EU-standarder for tuberkulosebehandling – 2017-oppdatering

Det europeiske senter for forebygging av og kontroll med sykdommer (ECDC) og European Respiratory Society (ERS) har utviklet 21 pasientsentrerte standarder for å hjelpe leger og offentlige helsearbeidere med jobben for å sikre optimal diagnose, behandling og forebygging av tuberkulose (TB) i Europa. I 2017 ble EU-standarder for tuberkulosebehandling (ESTC) oppdatert for å inkorporere den nyeste teknologiske utviklingen og internasjonale anbefalinger for TB-diagnose, behandling og forebygging.

Høyere standarder nødvendig for fremskritt mot TB-eliminering i EU

Hvorfor EU-tilpassede standarder?

Internasjonale standarder for tuberkulosebehandling (ISTC) ble først publisert i 2006 og deretter oppdatert i 2009 og 2014. ISTC beskriver et allment akseptert nivå av TB-behandling, men de fokuserer på omgivelser med høy byrde og lav inntekt.

I EU/EØS er den epidemiologiske konteksten og tilgjengeligheten av økonomiske ressurser forskjellig:

* Byrden er lav/moderat, men heterogen
* Lang tradisjon med TB-forebygging og -kontroll
* Ressurser er tilgjengelige
* Behov for å sikre optimal bruk av disse ressursene
* TB-tjenester er integrert i helsesystemet
* Hver pasient har rett til å få tilgang til best mulig behandling.

ESTC er pasientsentrerte standarder utformet for leger og offentlige helsearbeidere

Hvordan ble ESTC utviklet og oppdatert?

I dette arbeidet har ERS vært ledende i å utvikle og oppdatere klinisk relaterte standarder og ECDC har utviklet og oppdatert standarder relatert til offentlig helse. Utviklingen og oppdateringen ble veiledet av en arbeidsgruppe bestående av internasjonale eksperter som representerte ulike ekspertiseområder, organisasjoner og TB-pasientrepresentanter. Bevisene ble vurdert mot publiserte, internasjonale retningslinjer. En skrivekomité utarbeidet et utkastdokument som deretter ble gjennomgått og godkjent av arbeidsgruppen. ESTC er utviklet og oppdatert for å supplere ISTC og andre eksisterende retningslinjer.

En brukervennlig ressurs for å sikre optimal diagnose, behandling og forebygging av TB

Begrunnelse for ESTC

EU-standarden for tuberkulosebehandling (ESTC) forsøker å lukke nåværende hull i behandling av TB i EU/EØS.

Målet med ESTC er å gi eksperter på offentlig helse, leger og helseprogrammer et strukturert sett av evidensbaserte standarder som beskriver minimumskravene for å sikre optimal TB-behandling, -forebygging og -kontroll.

For mer informasjon

ECDC er et EU-organ hvis mandat er å identifisere, vurdere og kommunisere trusler mot menneskehelse utgjort av smittsomme sykdommer. De støtter arbeidet til offentlige helsemyndigheter i medlemsland i EU/EØS.

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

ERS er den ledende fagorganisasjonen på sitt felt i Europa. De har mer enn 30 000 medlemmer i over 160 land. ERS forsøker å lindre lidelser fra respiratoriske sykdommer og fremme lungehelse gjennom forskning, kunnskapsdeling og medisinsk og offentlig utdanning.

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

Den komplette ESTC-oppdateringen ble publisert i European Respiratory Journal (ERJ) i mai 2018 (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Standarder for tuberkulosediagnose

**Standard 1**

Alle personer som viser tegn, symptomer, historikk eller risikofaktorer som er kompatible med tuberkulose bør evalueres for lunge- og/eller ekstrapulmonal tuberkulose.

**Standard 2**

Alle pasienter (voksne, ungdommer og barn som er i stand til å produsere spytt) man tror har lungetuberkulose bør, få sendt inn minst to spyttprøver for mikroskopisk undersøkelse og én for korttidstesting for identifisering av tuberkulose- og legemiddelresistens ved å bruke en internasjonalt anerkjent (korttids) molekyltest. Prøven bør sendes for væskekultur, og hvis den er positiv, for kulturbasert legemiddelresistenstesting (DST) i et kvalitetssikret laboratorium. Når det er mulig, bør man innhente minst en tidlig morgenprøve. Brystradiografi kan også brukes.

**Standard 3**

For alle pasienter (voksne, ungdommer og barn) man antar har ekstrapulmonal tuberkulose, bør man skaffe passende prøver fra mistenkte involveringssteder for mikrobiologisk testing (mikroskopi, korttids molekylteser, kultur, artsidentifikasjon, DST med korttids molekyltester og kulturbaserte teknikker) og histopatologisk undersøkelse i kvalitetssikrede laboratorier.

**Standard 4**

Alle personer med brystradiografiske funn som antyder lungetuberkulose bør få sendt inn spyttprøver for mikroskopisk undersøkelse, korttids molekyltester, artsidentifikasjon og DST med korttids molekyltester og kulturbaserte teknikker i et kvalitetssikret laboratorium.

**Standard 5**

Diagnosen kulturnegativ lungetuberkulose bør være basert på følgende kriterier: alle bakteriologiske tester er negative (inkludert direkte spyttvevsundersøkelser, kulturer og hurtige molekyltester); brystradiografiske funn kompatibelt med tuberkulose; og manglende respons på en prøve av bredspektrede antimikrobielle midler (merk: fordi fluorokinolonene er aktive mot *M. tuberculosis* complex, og kan forårsake flyktige forbedringer hos personer med tuberkulose, bør man unngå å bruke dem). Hos personer som er alvorlige syke eller har kjent eller antatt humant immunsviktvirus (HIV) eller har immunkompromitterende tilstander, bør den diagnostiske evalueringen fremskyndes og hvis kliniske bevis sterkt antyder tuberkulose, bør det settes i gang et løp med anti-tuberkulosebehandling.

EU-spesifikke krav

For å sikre en kvalitetsdiagnose på både lunge- og ekstrapulmonal tuberkulose bør man innhente adekvate prøver for bakteriologisk undersøkelse. Spyttfremkalling, bronkoskopi og bronkoalveolær skylling, mageskylling, biopsi eller finnålsbiopsi bør brukes der det er passende [1]. Prøver bør behandles ved å bruke tilgjengelige diagnostiske verktøy [2], og suppleres av avbildning (radiologi, ultralyd, computertomografi, magnetresonanstomografi, positrontomografi) og andre nødvendige undersøkelser gjennomført i henhold til evidensbaserte retningslinjer [2-4].

WHO anbefaler at korttids molekyltesting [5], kultur og DST utføres på hver prøve fra pasienter med antatt lunge- og ekstrapulmonal tuberkulose, inkludert prøver innhentet under kirurgi eller andre invasive inngrep som vanligvis gjennomgår histologiske undersøkelser. Kirurger bør derfor rådes til å oppbevare en biologisk prøve i normal saltkilde for mikrobiologiske og molekylbiologiske undersøkelser og i formalin for histopatologiske undersøkelser.

**Standard 6**

Hos alle barn som man antar har intratorakal (dvs. lunge-, plevral og mediastinal tuberkulose eller hilær lymfeknute), bør bakteriologisk bekreftelse søkes gjennom undersøkelse av passende biologiske prøver (av opphostet eller fremkalt spytt, bronkialsekresjoner, plevralvæske, mageskylling eller endoskopisk ultralydstyrt biopsi) gjennom vevsmikroskopi, korttids molekyltester, artsidentifikasjon og DST med kulturbaserte teknikker i et kvalitetssikret laboratorium [3, 5-9]. Ved negative bakteriologiske resultater, bør en diagnose av tuberkulose være basert på tilstedeværelse av abnormaliteter i samsvar med tuberkulose på brystradiografi eller annen avbildning, en historikk med eksponering for et smittsomt tilfelle, bevis på tuberkuloseinfeksjon (positiv tuberkulosehudprøve (TST) og/eller en positiv interferon gamma release assay (IGRA-test)) [5, 10-13] og/eller kliniske funn som tyder på tuberkulose [3]. For barn som man antar har ekstrapulmonal tuberkulose, bør man innhente passende prøver fra de mistenkte involveringsstedene for mikroskopi, anbefalte korttids molekyltester, artsidentifiksjon og DST med kulturbaserte teknikker og histopatologisk undersøkelse [5, 14, 15].

Standarder for tuberkulosebehandling

**Standard 7**

Enhver lege som behandler en pasient for tuberkulose påtar seg et viktig offentlig helseansvar for å forhindre pågående overføring av smitten og utvikling av legemiddelresistens. For å oppfylle dette ansvaret må legen, i samarbeid med offentlige helsemyndigheter: 1) forordne en passende kur (veiledet av genotypiske og/eller fenotypiske DST-resultater); 2) gjennomføre kontaktundersøkelser; 3) vurdere og fremme pasientens adheranse til behandling ved hjelp av en pasientsentrert tilnærming i samarbeid med familiemedlemmer, lokale offentlige og/eller kommunale helsetjenester og sivilsamfunnsorganisasjoner og 4) overvåke behandlingsutfall [2, 16, 17].

**Standard 8**

Alle pasienter (inkludert de med HIV-medsmitte), som ikke tidligere har blitt behandlet og er uten legemiddelresistens (vurdert av passende tester), bør motta en internasjonalt akseptert behandlingskur ved å bruke legemidler for kjent biotilgjengelighet. Den innledende fasen bør bestå av 2 måneder med isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z) og etambutol (E). Fortsettelsesfasen bør bestå av isoniazid og rifampicin gitt i 4 måneder (2HRZE/4HR). Dosene med anti-tuberkuloselegemidler bør samsvare med internasjonale anbefalinger. Faste dosekombinasjoner på to (isoniazid og rifampicin), tre (isoniazid, rifampicin og pyrazinamid) og fire (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol) legemidler kan gi en praktisk form for legemiddelbehandling.

**Standard 9**

En pasientsentrert tilnærming til behandling, basert på pasientens behov og gjensidig respekt mellom pasienten og leverandøren, bør utvikles for alle pasienter.

**Standard 10**

Respons på terapi hos pasienter med lungetuberkulose bør overvåkes av oppfølgende vevsmikroskopi og kultur, minst, på tidspunktet for fullføring av den innledende behandlingsfasen (to måneder for legemiddelmottakelig tuberkulose). Hvis spyttvevet og/eller kulturen er positiv ved fullføring av den innledende fasen, bør det straks gjennomføres molekyltester av legemiddelresistens og ytterligere DST. Hos pasienter med ekstrapulmonal tuberkulose og hos barn som ikke er i stand til å produsere spytt, vurderes den kliniske responsen på behandling (vekt, inflammatoriske markører og gjentatt avbildning) objektivt.

EU-spesifikke krav

Behandlingsovervåking bør gjøres i henhold til internasjonale retningslinjer [2, 3, 6-8, 18-20]. I EU har land ressursene til å gjennomføre behandlingsovervåking på månedlig basis. For multi-legemiddelresistente tuberkulosetilfeller (MDR-TB), bør denne månedlige overvåkingen gjøres basert på spyttvev og -kultur [21, 22].

**Standard 11**

En vurdering av sannsynligheten for legemiddelresistens, basert på historikk med tidligere behandling, eksponering for et mulig kildetilfelle med legemiddelresistent tuberkulose og lokal forekomst av legemiddelresistens, bør foretas, spesielt for pasienter som ikke er bakteriologisk bekreftet eller hvor legemiddelresistenstesting ikke kan gjennomføres. Korttidstesting (genotypisk rifampicin- og isoniazid-resistenstesting og genotypisk/fenotypisk annenhånds legemiddelresistenstesting for pasienter med rifampicin-resistens eller MDR-TB) bør gjennomføres for pasienter som definert i standardene 2-4 og 8. Dessuten bør pasientrådgivning og -utdanning starte øyeblikkelig for alle tuberkulosepasienter, for å minimere potensialet for overføring. Smittekontrolltiltak passende for omgivelsene bør tas i bruk som anbefalt i ESTC offentlig helsestandard 20.

**Standard 12**

Pasienter med, eller som har høy sannsynlighet for å ha, tuberkulose forårsaket av legemiddelresistente (spesielt rifampicin-resistente/MDR/omfattende legemiddelresistente (XDR)) organismer bør behandles med individuelt tilpassede kurer som inneholder annenhånds og ekstra anti-tuberkuloselegemidler. Kuren som velges bør være basert på bekreftede legemiddelresistensmønstre. Empiriske kurer kan forårsake ytterligere resistens og er ikke anbefalt, unntatt for kulturnegativ tuberkulose.

Avhengig av legemiddelresistensmønsteret, bør behandling med minimum fem effektive anti-tuberkuloselegemidler gis i minst 20 måneder [5]. Hvis pasienten oppfyller kvalifiseringskriteriene for standard kortere MDR-TB-kur (9-11 måneder), kan denne brukes.

EU-spesifikke krav

Ettersom behandlingen av MDR/XDR-TB ofte er en siste sjanse for å sikre pasientleging og -overlevelse, kreves det en rekke pasientsentrerte tiltak, inkludert rådgivning, observasjon og støtte til behandling, så vel som psykososial støtte for å sikre adheranse [5, 23-25]. Dette er spesielt viktig gitt at disse pasientene ofte tilhører sosialt og økonomisk vanskeligstilte grupper.

For behandling av MDR-TB, bør ingen legemidler gis til en pasient med dokumentert resistens (enten gjennom molekylær eller fenotypisk DST). Annenhånds-DST bør derfor gjennomføres for å bekrefte legemiddelresistensmønsteret samt veilede i riktig valg av behandling.

I EU/EØS er DST til etambutol vurdert som pålitelig når det gjennomføres på kvalitetssikrede laboratorier [26]. Pyrazinamid-testing kan utføres gjennom (deteksjon av *pncA*-mutasjoner) eller fenotypisk test (f.eks. vekstbaserte (væske) automatiserte metoder).

Den individuelt tilpassede kuren bør inkludere minst fem effektive tuberkulosemedisiner i den intensive fasen, inkludert pyrazinamid og fire annenhånds tuberkulosekjernemedisiner. Legemidler bør velges som følger: én valgt fra gruppe A, en fra gruppe B og minst to fra gruppe C (tabell). Hvis minimumsantallet på fem effektive tuberkulosemedisiner ikke kan settes sammen fra legemidler inkludert i gruppe A til C, kan ett middel fra gruppe D2 og andre midler fra gruppe D3 tilsettes for å bringe totalen til fem. Hvis pyrazinamid ikke kan brukes (f.eks. på grunn av resistens eller toksisitet), kan et ekstra middel fra gruppe C eller D legges til for å styrke kuren. Samlet behandlingsvarighet varierer mellom 20 og 24 måneder, med en anbefalt intensiv fase på 8 måneder [5].

Hos pasienter med rifampicin-resistent tuberkulose eller MDR-TB, som ikke tidligere har blitt behandlet med annenhånds legemidler og hvor resistens mot fluorokinoloner og annenhånds injiserbare midler har blitt utelukket eller anses som svært usannsynlig, kan man bruke en kortere MDR-TB på 9-11 måneder anbefalt av WHO i stedet for den konvensjonelle individuelt tilpassede kuren [5, 25, 27].

Behandling med nye medisiner inkludert bedaquilin og delamanid sammen med medisiner som linezolid og clofazimin og annenhånds medisiner det er sannsynlig at *M. tuberculosis*-forstrekning er sensitiv for kreves for pasienter som lider av XDR-TB eller pasienter som lider av forstrekningsresistens mot fluorokinoloner eller annenhånds injiserbare [28, 29]. For pasienter med alvorlige negative hendelser til fluorokinoloner eller annenhånds injiserbare, kan nye og ombygde medisiner også vurderes.

Negative hendelser etter forordning av annenhånds legemidler bør håndteres i henhold til internasjonale anbefalinger med mål om å begrense sannsynligheten for å miste et effektivt legemiddel på grunn av slike negative hendelser [2].

Negative hendelser, så vel som beslutningen om å starte, endre eller avbryte en annenhånds kur, bør håndteres av et team med eksperter (f.eks. "TB Consilium" eller lignende kropp), og ikke av individuelle leger, for å minimere feil og dele ansvar så vel som dele erfaring og ekspertise [28, 30, 31]. Alt bør gjøres for å unngå utvikling og ekstra legemiddelresistens.

WHO foreslo at man i tillegg til kjemoterapi kan bruke kirurgi i visse tilfeller med lungetuberkulose, f.eks. de med store hulrom begrenset til en lobe [23]. Det er nødvendig med mer forskning på dette.

**WHO-klassifisering av anti-tuberkuloselegemidler [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Gruppe** | **Legemidler** | | **Forkortelse** |
| 1. Fluorokinoloner | Levofloxacin  Moxifloxacin  Gatifloxacin | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Annenhånds injiserbare | Amikacin  Capreomycin  Kanamycin  (Streptomycin) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Andre annenhånds kjernemidler | Etionamid/Protionamid  Sykloserin/Terizidon  Linezolid  Clofazimin | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Tilleggsmidler (ikke del av MDR-TB-kjernekuren) | D1 | Pyrazinamid  Etambutol  Isoniazid med høy dose | Z  E  H **(høy dose)** |
| D2 | Bedaquilin  Delamanid | Bdq  Dlm |
| D3 | p-aminosalisylsyre  Imipenem-cilastatin  Meropenem  Amoxicillin-klavulansyre  (Thioacetazon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**Standard 13**

En skriftlig eller elektronisk journal av alle medisiner behandlet, behandlingsovervåking (inkludert bakteriologisk respons), negative reaksjoner og behandlingsutfall, bør beholdes for alle pasienter.

EU-spesifikke krav

Ved første kontakt med hver pasient, bør fullstendig klinisk og sosial historikk hentes inn og inkluderes i sykejournalene. Den bør inkludere tilgjengelig informasjon om tidligere diagnose, behandling (kur, doser, varighet, endringer i kuren, osv.) og adheranse, så vel som fullstendig informasjon om bakteriologi ved diagnose og under oppfølging (spyttvev, kultur og artidentifikasjon, legemiddelresistenstesting for førstehånds og annenhånds legemidler). Denne informasjonen bør rapporteres i dokumentasjonen som frigis til pasienten (utskrivningspapirer, overføringsskjema eller tilsvarende dokument) for å gjøre sammenhengende pleie lettere hvis pasienter flytter/flyttes til en annen helseenhet [32, 33].

Standarder for å adressere HIV-smitte og samtidige sykdommer

**Standard 14**

HIV-rådgivning bør gjennomføres og HIV-testing bør anbefales til alle pasienter med, eller som antas å ha, tuberkulose. Testing er spesielt viktig som del av rutinemessig behandling av alle pasienter i områder med høy HIV-smitte i den generelle befolkningen, eller hvis pasienten er fra en populasjon med høy risiko eller har symptomer og/eller tegn på HIV-relaterte tilstander. På grunn av den tette interaksjonen mellom tuberkulose og HIV-smitte, anbefaler man integrerte tilnærminger til forebygging og behandling av begge infeksjoner [34].

**Standard 15**

Alle pasienter med tuberkulose og HIV-smitte bør evalueres grundig: antiretroviral terapi anbefales for alle HIV-positive tuberkulosepasienter. Tuberkulosebehandling bør startes umiddelbart og antiretroviral behandling forordnes så snart som mulig.

**Standard 16**

Personer med HIV-medsmitte som, etter grundig evaluering, har en positiv test (TST og/eller IGRA-er) for antatt latent smitte med *M. tuberculosis* men ikke har aktiv tuberkulose, bør tilbys forebyggende behandling.

EU-spesifikke krav

Som HIV, er medsmitte kjent for å øke sannsynligheten for å utvikle aktiv tuberkulosesykdom ved smitte. HIV-seropositive personer som har vært i kontakt med et indekstilfelle som skjuler en MDR-TB-forstrekning, bør aller først gjennomgå en individuell risikovurdering. Regelmessig klinisk overvåking og oppfølging bør gis til personer med bevis på latent smitte. [35].

Forebyggende behandling bør ta hensyn til legemiddelresistensmønsteret til kildetilfellet, CD4-tallet og bruk av antiretroviral behandling. Forebyggende behandling bør gis med 6 måneder med isoniazid, eller 9 måneder med isoniazid, eller en 3 måneder lang kur med ukentlig rifapentin pluss isoniazid, eller 3-4 måneder med isoniazid pluss rifampicin eller 3-4 måneder med bare rifampicin [36, 37]. Rifampicin- og rifapentin-inneholdende kurer bør forordnes med forsiktighet til personer som har HIV, som er på antiretroviral behandling på grunn av potensielle legemiddel til legemiddel-transaksjoner [36, 38].

**Standard 17**

Alle leverandører bør utføre en grundig vurdering av tilstander som kan påvirke tuberkulosebehandlingsrespons eller -utfall. På tidspunktet saksbehandlingsplanen utvikles, bør leverandøren identifisere tilleggstjenester som vil bidra til et optimalt utfall for hver pasient og inkorporere disse tjeneste til en individuelt tilpasset pleieplan. Denne planen bør inkludere vurdering av og henvisninger til behandling for andre sykdommer med spesiell oppmerksomhet for de som er kjent for å påvirke behandlingsutfall, for eksempel HIV, diabetes mellitus, narkotika- og alkoholavhengighet, tobakksrøyking og andre psyko-sosiale problemer [39]. Tjenester som helsetjeneste for kommende mødre eller well-baby care bør også ytes når det trengs.

EU-spesifikke krav

Implementering av hele pakken beskrevet i WHOs retningslinjer for hvordan man kan utarbeide TB/HIV-aktiviteter bør gjennomføres for alle aktivitetene, både de som dekkes her og andre inkludert i WHO-pakken [34].

Standarder for offentlig helse og tuberkuloseforebygging

**Standard 18**

Alle omsorgspersoner for pasienter med tuberkulose bør sikre at personer som har vært i nær kontakt med aktive og smittsomme tuberkulosepasienter evalueres og håndteres i henhold til internasjonale anbefalinger. Nære kontakter inkluderer husholdnings- og familiemedlemmer, og personer med intensiv eller langvarig kontakt i lukkede omgivelser som fengsler, herberger eller asylmottak og innendørssteder som skoler eller kontorer.

Risikoen for tuberkuloseoverføring avhenger av konsentrasjonen av tuberkulosebasiller i luften, luftstrømmen, varigheten på kontakten og mottakeligheten kontakten har for smitte. Bestemmelse av prioriteringer for kontaktundersøkelse er basert på sannsynligheten for at en kontakt: 1) har udiagnostisert og dermed ubehandlet tuberkulose; 2) står i høy fare for å ha blitt smittet av indekstilfellet; 3) står i høy fare for å utvikle tuberkulose hvis smittet; 4) står i fare for å få alvorlig tuberkulose hvis sykdommen utvikler seg.

EU-spesifikke krav

Bestemmelse av tuberkuloseoverføring og -mottakelighet bør vurderes nøye når man vurderer om det er sannsynlig at overføring har inntruffet og behovet for igangsetting av kontaktsporing [40].

Nære kontakter av MDR- og XDR-TR-pasienter bør testes for latent tuberkuloseinfeksjon (LTBI) og tuberkulose i henhold til nasjonale retningslinjer. Kontakter hvor tuberkulosesykdom har blitt utelukket, og som er diagnostisert med LTBI, bør gjennomgå en individuell risikovurdering for å fastslå: 1) kontaktens risiko for utvikling til tuberkulosesykdom; 2) legemiddelresistensmønsteret i kildetilfellet; og 3) kontaktens risiko for negative hendelser hvis LTBI-behandling igangsettes [36, 38]. Uavhengig av kliniske råd angående LTBI-behandling, bør disse kontaktene få nøye klinisk observasjon, informasjon og helseutdanning av helsearbeidere med erfaring i håndtering av LTBI og tuberkulosesykdom [35, 41].

Involvering av lokale, fellesskapsbaserte organisasjoner (inkludert helsearbeidere, ikke-kliniske fagfolk og kolleger), er tilrådelig ved gjennomføring av kontaktsporing blant sårbare populasjoner som er vanskelige å nå. Denne tilnærmingen kan bidra til vellykket identifikasjon av potensielle kontakter [42, 43].

Leger og nasjonale programsjefer skal ha interaksjon med relevante helsemyndigheter i verts- og/eller hjemland for tuberkulosepasienter som tilhører migrantgrupper eller mobile populasjoner, for å sikre sammenhengende pleie og kontaktundersøkelse der det er passende [44].

**Standard 19**

Kontakter med en smittsom tuberkulosepasient, personer med HIV-smitte, pasienter som initierer antitumor nekrosefaktorbehandling (TNF), pasienter som får dialyse, pasienter som gjør seg klare for organ- eller hematologisk transplantasjon og pasienter med silikose bør testes for latent tuberkuloseinfeksjon. Hvis latent tuberkuloseinfeksjon identifiseres, bør de evalueres grundig for aktiv tuberkulose. Når aktiv tuberkulose er utelukket, bør man tilby forebyggende behandling ved hjelp av en WHO-anbefalt kur.

EU-spesifikke krav

Leger bør samarbeide med offentlige helsemyndigheter i implementeringen av tilstrekkelige kontaktsporingsprosedyrer, gjennomført i henhold til nasjonale og internasjonale anbefalinger for progressive sirkler, når et smittsomt indekstilfelle er diagnostisert og varslet [40, 41, 45, 46]. Både kildefunn og kontaktundersøkelser bør igangsettes hvis et barn med tuberkulose (uansett smittested) har blitt identifisert og der ingen kilde har blitt identifisert [41, 47].

Personer som gjennomgår behandling med anti-TNF-ɑ bør vurderes som høyrisikokontakter. Ifølge ESTC nummer16, bør man hos personer som er HIV-smittet eller berørt av samtidige sykdommer, straks igangsette behandling av latent smitte hvis tuberkulosesmitte identifiseres av TST og/eller IGRA-er og aktiv tuberkulosesykdom er utelukket [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Standard 20**

Hver helsefasilitet som pleier pasienter som har, eller antas å ha smittsom tuberkulose, bør utvikle og implementere en passende smittekontrollplan for tuberkulose.

EU-spesifikke krav

Fellesskapsbasert behandling, hjulpet av smittekontrolltiltak hjemme, bør være tilgjengelig for pasienter som foretrekker å gjennomgå behandling hjemme [5, 24].

Hvis det er nødvendig med sykehusinnleggelse, bør leger sørge for at alle nylig innlagte pasienter man antar har smittsom tuberkulose underlegges respiratorisk isolasjon til diagnosen deres bekreftes eller utelukkes [2].

For å forhindre overføring av til andre pasienter, staben og/eller besøkende, bør vevspositive tuberkulosepasienter ideelt sett isoleres i egnede rom til de oppnår bakteriologisk konvertering (negativ spyttmikroskopi). Isolasjon bør være i rom med negativ trykkventilering.

En passende smittekontrollplan, administrert av en utnevnt person, bør inkludere følgende fire komponenter; lederaktiviteter, administrative kontroller, miljøkontroller og personlige beskyttelsesintervensjoner [5, 50]. Tilstrekkelige administrative tiltak for tuberkulosesmittekontroll bør være på plass hos alle helsefasiliteter, så vel som tilstrekkelige respiratoriske beskyttelsestiltak (inkludert bruk av respiratorer etter testing av respiratoregnethet for stab og bruk av munnbind for smittsomme pasienter). Passende opplæring i smittekontroll til staben og standardisert helseutdanning av pasienter i hosteetikette, basert på validerte verktøy, bør også være en del av smittekontrollplanen. Smittekontrollkomiteer, som dekker luftbårne sykdommer og inkluderer smittekontrolleksperter, bør også implementeres [5, 50-52].

**Standard 21**

Alle leverandører må rapportere både nye tuberkulosetilfeller og ny behandling av tuberkulosetilfeller og deres behandlingsutfall til lokale offentlige helsemyndigheter, i samsvar med gjeldende rettslige krav og retningslinjer.

EU-spesifikke krav

Leger bør gjennomføre behandlingsutfallevalueringer på klinikkenheten deres med jevne mellomrom (f.eks. kvartalsvis) [18, 53]. Behandlingsutfall bør rapporteres til lokale offentlige helsemyndigheter, i samsvar med gjeldende krav og retningslinjer og samtidig brukes som et overvåkings- og evalueringsverktøy for å forbedre kvaliteten på pasientbehandlingen.Informasjon om behandlingsutfall bør også regelmessig kanaliseres tilbake fra den offentlige helseavdelingen til helsepersonell, for å gi en koordinert evaluering av utfallene. Informasjon om det endelige utfallet for pasienter bør være tilgjengelig hos den kliniske enheten som initierte behandling, selv når pasienten overføres ut. Tilstrekkelig opplæring må gis til helsestab med ansvar for å rapportere behandlingsutfall til offentlige helsemyndigheter og gjennomføre kvartalsvis evaluering av klinikkens egne tilfeller. Dette prinsippet gjelder også tuberkulosepasienter som beveger seg over EU-grenser [54-57].

Referanser

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.