezisztens kórokozóval fertőzöttnek kell tartani mindaddig, míg a rezisztenciavizsgálatok eredményei vissza nem érkezik. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A kezelést legalább két (de inkább három) olyan szerrel kell kiegészíteni, amelyeket a beteg korábban még nem kapott. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A rezisztenciavizsgálatok eredményeinek megfelelően a beteg kezelését módosítani kell. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A sikertelennek bizonyult antituberkulotikum-kombinációt soha nem szabad csak egyetlen szerrel bővíteni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

5.8. Speciális kezelési helyzetek

Ajánlás 83

Az antituberkulotikum okozta mellékhatások, a terhesség, a HIV-pozitív betegek tuberkulózisa, az extrapulmonális tuberkulózis bizonyos formái, valamint antituberkulotikum-rezisztencia esetén speciális kezelési terv felállítása és az ilyen betegek ellátásában jártas szakértővel való konzultáció szükséges. (Erős ajánlás/*)

Azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak PZA-kezelést (súlyos májlaesio, köszvény vagy terhesség miatt), az utókezelési szakaszt 7 hónapra kell növelni. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

Azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak INH-t (hepatotoxicitás, monorezisztencia), 6 hónapos RMP-PZA-EMB kezelés javasolt. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

A RMP kontraindikációja esetén (hepatotoxicitás, monorezisztencia) minimálisan 9, de inkább 12 hónapos INH-PZA-EMB kezelés jön szóba. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

5.8.1. HIV-fertőzött tuberkulózisos betegek kezelése

A HIV-fertőzött tuberkulózisos betegek kezelése, abban az esetben, ha proteázgátló (PI) vagy nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátló (NNRTI) kezelés alatt állnak, igen komplex feladat, ezért mindenképpen szakértővel való egyeztetést igényel. Egyéb esetben a nem HIV-fertőzöttekkel kapcsolatos ajánlások érvényesek. A PI és NNRTI szerek RMP-vel való együttadása kontraindikált, mivel az RMP szubterápiás szintre csökkentheti e szerek szérumszintjét.

- Az RMP helyett ezért a rifabutin adása javasolt, ám még ez a szer is 20–25%-os PI- és NNRTI-szérumszint-csökkenést eredményezhet.
- Ezért a rutinszerűen alkalmazott rifabutindózist csökkenteni (napi 300 mg helyett napi 150 mg), míg a PI- és NNRTI-dózisokat emelni kell.
- A nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (NRTI) nem igényelnek rifabutin dóziszváltoztatást.

5.8.2. Extrapulmonális tuberkulózis kezelése

Az extrapulmonális tuberkulózis kezelése és gondozása az adott szerv érintettségével foglalkozó szakma feladata. Az extrapulmonális tuberkulózis gyógyszeres kezelése általánosságban megegyezik a tüdőtuberkulózis fentebb részletezett elveivel.

- Miliaris, ízületi, csonttuberkulózis, illetve meningitis basilaris esetén legalább 12 hónapos kezelés javasolt.
- Pleuritis, pericarditis tuberculosa és meningitis basilarisban az antituberkulotikumok mellett glükokortikoidok alkalmazása is szükséges lehet.

Az első két kórforma esetén a szteroidkezeléstől a folyadékfelszaporodás ütemének csökkenése, a nehézlégzés, az esetleges pleurális fájdalom enyhülése várható. Nem befolyásolja azonban számottevően a szteroidkezelés a reziduális pleuracallus kialakulását, illetve annak mértékét. Meningitis basilarisban a szteroidkezelés csökkenti az intracranialis nyomásfokozódást, a cerebrális oedema mértékét, az arachnoiditis mérséklésével segít kiküszöbölni a következményes hydrocephalus, cranialis idegbénulások és gerincvelői blokádkialakulását, mindezek miatt jelentősen mérsékli ennek a súlyos kórformának a mortalitását.

- Általában napi 1 mg/kg prednizolon adása javasolt 4–8 héten át, a kortikoszteroid ezt követően 2–3 hét alatt építendő le.
- Súlyos állapotban, tekintettel arra, hogy az RMP a glükokortikoid-szérumkoncentrációt jelentősen csökkenti, magasabb dózis alkalmazása is szükséges lehet.

5.9. Rezisztens tuberkulózis kezelése [7, 13]

A rezisztens tuberkulózis kezelése megkülönböztetett figyelmet érdemel, mivel a rezisztens törzs okozta fertőzés kezelése évekig elhúzódhat, az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai fokozottabban jelentkeznek, amelyeket a hosszan tartó terápia felerősít. Az előbbieket miatt a betegek együttműködése is nehezebb lehet.

Ajánlás 84

Monorezisztens eseteknél nem feltétlenül szükséges a terápiás kombináció bővítése, hanem a kezelés időtartama változik. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

INH-monorezisztencia esetében 6 hónapos, folyamatos RMP-PZA-EMB kezelés javasolt (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

RMP-monorezisztencia esetén 9, de inkább 12 hónapos, folyamatos INH-PZA-EMB kezelés szükséges. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

PZA-monorezisztencia esetén is 9 hónapos, folyamatos INH-RMP-EMB kezelés jön szóba. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

Ajánlás 85

Magyarországon a multidrog-rezisztencia az esetek több mint 80%-ában ethambutol- (EMB) és streptomycin- (SM) rezisztenciával is társul, így a kezdeti gyógyszer-kombinációban alkalmazásuk nem javasolt. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

A mielőbbi megfelelő kezelés beállítása céljából törekedni kell a gyógyszerérzékenység minél gyorsabb meghatározására. Molekuláris biológiai módszerrel – mikroszkópos pozitivitás esetén – akár 1–2 napon belül is eredményt kaphatunk a rifampicinérzékenységet illetően.

Az MDR tuberkulózis kezelése intenzív és fenntartó fázisra tagolódik.

Ajánlás 86

Az intenzív fázisban, amelynek ajánlott időtartama 8 hónap, négyes antituberkulotikus kombináció ajánlott, amelynek tartalmaznia kell egy parenteralis szert, egy fluorokinolont, és ki kell egészíteni elsősorban a C-csoportból választott gyógyszerekkel, amennyiben nem lehetséges, akkor a D-csoportból választottakkal (3. táblázat). Fenntartó kezelés során a parenterális szert nem adjuk. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

A pyrazinamid hozzáadása az előbbi kombinációhoz akkor javasolt, ha nincs adat pyrazinamiddal szembeni rezisztenciáról. (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia)

A kezelés teljes időtartama erősen függ az egyéni kórlefyolyástól, 20 hónapot tartanak ideálisnak. (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia)

Ajánlás 87

Az XDR tuberkulózist is minimum négy hatásos szerrel javasolt kezelni. (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia)

Az egyre kiterjedtebb rezisztencia határt szab az adható gyógyszereknek, a rezisztenciaelet figyelembevételével, azonban ez esetben is törekedni kell a minél több gyógyszerből álló kombináció összeállítására, a C, D csoportjából történő szervválasztással (3. táblázat).

Az MDR/XDR kezelés alapelvei változóban vannak. 2018. év végével várható egy új WHO-s irányelv, amely a MDR tuberkulózis kezelését módosítja. Ennek egy, a gyógyszercsoportok kombinációjára vonatkozó részajánlása már megjelent [78]. A kanamycin és capreomycin kivezetésre került; gyógyszerek átcsoportosítása (A*, B*, C* – 4. Táblázat) történt a klinikai vizsgálatok alapján hatékonyság szerint; a kezelést átállítva lehetőleg teljesen per os kezelésre. A minimum ötös gyógyszeres kombinációt lehetőleg az A* csoportból ajánlott választani, majd a B* és utoljára a C* tagjaiból.

6. Sebészeti ellátás

6.1. Ellátási szintek

Ajánlás 88

A tuberkulózis sebészeti ellátását az érintett szervnek megfelelő sebészeti osztályon kell megvalósítani:

- **tüdőtuberkulózis – mellkassebészeti osztály;**
- **extrapulmonális tuberkulózis – az érintett szervnek megfelelő osztály.** (Erős ajánlás/*)

Ajánlás 89

Sebészi beavatkozás elsősorban a tbc szövődményei miatt vagy specifikus folyamat igazolására, illetve multidrog-rezisztens folyamat kezelésére végezhető. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) [41]

A hatékony antituberkulotikumoknak köszönhetően, a tbc sebészi kezelésének jelentősége nagymértékben csökkent.

6.2. Általános elvek [42]

Ajánlás 90

Sebészi beavatkozásokat antituberkulotikus gyógyszeres kezeléssel kiegészítve, annak védelmében javasolt végezni. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ajánlás 91

Aktív tuberkulózisban, ha nem akut sebészi beavatkozásról van szó, a műtétet 2–3 hónapos antituberkulotikus előkezelést követően végezzük. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

A beteg általános állapotának és funkcionális paramétereinek alkalmasnak kell lenniük a tüdőreszekcióra. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

A tbc miatti reszekciót követően a posztoperatív szövődmények esélye nagyobb, mint a tumor miatt végzett hasonló típusú műtéteket követően. A halálozás 3–5% körüli. A köpet konverziójának aránya sebészi reszekciót követően 90% feletti.

6.3. Műtéti indikációk [44]

- A gyógyszeres kezelés eredménytelensége (üregképződéssel járó elváltozás a tüdőben, roncs tüdő – destroyed lung, MDR tbc);
- A specifikus folyamat késői szövődményeként kialakult kórképek vagy a gyulladástól természetes lezajlása után létrejött eltérések (aspergilloma, masszív haemoptoe, bronchiectasia, caverna, tracheobronchialis fistula, középlebény-szindróma, tüdőrák);
- A tbc-s folyamat igazolása (tuberculoma, diffúz caseosus infiltráció, mediastinalis nyirokcsomómegnagyobbodás);
- Korábbi műtétek szövődményeinek kezelése.

6.4. Műtéttechnikai általános elvek és módszerek [43–46]

Ajánlás 92

Lokalizált folyamat esetén, ha a beteg általános állapota lehetővé teszi, reszekciós műtét végzése javasolt. Ez lehet atípusos ékreszekció, segmentectomia, lobectomy vagy pneumonectomy. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ajánlás 93

Csak a képpalkotó eljárások alapján teljesen eltávolíthatónak tartható elváltozás miatt tervezzünk reszekciós műtétet! (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Minimálinvazív (VATS) reszekciók is elvégezhetők, de a betegség gyulladástól miatt számolni kell a thoracotomiára történő konverzió lehetőségével.

VATS műtét főleg diagnosztikus beavatkozásoknál javasolt. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Ajánlás 94

Ha a caverna vagy roncslebens reszekciója nem végezhető el a folyamat jellege vagy a beteg állapota miatt, próbálkozhatunk kollapszusterápiával vagy cavernostoma készítésével. Bronchopleuralis fistula vagy reziduális üreg zárására az üregbe helyezett izomlebens alkalmazunk leggyakrabban. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

6.4.1. Multidrog-rezisztens tuberkulózis [44, 53]

Ha az MDR tbc esetén a kiterjedt rezisztencia miatt a folyamat gyógyszeresen nem kezelhető, és így nagy a kiújulás és szövődmény esélye, akkor a gyógyszeres kezelés kiegészítéseként műtétet végzünk, amivel eltávolításra kerül a jelentős mennyiségű kórokozót tartalmazó tbc-s tüdőterület. Az MDR tbc leggyakoribb megjelenési formája a cavitatio, de megtalálható tuberculoma, bullosus folyamat, microcavitatio és fibrosus folyamat is. A műtét időzítése fontos, mert viszonylag korán történő beavatkozással további tüdőparenchyma-károsodást előzhetünk meg, de a tervezett reszekció előtt legalább 3 hónapos gyógyszeres előkezelés, illetve a műtét után legalább 18–24 hónapos gyógyszeres kezelés indokolt. Műtét után a köpetkonverzió aránya 75–96% lehet.

A műtét indikációi és feltételei MDR tbc esetén a következők:

- sikertelen gyógyszeres kezelés és igazolt MDR tbc,
- folyamatos pozitív köpet és meglévő cavitatio a legalább 3 hónapos antituberkulotikus kezelés ellenére. Más szerzők, főleg kiterjedt elváltozás (pl. destroyed lung vagy lebeny) esetén, ha magas a recidíva esélye, negatív köpetet követelnek meg,
- képkotókkal igazolt, jól lokalizálható és eltávolítható elváltozás,
- haemoptoe és progrediáló folyamat a gyógyszeres kezelés ellenére,
- megfelelő, a műtétet kiegészítő antituberkulotikus gyógyszeres kezelés lehetősége, a szövődmények megelőzésére,
- endobronchialis tbc kizárása.

MDR tbc miatt leggyakrabban lobectomia elvégzésére kényszerülünk, de egyes munkacsoportoknál a pneumonectomia aránya 18–33% is lehet. A betegség jellege és a kiterjedt kitapadások miatt extrapleurális leválasztásra, expanziós problémákra és tartós átszívásra lehet számítani, ami magában rejt az emelkedett posztoperatív komplikációk lehetőségét, ami 10–45% közötti is lehet. A hörgőcsont fedése javasolt.

6.4.2. Bronchiectasia [54]

Tbc-t követően, a gyulladásból adódó szöveti destructio következményeként bronchiectasia alakulhat ki, ami szövődmények lehetőségét hordozza magában. Ez lehet recidiváló pneumonia, empyema, pneumothorax, tüdőtályog, haemoptoe, amyloidosis, illetve progrediáló légzési elégtelenség cor pulmonaléval.

Az érintett terület sebészi eltávolításának indikációi a következők: gyakran recidiváló pneumonia, pyogen folyamat kifejlődése, jelentős köpetürítés, masszív haemoptoe és felmerülő tumor lehetősége.

A panaszokat okozó bronchiectasiás tüdőréssz műtéti eltávolítását akkor végezhetjük el, ha a kóros terület teljes egészében eltávolítható, a beteg tolerálja és felvilágosítást követően kéri a műtétet. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Kétoldali bronchiectasia esetén akkor végezhetünk műtétet, ha a bronchiectasiás területek teljes egészében eltávolíthatóak és legalább 2 lebeny épen marad vissza. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

A reszekció nagysága a folyamat kiterjedésétől függ, ami lehet segmentectomia, de leggyakrabban lobectomy.

6.4.3. Roncstüdő [54, 55]

Tbc szövődményeként teljes destrukció alakulhat ki a lebenyekben vagy egész egyoldali tüdőben. Az ún. destroyed lobe/lung jön létre, amihez a bronchiectasiánál említett szövődmények társulhatnak, de súlyosabb formában. Ilyen kiterjedt szöveti károsodáshoz általában a beteg elesettebb állapota társul. Tekintettel a betegek limitált terhelhetőségére, a magas posztoperatív halálozásra és a szövődmények lehetőségére, műtéti beavatkozás szükségességét csak nagy körültekintéssel hozhatjuk meg.

A következőket kell mérlegelnünk: egyes betegcsoportoknál, a kórkép a súlyos szövődmények fellépéséig konzervatív kezeléssel is hosszú ideig egyensúlyban tartható és így a műtét halasztható, másrészt viszont egy viszonylag jó állapotú betegnél nagyobb esélye van a sikeres műtétnek.

A károsodott tüdő műtéti eltávolításával életminőséget javíthatunk, csökkentjük a masszív haemoptoe lehetőségét, egy krónikus gyulladásos folyamatot eliminálunk és csökkentjük a beteg sorozatos kórházi tartózkodásának esélyét. Műtéti indikációt jelent a masszív haemoptoe, az MDR tbc, a feltételezett malignus folyamat, a bronchopulmonális fistula és a pyogen folyamat. Tekintettel arra, hogy a tüdőkárosodás igen kiterjedt lehet és lebenyt, lebenyeket vagy teljes tüdőfelet is érinthet, a megfelelő reszekció a lobectomy vagy a fél tüdő eltávolítása (pneumonectomy, extrapleurális pneumonectomy) lehet. Palliatív megoldást jelenthet a pyogen folyamat drenálása, a reziduális üreg izomlebennyel történő kitöltése, cavernostoma készítése.

6.4.4. Aspergilloma [42]

A tbc-s üregben szövődményeként aspergilloma alakulhat ki, melynek sebészi eltávolítása a következő esetekben válhat szükségessé: recidiváló jelentős haemoptoe, masszív haemoptoe, progresszív infiltráció az aspergilloma környezetében és krónikus köhögés szisztémás tünetekkel. A sebészi beavatkozással a tüneteket kontrollálhatjuk, megelőzzük vagy kezeljük a haemoptoe kialakulását, és szövettani diagnózishoz jutunk.

Az aspergillomát magában foglaló tüdőrésszel sebészi reszekciója csak kis kockázatú, jó általános állapotú betegeknél javasolt. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

Elesett állapotú, nagy rizikójú betegeknél, ahol a reszekció nem kivitelezhető, intervenció (az aspergillomával fertőzött üreg percutan punctiója intracavitalis gyógyszeres kezeléssel és drenálása, haemoptoe okozó arteria bronchialis embolizációja) és palliatív sebészi beavatkozások (thoracoplastica vagy thoracostoma készítése) végezhető. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

A sebészi beavatkozást gombaellenes szisztémás kezeléssel kell kiegészíteni. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

6.4.5. Haemoptoe [56]

A vérköpés gyakori szövődménye a tbc-s betegségnek. Megítélése történhet az ürített vér mennyisége alapján, illetve a vérzés mértékétől függetlenül, az aspiráció révén súlyos légzésfunkció

minőségi károsodás alakulhat ki. Az ürített vér mennyisége alapján beszélhetünk masszív haemoptoe-ról, ha az ürített vér mennyisége eléri a napi 600 ml-t, vagy óránként a 150 ml-t vagy az egy alkalommal történt ürítés mértéke 300 ml. A masszív haemoptoe mindenképpen aktív kezelést igényel, amelynek része a sebészi kezelés.

Első lépésben a vérzés megállítása, az aspiráció megakadályozása és a beteg stabilizálása a cél. Merev vagy hajlékony bronchoszkóppal meg kell határozni a vérzés helyét (vagy legalább az oldalt) és Fogarty-katéterrel vagy dupla lumenű tubussal meg kell akadályozni, hogy a vér ép tüdőterületekre jutva jelentős légzéskárosodást okozzon. Ezt követően történik a vérzésforrás embolizációja, ami 75–95%-ban megállítja a vérzést, de a revascularisatio miatt 10–30%-os a recidíva arány. A beteg stabilizálását követően végezhetjük el a tuberkulotikus tüdőrészes reszekcióját.

Műtét csak akkor végezhető, ha a károsodott vérző tüdőterület jól lokalizált és eltávolítható, és a beteg általános állapota lehetővé teszi a reszekciót. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

7. Gondozás

7.1. Prevenció

7.1.1. Primer prevenció: újszülöttek kötelező BCG-oltása

Az oltóanyag élő, attenuált *Mycobacterium bovis* törzset tartalmaz, amelyet a Nocard által – egy tuberkulotikus mastitises szarvasmarhából – izolált törzs („Lait Nocard,”) Leon Calmette és Camille Guérin által a Pasteur Intézetben végzett, 230 alkalommal történt átoltásával állítottak elő a XX. század elején. Az első oltást 1921-ben adták be. Magyarországon 1953 óta kötelező oltás, általában az újszülött osztályon – de legkésőbb hathetes korig – adják be a bal felkar felső és középső harmadának határán, a deltaizom distalis tapadási helye felett. Egyéves kor alatt 0,05 ml-t kell intracutan befecskendezni. Az oltás a beadás helyén enyhe lefolyású primer gümős fertőzést eredményez, és hasonló immunválaszt generál, mint a primer tbc lezajlása. Így az oltás relatív védeltséget nyújt a primer és posztprimer szórás ellen, ezáltal nagymértékben hozzájárult a súlyosabb gyermekkori kórképek, a meningitis basilaris és a miliaris tbc visszaszorulásához. Ugyanakkor nem nyújt védeltséget a felnőttkori endogén exacerbációk és exogén reinfekciók ellen.

7.1.1.1. Oltási rend (BCG)

Ajánlás 95

Az újszülötteket oltani kell BCG-vel az ellenjavallatok figyelembevételével. Az újszülöttek BCG-oltását a szülészeti intézményben, illetőleg a születést követő 4 héten belül, folyamatos oltás keretében kell elvégezni. (Erős ajánlás/*) A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 5. § (2) [47].

Tervezett intézeten kívüli szülés esetén a BCG-védőoltás beadásáról a jogszabályban meghatározott időtartamon belül a házi gyermekorvos gondoskodik. (Az intézeten kívüli szülés szakmai szabályairól, feltételeiről és kizáró okairól szóló 35/2011. (III. 21.) Korm. rendelet 10. § (1) [57]) Az oltó személyeket előzetesen megfelelően képezni kell. A késleltetett BCG-oltás nem befolyásolja a csecsemőkori oltások ütemezését.

Ajánlás 96

A születést követő 4 héten belül BCG-oltásban részesített csecsemőket 6 hónapos koruk betöltésekor ellenőrizni kell. (Erős ajánlás/*)

Azoknál a csecsemőknél, akiknél a BCG-oltás helyén beszűrődés vagy heg nem látható, korábban a BCG-oltást – tuberkulinpróba nélkül - meg kellett ismételni, azonban a legújabb szabályok szerint csak ellenőrzés és dokumentálás szükséges, revakcináció nem.

Ajánlás 97

Egyéves kor felett BCG-primovakcináció végzése csak az egészségügyi hatóság elrendelésére történhet. (Erős ajánlás/*)

7.1.1.2. Ellenjavallatok (BCG) [8, 10]

- Lázás betegségben szenvedők;
- Immundeficiens betegségben (celluláris és humorális immundeficienciában: kombinált immundeficiencia, a gammaglobulinaemia, illetve hypogammaglobulinaemia stb.) szenvedők;
- Malignus betegség (lymphoma, Hodgkin-kór és más RES-t érintő tumorok, leukaemia stb.) következményes immunszuppressziójánál;
- Terápiás immunszuppresszió esetén (nagy dózisu szisztémás kortikoszteroidkezelés, sugárkezelés);
- Tünetekkel járó AIDS. (Tünetmentes HIV-fertőzött személyek az általános oltási javallatnak megfelelően beolthatók.)

Ajánlás 98

A BCG-oltás elvégezhető a korábban kontraindikációk közé sorolt 2500 gramm alatti születési súly esetén is. (Feltételes ajánlás/*)

HIV-fertőzött anyák újszülöttjei nem részesíthetők BCG-oltásban. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

A HIV-fertőzött nők azon csecsemői, akiknél a vertikális fertőződés kizárt, azaz a születés után HIV irányában végzett ismételt PCR-vizsgálatok negatív eredménnyel zárulnak, és a csecsemő még nem töltötte be az első életévét, BCG-oltásban részesítendők. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

T-sejt-hiánnyal járó állapotnál generalizált tbc-vel lehet számolni, ezért erre vonatkozóan pozitív családi anamnézisú újszülöttek BCG-oltást addig ne kapjanak, amíg kivizsgálásuk nem zárja ki az öröklött immundeficienciát! (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

A WHO [8] ajánlása alapján a teljes populációt érintő BCG-oltásról majd csak akkor lehet áttérni a szelektív, rizikó csoportokat érintő oltásra, ha a következő kritériumok teljesülnek:

- az éves átlagos köpet direkt kenetpozitív pulmonális tbc-ráta 5/100 000 alá süllyed, vagy

- az utolsó öt évben 10 millió lakosra egynél kevesebb 5 évesnél fiatalabb, meningitis basilarisban szenvedő beteg jut, vagy
- az átlagos éves tbc-fertőzési kockázat 0,1% alá kerül.

7.1.1.3. A BCG-oltás szövődményei

A BCG-oltás lokális szövődménye lehet a primer góc vagy a nyirokcsomó beolvadása. Gyógyszeres kezelés egyik esetben sem indokolt, de a beolvadt nyirokcsomó sebészi eltávolítása szükséges. BCG-szepszis T-sejt defektus, kombinált immundefektus vagy az interleukin 12 – interferon gamma – tumornekrózis-faktor-alfa tengely zavara esetén jön létre. Az előbbi esetekben kombinált antituberkulotikus kezelés mellett is magas mortalitásra kell számítani, míg az utóbbi esetben a prognózis kedvezőbb.

A kezelés megválasztásánál figyelembe kell venni, hogy a Mycobacterium bovis BCG PZA-rezisztens, és INH-ra is csak emelt (általában a szokásos dózis kétszerese) adagban érzékeny.

7.1.2. Szekunder prevenció: a tuberkulózis szűrése

- kontaktok felkutatása és szűrése,
- egyéb tuberkulózis-rizikócsoporthoz tartozók szűrése.

7.1.2.1. Kontaktszűrés

A prevenció szempontjából kiemelten fontos terület a tbc-s beteg környezetében élő személyek (kontaktok) felkutatása és gondozásba vétele [16]. Jelentőségét a fertőzőforrás esetleges feltalálása, a konvertáltak felismerése, illetve a konverzió megelőzése képezi.

A kontaktok felkutatása életkori határok nélkül (gyermekes esetében is) a tüdőgondozók feladata.

A kiemelt betegek további kezelése, gondozása azonban gyermekkorban már a gyermektüdőgyógyászok kompetenciája.

A feladatok elvégzéséhez minden betegellátó – az orvos, aki tuberkulózisos beteget kezel, illetve a tbc diagnosztikát végző laboratórium – fontos közegészségügyi feladatot vállal [62] a fertőzés terjedésének és a gyógyszerrezisztencia kialakulásának megelőzése tekintetében. E feladat ellátása érdekében betegellátónak a közegészségügyi hatóságokkal együttműködve a következőképpen kell eljárnia:

Ajánlás 99

Amennyiben az ellátott betegnél (akár gyermek, akár felnőtt), illetve post mortem tbc-fertőzés állapítható meg, a tény a pozitív diagnózist követő 48 órán belül az érintett lakóhelye szerint illetékes tüdőgondozónak jelentendő. (Erős ajánlás/*, ÚJ) A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 19. § (6) [47]

Ajánlás 100

A kezelőorvos (osztályos pulmonológus, tüdőgondozó, extrapulmonális megbetegedést kezelő orvos), illetve az érintett halálának bekövetkeztét követően felismert tbc-megbetegedés esetén a halál okát megállapító orvos a tbc-ről való értesülést követő 24 órán belül köteles jelenteni a Tbc Surveillance Központ részére annak elektronikus járványügyi felügyeleti rendszere útján. (Erős ajánlás/*, ÚJ) A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [47], A fertőző betegségek jelentésének rendjéről szóló 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet [61]

Járványügyi teendők szempontjából a kontaktok két csoportját kell megkülönböztetni:

Közeli kontaktok:

- közös háztartásban (lakásban) élők,
- közvetlen munkatársak,
- munkásszálláson, szociális otthonban, kollégiumban, menedékhelyen stb. szobatársak,
- börtönben cellatársak,
- fekvőbeteg-ellátó intézményben kórteremtársak,
- tanintézetben osztálytársak,
- egészségügyi dolgozók.

Távoli kontaktok:

- gyakrabban látogatott rokonok, szomszédok,
- iskolatársak,
- azonos szállón lakók (szociális otthon, munkásszállás, kollégium stb.),
- menedékhelyek lakói,
- börtönben tartózkodók,
- állandó szabadidőpartner(ek).

Egyéb, tuberkulózis-rizikócsoportokat meghatározó tényezők:

- HIV-fertőzöttség,
- tuberkulózisra hajlamosító egyéb körülmények,
- friss (két éven belüli) fertőzés, különösen gyermekek esetében,
- alkoholfüggőség,
- kábítószer-fogyasztás/-függőség,
- nem megfelelően kezelt tuberkulózis a kórelőzményben,

– diabetes mellitus, szilikózis, szervtranszplantáció utáni állapot, kortikoszteroid vagy egyéb immunuszpresszív kezelés (pl. biológiai kezelések), a fej és a nyak carcinomás betegsége, hematológiai megbetegedések, zsugorvесе, intestinalis bypass vagy gastrectomia utáni állapot, krónikus malabszorpciós szindróma, leromlott általános állapot.

A tuberkulózis kockázatát fokozó egészségi állapotot érintő tényezők mellett nagyobb a tuberkulózis kockázata a lakosság bizonyos csoportjaiban is (szociális tényezők). Az átlagnépességhez viszonyítva jelentősen gyakoribb a tuberkulózis a hajléktalanok és a szoros közösségben (szociális otthon, börtönök) élők között.

Ajánlás 101

Közeli kontaktok esetén minden esetben szűrést kell végezni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Azok tekinthetők közeli kontaktoknak, akiknek a fertőző forrással való érintkezése zárt térben összességében eléri a 8 órát. 5 év alatti gyermekek és immunkompromittált kontaktok (pl. HIV-fertőzöttek vagy immunuszpresszív terápiában részesülők stb.) esetében megfontolható az összesített érintkezési időre vonatkozó 4 órás határérték alkalmazása [63].

Ajánlás 102

Távoli kontaktok esetén egyéni mérlegelés lehetséges, azonban kockázati tényező(k) fennállása esetén, szintén kötelező a szűrés. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

A kontaktszűrés kiterjesztése megfontolandó amennyiben a közeli kontaktok körében váratlanul magas arányú a kimutatott fertőzés, illetve a megbetegedés mértéke (?10%) vagy alacsony prioritású távoli kontaktnál tbc-megbetegedést diagnosztizáltak vagy az 5 év alatti kontaktnál (közeli/ távoli) infekciót mutattak ki.

Ha a magas rizikójú kontaktok körében nem fordul elő bizonyítottan új transzmisszió, akkor nem javasolt a kontaktszűrés kiterjesztése. [64]

7.1.2.1. Rizikócsoporthoz szűrés

A WHO [16] ajánlásai szerint a populációt átfogó, tömeges szűrés rendszer kerülendő. A tömeges szűrés hatékonysága a passzív esetfelderítéshez viszonyítva az egészségügyi eredmények és a tbc transzmissziója tekintetében nem bizonyított. A WHO a tbc korai detektálásának érdekében a rizikócsoporthoz szűrésének előtérbe helyezését javasolja, a tuberkulózis helyi szintű járványügyi helyzetének és a szűrés potenciális előnyeinek/veszélyeinek figyelembevételével. A hazai tüdőszűrő rendszer 2014-ben (29/2013. (IV. 26.) EMMI rendelet) [58] az átfogó tömegesen kötelező rendszerről a rizikócsoporthoz szűrés rendszerére állt át.

A különböző rizikócsoporthoz szűrése során alkalmazott diagnosztikai algoritmusokat az 1.3.2. fejezet részletezi.

Ajánlás 103

A büntetés-végrehajtási intézetek fogvatartottjait minél előbb, de a börtönbefogadást követő maximum 15 napon belül szűrni kell tbc fertőzésre (IGRA) és pozitív esetén ki kell zárni az aktív

megbetegedést (tüdőröntgen-felvétel). Ezt követően évente kell tüdőrontgen-felvétellel az aktív megbetegedés kialakulását monitorozni [65, 66]. A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [47]

(Erős ajánlás/Nagyon alacsony evidencia) ÚJ

Ajánlás 104

A büntetés-végrehajtási intézetek fogvatartottakkal közvetlenül foglalkozó dolgozóit, valamint az egészségügyi dolgozókat a munkába lépéskor szűrni kell tbc-fertőzésre (IGRA) és pozitívítás esetén ki kell zárni az aktív megbetegedést (tüdőröntgen-felvétel). Ezt követően évente kell tüdőrontgen-felvétellel az aktív megbetegedés kialakulását monitorozni. [66, 67]

(Erős ajánlás/Nagyon alacsony evidencia) ÚJ – A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 9. § és 1. számú melléklet [47]

7.1.3. Tercier prevenció

- a fertőzöttek (látens tuberkulózis) profilaktikus gyógyszeres kezelése (1.3 fejezet),
- az eltűntek felkutatása,
- a nem megfelelő együttműködésű betegek őrzött gyógykezelése.

Ajánlás 105

A tüdőgondozók feladata az eltűnt betegek felkutatása. (Erős ajánlás/*)

Ajánlás 106

Amennyiben egy beteg az előírt gyógykezelésnek ismételt felszólításra sem tesz eleget, vagy gyógyszeres kezelése önhibájából megszakadt, javasolt az elkülönített, speciális krónikus pulmonológiai osztályon való elhelyezésének kezdeményezése, további, őrzött gyógykezelés céljából. (Erős ajánlás/*) A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [47]

7.2. Betegoktatás

Ajánlás 107

A beteget részletesen kell tájékoztatni a betegséggel kapcsolatos tudnivalókról és nyomtatott betegtájékoztatóval kell ellátni. (Erős ajánlás/*)

A tájékoztatásnak részletesen ki kell térnie a betegség természetére, a betegség terjedésének módjára és ennek megelőzésére, az (ellenőrzött) gyógyszeres kezelésre (rendszeresség, időtartam), az ellenőrző vizsgálatok (röntgen, bakteriológia) szükségességére. A tájékoztatásba lehetőleg be kell vonni a beteg hozzátartozóját és meg kell nyerni együttműködését.

7.3. Prognózis, a kezelés időtartama [7, 13]

Amennyiben a betegséget gyógyszerérzékeny baktériumok okozták, a tuberkulózis eredményesen gyógyítható (várható gyógyulási arány 80% fölött).

Ajánlás 108

Gyógyszerérzékeny baktériumok okozta betegségben a kezelés időtartama általában 6–9 hónap. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

Ennél hosszabb terápiás időszak is előfordulhat, például kétoldali vagy üregesedést mutató folyamatokban, illetve egyéb, speciális helyzetekben. Gyógyszer-rezisztens baktériumok esetén a prognózis kevésbé kedvező, különösen igaz ez az MDR tuberkulózisra a szokásosnál hosszabb kezelés és a gyógyszerek mellékhatása miatt. MDR tuberkulózisban a várható gyógyulási arány 50% körüli.

Ajánlás 109

MDR tuberkulózisban a kezelés javasolt időtartama 18–24 hónap. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

7.4. Ellenőrzés [7, 13]

A gyógykezelés során, a kezelés hatásosságának ellenőrzésére, követésére a következő vizsgálatokat kell elvégezni:

7.4.1. Mellkasátnézeti röntgenfelvétel (PA)

Ajánlás 110

2 havonként kell mellkasátnézeti röntgenfelvételt készíteni (PA), illetve a kezelőorvos megítélése szerint gyakrabban is lehet. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

7.4.2. Bakteriológiai vizsgálatok

7.4.2.1. Kezdetben mikroszkóposan savállópozitív betegek esetében

Ajánlás 111

A kezdetben mikroszkóposan savállópozitív betegek esetében havonta mikroszkópos köpetvizsgálatot és tenyésztést kell végezni:

- ha a mikroszkópos vizsgálat eredménye két egymást követő hónapban negatív, a továbbiakban csak a kezelés befejezésekor kell mikroszkópos köpetvizsgálatot végezni;
- ha a tenyésztés eredménye két egymást követő hónapban negatív, utána két-három havonta kell tenyésztést végezni, utoljára a kezelés befejezésekor. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

7.4.2.2. Kezdetben mikroszkóposan savállónegatív betegek esetében

Ajánlás 112

A kezdetben mikroszkóposan savállónegatív betegek esetében: a mikroszkópos vizsgálatot egy hónap elteltével meg kell ismételni. Ha akkor is negatív, nem kell több mikroszkópos vizsgálatot végezni.

Köpettenyésztést egy és két hónap elteltével kell végezni:

- ha ezen tenyésztések közül bármelyiknek az eredménye pozitív, addig kell havonta ismételni a tenyésztést, amíg legalább két egymást követő hónapban negatív lesz az eredmény; ezt követően két három havonta szükséges tenyésztést végezni, utoljára a kezelés befejezésekor,
- ha ezeknek a tenyésztéseknek az eredménye negatív, legközelebb a kezelés befejezésekor kell tenyésztést végezni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

7.4.2.3. Multidrog-rezisztens tuberkulózis miatt kezelt betegeknél

Ajánlás 113

MDR tüdőtuberkulózis esetén havi rendszerességgel a köpet mikroszkópos vizsgálata és tenyésztés javasolt. (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)

7.4.3. Klinikai laboratóriumi vizsgálatok

7.4.3.1. Gyulladásos markerek

A kezelőorvos megítélése szerint.

7.4.3.2. Májenzimvizsgálatok

Ajánlás 114

Abban az esetben, ha a kezelés megkezdése előtt végzett májenzimvizsgálatok kóros (emelkedett) értéket mutattak és/vagy a kórelőzményben alkoholfogyasztás, epekövesség, egyéb májártalomra utaló adat van, a vizsgálatot két hét gyógyszeresedés után meg kell ismételni. Ha az értékek nem romlottak, a kezelés folytatható, és az enzimvizsgálatokat a kezelés alatt havonta tanácsos megismételni. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

Ajánlás 115

A fent említett veszélyeztető tényezők hiányában potenciálisan hepatotoxicus gyógyszerek esetén kezdetben havonta, majd kéthavonta kerülhet sor a vizsgálat megismétlésére. A kezelőorvos megítélése szerint a vizsgálatok gyakrabban is elvégezhetők. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

7.4.3.3. Szérumhúgysavszint-meghatározás

Elvégzése két hónapon túl tartó PZA-kezelés esetén javasolt havonta-kéthavonta.

7.4.3.4. Az egyes gyógyszerek alkalmazása esetén

A mellékhatások monitorozása céljából végzendő laboratóriumi és egyéb vizsgálatokat, amelyek a gyógyszer ismertetésénél található meg, a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt feltétlenül el kell végeztetni. (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)

7.4.4. Táplálkozással kapcsolatos megfontolások

Ajánlás 116

Abban az esetben, ha a kliens/páciens speciális megváltozott összetételű és/vagy konzisztenciájú étrendre szorul, ha tápláltsági állapota szerint nagy rizikójú csoportba tartozik, ha kvantitatív és kvalitatív diétát igényel, akkor dietetikus szakember bevonása szükséges a gondozásába. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Tüdőgyógyászat:

- tüdőgondozói hálózat: felnőttek szűrése; felnőtt tüdőtuberkulózisos betegek gondozása (kezelés, ellenőrző vizsgálatok); látens fertőzés profilaktikus kezelése; rizikócsoportok szűrése; kontaktok (felnőtt és gyermek) felkutatása szűrése; eltűnt betegek felkutatása, extrapulmonális esetek antituberkulotikus kezelése;
- pulmonológiai fekvőbetegosztály: diagnózis felállítása; tüdőtuberkulózisos beteg kezelése;
- pulmonológiai speciális krónikus fekvőbetegosztály: a nem megfelelő együttműködésű betegek őrzött kezelése;
- gyermek-tüdőgyógyászati profilú gyermekosztály/szakrendelés: diagnózis felállítása; beteg kezelése; beteggondozás.
- extrapulmonális tuberkulózis felismerése és a beteg kezelése az adott szervet érintő szakma kompetenciája.

Sebészet:

- tüdőtuberkulózis – mellkasebészeti osztály;
- extrapulmonális tuberkulózis – az érintett szervnek megfelelő osztály.
- Valamennyi ellátó kompetenciája a tbc-gyanú megfogalmazása a tünetek alapján és a beteg megfelelő ellátóintézménybe történő irányítása (tüdőgondozó, extrapulmonális kórforma gyanúja esetén annak ellátására alkalmas intézmény).

Szülészet-nőgyógyászat: újszülöttek kötelező BCG-oltása.

- Házi gyermekorvosi ellátás: intézeten kívüli szülés esetén az újszülöttkori kötelező BCG-védőoltás beadásáról a házi gyermekorvos gondoskodik.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők és azok megoldása)

Tárgyi feltételek:

- az ország egész területén elérhető járó- és fekvőbeteg-szakellátás (tüdőgondozók, pulmonológiai osztályok).

- megfelelő logisztika biztosítása, amely lehetővé teszi a minta időben történő beérkezését a laboratóriumba.

- megfelelő kapacitású mycobacteriológiai laboratóriumok, amelyek minden alkalmazott módszerükre rendelkeznek külső minőségbiztosítási vizsgálatokban elért megfelelő eredményekkel. Valamennyi laboratórium alkalmas mikroszkópos vizsgálatok végzésére, kórokozó kitenyésztésére és rezisztenciavizsgálatára (mind szilárd, mind folyékony táptalajon), továbbá a *M. tuberculosis* és a nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok elkülönítésére. Gátló tényező, hogy a jelenlegi laborhálózat nem felel meg teljesen ezeknek a követelményeknek. [59].

- DNAM alapú gyors diagnosztika elérhetősége az egész ország területéről.

Személyi feltételek: a tüdőgondozókban 50 000 lakosonként egy tüdőgyógyász szakorvos [60]. A minimumfeltételekhez igazodóan a pulmonológiai osztályokon megfelelő számú tüdőgyógyász szakorvos vagy szakorvosjelölt, minden intézményben megfelelő számú egészségügyi szakdolgozó.

Szakmai/képzési feltételek: a szakmai irányelv oktatása a szakorvosképzés és szakorvos-továbbképzés keretében.

Egyéb feltételek: antituberkulotikumokkal (beleértve a rezisztens tuberkulózisban javasolt gyógyszereket is), IGRA teszttel és tuberkulinnal való folyamatos ellátás biztosítása.

A kezelés 2-3. hónapját követően is baktériumot ürítő betegek mintáiból végzett rezisztencia vizsgálatok finanszírozásának biztosítása.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A tuberkulózis gyógyulása a beteg és a kezelést végző személyzet kitartó és szoros együttműködését megkövetelő, hosszan tartó folyamat. Az ellátottak és a segítő családtagok tájékoztatása során alapvető annak hangsúlyozása, hogy a tbc megfelelő beteg-együttműködés esetén általában gyógyítható betegség. Nem megfelelő beteg-együttműködés (rendszerellenes gyógyszeresedés, ellenőrző vizsgálatok elhanyagolása) tanúsításával jelentősen megnő a nehezen gyógyítható, még hosszabban kezelendő gyógyszer-rezisztens tbc kialakulásának esélye. A beteg felelőssége a megfelelő együttműködés, amelynek hiányában, tekintettel a népegészségügyi érdekre, rendeletben szabályozott módon kényszergyógykezelésre kötelezhető.

A beteg tájékoztatása során a tbc-re vonatkozó információ átadásán, megbeszélésén túl nélkülözhetetlen annak felmérése is, hogy van-e a betegnek társbetegsége, vagy van-e a háttérben olyan szociális, kulturális, illetve egyéb tényező, amely akadályozhatja a beteget a megfelelő együttműködés kialakításában.

A beteg tájékoztatásának az alábbi kérdésköröket kell érintenie: mi a tuberkulózis; milyen tüneteket, panaszokat okozhat; hogyan lehet felismerni; hogyan lehet elkapni; hogyan lehet védekezni a terjedése ellen; hogyan előzheti meg a beteg a környezet fertőződését; gyógyítható-e a tbc; az együttműködés jelentősége; gyógyulási esélyek szenzitív, illetve rezisztens tbc esetén; milyen tényezők akadályozzák a gyógyulást; szükség van-e kórházi kezelésre; hogyan biztosítható a gyógyszeresedés rendszeressége, milyen mellékhatások lehetnek. Amennyiben lehetőség van rá,

fontos a hozzátartozó tájékoztatása, bevonása is, amellyel elősegíthető a beteg tartós és rendszeres gyógyszeresedése, a gyógyulási folyamathoz való tartósan pozitív hozzáállása.

A tbc kezelése során a hajléktalanság és a szociális marginalizáció, a függőségek (elsősorban alkohol), a pszichiátriai betegségek, személyiségzavarok jelentenek gondot. Ezért fontos a szoros együttműködés a szociális szolgálatokkal, pszichiátriával, pszichológusokkal is. Ilyen szempontból kiemelten, az általános antituberkulotikus terápia mellett, az egyéni problémák figyelembevételével kell kezelni a betegeket. A multidrogrezisztens kórokozóval fertőzött betegeknél a hosszú kezelési idő miatt súlyos problémát jelent a betegek motiválása.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Tájékoztató tuberkulózisban szenvedő betegek és családtagjaik részére. Magyar Tüdőgyógyász Társaság, 2006. (XI. fejezet/1.)

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

2.3. Táblázatok

1. Táblázat – Az antituberkulotikumok adagolása preventív terápiákban (VI. fejezet/1.) [18]
2. Táblázat – Az antituberkulotikumok adagolása (VI. fejezet/5.) [7, 11, 12]
3. Táblázat – MDR, RR és XDR rezisztens terápiaiban alkalmazott antituberkulotikumok (VI. fejezet/5.) [7, 11, 12]
4. Táblázat – Új antituberkulotikus gyógyszerelési összeállítás az MDR, RR és XDR rezisztens terápiaiban (VI. fejezet/5.) [78, 79, 80, 81]

2.4. Algoritmusok

1. Ábra – HIV-vel élő felnőttek, serdülők és gyermekek szűrése tbc-re és az LTBI preventív terápiája (VI. fejezet/3.)
2. Ábra – HIV-negatív kontaktok és más rizikócsoporthoz tartozók szűrése és az LTBI preventív terápiája (VI. fejezet/3.)
3. Ábra – A pulmonális tuberkulózis diagnosztikája és terápiája (VI. fejezet/3.)

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

3.1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

3.1.1. Diagnózis: a bakteriológiai vizsgálatok (mikroszkópos és tenyésztés) aránya, a bakteriológiailag igazolt esetek aránya, a tenyésztéssel pozitív esetekben a rezisztenciavizsgálatok aránya. A WHO/ECDC ajánlása alapján az összes aktívnak minősített tuberkulózis esetek legalább

75%-át, a pulmonológiai esetek legalább 80%-át kell bakteriológiailag igazolni. A bakteriológiailag igazolt esetek 100%-ában kell kezdeti gyógyszer érzékenységi tesztet végezni [21].

3.1.2. Terápia: a kezdő gyógyszer-kombináció összetétele, az antituberkulotikum kezelés időtartama, a rezisztens esetekben alkalmazott antituberkulotikumok és a rezisztencia összefüggése.

3.1.3. Monitorozás: a kezelés hatásosságának ellenőrzésére előírt, megfelelő számú és megfelelő időközönkénti kontrollvizsgálat (mellkasátnézeti röntgenfelvétel, bakteriológiai és klinikai laboratóriumi vizsgálatok) elvégzése.

3.1.4. Gyógyeredmény: kohorszvizsgálat (az antituberkulotikum kezelés megkezdésétől számított 12 hónap elteltével a beteg helyzete, eredményes kezelés, sikertelen kezelés, félbeszakított kezelés, meghalt, eltűnt). A WHO/ECDC ajánlása alapján az összes aktív tuberkulózisnak tartott eset 85%-át 12 hónapon belül gyógyultként kell kijelenteni [21].

Az ajánlások terjesztésének terve

Az irányelv nyomtatott formában megjelenik az Egészségügyi Közlönyben. A megjelenést követően egy hónappal lép hatályba, ami lehetőséget nyújt a felhasználóknak az irányelv tartalmának megismerésére és a helyi protokollok frissítésére. Emellett az irányelv megjelentetésre kerül az Egészségügyi Szakmai Kollégium és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság honlapján, valamint releváns egészségügyi folyóiratokban is. Az irányelv tartalmának további ismertetése akkreditált képzéseken, tudományos kongresszusokon és továbbképzéseken valósul meg.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelvtervezett felülvizsgálata háromévenként történik. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. A Tüdőgyógyászat Tagozat vezetője kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket.

Az aktuális irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

1. EK – Egészségügyi Közlöny (2015). november 5., LXV. évfolyam, 18. szám. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról. 2487–2506.
2. Korányi Bulletin 2018. <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2018.pdf>
3. BSR – Holroyd CR., Seth R., Bukhari M. et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology* key208, doi:10.1093/rheumatology/key208; <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/key208/5076446>.

4. ECDC – Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. Stockholm: ECDC; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/TB-handbook-updated-2018.pdf>
5. ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. 9. fejezet. Stockholm: ECDC; 2011. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1105_TER_Basics_TB_control.pdf
6. ECDC/WHO – European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf>
7. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. World Health Organization 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>
8. WHO – BCG Vaccines: WHO position paper. – February 2018 Weekly Epidemiological Record. 2018, No 8, 93, 73–96. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf?sequence=1>
9. WHO – Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. World Health Organization 2014 http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1
10. WHO – Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Weekly Epidemiological Record. 2007;21:193-6. http://www.who.int/immunization/wer8221bcg_May07_position_paper.pdf
11. WHO – Treatment of tuberculosis Guidelines (4th ed.). World Health Organisation. Geneva, Switzerland, 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf?sequence=1
12. WHO – Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. World Health Organisation . Geneva, Switzerland, 2010. <http://www.who.int/iris/handle/10665/44444>
13. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (2011 update) World Health Organisation. Geneva, Switzerland, 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf?sequence=1
14. Sterling, T. HIV Infection-Related Tuberculosis: Clinical Manifestations and Treatment. Clinical Infectious Diseases, 2010; 50(S3):S223–S230.

15. WHO – Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014). World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1
16. WHO – Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2013. http://www.who.int/tb/publications/Final_TB_Screening_guidelines.pdf
17. EK-000773 Egészségügyi szakmai irányelv – A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról. EMMI, Egészségügyi Közlöny 2018:4. <https://kollegium.aeek.hu/Download/Download/3361>
18. WHO – Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. WHO/CDS/TB/2018.4 <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>
19. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29(15):1987–2002
20. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling Houben RMGJ., Dodd PJ. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152
21. Sandgren A, Hollo V, Huitric E, Ködmön C. Epidemiology of tuberculosis in the EU/EEA in 2010 – monitoring the progress towards tuberculosis elimination. *Eurosurveillance* 2012;17(12):22 March
22. Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B, Novák Z (szerk.). *Gyermekekori légzőszervi megbetegedések*. Budapest: Promenade Publishing House; 2012.
23. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:319–28.
24. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36(5):1185–206.
25. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):964–970. doi:10.1093/ije/dyr058.
26. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–35. doi:10.1056/NEJMra1405427
27. ERS – Lange C, Migliori GB (eds.). *Tuberculosis. European Respiratory Monograph. Clinical Handbooks for the Respiratory Professionals*. ERS; 2012, No. 58.
28. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799–801.

29. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45:928–952.
30. ECDC- Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC; 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/TB-handbook-2018-final.pdf>
31. Fodor T, Lőrinczi I, Szikra L. A *Mycobacterium tuberculosis* és egyéb típusos mycobacterium fertőzések bakteriológiai vizsgálatának módszerei. In: Czirók É (szerk.). *Klinikai és járványügyi bakteriológia kézikönyv*. Budapest: Melánia Kiadó; 1999. p. 555–7.
32. Drobniewski FA, Hoffner S, Rünsch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V and the WHO European Laboratory Strengthening Task Force. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J* 2006;28:903–9.
33. WHO- Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies World Health Organization 2017
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/333960/ELI-Algorithm.pdf?ua=1
34. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.04) <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>
35. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. World Health Organization 2016
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf
36. MTT – Tájékoztató tuberkulózisban szenvedő betegek és hozzátartozóik részére. Magyar Tüdőgyógyász Társaság, 2006.
37. Chen SC, Chen KL, Chen KH, Chien ST, Chen KT. Updated diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *World J Pediatr* 2013;9(1):9–16.
38. Reichman and Hershfield's tuberculosis: a comprehensive, international approach, 3rd edition, parts A and B. Ed: Raviglione MC. New York: Informa Healthcare USA; 2006.
39. Principi N, Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis* 2012;92;377–83.
40. WHO – Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2003.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67890/WHO_CDS_TB_03.313_eng.pdf?sequence=1
41. Sihoe ADL, Shiarishi Y, Yew WW. The current role of thoracic surgery in tuberculosis management. *Respirology* 2009;14:954–68.
42. Jakovic R. Surgery in Pulmonary Tuberculosis. ESTS School of Thoracic Surgery, Antalya, 2009.

43. Mészáros Zs, Juhász M. A tuberkulózis sebészete. Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. (Szerk: Magyar P, Somoskövi Á). Medicina Kiadó; 2007. p. 113–20.
44. Mohsen, et al. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: A seven-year review of a single institution's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:194–8.
45. Rizzi A, Rocco G, Robustellini M, et al. Results of surgical management of tuberculosis. Experience in 206 patients undergoing operation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:869.
46. Yen YT, et al. The Role of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery in Therapeutic Lung Resection for Pulmonary Tuberculosis *Ann Thorac Surg*; 2013;95:257–6.
47. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről.
http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99800018.NM
48. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis.* 1979 May; 119(5):827–30.
49. Hsia EC, Cush JJ, Matteson EL, Beutler A, Doyle MK, Hsu B, Xu S, Rahman MU. Comprehensive Tuberculosis Screening Program in Patients with Inflammatory Arthritides Treated with Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Antibody, in Phase III Clinical Trials. *Arthritis Care & Research* 2013;65:309–313.
50. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, et al. A Systematic Review of Clinical Diagnostic Systems Used in the Diagnosis of Tuberculosis in Children. *AIDS Research and Treatment* 2012; ID 401896.
51. Affronti LF, Caprio JJ, Edwards PQ, Furculow ML, Grzybowski S, Katz J, Hesse FE, Seibert FB. What is PPD-S? A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am Rev Respir Dis* 1969;99(3):460–1.
52. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub3.
53. Xie, et al. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:455–9.
54. Halezeroglu S. Bronchiectasis and destroyed lung Surgery in Pulmonary Tuberculosis. Antalya: ESTS School of Thoracic Surgery; 2013.
55. Halezeroglu S, Keles M, Uysal, et al. Factors affecting postoperative morbidity and mortality in destroyed lung. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1635.
56. Gürses A, Turna A. Management of hemoptysis. Antalya: ESTS School of Thoracic Surgery; 2009.

57. 35/2011. (III. 21.) Korm. rendelet az intézeten kívüli szülés szakmai szabályairól, feltételeiről és kizáró okairól 10. § (1). http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A1100035.KOR

58. 29/2013. (IV. 26.) EMMI rendelet a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet és az egészségügyi közintézmények vezetőjének és vezetőhelyetteseinek képesítési követelményeiről, valamint a vezetői megbízás betöltése érdekében kiírt pályázat részletes eljárási szabályairól szóló 13/2002. (III. 28.) EüM rendelet módosításáról. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK13070.pdf>

59. WHO – Briefing on the preliminary findings and suggested actions WHO/Europe/ECDC joint review/Country visit to Hungary 22–25 May 2012

60. TSZK – Tervezet a pulmonológiai járóbeteg-ellátás átalakításáról a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium 2007. július 13-i ülésén megvitatott és elfogadott javaslat, 2007.

61. 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet a fertőző betegségek jelentésének rendjéről <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1400001.emm>

62. Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klitz S. et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *European Respiratory Journal* 2018 51: 1702678; DOI: 10.1183/13993003.02678-2017 <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-standards-tuberculosis-care-2017-update>

63. Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland 2010. Health Protection Surveillance Centre 2010 Amended 2014

<http://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/tuberculosis/tb/guidance/tbguidelines2010amended2014/File,4349,en.pdf>

64. CDC-Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005; 54(No. RR-15):1–37. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5415.pdf>

65. WHO- Dara M., Chorgoliani D, de Colombani P. TB prevention and control care in prisons - Prisons and Health 8. fejezet (WHO/EURO) 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/publications/2014/prisons-and-health/report-by-chapters/chapter-8.-tb-prevention-and-control-care-in-prisons>

66. ECDC- EMCDDA Public health guidance on active case finding of communicable diseases in prison settings. European Centre for Disease Prevention and Control, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Stockholm and Lisbon; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Active-case-finding-communicable-diseases-in-prisons.pdf>

67. Uden L., Barber E., Ford N., Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis *Open Forum Infectious Diseases*, 2017; 4, ofx137 doi.org/10.1093/ofid/ofx137

68. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808–22.
69. Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-e9.
70. de Vries G., van Hest R., Bakker M. et al. Policy and practice of programmatic management of latent tuberculosis infection in The Netherlands. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 2017; 7, 40–48
71. ECDC - Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/October-2018-Programmatic-management-LTBI-EU.pdf>
72. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders World Health Organization, 2012
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789241503006_eng.pdf?sequence=1
73. Pfyffer GE, Palicova F, Richter E, et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. Chapters 28, 29 and 30. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2011.
74. Quan TP., Bawa Z., Foster D., Walker T. et al. Evaluation of Whole-Genome Sequencing for Mycobacterial Species Identification and Drug Susceptibility Testing in a Clinical Setting: a Large-Scale Prospective Assessment of Performance against Line Probe Assays and Phenotyping. *J Clin Microbiol*. 2018 56(2): e01480-17. doi: 10.1128/JCM.01480-17
75. Walker TM, Cruz ALG, Peto TE, Smith EG, Esmail H, Crook DW. Tuberculosis is changing. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 359–61. doi.: 10.1016/S1473-3099(17)30123-8
76. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. 1. World Health Organization. 2015; http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1
77. Blok N., van den Boom M., Erkens C. et al. Variation in policy and practice of adolescents tuberculosis management in the WHO European region. *European Respiratory Journal* 2016 48: 943946; DOI: 10.1183/13993003.00704-2016
78. WHO -Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). World Health Organization 2018
http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1
79. WHO -The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2014 WHO/HTM/TB2014.23
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_14.23_eng.pdf
80. WHO - The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis 2013; http://www.wpro.who.int/philippines/topics/tuberculosis/Bedaquiline_Use_interim_policy.pdf

81. WHO - Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, A review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization, 2017; <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?sequence=1>
82. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooly K E, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis and management of MDR, XDR and incurable tuberculosis. *The Lancet - Respiratory Medicine*. 2017; pii: S2213-2600(17)30079-6. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
83. NICE- Managing latent tuberculosis in Tuberculosis NICE Pathways, NICE 2018. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/tuberculosis/managing-latent-tuberculosis>
84. Baghban A., Azar MM. et al. Disseminated Mycobacterium tuberculosis following renal transplant with alemtuzumab induction – CASE REPORT *BMJ Case Reports* 2016; doi:10.1136/bcr-2016-217998
85. Au WY1, Leung AY, Tse EW, et al. High incidence of tuberculosis after alemtuzumab treatment in Hong Kong Chinese patients. *Leuk Res*. 2008 32(4):547–51.
86. Winthrop KL, Park S-H, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1133–1138. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207319
87. Xeljanz (tofacitinib) alkalmazási előírás. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi nyilvántartása. 1. melléklet: – EU.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137186/anx_137186_hu.pdf
88. Olumiant (baricitinib) alkalmazási előírás. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi nyilvántartása. 1. melléklet: – EU
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx_136870_hu.pdf
89. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V. et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
90. Trivedi P., Magh A., Adial A. Systemic Tuberculosis in a Patient on Anti-TNF Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:A6951
91. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D et al. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberculosis Lung Dis* 2006;10:1127–32
92. Lee JW, Choi CH, Park JH et al. Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease *Intest Res*. 2016;14(2):146–51. doi: 10.5217/ir.2016.14.2.146

93. Arend SM., Leyten EMS, Franken W PJ, et al. A Patient with De Novo Tuberculosis during Anti-Tumor Necrosis Factor—á Therapy Illustrating Diagnostic Pitfalls and Paradoxical Response to Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 2007 45, 1470–1475, doi:10.1086/522993
94. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 1;34(3):365–70.
95. Tebruegge M, Buonsenso D, Brinkmann F, Noguera-Julian A, Pavić I, Arbore AS, et al. European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices. *Int J Tuberc Lung Dis*. Oct 1 2016;20(10):1293–9.
96. Red Book® 2018 Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; David W. Kimberlin, MD, FAAP; Michael T. Brady, MD, FAAP; Mary Anne Jackson, MD, FAAP; Sarah S. Long, MD, FAAP <https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205>
97. NICE- Tuberculosis. NICE guideline [NG33] Published date: January 2016 Last updated: May 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
98. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, folyamat, és feladatok dokumentálása

Az irányelv kialakítása az Egészségügyi Közlöny 2015. november 5-én, LXV. évfolyam, 18. számában megjelent, „Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról” [1] felülvizsgálatán és kiegészítésén alapul. A felülvizsgálat megkezdésekor a Tüdőgyógyászat Tagozat vezetője kijelölte az irányelvfejlesztés felelősét. Az irányelvfejlesztés-felelős kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

Felülvizsgálat módszere

A felülvizsgálati eljárás a releváns nemzetközi irányelvek áttekintésével és intenzív irodalomkereséssel kezdődött, a naprakész ajánlások megfogalmazása és a szakmailag indokolt tartalom bővítés megvalósítása érdekében. A tartalomaktualizálás nem változtatta meg a korábban meghatározott irányelv-szerkezetet. Az irányelvben felhasznált, az irodalomzáraskor előzetesen már rendelkezésünkre álló, de még megjelenésre váró irodalmak későbbi megjelenését, elérhetőségét ellenőriztük. Az elérhetőséget beillesztettük az irányelvbe.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irányelv a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, ECDC) és más külföldi szervezetek (pl. CDC, BSR) 2018-ban érvényben lévő ajánlásait és a hazai rendelkezéseket vette figyelembe. Az irányelv felülvizsgálatának ugyancsak meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel a 2015 óta megjelent tudományos

bizonyítékokra. Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed és a Cochrane adatbázisban fellelhető magyar és angol nyelvű publikációk alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak (és ezek magyar megfelelője), valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg: M. tuberculosis, MDR, XDR, tuberculosis, latent tuberculosis, biologics, biological therapy, BCG, children, diagnosis, treatment, screening, prevention, guideline. Az irodalomkeresés 2018. októberében zárult le.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték- vagy ajánlasmátrix”)

Az irányelv tizennégy WHO, négy ECDC által kiadott irányelv adaptációja, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a Grade [98] módszertanon alapul. Az irányelv is ezt a módszertant követi, melynek segítségével megállapításra kerültek a bizonyítékok megbízhatósági szintjei (Magas, Közepes, Alacsony, Nagyon alacsony szintű evidencia). A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyítékerősségi szinteket elfogadtuk, illetve ajánlasmátrix segítségével összehasonlítottuk. Ahol eltérést találtunk egy bizonyíték besorolásában, ott a fejlesztőcsoport szakmai konszenzusát vettük figyelembe. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Valamennyi, a korábbi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlás felülvizsgálata megtörtént. Ahol a fejlesztő csoport szükségesnek ítélte, új ajánlások kerültek beillesztésre. Az új irányelvben jelentősen bővült a látens tbc-fertőzötték ellátásához kapcsolódó ajánlások köre. A fejlesztők fokozottan törekedtek arra, hogy elkerüljék a témakörhöz kapcsolódó másik irányelv ajánlásaival való átfedéseket.

Az ajánlások rangsorolásánál két kategória kialakítására került sor. Erős ajánlásnak tekintendő az, amelynek a betartásával az elérendő kívánt hatások egyértelműen felülmúlják a mellékhatásokat a fejlesztő csoport megítélése szerint. Feltételes ajánlásnak tekintendő az, amelynek a betartásával az elérendő kívánt hatások feltehetően felülmúlják a mellékhatásokat a fejlesztő csoport meggyőződése szerint. A rangsorolások mellett feltüntetésre kerültek a bizonyíték erősségi szintek is. A rangsorolás figyelembe vette a hazai ellátórendszer jó gyakorlatát is. Az ajánlások kialakítása informális konszenzussal valósult meg.

5. Véleményezés módszere és dokumentációja

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően a kapcsolattartó megküldte a dokumentumot a fejlesztőcsoport tagjainak ezt követően a visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztő szakértők egyetértettek azok tartalmával. A kapcsolódó irányelv két fejlesztője a jelen irányelv fejlesztői csoportjának is tagja.

6. Független szakértői véleményezés módszere és dokumentációja

Az ellátási folyamatban érintett Szakmai Tagozatok nem kerültek bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1. 1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Tájékoztató tuberkulózisban szenvedő betegek és családtagjaik részére. Magyar Tüdőgyógyász Társaság, 2006.

Ezt a kiadványt minden tüdőgondozó és pulmonológiai osztály megkapta, és a tuberkulózis diagnózisának megállapítása esetén szóbeli tájékoztatás mellett átadják a betegnek.

TÁJÉKOZTATÓ A SEGÍTŐ CSALÁDTAG RÉSZÉRE

Őn az villata, hogy hozzátartó tuberkulózisban szenvedő családját a gyógyszerelés azal, hogy minden alkalommal emlíkezzen arra, hogy be kell vennie a gyógyszert, és ő minden alkalommal az Ön jelenlétében teszi ezt meg.

A kezelőorvos gyógyszerrel általában egy hónapra elegendő gyógyszert és a beteg gyógyszerelési karteitát Önnek adja át.

A napi gyógyszeradagot egyszerűen lehet bevenni. Kértesse ki a gyógyszereket egy kártyára vagy kis viltkára! Bizonyosoljon meg arról, hogy egyik gyógyszer sem maradt ki és a tabletták száma is megfelelő! Gondosan figyelje meg, hogy a beteg sajátja veszi a gyógyszerét, és vízzel vagy gyümölcslelvel valamennyit lenyeli! Ezután a gyógyszerelési kártyán a megfelelő nap kezdéséhez van a jelt jelölje, „könyvelje el” a gyógyszer bevitelét!

Ha a beteg elmulasztja a megbeszélit időken az Önnel történő találkozást a gyógyszer bevitelét elfelejté, keresse meg őt és figyelmeztesse a gyógyszer rendszeres szedésének fontosságára! Ha en későbbes megőrtérik és az tapasztalja, hogy a beteg nem veszi be rendszeresen a gyógyszert, tájékoztassa erről a kezelőorvost vagy nővert!

Időnként kérdesse meg a betegét, hogy nem tapasztal-e valamilyen kellemetlenséget, például delőst – köhögést, viszketést, szilretést és izmok fájdalmát – különösen az étkezés után, hogy a bőrre, vagy a szemébeje nem lép-e sárgás elszíneződést (gyógyszermelledkharak)? Ilyen esetben az étkezés mellett gyakrabban jelennek meg mellékhatások, a beteg lehetőség az fogyasztani szeszest italt. A viselkedés- tanácsadástis elismertésére az egyik gyógyszer következménye, de ennek nincs kéros hatása, ez nem mellékhatás.

Amikor már csak néhány napra elegendő gyógyszer maradt, kérjük, a beteggel együtt keressék fel a kezelőorvost, számoljanak be a gyógyszerfelforról, és vegyék át a következő hónapra szolgáló gyógyszereket.

Köszönjük a segítségét!

A tájékoztató készítésében Dr. Nádler Irén főorvos

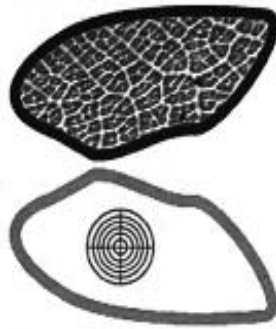
SPRINGFIELD HUNGARY

Tudós általános tudósok

Készült a Magyar Tuberkulózis Társaság támogatásával



BETEGTÁJÉKOZTATÓ TUBERKULÓZISBAN SZENVEDŐ BETEGEK és CSALÁDTAGJAIK RÉSZÉRE



KÉSZÜLT
A MAGYAR TUBERKULÓZIS TÁRSASÁG
TÁMOGATÁSÁVAL

TUBERKULÓZIS GYÓGYSZERELÉSI KARTON		Hónap	
		1	2
		3	4
		5	6
		7	8
		9	10
		11	12
		13	14
		15	16
		17	18
		19	20
		21	22
		23	24
		25	26
		27	28
		29	30
		31	

A gyógyszer megnevezése: _____

Adagja egyszeri alkalmazással: _____

Név: _____

Közbiz. Bejegyzés:
 Kérlek, hogy figyeld meg a társaságunkat, mert a társaságunkat
 azért – az általi ajándékot. Szerepel, ha a társaságunkat
 megadod, hogy a társaságunkat a társaságunkat a társaságunkat
 a társaságunkat a társaságunkat a társaságunkat a társaságunkat

Mi a tuberkulózis?
 A tuberkulózis (róvidített elnevezéssel tbc) olyan fertőző
 betegség, amelyet baktériumok okoznak. Ezek, ha bejutnak
 az emberi szervezetbe, bárhol – tüdőben, vesében,
 csontokban stb – megszelteződhetnek és ott szaporodni
 kezdenek, közben károsítják, pusztítják azt a szövetet, ahol
 szaporodnak. A tbc leggyakrabban a tüdőt támadja meg,
 ezért is neveznek néha tüdőbajnak, tüdővésznek.

Milyen tüneteket, panaszokat okozhat a tuberkulózis?
 A tünetek enyhébbek, hogy melyik szerv betegedett meg.
 A tüdőbakteriális akár hónapokig tartó tünetek nélkül
 fennállhat, ha azonban panaszok, akkor a leggyakoribb
 tünetek: a 2-3 hetes tartó köhögés, éjszakai
 izzátság, fogyás, láz, éjszakai izzadás. Ezek a tünetek
 más betegségekben is előfordulhatnak, ezért ilyen panaszok
 esetén mind hamarabb orvoshoz kell fordulni.

Hogyan lehet felfedezni, felismerni, hogy valakinek tuberkulózisa van?
 A tuberkulózis orvosi vizsgálattal (röntgenvizsgálattal,
 a köpetben lévő baktériumok kimutatása) lehet felismerni.
 Ha feltételezik a tbc-granjiát, ezért a vizsgálatokat a
 tüdőgyógyászati (szűrt) kórházban végzik el.

Hogyan lehet „elkapni” a tuberkulózist?
 A tbc fertőzősége terjed. A tbc a beteg köhögésekor a nyálcsop-
 pokkal együtt tuberkulózisbaktériumok kerülnek a levegőbe.
 A körülöttük élő emberek belélegzik ezeket a baktériumokat,
 amelyek megszelteződnek a tüdőjében, és elszaporodva
 betegséget okozhatnak. Ezt nevezik szaporodásnak. A fertőzés
 előfordulhat a beteg ember csókolással, szájcsókolással, közös
 edényekkel, közös tárgyak használatával, közös tárgyak használatával,
 a szervezet legyengülését, valamint egyéb betegségek miatt
 az ellenállóképeséget, aki rossz körülmények között él, rosszul
 táplálkozik, rendszeresen fogyaszt szeszitalt.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

1.3. Táblázatok

1. Táblázat – Az antituberkulotikumok adagolása preventív terápiákban [18]

Terápia	Időtartam	Adagolás	Dózis/testtömeg (kg)	Maximum
---------	-----------	----------	----------------------	---------

Hogyan lehet védekezni a tuberkulózis terjedése ellen? Hogyan előzheti meg a tbc-t beteg, hogy családtagjai és a környezetében élő más emberek is megbetegedjenek?

A tuberkulózis gyógyászati megakadályozását a beteg ember környezetében élő baktériumok szaporodását, majd el is pusztítását okoz. Ezért a fertőzés megelőzéséhez egy előzetes és a legmegelőzőbb megelőzés a legmegelőzőbb megelőzés.
 Ez a legmegelőzőbb megelőzés a legmegelőzőbb megelőzés.
 Ez a legmegelőzőbb megelőzés a legmegelőzőbb megelőzés.
 Ez a legmegelőzőbb megelőzés a legmegelőzőbb megelőzés.
 Ez a legmegelőzőbb megelőzés a legmegelőzőbb megelőzés.

• Képzés mind a szülőket, mind a szülőket.

• Szociális, lakásos, otthonos felmérés, illetve a portál.

• Lehetséges papírzsebkendő használatát, és a használt zsebkendőt égessék el vagy zárt tárolóban tárolják.

• Ha viszonyoktól függően használják, az gyakorlati eszközök, a használt zsebkendő tisztaságát, majd mosás-áztatás után használják.

Gyógyítható-e a tuberkulózis?

Szerepeljen igen. Imittáron több mint ötven éve vannak olyan gyógyszerek, amelyek elpusztítják a tbc-baktériumokat, és így a tuberkulózist meg lehet gyógyítani – addig a tudásunk.

tervezett és gyakran halálos betegség volt. A gyógyítás ma sem egyszerű és rövid nem gyors, mert a tbc-baktériumok nagyon ellenállóak a gyógyszerekkel szemben. A beteg emberek egyetemes többsége gyógyulást kell várnia több hónapig, korábban, rendszeres orvosi ellenőrzés mellett. Nagyon fontos, hogy a beteg minden gyógyszerrel szigorúan alkalmazza javasolt egyezőséget, mert a gyógyszerrel rendszeresen szedése (ha a beteg elfelejt berenni a gyógyszerét vagy nem mindig berenni a gyógyszerét) az eredménytelen, hogy a gyógyszerrel elvezet a hatások, és a betegség gyógyíthatatlanná válik.

A kezelten vagy nem megfelelően kezelt tuberkulózis ma is halálos betegség, és a beteg környezetben élhet a veszélyeztetett.

Szállás van-e a tbc-t beteg kórházban tartózkodására?

A kezelést rendszerint kórházban kell végezni. Kivétel az esetekben előfordul, hogy nincs szükség arra, hogy a beteg

hosszú időre elvonuljon a kórházba. Ha a képet vizsgálta az orvos, hogy a fertőzés veszélye megvan-e (és a legtöbb esetben néhány hét alatt bekövetkezik), a kezelést otthon lehet folytatni.

Hogyan lehet biztosítani az otthoni gyógykezelés rendszerességét?

Mivel a kezelés hatása a betegség tüneteire, a beteg panaszai rendszerint rövid idő alatt megszűnnek, a megbeszélés otthoni életkörülmények mellett (különösen, ha a beteg dolgozik is, ami nem ritkán lehetőséget kínál a megelőzésre), a gyógyszeres kezeléstől. Célszerű, ha egy videójáról élő csatlakozás vagy közös berendezés áll rendelkezésre, hogy rendszeresen a beteg a gyógyszer bevitelére emlékeztessen. Ezt a segítséget a gyógyszeres megközelítéssel, ha a beteg gyógyszeres kezelésre kerül, a segítség szerepe nem elhanyagolható.

• Kezelés rendszeressége, hiszen bevitelének arra, hogy a kezelés rendszeressége legyen, hiszen csak így lehet elérni a teljes gyógyulást. Ha nincs olyan családtag, aki ezt a feladatot vállalni tudná, és az orvos fontossá tartja, hogy a kezelés biztonságja miatt a beteg az orvos felhívására, szükség lehet arra, hogy a gyógyszer bevitelét egyszemélyi dolgozó figyelje meg – ezért a betegnek minden alkalommal meg kell jelennie az orvosi rendelésben (előjegyzéskor) vagy a háziorvosnál.

Milyen nem kívánatos mellékhatásai lehetnek a tuberkulózis gyógyszerének?

A mellékhatások nem gyakoriak. Emellett, elsősorban, a puffadás, (intéri és vértápláltság), bőrkiütés, köhögés, a bőr és a szemhéj sárga elszíneződés, a láris (szívizom) csökkentése fordulhat elő. Ezekről azonnal (nem kell) tájékoztatni kell az orvost. Az egyik gyógyszer a vizuális változásokra előfordulhat, ezért az orvos nem mellékhatás, és nincs káros következménye.

Hogyan lehet megbízonyosodni arról, hogy a beteg környezetében nem fertőzött meg valaki?

A tbc a beteg környezetében élő baktériumok miatt terjed, hogy a beteg elmozdít a baktériumok kerüljen az ő szervezetébe, és ott szaporodnak. Ennek kiküszöbölése a beteg környezetében előfordulhat, ezért az orvos nem mellékhatás, és nincs káros következménye.

Hogyan lehet megbízonyosodni arról, hogy a beteg környezetében nem fertőzött meg valaki?

A tbc a beteg környezetében élő baktériumok miatt terjed, hogy a beteg elmozdít a baktériumok kerüljen az ő szervezetébe, és ott szaporodnak. Ennek kiküszöbölése a beteg környezetében előfordulhat, ezért az orvos nem mellékhatás, és nincs káros következménye.

				dózis
INH monoterápia	6 vagy 9 hónap	napi	Felnőtt: 5 mg Gyermek: 10 mg (7–15 mg)	300 mg
RMP monoterápia	3–4 hónap	napi	Felnőtt: 10 mg Gyermek: 15 mg (10–20 mg)	600 mg
INH+RMP	3–4 hónap	napi	Felnőtt: INH: 5 mg RMP: 10 mg (7–15 mg) Gyermek: INH: 15 mg (10–20 mg) RMP: 15 mg (10–20 mg)	INH: 300 mg RMP: 600 mg
RPT+INH	3 hónap (12 dózis)	heti	2–11 éves: INH: 25 mg 12 éves: INH: 15 mg Rifapentine: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg 25.1–32.0 kg = 600 mg 32.1–50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	INH: 900 mg RPT: 900 mg

2. Táblázat – Az antituberkulotikumok adagolása aktív tbc-ben [7, 11, 12]

Gyógyszer	Felnőtt/gyermek	Napi adagolás	Heti háromszori adagolás
INH	Felnőtt (max.)	5 mg/kg (300 mg)	10 mg/kg (900 mg)
	Gyermek (max.)	10–15 mg/kg (300 mg)	–
RMP	Felnőtt (max.)	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
	Gyermek (max.)	10–20 mg/kg (600 mg)	–
PZA	Felnőtt	25 mg/kg	35 mg/kg
	Gyermek (max.)	15–30 mg/kg (2,0 g)	–

EMB	Felnőtt	25 mg/kg első 2 hónap	30 mg/kg
	Gyermek (max.)	15 mg/kg utolsó 4 hónap (max. 2,5 g)	–

A 14 év vagy 40 kg testtömeg feletti gyermekek esetében a felnőtt dózisok alkalmazandók.

INH = izoniazid, RMP = rifampicin, PZA= pyrazinamid, EMB = ethambutol

3. Táblázat – MDR, RR és XDR rezisztens terápiában alkalmazott antituberkulotikumok [7, 11, 12]

Gyógyszercsoport	Gyógyszer
A. Fluorokinolonok	levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin
B. Parenterális antituberkulotikumok	amikacin, capreomycin, kanamycin, streptomycin
C. Második vonalbeli per os alkalmazott bakteriosztatikus antituberkulotikumok	ethionamide vagy prothionamid, cycloserin vagy terizidone, para-amino-szalicilsav (PAS)
D. Nem rutinszerűen alkalmazott antituberkulotikumok	D1. pyrazinamid, ethambutol, magas dózisú izoniazid D2. bedakvilin, delamanid D3. PAS, imipenem-cilastatin vagy meropenem, amoxicillin/klavulánsav linezolid, thioacetazon

4. Táblázat – Új antituberkulotikus gyógyszerelési összeállítás az MDR, RR és XDR rezisztens terápiában

[78, 79, 80, 81]

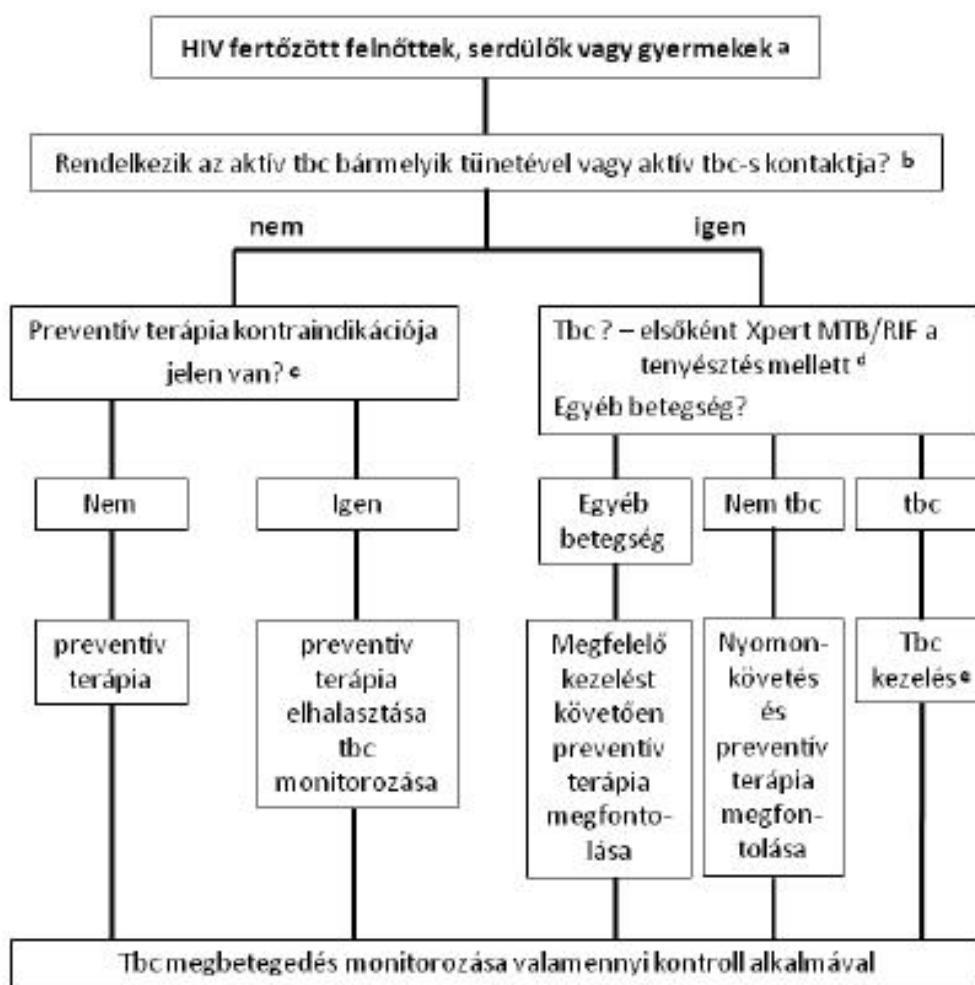
Gyógyszer-csoport	Gyógyszerelés	Gyógyszer
A* csoport	Mindhárom gyógyszer bevonása	levofloxacin vagy moxifloxacin, bedakvilin, linezolid
B* csoport	Mindkét gyógyszer bevonása	klofazimin, cycloserin vagy terizidon
C* csoport	Gyógyszerelés kiegészítése amennyiben az A vagy B	ethambutol,

csoportból valamelyik szer nem alkalmazható

- delamanid,
- pyrazinamid,
- imipenem-cilastatin *vagy*
- meropenem, amikacin *vagy*
- streptomycin, ethionamid *vagy*
- prothionamid,
- para-amino-szalicilsav

1.4. Algoritmusok

1. Ábra – HIV-vel élő felnőttek, serdülők és gyermekek szűrése tbc-re és az LTBI preventív terápiája



^a Csecsemők (< 1év) az aktív megbetegedés kizárását követően csak akkor kezelhetők preventív terápiával, ha aktív tbc-eset kontaktjai.

HIV-fertőzöttek környezetében fontos a megerősített infekciókontroll a tbc-fertőzés valószínűségének csökkentése érdekében.

^b A tbc-re jellemző bármelyik tünet (lásd 3.1.1. fejezet) megjelenésekor, vagy ha a beteg aktív tbc-eset kontaktja, a megbetegedés jelenlétét meg kell vizsgálni.

^c Kontraindikáció: akut vagy krónikus hepatitis, súlyos alkoholfüggőség, perifériás neuropátia.

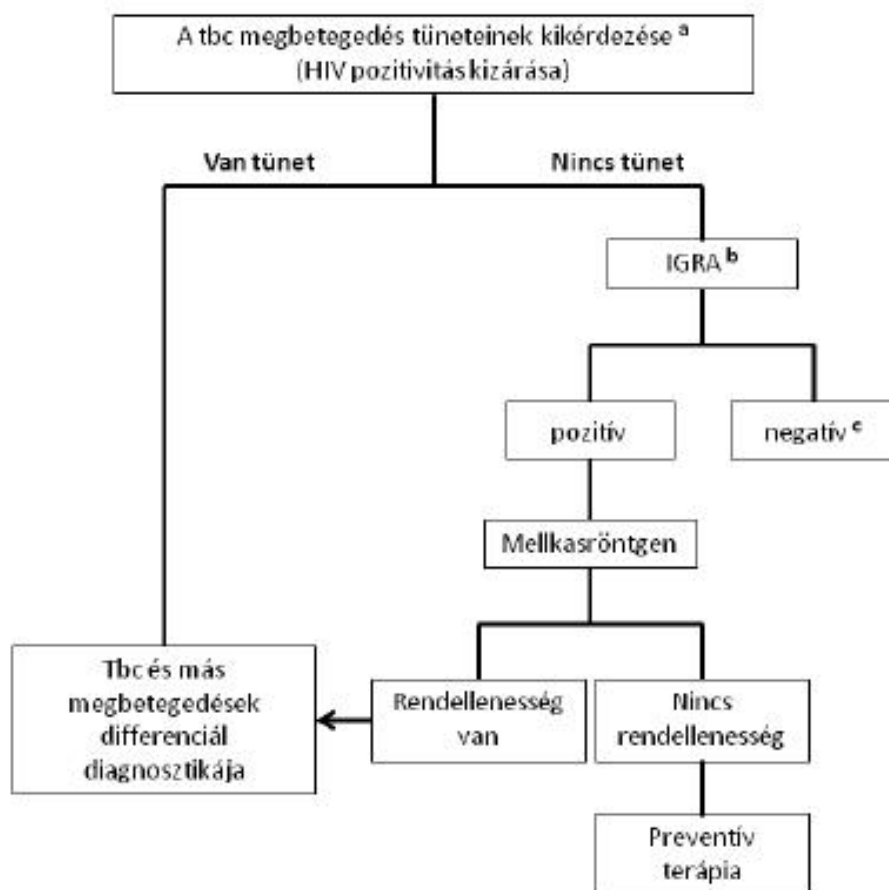
Nem tekinthető kontraindikációnak a korábbi tbc-megbetegedés (gyermeknél is) vagy a terhesség.

Bár a HIV-fertőzöttek látens tbc preventív terápiájának nem előfeltétele a látens tbc szűrése és pozitív eredménye, az IGRA teszt a gyanú megerősítése céljából alkalmazható.

^d HIV-fertőzöttek körében valamennyi diagnosztikai mintatípusban az Xpert MTB/RIF Ultra molekuláris módszer az elsőként választandó diagnosztikai eljárás a tenyésztés mellett [35] (lásd 4.2.2. fejezet).

^e Az aktív betegség kezelésének befejezését követően folytatni kell a tuberkulózis rendszeres szűrését.

2. Ábra – HIV-negatív kontaktok és más rizikócsoportok szűrése és az LTBI preventív terápiája



^a Igazolt tbc-eset 5 év alatti kontaktjait a megbetegedés kizárását követően preventív kezelésben kell részesíteni.

Tbc-re utaló bármely tünet megjelenésének (lásd 3.1.1. fejezet) monitorozása. HIV-vizsgálat végzése a megfelelő diagnosztikus algoritmus kiválasztásához. Fokozott megbetegedés gyanú esetén, a mellkasröntgen ekkor is elvégezhető.

^b Szűrővizsgálatok esetén a tuberkulin bőrpróba is alkalmazható. Amennyiben a teszt pozitív (azaz az induráció egyenlő vagy nagyobb mint 5 mm) az eredmény IGRA megerősítést igényel.

° Fel kell hívni az LTBI negatívak figyelmét a tbc-megbetegedés lehetséges tüneteire, hogy feltétlenül forduljanak orvoshoz amennyiben ezek a tünetek megjelennek.

3. Ábra – A pulmonális tuberkulózis diagnosztikája és terápiája

