Euroopan unionin tuberkuloosin hoitostandardit – vuoden 2017 päivitys

Euroopan tautienehkäisy- ja -valvontakeskus (ECDC) ja Euroopan keuhkolääkäriyhdistys (ERS) ovat laatineet 21 potilaskeskeistä standardia, joiden avulla kliinikot ja kansanterveystyön parissa toimivat voivat varmistaa tuberkuloosin parhaan mahdollisen diagnostiikan, hoidon ja ehkäisyn Euroopassa. Euroopan unionin tuberkuloosin hoitostandardit päivitettiin vuonna 2017, jotta uusin tekninen edistys sekä kansainväliset suositukset tuberkuloosin diagnosoinnista, hoidosta ja ehkäisystä voitiin huomioida.

Tuberkuloosin eliminointi Euroopan unionista edellyttää aiempaa tiukempia standardeja

Miksi EU:ssa hyväksyttyjä standardeja tarvitaan?

Kansainväliset tuberkuloosin hoitostandardit (ISTC) julkaistiin vuonna 2006, ja niitä päivitettiin vuosina 2009 ja 2014. Näissä standardeissa kuvataan yleisesti hyväksytty tuberkuloosin hoito, mutta niissä keskitytään alueisiin, joissa tuberkuloosin ilmaantuvuus on suuri ja tulotaso alhainen.

EU:ssa ja ETA:ssa epidemiologinen konteksti ja taloudelliset resurssit ovat toisenlaiset:

* ilmaantuvuus on pieni tai kohtalainen mutta heterogeeninen
* tuberkuloosin ehkäisyssä ja torjunnassa on pitkät perinteet
* resursseja on saatavilla
* resurssien optimaalinen käyttö on varmistettava
* tuberkuloosipalvelut on integroitu terveydenhuoltojärjestelmään
* jokaisella potilaalla on oikeus parhaaseen mahdolliseen hoitoon.

Potilaskeskeiset EU:n tuberkuloosin hoitostandardit on tarkoitettu kliinikoille ja kansanterveystyön parissa työskenteleville

Miksi ne laadittiin ja päivitettiin?

Tässä yhteishankkeessa ERS on johtanut kliinisten standardien laatimista ja päivittämistä, ja ECDC on vastannut kansanterveyteen liittyvien standardien laatimisesta ja päivittämisestä. Standardien laatimista ja päivittämistä ohjasi työryhmä, joka koostui eri alojen kansainvälisistä asiantuntijoista, organisaatioista ja tuberkuloosipotilaiden edustajista. Näyttöä verrattiin julkaistuihin kansainvälisiin ohjeistuksiin. Kirjoittajajoukko laati asiakirjaluonnoksen, jonka työryhmä tarkasti ja hyväksyi. Euroopan unionin tuberkuloosin hoitostandardit on laadittu ja päivitetty täydentämään kansainvälisiä ja muita olemassa olevia ohjeistuksia.

Helpon menetelmän avulla varmistetaan tuberkuloosin optimaalinen diagnosointi, hoito ja ehkäisy

EU:n tuberkuloosin hoitostandardien perustelut

EU:n tuberkuloosin hoitostandardeilla pyritään yhtenäistämään tuberkuloosin hoitokäytäntöjä Euroopan unionissa (EU) ja Euroopan talousalueella (ETA).

Tarkoituksena on antaa kansanterveyden asiantuntijoiden, kliinikoiden ja terveydenhuolto-ohjelmien käyttöön joukko jäsenneltyjä, näyttöön perustuvia standardeja, joissa kuvataan tuberkuloosin parhaan mahdollisen hoidon, ehkäisyn ja torjunnan vähimmäisvaatimukset.

Lisätietoja

Euroopan tautienehkäisy- ja -valvontakeskus (ECDC) on EU:n toimielin, joka tunnistaa ja arvioi tartuntatautien ihmisille aiheuttamia riskejä sekä tiedottaa niistä. Se tukee EU:n ja ETA:n jäsenvaltioiden kansanterveysviranomaisten työtä.

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

Euroopan keuhkolääkäriyhdistys (ERS) on alan johtava ammattijärjestö Euroopassa. Sillä on yli 30 000 jäsentä yli 160 maassa. ERS pyrkii lievittämään hengityselinsairauksien aiheuttamaa kärsimystä ja edistämään keuhkojen terveyttä tutkimuksen, tiedon jakamisen sekä lääketieteellisen ja julkisen koulutuksen avulla.

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

Täydellinen EU:n tuberkuloosin hoitostandardien päivitys julkaistiin European Respiratory Journal (ERJ) -lehdessä toukokuussa 2018 (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Tuberkuloosin diagnosointia koskevat standardit

**Standardi 1**

Kaikki henkilöt, joilla on tuberkuloosiin liittyviä oireita, sairaushistoria tai riskitekijöitä, on tutkittava keuhkotuberkuloosin ja/tai keuhkojen ulkopuolisen tuberkuloosin varalta.

**Standardi 2**

Kaikilta potilailta (aikuisilta, nuorilta ja lapsilta, jotka pystyvät antamaan yskösnäytteen), joilla epäillään keuhkotuberkuloosia, on otettava vähintään kaksi yskösnäytettä mikroskooppitutkimusta varten ja yksi näyte kansainvälisesti suositellulla (nopealla) molekyylitestillä tehtävää tuberkuloosin ja lääkeresistenssin nopeaa testausta varten. Näyte lähetetään viljelyyn nestemäisessä elatusaineessa. Jos näyte on positiivinen, tehdään viljelyyn perustuva lääkeherkkyysmääritys laboratoriossa, jolle on tehty laadunvarmistus. Vähintään yksi näyte kerätään varhain aamulla, jos mahdollista. Lisäksi voidaan tehdä keuhkojen röntgenkuvaus.

**Standardi 3**

Kaikilta potilailta (aikuisilta, nuorilta ja lapsilta), joilla epäillään keuhkojen ulkopuolista tuberkuloosia, kerätään asianmukaiset näytteet epäillyistä ilmenemiskohdista mikrobiologisia testejä (mikroskooppitutkimukset, nopeat molekyylitestit, viljely, lajintunnistus, lääkeherkkyysmääritys nopeilla molekyylitesteillä ja viljelyyn perustuvilla tekniikoilla) ja histopatologista tutkimusta varten. Testit tehdään laboratorioissa, joille on tehty laadunvarmistus.

**Standardi 4**

Kaikilta henkilöiltä, joiden keuhkojen röntgenkuvauksen löydökset viittaavat keuhkotuberkuloosiin, kerätään yskösnäytteet mikroskooppitutkimuksia, nopeita molekyylitestejä, viljelyä, lajintunnistusta ja nopeisiin molekyylitesteihin ja viljelyyn perustuvia lääkeherkkyysmääritystä varten. Testit tehdään laboratoriossa, jolle on tehty laadunvarmistus.

**Standardi 5**

Viljelynegatiivisen keuhkotuberkuloosin diagnostiikan on perustuttava seuraaviin kriteereihin: negatiivinen tulos kaikissa bakteriologisissa kokeissa (mukaan lukien suoraan sivelemällä otettujen yskösnäytteiden tutkimukset, viljelyt ja nopea molekyylitestaus), tuberkuloosiin sopivat keuhkojen röntgenkuvauksen löydökset ja vasteen puute kokeiltaessa laajakirjoisia mikrobilääkkeitä (huomautus: fluorokinolonien käyttöä on vältettävä, koska ne vaikuttavat *M. tuberculosis* -kompleksiin ja saattavat väliaikaisesti parantaa tuberkuloosipotilaan tilaa). Jos henkilö on vakavasti sairas tai hänellä on todettu tai epäilty ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV-infektio) tai jokin immuunijärjestelmää heikentävä sairaus, diagnostista arviointia on nopeutettava. Jos kliininen näyttö viittaa vahvasti tuberkuloosiin, on aloitettava tuberkuloosin hoito.

EU:ta koskevat vaatimukset

Keuhkotuberkuloosin ja keuhkojen ulkoisen tuberkuloosin laadukas diagnosointi on varmistettava riittävillä näytteillä bakteriologista tutkimusta varten. Yskösnäytteen indusointia, keuhkoputkien tähystystä ja bronkoalveolaarihuuhtelunäytteitä, mahahuuhtelunestettä, koepaloja tai ohutneulabiopsiaa on käytettävä tarvittaessa [1]. Näytteet käsitellään käytettävissä olevilla diagnosointimenetelmillä [2], ja niitä täydennetään kuvannuksella (radiologia, ultraäänikuvaus, tietokonetomografia, magneettikuvaus ja positroniemissiotietokonetomografia) ja muilla tarpeellisilla tutkimuksilla, jotka tehdään näyttöön perustuvan ohjeistuksen mukaan [2–4].

Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelema nopea molekyylitesti [5], viljely ja lääkeherkkyysmääritys tehdään kaikille näytteille, kun potilaalla epäillään keuhkotuberkuloosia tai keuhkojen ulkoista tuberkuloosia. Tämä koskee myös leikkausten tai muiden invasiivisten toimenpiteiden aikana kerättyjä näytteitä, joille tehdään tavallisesti histologiset tutkimukset. Kirurgeja on ohjeistettava säilömään biologiset näytteet tavanomaiseen keittosuolaliuokseen mikrobiologisia ja molekyylibiologisia tutkimuksia varten ja formaliiniin histopatologisia tutkimuksia varten.

**Standardi 6**

Kaikilla lapsilla, joilla epäillään rintaontelon sisäistä tuberkuloosia (keuhkotuberkuloosia, keuhkopussin tuberkuloosia ja välikarsinan tai keuhkoportin imusolmukkeiden tuberkuloosia), tauti on vahvistettava bakteriologisesti tutkimalla asianmukaiset biologiset näytteet (yskitty tai indusoitu yskös, keuhkoputkierite, pleuraneste, mahahuuhteluneste ja koepala kaikutähystyksessä) sivelynäytteen mikroskooppisella tutkimuksella, nopeilla molekyylitesteillä, lajintunnistuksella ja viljelyyn perustuvalla lääkeherkkyysmäärityksellä. Testit tehdään laboratoriossa, jolle on tehty laadunvarmistus [3, 5–9]. Jos bakteriologiset tulokset ovat negatiivisia, tuberkuloosidiagnoosin on perustuttava keuhkojen röntgenkuvauksen tai muun kuvauksen poikkeuksellisiin löydöksiin, jotka sopivat tuberkuloosiin, aiempaan altistumiseen tarttuville tapauksille, näyttöön tuberkuloosi-infektiosta (positiivinen tuberkuliini-ihotesti (TST) ja/tai positiivinen gammainterferonin tuottoon perustuva IGRA-testi) [5, 10–13] ja/tai tuberkuloosiin viittaaviin kliinisiin löydöksiin [3]. Jos lapsella epäillään keuhkojen ulkoista tuberkuloosia, epäillyistä ilmenemiskohdista on otettava asianmukaiset näytteet mikroskooppitutkimuksia, suositeltuja nopeita molekyylitestejä, lajintunnistusta ja viljelyyn perustuvaa lääkeherkkyysmääritystä varten sekä histopatologisia tutkimuksia varten [5, 14, 15].

Tuberkuloosin hoitoa koskevat standardit

**Standardi 7**

Kaikilla tuberkuloosipotilaita hoitavilla lääkäreillä on tärkeä kansanterveydellinen vastuu ehkäistä infektion leviämistä ja lääkeresistenssin kehittymistä. Siksi lääkärin on täytettävä seuraavat velvollisuudet yhteistyössä kansanterveysviranomaisten kanssa: 1) on määrättävä asianmukainen lääkehoito (jota ohjaavat genotyyppisen ja/tai fenotyyppisen lääkeherkkyysmäärityksen tulokset), 2) on tehtävä kontaktiselvitykset, 3) on arvioitava potilaan hoitomyöntyvyys ja edistettävä sitä potilaskeskeisellä lähestymistavalla yhteistyössä perheenjäsenten, paikallisten yhteiskunnan tarjoamien terveyspalveluiden ja/tai terveyskeskuspalveluiden sekä kansalaisjärjestöjen kanssa sekä 4) seurattava hoitotuloksia [2, 16, 17].

**Standardi 8**

Kaikille potilaille (myös niille, joilla on samanaikainen HIV-infektio), jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa ja joilla ei ole lääkeresistenssiä (asianmukaisilla testeillä arvioituna), on annettava kansainvälisesti hyväksyttyä ensisijaista hoitoa lääkkeillä, joiden biologinen hyötyosuus on tiedossa. Alkuvaiheessa annetaan kahden kuukauden ajan isoniatsidia (H), rifampisiinia (R), pyratsiiniamidia (Z) ja etambutolia (E). Jatkovaiheessa annetaan neljän kuukauden ajan isoniatsidia ja rifampisiinia (2HRZE/4HR). Tuberkuloosilääkkeiden annosten on vastattava kansainvälisiä suosituksia. Kiinteäannoksiset kahden lääkkeen (isoniatsidin ja rifampisiinin), kolmen lääkkeen (isoniatsidin, rifampisiinin ja pyratsiiniamidin) ja neljän lääkkeen (isoniatsidin, rifampisiinin, pyratsiiniamidin ja etambutolin) yhdistelmät voivat olla käteviä.

**Standardi 9**

Kaikille potilaille on annettava potilaskeskeistä hoitoa, joka perustuu potilaan tarpeisiin sekä potilaan ja häntä hoitavan henkilön keskinäiseen kunnioitukseen.

**Standardi 10**

Keuhkotuberkuloosia sairastavien potilaiden hoitovastetta on seurattava uusilla sivelynäytteiden mikroskooppitutkimuksilla ja viljelyillä vähintään hoidon alkuvaiheen lopussa (alkuvaihe kestää kaksi kuukautta, kun tuberkuloosi on lääkeherkkä). Jos ysköksen sivelynäyte ja/tai viljely ovat positiivisia alkuvaiheen lopussa, lääkeresistenssin molekyylitestit ja lääkeherkkyyden lisämääritykset on tehtävä pikaisesti. Kliininen hoitovaste on arvioitava objektiivisesti (paino, tulehdusmerkkiaineet ja uudet kuvaukset) keuhkojen ulkoista tuberkuloosia sairastavilla potilailla ja lapsilla, jotka eivät pysty tuottamaan yskösnäytettä.

EU:ta koskevat vaatimukset

Hoitoa on aina seurattava kansainvälisten ohjeistusten mukaan [2, 3, 6–8, 18–20]. EU-maissa on tarvittavat resurssit siihen, että hoitoa seurataan kuukausittain. Jos kyseessä on monilääkeresistentti tuberkuloosi, kuukausittaisen seurannan on perustuttava yskösten sivelynäytteisiin ja viljelyyn [21, 22].

**Standardi 11**

Lääkeresistenssin todennäköisyys on arvioitava aiemman hoidon perusteella. Lisäksi on arvioitava mahdollinen altistuminen lähtötapaukselle, jolla on lääkeresistentti tuberkuloosi, ja lääkeresistenssin esiintyvyys yhteisössä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joiden sairautta ei ole vahvistettu bakteriologisesti tai joille ei voida tehdä lääkeherkkyysmääritystä. Nopeat testit (genotyyppinen rifampisiinin ja isoniatsidin resistenssitesti ja genotyyppinen tai fenotyyppinen toissijaisen lääkkeen resistenssitesti potilaille, jotka ovat resistenttejä rifampisiinille tai joilla on monilääkeresistentti tuberkuloosi), on tehtävä kaikille potilaille standardien 2–4 ja 8 mukaisesti. Lisäksi potilasneuvonta ja -ohjaus on aloitettava heti kaikille tuberkuloosipotilaille, jotta mahdolliset tartunnat voidaan estää. Asianmukaisiin infektioiden torjuntatoimiin on ryhdyttävä EU:n tuberkuloosin hoitostandardin 20 kansanterveyttä koskevien suositusten mukaisesti.

**Standardi 12**

Potilaita, joiden tuberkuloosin aiheuttaja on todetusti tai erittäin todennäköisesti lääkeresistentti organismi (erityisesti rifampisiinille resistentti, monilääkeresistentti tai erittäin resistentti organismi), on hoidettava yksilöllisillä hoito-ohjelmilla, joihin kuuluu toissijaisia tuberkuloosilääkkeitä ja lisälääkkeitä. Valitun hoito-ohjelman täytyy perustua vahvistettuihin lääkeherkkyystuloksiin. Koska kokeelliset hoito-ohjelmat voivat lisätä resistenssiä, niiden käyttöä ei suositella, lukuun ottamatta viljelynegatiivista tuberkuloosia.

Hoitoon on sisällyttävä vähintään viisi tehokasta tuberkuloosilääkettä lääkeherkkyystulosten mukaisesti, ja hoitoa on annettava vähintään 20 kuukauden ajan [5]. Jos potilas täyttää monilääkeresistentin tuberkuloosin lyhyemmän (9–11 kuukauden mittaisen) vakiohoito-ohjelman vaatimukset, voidaan noudattaa kyseistä hoito-ohjelmaa.

EU:ta koskevat vaatimukset

Koska monilääkeresistentin ja erittäin resistentin tuberkuloosin hoito on usein potilaan viimeinen mahdollisuus parantua ja jäädä henkiin, hoitomyöntyvyys on varmistettava kaikilla mahdollisilla potilaskeskeisillä toimilla, kuten neuvonnolla, seurannalla, hoidon tukemisella ja psykososiaalisella tuella [5, 23–25]. Tämä on erityisen tärkeää, koska nämä potilaat kuuluvat usein sosiaalisesti ja taloudellisesti heikossa asemassa oleviin ryhmiin.

Monilääkeresistenttiä tuberkuloosia hoidettaessa potilaalle ei saa antaa mitään lääkettä, jolle resistenssi on todettu (molekyylitestillä tai fenotyyppisellä lääkeherkkyysmäärityksellä). Siksi lääkeresistenssi on vahvistettava toissijaisen lääkkeen lääkeherkkyysmäärityksellä, joka ohjaa oikean hoidon valintaa.

EU:ssa ja ETA:ssa etambutolin lääkeherkkyysmääritystä pidetään luotettavana, kun se tehdään laboratoriossa, jolle on tehty laadunvarmistus [26]. Herkkyys pyratsiiniamidille voidaan testata genotyyppisellä (*pncA*-mutaatioiden havaitseminen) tai fenotyyppisellä testillä (kasvuun perustuvat (nestemäiset) automaattiset menetelmät).

Yksilöllisen hoito-ohjelman täytyy sisältää intensiivisen vaiheen aikana vähintään viisi tehokasta tuberkuloosilääkettä, mukaan lukien pyratsiiniamidi ja neljä toissijaista tuberkuloosilääkettä. Lääkkeet valitaan seuraavasti: yksi ryhmästä A, yksi ryhmästä B ja vähintään kaksi ryhmästä C (taulukko). Jos ryhmistä A–C ei saada valittua vähintään viittä tehokasta tuberkuloosilääkettä, lääke ryhmästä D2 ja muita lääkkeitä ryhmästä D3 voidaan lisätä hoito-ohjelmaan. Jos pyratsiiniamidia ei voida käyttää (esim. resistenssin tai toksisuuden vuoksi), hoito-ohjelmaan voidaan lisätä yksi ylimääräinen lääke ryhmästä C tai D. Hoidon kokonaiskesto on 20–24 kuukautta, ja intensiivisen hoitojakson suositeltu kesto on 8 kuukautta [5].

Jos potilaalla on rifampisiinille resistentti tai monilääkeresistentti tuberkuloosi, potilas ei ole saanut aiemmin hoitoa toissijaisella lääkkeellä ja resistenssi fluorokinoloneille ja toissijaisille injektoitaville lääkkeille on suljettu pois tai erittäin epätodennäköinen, hänelle voidaan antaa perinteisen yksilöllisen hoito-ohjelman sijaan Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa monilääkeresistentin turberkuloosin lyhyempää hoitoa, joka kestää 9–11 kuukautta [5, 25, 27].

Jos potilaalla on erittäin resistentti tuberkuloosi tai kanta on resistentti fluorokinoloneille ja toissijaisille injektoitaville lääkkeille, potilasta on hoidettava uusilla lääkkeillä, kuten bedakliinilla ja delamanidilla, sekä lääkkeillä, joilla on uusi käyttötarkoitus, kuten linetsolidilla ja klofatsimiinilla, sekä toisen linjan lääkkeillä, joille *M. tuberculosis* -kanta on todennäköisesti herkkä [28, 29]. Jos fluorokinolonit ja toissijaiset injektoitavat lääkkeet aiheuttavat vakavia haittavaikutuksia, voidaan harkita uusien ja uuteen käyttötarkoitukseen määritettyjen lääkkeiden käyttöä.

Toissijaisten lääkkeiden määräämistä seuraavat haittavaikutukset hoidetaan kansainvälisten suositusten mukaisesti. Tavoitteena on pienentää sitä mahdollisuutta, että tehokas lääke joudutaan poistamaan käytöstä haittavaikutusten vuoksi [2]

Haittavaikutuksia sekä toissijaisten lääkkeiden käytön aloittamista, muokkaamista ja keskeyttämistä koskevat päätökset tekee asiantuntijaryhmä (esim. tuberkuloosin asiantuntijaryhmä tai vastaava elin), eivät yksittäiset lääkärit. Näin voidaan minimoida virheet sekä jakaa vastuuta, kokemusta ja asiantuntemusta [28, 30, 31]. Uuden lääkeresistenssin kehittymistä on ehkäistävä kaikin mahdollisin keinoin.

WHO ehdotti, että lääkehoidon lisäksi joissakin valikoiduissa keuhkotuberkuloositapauksissa voitaisiin käyttää apuna leikkausta. Tämä koskee esimerkiksi tapauksia, joissa suuret ontelot ovat rajoittuneet yhteen lohkoon [23]. Lisätutkimus on tämän osalta tarpeen.

**Maailman terveysjärjestön tuberkuloosilääkkeiden luokitus [23]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ryhmä** | **Lääkkeet** | **Lyhenne** |
| 1. Fluorokinolonit
 | LevofloksasiiniMoksifloksasiiniGatifloksasiini | LfxMfxGfx |
| 1. Toissijaiset injektoitavat lääkkeet
 | AmikasiiniKapreomysiiniKanamysiini(Streptomysiini) | AmCmKm(S) |
| 1. Muut keskeiset toissijaiset lääkkeet
 | Etionamidi/protionamidiSykloseriini/teritsidoni Linetsolidi Klofatsimiini  | Eto/PtoCs/TrdLzdCfz |
| 1. Lisälääkitys(eivät kuulu monilääkeresistentin tuberkuloosin päähoito-ohjelmaan)
 | D1 | PyratsiiniamidiEtambutoliSuuriannoksinen isoniatsidi | ZEH **(suuriannoksinen)** |
| D2 | BedakiliiniDelamanidi | BdqDlm |
| D3 | p-aminosalisyylihappoImipeneemi-silastatiiniMeropeneemiAmoksisilliini-klavulanaatti(Thioacetazone) | PASIpmMpmAmx-Clv(T) |

**Standardi 13**

Kaikkien potilaiden osalta on kirjattava käsin tai sähköisesti tiedot kaikista annetuista lääkkeistä, hoidon seurannasta (bakteriologinen vaste mukaan lukien), haittavaikutuksista ja hoitotuloksista.

EU:ta koskevat vaatimukset

Ensimmäisen potilaskontaktin yhteydessä on kerättävä täydelliset kliiniset ja sosiaaliset tiedot tuberkuloosihistoriasta. Tiedot lisätään sairauskertomukseen. Tarvittavia tietoja ovat kaikki saatavissa oleva tieto aiemmista diagnooseista, hoidosta (hoito-ohjelma, annokset, kesto, hoito-ohjelman muutokset jne.) ja hoitomyöntyvyydestä sekä täydelliset bakteriologiset tiedot diagnosoinnin ja seurannan ajalta (sivelemällä otettu yskösnäyte, viljely ja lajinmääritys, ensisijaisten ja toissijaisten lääkkeiden lääkeherkkyysmääritykset). Nämä tiedot on kirjattava hoidon jatkuvuutta edistäviin asiakirjoihin (loppuarvio, potilassiirtolomake tai muu vastaava asiakirja), jotka annetaan potilaalle, jos potilas siirtyy tai siirretään toiseen terveydenhoitoyksikköön [32, 33].

HIV-infektiota ja samanaikaisesti esiintyviä sairauksia koskevat standardit

**Standardi 14**

HIV-neuvontaa on annettava ja HIV-testiä suositellaan kaikille potilailla, joilla on tuberkuloosi tai joilla epäillään sitä. Testi on erityisen tärkeä osa kaikkien potilaiden vakiohoitoa alueilla, joissa HIV:n esiintyvyys yleisväestössä on suuri, sekä silloin, kun potilas kuuluu suuririskiseen populaatioon tai hänellä on HIV-infektioon liittyvien sairauksien oireita. Tuberkuloosin ja HIV-infektion tiiviin yhteisvaikutuksen vuoksi kummankin infektion integroitu ehkäisy ja hoito on suositeltavaa [34].

**Standardi 15**

Kaikki tuberkuloosia ja HIV-infektiota sairastavat potilaat on arvioitava huolellisesti: antiretroviraalista hoitoa suositellaan kaikille HIV-positiiville tuberkuloosipotilaille. Tuberkuloosin hoito on aloitettava heti ja antiretroviraalinen hoito on määrättävä mahdollisimman pian.

**Standardi 16**

Ennalta ehkäisevää hoitoa (latentin tuberkuloosi-infektion hoito) on tarjottava potilaille, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja joilla arvellaan huolellisen harkinnan ja positiivisen testin (TST ja/tai IGRA) perusteella olevan piilevä *M. tuberculosis* -infektio, mutta joilla ei ole aktiivista tuberkuloosia.

EU:ta koskevat vaatimukset

Koska samanaikainen HIV-infektio lisää tunnetusti aktiivisen tuberkuloosin kehittymisen riskiä, HIV-seropositiivisille henkilöille, jotka ovat olleet kontaktissa indeksitapaukseen, jolla on monilääkeresistentti tuberkuloosikanta, on tehtävä yksilöllinen riskinarviointi. Säännöllistä seurantaa ja jatkohoitoa on annettava niille, joilla on osoitettu olevan latentti infektio. [35].

Ennalta ehkäisevässä hoidossa on huomioitava lähtötapauksen lääkeresistenssi, CD4-solujen määrä ja annettu antiretroviraalinen hoito. Ennalta ehkäisevä hoito sisältää kuuden tai yhdeksän kuukauden hoidon isoniatsidilla tai kolmen kuukauden viikoittaisen hoidon rifapentiinilla ja isoniatsidilla tai 3–4 kuukauden hoidon isoniatsidilla ja rifampisiinilla tai 3–4 kuukauden hoidon pelkästään rifampisiinilla [36, 37]. Rifampisiinia ja rifapentiinia sisältävien hoito-ohjelmien määräämisessä on noudatettava lääkkeiden mahdollisen yhteisvaikutuksen vuoksi varovaisuutta, jos potilaalla on HIV ja potilas saa antiretroviraalista hoitoa [36, 38].

**Standardi 17**

Kaikkien terveyspalvelujen tuottajien on arvioitava perusteellisesti sairaudet, jotka voivat vaikuttaa tuberkuloosihoidon vasteeseen tai tulokseen. Kun palveluohjaussuunnitelmaa laaditaan, terveyspalvelujen tuottajan on tunnistettava lisäpalvelut, jotka tukevat kunkin potilaan parasta mahdollista hoitotulosta, ja sisällytettävä kyseiset palvelut yksilölliseen hoitosuunnitelmaan. Suunnitelmaan kuuluu muiden sairauksien arviointi ja hoitolähetteet. Erityistä huomiota on kiinnitettävä sairauksiin, joiden tiedetään vaikuttavan hoitotulokseen, kuten HIV, diabetes mellitus, huume- ja alkoholiriippuvuus, tupakointi ja muut psykososiaaliset ongelmat [39]. Myös äitiys- ja lastenneuvolapalveluita on annettava tarvittaessa.

EU:ta koskevat vaatimukset

Kaikkia WHO:n suosituksia, jotka on kuvattu tuberkuloosin ja HIV-infektion yhteishoitoa koskevassa asiakirjassa ”WHO Interim Policy on Collaborative TB/HIV activities”, on sovellettava kaikkiin tässä lueteltuihin ja WHO:n asiakirjassa lueteltuihin toimiin [34].

Kansanterveyttä ja tuberkuloosin ehkäisyä koskevat standardit

**Standardi 18**

Kaikkien tuberkuloosipotilaita hoitavien henkilöiden on varmistettava, että aktiivista ja tarttuvaa tuberkuloosia sairastavien potilaiden kanssa läheisessä kontaktissa olleet henkilöt arvioidaan ja heitä hoidetaan kansainvälisten suositusten mukaisesti. Läheisessä kontaktissa ovat esimerkiksi samassa kotitaloudessa asuvat henkilöt, perheenjäsenet ja henkilöt, jotka ovat tiiviissä ja pitkittyneessä kontaktissa tiloissa, joissa on paljon ihmisiä, kuten vankiloissa ja kodittomille tai siirtolaisille tarkoitetuissa asuntoloissa, sekä sisätiloissa, kuten kouluissa ja toimistoissa.

Tuberkuloositartunnan riskiin vaikuttavat tuberkuloosibakteerien pitoisuus ilmassa, ilmavirtaus, kontaktin kesto sekä kontaktin alttius infektiolle. Kontaktien tutkimisen prioriteetit määräytyvät sen mukaan, miten todennäköisesti kontaktihenkilöllä on: 1) diagnosoimaton ja hoitamaton tuberkuloosi, 2) suuri indeksitapaukselta saadun infektion riski, 3) suuri tuberkuloosin kehittymisen riski infektion jälkeen, 4) suuri vaikean tuberkuloosin riski, jos sairaus kehittyy.

EU:ta koskevat vaatimukset

Tuberkuloosin tarttumisen ja alttiuden determinantit on huomioitava huolellisesti, kun arvioidaan tartunnan todennäköisyyttä ja kontaktien jäljityksen aloittamisen tarvetta.

Monilääkeresistenttiä ja erittäin resistenttiä tuberkuloosia sairastavien potilaiden lähikontaktit on testattava piilevän tuberkuloosi-infektion ja tuberkuloosin varalta kansallisten ohjeistusten mukaan. Niille kontakteille, joilla tuberkuloosi on suljettu pois mutta piilevä tuberkuloosi-infektio on diagnosoitu, on tehtävä yksilöllinen riskinarviointi. Sen avulla määritetään seuraavat seikat: 1) kontaktille koituva riski siitä, että piilevä infektio kehittyy sairaudeksi, 2) lähtötapauksen lääkeresistenssi ja 3) kontaktille koituva haittavaikutusten riski, jos piilevän tuberkuloosi-infektion hoito aloitetaan [36, 38]. Huolimatta piilevää tuberkuloosi-infektiota koskevista kliinisistä ohjeista, näiden kontaktien on oltava piilevän tuberkuloosi-infektion ja tuberkuloositaudin hoitoon perehtyneen terveydenhuoltohenkilöstön huolellisessa kliinisessä tarkkailussa [35, 41].

Paikallisten, lähiyhteisössä toimivien organisaatioiden (mukaan lukien terveyskeskusten työntekijät, ei-kliiniset ammattilaiset ja vertaishenkilöt) osallistuminen on suositeltavaa, kun kontaktiselvitystä tehdään haavoittuvassa asemassa olevassa väestössä, jonka jäseniä on vaikea tavoittaa. Tällainen lähestymistapa voi edistää mahdollisten kontaktien onnistunutta tunnistamista [42, 43].

Kliinikoiden ja kansallisten ohjelmien johtajien on oltava vuorovaikutuksessa vastaanottavan maan ja/tai kotimaan asianmukaisten terveysviranomaisten kanssa, kun tuberkuloosipotilaat kuuluvat siirtolaisryhmiin tai liikkuvaan väestöön. Näin voidaan varmistaa asianmukainen hoidon jatkuvuus ja kontaktiselvitys [44].

**Standardi 19**

Tarttuvaa tuberkuloosia sairastavien potilaiden kontaktit, HIV-infektiota sairastavat henkilöt, tuumorinekroositekijäreseptori (TNF) -estäjillä annettavan hoidon aloittavat henkilöt, dialyysihoitoa saavat potilaat, elinsiirtoon tai hematologiseen siirtoon valmistautuvat potilaat sekä potilaat, joilla on kivipölykeuhkosairaus, on testattava piilevän tuberkuloosi-infektion varalta. Jos piilevä tuberkuloosi-infektio tunnistetaan, potilas on arvioitava huolellisesti aktiivisen tuberkuloosin varalta. Kun aktiivinen tuberkuloosi on suljettu pois, voidaan antaa WHO:n suosittelemaa ennalta ehkäisevää hoitoa.

EU:ta koskevat vaatimukset

Kliinikoiden on yhdessä kansanterveysviranomaisten kanssa toteutettava riittävät kontaktiselvitysmenettelyt, jotka vastaavat laajenevissa kehissä etenevistä tartunnoista annettuja kansallisia ja kansainvälisiä suosituksia, kun tarttuva indeksitapaus diagnosoidaan ja siitä tehdään ilmoitus [40, 41, 45, 46]. Sekä lähde että kontaktit on selvitettävä myös silloin, kun on tunnistettu tuberkuloosia (missä tahansa infektiokohdassa) sairastava lapsi, mutta taudin lähde ei ole tiedossa [41, 47].

TNF-ɑ-estäjiä saavia henkilöitä on pidettävä suuren riskin kontakteina. EU:n tuberkuloosin hoitostandardin 16 mukaan henkilöillä, joilla on HIV-infektio tai muu samanaikainen sairaus, piilevän infektion hoito on aloitettava välittömästi, jos tuberkuloosi-infektio todetaan TST- ja/tai IGRA-testillä ja aktiivinen tuberkuloositauti on suljettu pois [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Standardi 20**

Jokaisessa hoitoyksikössä, jossa hoidetaan potilaita, joilla on tai oletetaan olevan tarttuva tuberkuloosi, on laadittava tuberkuloosin torjuntaohjelma ja noudatettava sitä.

EU:ta koskevat vaatimukset

Kotihoitoa toivoville potilaille on oltava tarjolla yhteisöperusteista hoitoa, jota tukevat infektion torjuntatoimet kotona [5, 24].

Jos sairaalahoito on tarpeen, kliinikoiden on varmistettava, että kaikki vasta sisään otetut potilaat, joilla on tarttuva tuberkuloosi tai joilla epäillään sellaista, eristetään ilmaeristyshuoneeseen, kunnes diagnoosi vahvistetaan tai suljetaan pois [2].

Jotta tuberkuloosibakteerien tarttuminen muihin potilaisiin, henkilökuntaan ja/tai vierailijoihin voidaan estää, positiivisen sivelynäytteen antaneet tuberkuloosipotilaat on eristettävä asianmukaisiin huoneisiin, kunnes bakteriologinen konversio on tapahtunut (negatiivinen ysköksen mikroskooppitutkimus). Eristys toteutetaan alipaineistetuissa huoneissa.

Asianmukaiseen infektioiden torjuntaohjelmaan, jota nimetty henkilö johtaa, sisältyvät seuraavat neljä osa-aluetta: johtamistoimet, hallinnolliset toimet, ympäristötoimet ja henkilösuojaus [5, 50]. Kaikissa hoitolaitoksissa on oltava riittävät hallinnolliset toimet tuberkuloosi-infektion torjuntaa varten sekä riittävä hengityselinten suojaus (sovitettujen hengityssuojainten käyttö henkilökunnalla ja kirurgisen suunenäsuojainten käyttö tartuttavilla potilailla). Lisäksi infektioiden torjuntasuunnitelmaan on sisällyttävä asianmukainen infektioiden torjuntakoulutus henkilökunnalle sekä vakiomalliset yskimisohjeet potilaille validoitujen työkalujen avulla. Lisäksi on perustettava infektioiden torjuntalautakuntia, jotka käsittelevät ilman välityksellä leviäviä sairauksia ja joihin kuuluu infektioiden torjunnan asiantuntijoita [5, 50–52].

**Standardi 21**

Kaikkien terveyspalvelujen tuottajien on raportoitava uudet ja uudelleen hoidettavat tuberkuloositapaukset ja hoitotulokset paikallisille terveysviranomaisille soveltuvien lakisääteisten vaatimusten ja käytäntöjen mukaisesti.

EU:ta koskevat vaatimukset

Kliinikoiden on arvioitava kliinisen yksikön hoitotulokset säännöllisin väliajoin (esim. neljästi vuodessa) [18, 53]. Hoitotulokset on raportoitava paikallisille terveysviranomaisille soveltuvien vaatimusten ja käytäntöjen mukaisesti. Niitä on käytettävä seuranta- ja arviointivälineenä, jonka avulla voidaan parantaa potilashoidon laatua.Myös kansanterveydestä vastaavan osaston on tiedotettava tuloksista säännöllisesti terveyspalvelujen tuottajille, jotta tuloksia voidaan arvioida koordinoidusti. Tietoa potilaiden lopullisista hoitotuloksista on oltava saatavissa hoidon aloittaneessa hoitoyksikössä, vaikka potilas olisi siirretty muualle. Riittävä koulutus on annettava terveydenhoitohenkilöstölle, joka vastaa hoitotulosten raportoinnista kansanterveysviranomaisille sekä yksikön omien tapausten arvioinnista neljännesvuosittain. Tämä periaate koskee myös EU:n rajojen yli liikkuvia tuberkuloosipotilaita.

Viitteet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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