

Emberi Erőforrások Minisztériuma
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002095
Megjelenés dátuma:	2021.11.12.
Érvényesség időtartama:	2024.11.30.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aek.hu

Tartalomjegyzék

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBNEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	4
III. HATÓKÖR	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK	5
1. Fogalmak	5
2. Rövidítések	5
3. Bizonyítékok szintje	6
4. Ajánlások rangsorolása	6
V. BEVEZETÉS	7
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	7
2. Felhasználói célcsoport	7
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	8
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	12
VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	25
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	25
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	26
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	26
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	26
IX. IRODALOM	27
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	31
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	31
2. Irodalomkeresés, szelekció	31
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlasmátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	31
4. Ajánlások kialakításának módszere	32
5. Véleményezés módszere	32
6. Független szakértői véleményezés módszere	32
XI. MELLÉKLET	32
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	32

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK**Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):****1. Tüdőgyógyászat Tagozat**

Dr. Bogos Krisztina PhD., belgyógyászat, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, elnök, társszerző

2. Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat

Prof. Dr. Kónya József PhD., DSc., orvosi mikrobiológia, molekuláris genetikai vizsgálatok, klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Bakos Ágnes, molekuláris biológus, társszerző

Dr. Kádár Gabriella, pulmonológia, addiktológia szakorvos, társszerző

Dr. Kovács Gábor, belgyógyászat, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos, társszerző

Dr. Laki István, gyermekgyógyászat, gyermektüdőgyógyászat szakorvos, társszerző

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

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**1. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat**

Prof. Dr. Bereczki Csaba, csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos, elnök, véleményező

2. Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat

Dr. Kovács Tamás, csecsemő- és gyermekgyógyász, neonatológus szakorvos, elnök, véleményező

3. Reumatológia Tagozat

Prof. Dr. Poór Gyula, reumatológus szakorvos, elnök, véleményező

4. Nefrológia és dialízis Tagozat

Prof. Dr. Wittmann István, belgyógyász, nefrológus szakorvos, elnök, véleményező

5. Neurológia Tagozat

Dr. Óváry Csaba, neurológus szakorvos, elnök, véleményező

6. Klinikai immunológia és allergológia Tagozat

Prof. Dr. Kiss Emese, belgyógyász, reumatológus, allergológia és klinikai immunológia szakorvos, elnök, véleményező

7. Szemészet Tagozat

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, szemész szakorvos, elnök, véleményező

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

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok 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:	látens tuberkulózis ellátása
Az ellátási folyamat szakasza(i):	prevenció, diagnosztika, immunológiai vizsgálatok indikációi, kezelés, gondozás
Az érintett ellátottak köre:	tuberkulózisfertőzésre és megbetegedésre gyanús esetek, tuberkulózissal fertőzöttek, tuberkulózis betegségekre veszélyeztetettek
Az érintett ellátók köre Szakterület:	0100 belgyógyászat 0104 gasztroenterológia 0105 nefrológia 0109 allergológia és klinikai immunológia 0400 szülészeti-nőgyógyászat 0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat 0504 gyermek-tüdőgyógyászat 0600 fül-orr-gégegyógyászat 0800 bőr- és nemibeteg-ellátás 0900 neurológia 1000 ortopédia 1100 urológia 1200 klinikai onkológia 1400 reumatológia 1600 infektológia 1601 AIDS-beteg-ellátás 1900 tüdőgyógyászat 6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt- és gyermek- (vegyes) házi orvosi ellátás
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 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

Incidencia: Új betegek száma 100 000 ember között egy naptári évben (‰‰‰).

Indexeset: Legkorábbi dokumentált eset (betegség megjelenésével, vagy a járvány kitörésével kapcsolatban).

Interferon-gamma Release Assay (IGRA): A teszt pozitivitás valószínűsíti a tbc fertőzést. A tesztben a vérben előforduló szenzitizált T-sejtek MTBC antigénekre adott interferon-gamma válaszát mérik. A *Mycobacterium bovis* BCG törzs nem expresszálja ezeket az antigéneket.

Kontakt: Fertőző tuberkulózisnak kitett személy.

Kontaktok felkutatása: Fertőző tbc indexeset kontaktjai közötti korábban még nem diagnosztizált tbc megbetegedés, vagy preventív terápia céljából látens fertőzés szisztematikus felderítése. 5 év alatti gyermekeknél (mind tüdő, mind extrapulmonális tbc esetén) a kontaktkeresés célja a fertőzőforrás megtalálása. Folyamat részei: kontakt azonosítása, prioritások meghatározása, látens tbc diagnosztikája 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 törzsszel 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 magasán tisztított tuberkulint (PPD) adunk intradermálisan, és a létrejövő induráció mérete alapján valószínűsítjük a tbc-fertőzést.

Multidrog-rezisztencia (MDR): Rezisztencia a legfontosabb két alapszerre (INH és RMP).

***Mycobacterium tuberculosis* komplex törzsei:** *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*.

Preventív terápia: Tbc megbetegedés veszélyeztetettek részére felajánlott kockázatsökkentő, megelőző terápia.

Rizikócsoport: Olyan embercsoport, amelyben a tbc prevalenciája vagy incidenciája szignifikánsan magasabb, mint az átlagos populációé.

Tuberkulózis: Fertőző betegség, amelynek kórokozója a *Mycobacterium tuberculosis* komplexbe tartozó törzsek.

Tuberkulóziseset: 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-röntgenvizsgálattal 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 [1, 2] és az ECDC [2] a gégetuberkulózist a légzőszervi manifesztációk közé sorolja.

A kombinált kórfarmájú betegeket, akiknek pulmonális és extrapulmonális tuberkulózisuk is van, epidemiológiai szempontból tüdő-tuberkulózisosnak kell tekinteni.

2. Rövidítések

ART:	antiretrovirális terápia
ATS:	American Thoracic Society
BCG:	bacille Calmette–Guérin
bDMARD:	biológiai betegségmódosító gyógyszer
BSR:	British Society for Rheumatology
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
EMMI:	Emberi Erőforrások Minisztériuma
ECDC:	European Centre for Disease Prevention and Control
ERS:	European Respiratory Society

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

HIV:	humán immundeficiencia vírus
IDSA:	Infectious Diseases Society of America
IGRA:	interferon-gamma release assay/ interferon-gamma teszt
INH:	izoniazid
IFN-γ:	interferon-gamma
IUATLD:	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
JAK Inhibitor:	Janus-kináz inhibitor
LTBI:	látens tuberkulózisinfekció
MDR:	multidrog-rezisztencia
<i>M. tuberculosis</i>:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTBC:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> komplex
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
NTM:	nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok
PHOENIx:	Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients randomizált kontrollált vizsgálat
RCT:	randomizált kontrollált vizsgálat
RMP:	rifampicin
TBC:	tuberkulózis
TB-CHAMP:	Tuberculosis Child Multidrug-Resistant Preventive Therapy Trial
TE PPD:	tuberkulinegység purified protein derivative
TNF-alfa:	tumornekrózis-faktor-alfa
tsDMARD:	célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszer
WHO:	World Health Organization

3. Bizonyítékok szintje

Az ajánlások minőségi szintjének meghatározását a Grade módszertan [3] 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 rangsorolása

Ajánlásokat *erős* vagy *feltételes* kategóriába soroltuk.

Erős ajánlás: a fejlesztő csoport megítélése szerint a betartásával az elérendő kívánt hatások *egyértelműen* felülműlják a mellékhatásokat.

Feltételes ajánlás: a fejlesztő csoport meggyőződése szerint betartásával az elérendő kívánt hatások *feltehetően* felülműlják 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 befolyásolhatják.

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 lévőknek 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.

V. BEVEZETÉS**1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása**

A tuberkulózis (tbc) a *Mycobacterium tuberculosis* komplexbe tartozó baktériumtörzsek által okozott megbetegedés. Általában cseppfertőzés útján terjed (a konnatális tuberkulózis kivételével). Többnyire a tüdőt betegíti meg, de más szerveket is megtámadhat. Kezelés hiányában a halálozási arány magas. A fertőzés nem mindig alakít ki megbetegedést, a kórokozó megbújhat a szervezetben tünetek kiváltása nélkül is (látens tuberkulózis). Később, az immunrendszer hanyatlásakor a kórokozó reaktivációjával kialakulhat a betegség. 2019-ben a WHO becslései szerint közel 10 millió volt a világban az új tbc betegek száma és 1,4 millióan haltak meg a betegségben [4] annak ellenére, hogy a tbc megfelelő odafigyeléssel megelőzhető, illetve kezelhető lenne. Egyes matematikai modellek szerint a világon átlagosan minden negyedik ember látens módon hordozza a kórokozót.

A tbc eliminálására a WHO 2015-ben az egész világra kiterjedő stratégiát dolgozott ki „End TB Strategy” [5] címmel. Ennek célkitűzéseit megerősítette 2017-ben a WHO által összehívott tuberkulózis fókuszú globális ágazati miniszteriális konferencia közös deklarációja (Moscow Declaration to End TB [6]), majd 2018-ban a tuberkulózis témát az Egyesült Nemzetek Szervezete Közgyűlésén most először megvitató kormányok vezetőinek politikai deklarációja (Political Declaration on the Fight against Tuberculosis, New York [7]).

A stratégia kitűzött célja a tbc járvány eltörlése 2035-re. Legmagasabb szintű indikátorai a 2015-ös alapértékekhez viszonyítva monitorozzák a megvalósulás ütemét:

1. A tbc által okozott halálozás csökkenésének mértéke - Célértékek: 35% (2020); 75% (2025); 90% (2030); 95% (2035).
2. A tbc incidencia csökkenése - Célértékek: 20% (2020); 50% (2025); 80% (2030); 90% (2035).
3. A betegre katasztrófális anyagi terhet rakó kezelések aránya - Cél: 0% (2020-tól kezdődően).

Az eliminációs stratégiai egyik hangsúlyos összetevője a tbc megbetegedés prevenciója. Mivel a fertőzést látens hordozók a betegség kialakulás rezervoárjának tekinthetők, ezért a stratégia kiemeli a látens tbc diagnosztika és a preventív terápia alkalmazásának a jelentőségét azokban az országokban, ahol az incidencia nem haladja meg a 100/100 000 értéket [8]. Magyarország évtizedek óta ezen országok közé tartozik. Az incidencia értéke 2014-re tartósan 10/100 000 alá esett, 2019-ben elérte az 5,4/100 000 szintet [9]. Az alacsony incidenciájú országokban a tbc előfordulási valószínűsége az egyes sebezhető vagy nehezen elérhető csoportokban magasabb az átlagpopulációhoz viszonyítva. Ezért ezen csoportok körében a látens tuberkulózis kimutatása és az aktív forma kialakulásának valószínűségét csökkentő preventív kezelés alapvető fontosságú [8]. A ma elérhető preventív terápiás rezsimek hatékonysága 60-90 %-os [10] és hatékonyak lehetnek akár 19 éves távlatban is [11].

Hazánkban a betegség ritkává válásával a szakmai gondolkodás, a tbc-vel kapcsolatos éberség ki kell terjedjen minden egyes beteg kontaktjai felkutatására, 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, és annak kapcsolata a HIV fertőzéssel, immunszuppresszív állapotokkal és a gyermekek körében is egyre elterjedtebben alkalmazott immunszuppresszív terápiákkal (különös tekintettel a TNF-alfa-gátló biológiai terápiára), mivel ezek elősegítik a rejtetten megbúvó kórokozó szaporodását és a betegség kifejlődését minden életkorban.

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 betegsége veszélyeztetettek.

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 mellkassebészet osztályok; a mycobacterialis diagnosztika részére történő mintavételre kötelezett szakmák képviselői; mycobacteriológiai laboratóriumok, látens tbc immunológiai diagnosztikáját végző klinikai laboratóriumok; biológiai kezelést alkalmazó részlegek; az adott szerv tuberkulotikus megbetegedését ellátó osztályok, sebészeti osztályok; a tuberkulózis prevenciójában érintett szakma képviselői.

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

Célok:

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

- A tuberkulózisincidencia tartósan csökkenjen 5/100 000 alá!
- A tbc okozta halálozás tartósan csökkenjen az éves új tbc eset 2%-a alá!
- A gyermek-tbc előfordulási aránya tartósan maradjon az éves új tbc eset 1%-a alatt!

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel**Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:**

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	The British Society for Rheumatology (BSR)
Cím:	The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis [12]
Megjelenés adatai:	2019.
Elérhetőség:	https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/2/e3/5076446 .
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Cím:	Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC [13]
Megjelenés adatai:	2020.
Elérhetőség:	Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports. Vol. 69/No. 1 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6901a1.htm
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Cím:	Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC [14]
Megjelenés adatai:	2005.
Elérhetőség:	Morbidity and Mortality Weekly Report 2005; 54(No. RR-15):1-37. https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5415.pdf
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	American Thoracic Society (ATS)/ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/ European Respiratory Society (ERS)/ Infectious Diseases Society of America (IDSA)
Cím:	Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline [15]
Megjelenés adatai:	2019.
Elérhetőség:	Am J Respir Crit Care Med. 200; e93-e142 doi:10.1164/rccm.201909-1874ST

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	World Health Organization (WHO)
Cím:	WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment [16]
Megjelenés adatai:	2020.
Elérhetőség:	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	World Health Organization (WHO)
Cím:	Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children –2nd ed [17]
Megjelenés adatai:	2014.
Elérhetőség:	http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	World Health Organization (WHO)
Cím:	Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [18]
Megjelenés adatai:	2018.
Elérhetőség:	http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	World Health Organization (WHO)
Cím:	Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014) [1]
Megjelenés adatai:	2013.
Elérhetőség:	http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1%E2%80%8E
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	World Health Organization (WHO)
Cím:	Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations [19]
Megjelenés adatai:	2013.
Elérhetőség:	http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf?sequence=1
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	World Health Organization (WHO)
Cím:	Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control – 3rd ed. Review by: 2013 WHO/HTM/TB/2008.399 [20]
Megjelenés adatai:	2008.
Elérhetőség:	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43921/9789241547505_eng.pdf?sequence=1

<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>World Health Organization (WHO)</p> <p>The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [A67/11 – 14 March 2014] [5]</p> <p>2014.</p> <p>https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>World Health Organization (WHO)</p> <p>TB prevention and control care in prisons - Prisons and Health 8. fejezet [21]</p> <p>2014.</p> <p>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</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>Health Protection Surveillance Centre, Ireland</p> <p>Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland 2010. Health Protection Surveillance Centre 2010 Amended 2014 [22]</p> <p>2014.</p> <p>http://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/tuberculosis/tb/guidance/tbguidelines2010amended2014/File.4349.en.pdf</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)/World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe</p> <p>Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014 [2]</p> <p>2014.</p> <p>https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf</p>
<p>Szerző(k)/Tudományos szervezet:</p> <p>Cím:</p> <p>Megjelenés adatai:</p> <p>Elérhetőség:</p>	<p>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)</p> <p>Public health guidance on active case finding of communicable diseases in prison settings [23]</p> <p>2018.</p> <p>https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Active-case-finding-communicable-diseases-in-prisons.pdf</p>

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
Cím:	Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union [24]
Megjelenés adatai:	2018.
Elérhetőség:	https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/October-2018-Programmatic-management-LTBI-EU.pdf
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Cím:	Managing latent tuberculosis in Tuberculosis NICE Pathways [25]
Megjelenés adatai:	2018.
Elérhetőség:	https://pathways.nice.org.uk/pathways/tuberculosis/managing-latent-tuberculosis
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Cím:	Tuberculosis. NICE guideline [NG33] [26]
Megjelenés adatai:	2016.
Elérhetőség:	https://www.nice.org.uk/guidance/ng33
Szerző(k)/Tudományos szervezet:	Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics
Cím:	Red Book® 2018 [27]
Megjelenés adatai:	2018.
Elérhetőség:	https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	000989
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – A tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról [28]
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2019:2.
Elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu/Download/Download/3390

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**1. A tuberkulózisfertőzés általános jellemzése**

A tuberkulózis fertőző betegség, kórokozói a *Mycobacterium tuberculosis* komplex-be tartozó, közeli rokonságban álló obligát patogén baktériumok: *a M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. bovis BCG, M. microti, M. canettii, M. caprae és M. pinnipedii*. A tuberkulózis legfontosabb terjedési módja a cseppinfekció. A fertőzés terjedésében leginkább azok az esetek játszanak szerepet, ahol a köpetben a tenyésztéses/molekuláris diagnosztikai módszerek mellett 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 tüdőt érintő és/vagy az extrapulmonális manifesztáción át a fatális kimenetelű, gyorsan progrediáló megbetegedésig (miliáris tuberkulózis) [28].

2. Látens tuberkulózisfertőzés

Látens tuberkulózisfertőzésnek (LTBI - latent tuberculosis infection) tekintjük azt az állapotot, amikor fertőzésre utaló, a *Mycobacterium tuberculosis* antigénnel szembeni immunválasz figyelhető meg, de az aktív betegség tünetei nem mutatkoznak. Mind a látens tbc kimutatására irányuló diagnosztikai eredményeken alapuló becslések [29], mind a matematikai modellek [30] szerint a világ népességének közel negyede fertőzött látens. A detektált látens fertőzés reaktivációja a becslések alapján összességében 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 [31]. A reaktivációban az egyén immunológiai státusza kiemelt jelentőségű [10].

A betegség visszaszorításában a Magyarországhoz (5,4 ‰ 2019-ben) hasonlóan alacsony incidenciájú országokban [5] a rizikócsoportokhoz tartozó látens fertőzöttek megtalálása és preventív kezelése szolgálhat jelentős előrelépéssel [8]. Ezekben a csoportokban nagyobb a tbc előfordulás és reaktiváció valószínűsége az átlagpopulációhoz viszonyítva.

Az elmúlt években került sor a témával kapcsolatos nemzetközi ajánlások átfogó felülvizsgálatára: A WHO 2018-ban [18] majd 2020-ban [16] adott ki a látens tbc szűrését és a preventív terápia alkalmazásának lehetőségeit áttekintő útmutatásokat; a CDC [13] 2020-ban publikálta a preventív terápia rangsorolását tartalmazó irányelvét, amely figyelembe veszi az antituberkulotikumok lehetséges toxikus hatásait és a lehetséges a terápia időtartamokat; 2019-ben adta ki az ATS/CDC/ERS/IDSA [15] az MDR betegek kontaktjai preventív kezelésében segítséget nyújtó ajánlásait.

A most összeállított új, hazai látens tbc-vel foglalkozó irányelv a felsorolt legújabb nemzetközi ajánlások alapján felülvizsgálja, aktualizálja és felülírja a hazai tuberkulózis ellátás szakmai irányelvének [28] látens tuberkulózisra, valamint a tuberkulózis szűrésére vonatkozó ajánlásait.

LTBI reaktiváció rizikócsoportjai [16, 18]:**HIV-fertőzöttek****HIV-fertőzött felnőttek és serdülők (10-19 év) preventív kezelése****Ajánlás1**

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)

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 Mantoux teszt negatívak és ismeretlen Mantoux teszt státuszúak körében [18, 32]. Későbbi, már az ART általánosabbá válása utáni kettős vak RCT-k 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 pozitívnek bizonyult. Egy további RCT, illetve annak nyomonkövetéses vizsgálata kimutatta, hogy az ART-ban részesülő HIV betegeknek a terápia csökkenti a tbc incidenciát és a HIV betegek mortalitását. A preventív kezelés védőhatása több mint 5 évet tartott [33, 34].

HIV-fertőzött csecsemők és gyermekek (10 éves korig) preventív kezelése**Ajánlás2**

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

Ajánlás3

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 kontaktjai), az aktív tbc megbetegedés kizárását követően preventív terápiában kell részesíteni életkoruktól függetlenül. *(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

Ajánlás4

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

Ajánlás5

HIV-fertőzött gyermekek korábbi, gyógyulással végződő tbc megbetegedés elleni terápiáját követően további preventív terápia (maximum 6 hónap izoniazid) adható egyéni mérlegelés (kontakt-környezet) alapján. *(Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

HIV negatív esetek**Pulmonális tbc esetek HIV negatív kontaktjai****Ajánlás6**

5 év alatti HIV negatív gyermekeket, akik bakteriológiailag igazolt pulmonális tbc esetek kontaktjai 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.

Ajánlás7

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)*

HIV negatív egyéb rizikócsoportba tartozók**Ajánlás8**

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

- anti-TNF-alfa biológiai terápiát megelőzően
 - anti-CD52 biológiai-, JAK inhibitorot alkalmazó terápiát megelőzően
 - a biológiai terápiát megelőző immunszerezológiai teszt negatív eredménye esetén a biológiai terápia folyamán
 - dialízisben részesülő betegeknél
 - szerv és csontvelő transzplantációt megelőzően
 - szilikózis megbetegedésben
- (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

Ajánlás9

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

- börtönök (fogvatartottak és dolgozók)
 - egészségügyi dolgozók
 - magas tbc incidenciájú (50 %₀₀₀) [35], országokból származó munkavállalók, tanulmányokat folytatók, betelepülők
 - hajléktalanok
 - kábítószer használók
- (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

Diagnosztikai algoritmusok az aktív tbc kizárására és a preventív terápia megindítására [16, 18]

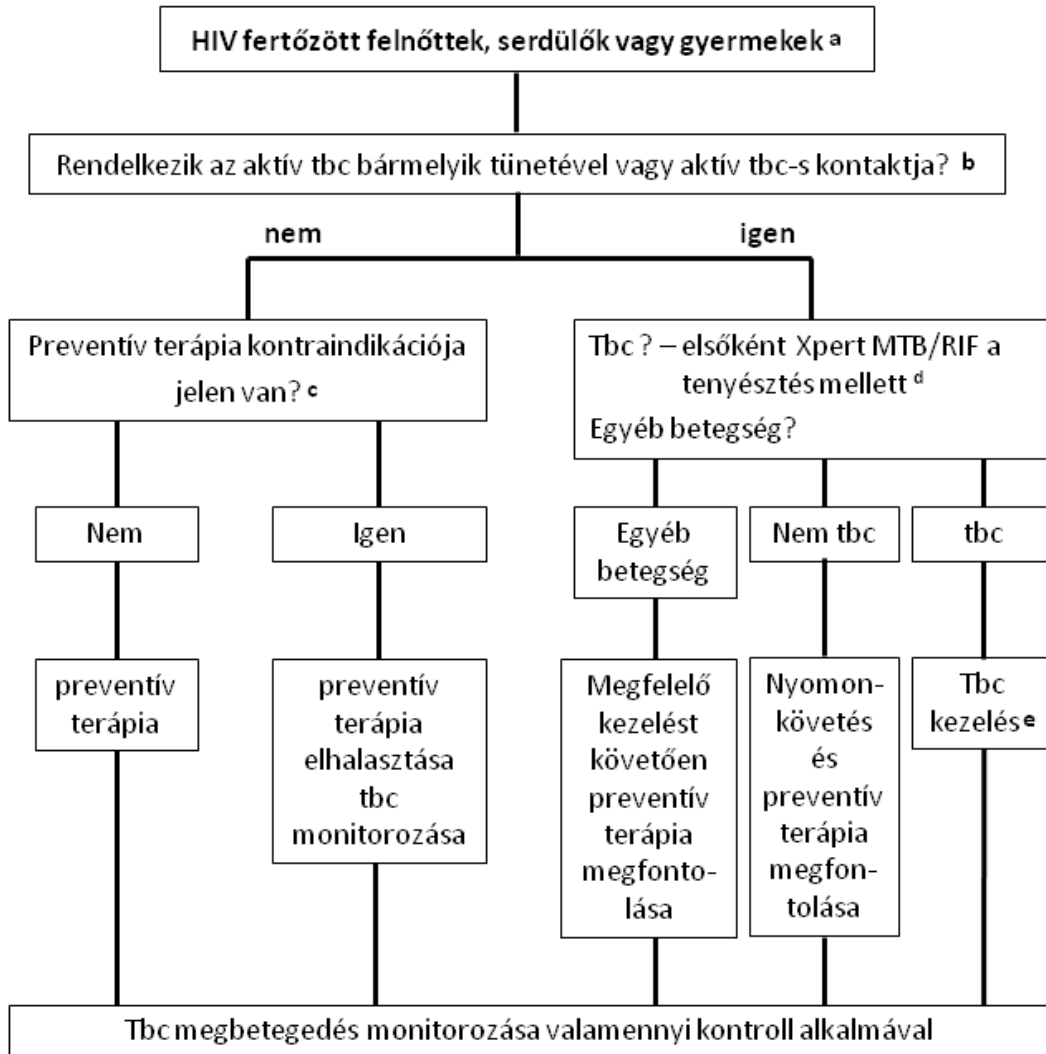
A 2018 és 2020-as WHO LTBI irányelvek vonatkozó algoritmusainak felhasználásával.

Ajánlás10

A negatív látens tbc diagnosztikai eredmény megítéléséhez figyelembe kell venni a beteg immunológiai állapotát, HIV státuszát. Amennyiben az utóbbi nem ismert, HIV fertőzés rizikótényezőinek fennállása esetén HIV vizsgálatot kell végezni [25]. (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)

HIV-fertőzés esetén

1. **ÁBRA.** HIV-vel élők (felnőttek, serdülők és gyermekek) szűrése tbc-re és az LTBI preventív terápiája [16, 18]



^a Csecsemők (< 1 év) 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.

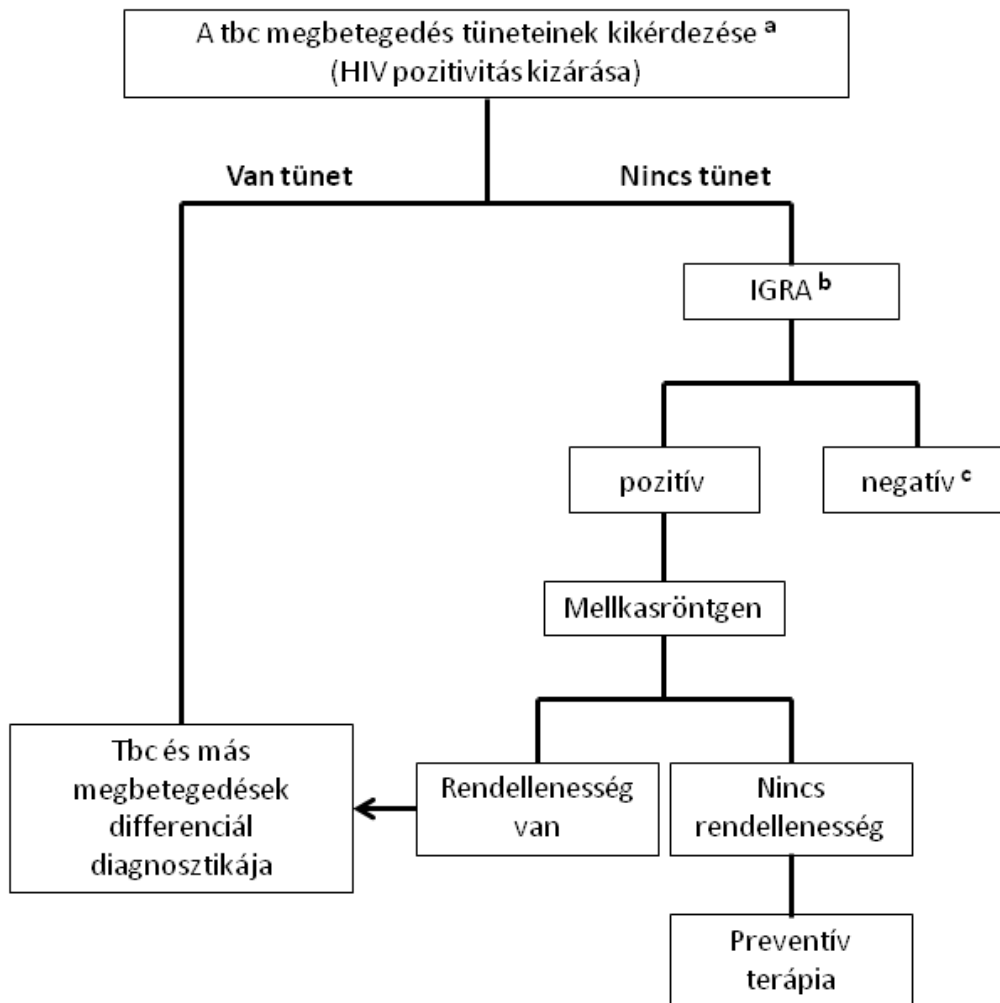
^b A tbc-re jellemző bármelyik tünet megjelenésekor, vagy ha a beteg aktív tbc eset kontaktja, a megbetegedés jelenlétét a tbc klinikai diagnosztika kritériumai alapján [28] meg kell vizsgálni.

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

Nem tekinthető kontraindikációnak a korábbi tbc megbetegedés (gyermeknél sem) 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 mikrobiológiai diagnosztikai eljárás a tenyésztés mellett.

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

HIV-negatív eseteknél**2. ÁBRA.** HIV-negatív kontaktok és más rizikócsoporthoz szűrése és az LTBI preventív terápiája [16, 18]

^a Igazolt tbc eset 5 év alatti kontaktjait a megbetegedés kizárását követően preventív kezelésben kell részesíteni. Tbc-re utaló bármely tünet megjelenésének [28] monitorozása. HIV rizikótényezők fennállása esetén 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.

A biológiai terápia

Biológiai betegségmódosító gyógyszer (bDMARD) kezelés során a betegeknél látens tuberkulózis reaktivációját, vagy reinfekcióját figyelték meg. A biológiai terápia kapcsán, különösen a tuberkulózis egyéb fokozott kockázati tényezőjének megléte esetén [28], vagy azoknál, akik magas tuberkulózisprevalenciájú területen születtek vagy éltek tartósan, az átlagnál 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 tumornekrozisfaktor-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. Anti-TNF-alfa terápiában emelkedett a reaktiváció, a nehezen gyógyítható formák (meningitis, disseminált, fulmináns formák) és a tbc miatti elhalálozás valószínűsége. Az anti-TNF-alfa terápián kívüli biológiai terápiák tekintetében a legújabb nemzetközi szakmai konszenzus, hogy a reaktiváció valószínűsége minimális [18]. Meg kell említeni azonban, hogy anti-CD52 (alemtuzumab) kezelésben részesülő betegeknél megfigyeltek alacsony mértékű (0,3%) aktív és látens tuberkulózist randomizált

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

kontrollált vizsgálatok során főként endémiás területeken [36, 37, 38, 39]; és bár nem biológiai gyógyszerek, a tsDMARD-ok közé tartozó szintetikus kémiai Janus kináz (JAK) inhibitorok (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) alkalmazásával is előfordulhat tbc reaktiválódás. A tofacitinib esetén a 48 országot átfogó rheumatoid arthritis (RA) klinikai vizsgálatokban a legáltalánosabb opportunist fertőzés a tbc volt, bár az alacsony és közepes tbc incidenciájú területeken ritkán fordult elő [40, 41]. Észak-Amerikában és Európában a tuberkulózis előfordulása tofacitinib kezeltek körében 5-10 szer gyakoribb volt az átlag populációhoz viszonyítva [40]. A RA fejlesztési program átfogó retrospektív vizsgálatával Winthrop és munkatársai kimutatták, hogy a tofacitinib terápia megkezdése előtti LTBI preventív kezelés hatékony az aktív tbc megelőzésére [40]. Baricitinib vagy upadacitinib alkalmazásakor ritkán, de ugyancsak beszámoltak tbc megbetegedésről [42]. Mind a tofacitinib, baricitinib és az upadacitinib esetén javasolt a látens tbc szűrése és preventív terápiája [41, 43, 44, 45].

Ajánlás11

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 [16, 46]. *(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

Ajánlás12

Aktív tuberkulózis gyógyulása előtt biológiai terápia nem kezdhető el [16]. *(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*

Ajánlás13

Gyógyult tuberkulózis, illetve pozitív IGRA-teszt esetén a biológiai terápiában részesülő személyeket profilaktikus antituberkulotikum-kezelésben kell részesíteni [16, 46]. *(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

Ajánlás14

A profilaktikus antituberkulotikum-kezelést legalább egy hónappal a biológiai terápia indítása előtt kell elkezdeni [46]. *(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*

A biológiai terápia során reaktiváció kialakulhat, ha a fertőzés kizárására irányuló vizsgálatok álnegatív eredményt adtak [47], illetve a preventív terápia ellenére is [48, 49]. Továbbá *de novo* fertőzés is létrejöhet [50]. A tünetek nem mindig utalnak tbc megbetegedésre [51].

Ajánlás15

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

A látens tbc nyomonkövetéses vizsgálatának gyakoriságára nincsen lefektetett nemzetközi álláspont, de a biológiai terápia során félévente történő elvégzése javasolt.

Ajánlás16

A biológiai terápia során és annak befejezése után is még fél évig (különös tekintettel az infliximab terápiára) a betegeket szoros megfigyelés (2-3 havonta) alatt kell tartani tbc tekintetében. Ezt követően még legalább másfél évig fél éves gyakorisággal tuberkulózis szempontjából az extrapulmonális kórformákra is kiterjedő ellenőrző vizsgálaton kell részt venniük [12]. *(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*

Fontos a beteg rendszeres kikérdezése a fertőzés potenciális rizikófaktorairól.

Ajánlás17

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben tbc megbetegedés lehetséges tüneteit észlelik magukon, azonnal forduljanak a szakorvoshoz [12]. *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)*

Ajánlás18

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, molekuláris gyors diagnosztikai módszerekkel történő laboratóriumi vizsgálatára. *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)*

Ajánlás19

Amennyiben a biológiai terápia során a fertőzés reaktivációja következik be, a biológiai terápiát fel kell függeszteni és a beteget tuberkulózis ellenes kezelésben kell részesíteni. A biológiai terápia csak az aktív tuberkulózis gyógyulása után folytatható [12]. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

A látens tuberkulózisfertőzés kivizsgálása

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 immunológiai vizsgálatot (ld. alább: IGRA vagy tuberkulin bőrteszt+IGRA megerősítés) kell végezni és annak pozitivitása esetén ki kell zárni az aktív tuberkulózis lehetőségét. Ennek érdekében a fizikális vizsgálatot követően mellkas-röntgenfelvétel elkészítése következik. Amennyiben erős a gyanú a tbc megbetegedésre, a klinikus már a fertőzést kimutató vizsgálatok előtt is választhatja a mellkas-röntgen vizsgálatot, de annak negativitása esetén is kötelező elvégezni a tbc immunológiai vizsgálatát (ld. alább: IGRA vagy tuberkulin bőrteszt+IGRA megerősítés). Immunszupprimáltak, reumatológiai megbetegedésben szenvedők, 5 év alatti gyermekek esetében fontos az extrapulmonális kórformák jelenlétének kizárása amennyiben nem fedezhető fel pulmonális manifesztáció.

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 [52]. 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 konverzióknak tűnhet). További hátránya, hogy a vizsgálati eredményhez a próba után 72 órával ismételt meg kell jelenni a rendelkezésen, 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, 53].

Mindezek miatt az alacsony tbc incidenciával rendelkező országokban a tuberkulinpróbát követő lépésként vagy azt mellőzve (különös tekintettel a BCG oltott egyénekre) 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.

Interferon-gamma teszt (IGRA)

Az IGRA módszer alapját az a megfigyelés adja, hogy a szervezet tbc baktériumokkal való (korábbi vagy aktuális) fertőzése során szenzitizált T-sejtjeiből interferon-gamma (IFN- γ) szabadul fel a *M. tuberculosis* komplexbe (MTBC) tartozó baktériumok által expresszált specifikus antigének hatására. Kivétel ez alól a *M. bovis* BCG, amely nem hordozza ezeket az antigéneket és ugyancsak hiányoznak ezek a legtöbb atípusos, nem tuberkulotikus mycobacteriumból (NTM) is. Ily módon el lehet különíteni a BCG-oltás és az atípusos mycobacteriumok okozta tuberkulinreakciót.

Magyarországon a két IGRA módszer (T-SPOT, Quantiferon-TB) közül jelenleg az új generációs QuantiFERON-TB Gold PLUS verzió áll rendelkezésre, amely már nem csak a szenzitizált CD4+, hanem a CD8+ T sejtek MTBC specifikus (ESAT-6 és CFP-10 fehérjéket szimuláló peptid antigénekre adott) interferon-gamma termelését is méri. Fontos megjegyezni, hogy az IFN- γ termelés nagysága nem korrelál sem a fertőzés stádiumával sem annak előrehaladtával. Az eredmények értelmezése során figyelembe kell venni az epidemiológiai, körelőzményi, klinikai és diagnosztikus eredmények összességét. A módszer jelenlegi ismereteink szerint önmagában nem alkalmas a látens és az aktív tuberkulózis elkülönítésére.

A vizsgálat negatív prediktív értéke jó, a negatív eredmény nagy valószínűséggel kizárja a *Mycobacterium tuberculosis* komplex fertőzést.

Szemben a korábbi Quantiferon verziókkal vagy a tuberkulin próbával, egyes vizsgálatok szerint a teszt nagyobb érzékenységet mutat a gyengülő immunrendszerű idősebbek körében [54].

Az interferon-gamma-teszt ismétlése esetén nincs booster hatás. A módszer megbízhatóságát immunszupprimált betegeken is bizonyították, ugyanakkor immunszuppresszív kezelések, valamint az immunrendszer működését

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

károsító megbetegedések (lymphocytopenia) potenciálisan csökkenthetik az interferon-gamma-termelést. Álnegatív eredményt adhat a vérvételi csövek helytelen kezelése, vagy ha a vérvétel a sejtes immunválasz kialakulása előtt történt meg (az expozíciót követő konverzió általában 4-7 héten belül következik be). Figyelembe kell venni, hogy az alábbi ritka, nem tuberkulotikus mycobacteriumok (NTM) közé tartozó *M. kansasii*- *M. szulgai*-, *M. marinum*-fertőzésekben is pozitív eredményt ad a teszt. Interpretálási nehézséget okozhat, hogy egyes esetekben az egymást követően végzett IGRA teszteknek akár reverziót akár tbc expozíció független konverziót jelentő eredmény is előfordulhat. IGRA pozitivitást követően a teszt egy újabb fertőzés monitorozására tovább már nem alkalmazható, mivel az immunológiai memória fennmarad (bár az egyén immunstátuszától függően az eredmény negatívvá is válhat).

A megbízható eredmény érdekében a laboratóriumnak már a mintavétel napján el kell kezdenie a minták feldolgozását, ezért a vérvételt követően minél hamarabb, de legkésőbb 16 órán belül kell eljuttatni a mintákat a vizsgálatot végző laboratóriumba. Amennyiben erre nincsen mód, akkor „Az Interferon Gamma Release Assay (IGRA) szerepe a klinikai gyakorlatban” szakmai útmutatóban szereplő módon kell a mintát előkészíteni a későbbi szállításhoz (ld. XI. MELLÉKLET Betegtájékoztató, oktatási anyagok fejezet).

Ajánlás20

Látens tuberkulózis kivizsgálása során az IGRA teszt elvégzése javasolt.

Gyermekek: Az IGRA teszt javasolt a kétéves korúak és idősebb gyermekek körében a tuberkulin bőrpróba helyett [27]. (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)

Ajánlás21

Szükséges az IGRA vizsgálat elvégzése már a biológiai terápiát megelőző immunoszuppresszív kezelés előtt, mivel az immunoszuppresszív kezelés befolyásolhatja a biológiai terápia indításához szükséges IGRA teszt eredményét. (Feltételes ajánlás/Alacsony szintű evidencia)

Immunoszuppresszív kezelés esetén nagyobb számban fordulhatnak elő ún. indeterminate (meghatározhatatlan) vagy álnegatív eredmények [55, 56].

Tuberkulin-bőrpróba

Felnőtteknél: 5 TE PPD (5 TE PPD-S ekvivalens [57]) 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.

Ajánlás22

A tuberkulin-bőrpróba induráció fertőzés okozta átmérője felnőtt esetében [26]:

- **BCG-oltástól függetlenül: ≥ 5 mm;**
(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

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)

Ajánlás23

Gyermekeknél a World Health Organization [17] 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)

Gyermekkorban: 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 tuberkulin (PPD) – 5 TE PPD-S ekvivalens [57] – 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.

Ajánlás24

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 (tífusz, brucellosis, lepra, pertussis),
- egyéb súlyos, magas lázzal járó megbetegedések,

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiajáról

- 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 ismétljük 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 kialakulhat, 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.

Ajánlás25

Szűrővizsgálatok esetén a tuberkulin bőrpróba is alkalmazható. Amennyiben a teszt pozitív, az eredmény IGRA megerősítést igényel (felnőttek és gyermekek esetében is). *(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

A pozitív látens tbc diagnosztikai eredményt jelenteni kell a Tbc Surveillance Központnak (diagnosztikai laboratórium, kezelőorvos) függetlenül a preventív terápia megindításától. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [58], 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet [59]

A látens tuberkulózisfertőzés kezelése [13, 16, 18]**Ajánlás26**

Preventív terápia megkezdése előtt ki kell zárni az aktív megbetegedés jelenlétét (pulmonális+extrapulmonális formák). *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)*

Ajánlás27

A preventív kezelés során havi rendszerességgel kell monitorozni a gyógyszer mellékhatások megjelenését és a kezelés betartását [16, 24, 35]. *(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)*

Ajánlás28

A preventív kezelés ténye a páciens házi gyermekorvosának/háziorvosának jelentendő. *(Erős ajánlás/Hazai jó gyakorlat)*

Ajánlás29

Mind felnőtt mind gyermekkorban, a látens tuberkulózis miatt kezelt betegek közösségbe mehetnek. *(Feltételes ajánlás/Hazai jó gyakorlat)*

Ajánlás31

A mellékhatások figyelembevételével törekedni kell a legrövidebb időtartamú terápia alkalmazására [13, 16, 24]. *(Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia)*

Ajánlás32

A LTBI kezelésére az alábbi terápiais lehetőségek alkalmazhatók (felnőttek+gyermekek): 4 hónap napi rifampicin monoterápia; 3 hónap napi rifampicin plusz izoniazid kettős kombináció; 6 hónap napi izoniazid monoterápia vagy 9 hónap napi izoniazid monoterápia (1. táblázat) [13, 16]. *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)*

Szisztematikus vizsgálatok kimutatták, hogy a rövidebb időtartamú terápia során javul a beteg-együttműködés, illetve kevesebb a mellékhatás. 4 hónap RMP monoterápiában a ≥ 6 hónap INH monoterápiához viszonyítva csökken a hepatotoxicus mellékhatások valószínűsége. Alkalmazásával jobbnak bizonyul a költséghatékonyság

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

és a kezelési biztonságosság. A 3 hónap RMP-INH terápiában a mellékhatások kialakulásának valószínűsége nem haladja meg a ≥ 6 hónap INH monoterápiáét.

A rifapentint (RPT) mind a CDC [13] mind a WHO [16] javasolja, mivel használatakor kevesebb gyógyszerkölcsönhatás lép fel a rifampicinhez képest és rövid terápiára ad lehetőséget. A WHO fokozott erőfeszítéseket tesz a rifapentin európai elérhetőségének megteremtésére, az EU számos országához hasonlóan egyelőre még Magyarországon sem elérhető el.

A rifampicin és rifapentin óvatossággal alkalmazható ART alatt álló HIV-fertőzött betegekben a lehetséges gyógyszerinterakciók miatt. A rheumatoid arthritis, colitis ulcerosa és arthritis psoriatica esetén alkalmazott Tofacitinib tsDMARD terápia esetén az izoniazid preventív terápia javasolt, mivel a tofacitinib és rifampicin közötti gyógyszer-kölcsönhatás miatt 80%-kal csökken a tofacitinib biológiai hasznosulása [41].

1. TÁBLÁZAT. Az antituberkulotikumok adagolása preventív terápiákban [16]

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

Izoniazid (INH)***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, és a betegnek már kapcsolódó tünetei is vannak, akkor a kezelést azonnal fel kell függeszteni. Amennyiben rifampicint is tartalmaz a kezelés, ennek az adását is fel kell függeszteni.

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.
- Ha mód van rá, elsősorban az RMP alkalmazására 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 túladagolós toxicitásához vezethet. Emellett az INH fokozhatja az acenokumarol/warfarin antikoaguláns

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

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.

Rifampicin (RMP)***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. tuberculosis* (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.

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 bőrkiütés 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).

Ajánlás33

Pulmonális MDR betegek nagy rizikójú igazolt kontaktjai (felnőttek és gyermekek) részére az MDR beteg rezisztenciaprofilja szerinti preventív terápia adható alapos klinikai kivizsgálás és gondos személyre szabott mérlegelést követően [15, 16]. (Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

Ajánlás34

A preventív terápiától függetlenül az MDR tbc expozíciót követően legalább két évig szigorú (legalább 6 havonta) klinikai megfigyelésre és az aktív tbc folyamatos ellenőrzésére van szükség. (Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)

A terápia elindításához gondosan mérlegelni kell a tbc expozíció mértékét, a forrás eset igazoltságát, a forrás eset rezisztenciaprofiljának megbízhatóságát és a lehetséges mellékhatásokat. MDR forrás eset izolátumának rezisztencia profilját alapul vevő preventív terápia a magas rizikó csoportba tartozó, IGRA teszttel igazolt kontaktok (gyermekek, immunszuppresszív terápiában részesülők, HIV-fertőzöttek) részére biztosítható.

Az MDR betegek kontaktjainak preventív terápiájára vonatkozó 21 tanulmány szisztematikus vizsgálatával Marks és mtsai [60] kimutatták, hogy a preventív kezelések eredményeként 90 %-kal csökkent a becsült MDR incidencia a kezeletlen esetekhez képest.

Ajánlás35

Az MDR forrás esetet rezisztenciaprofilját figyelembe véve mind a felnőtt mind a gyermek kontaktok preventív terápiájában 6, illetve 12 hónap, újabb generációs fluorokinolon alkalmazása javasolt lehetőleg egy második szerrel kombinálva vagy önmagában [15]. *(Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*

Második szerként előnyben részesítendő az ethambutol használata. A pyrazinamid rutinszerű használatát kerülni kell, tekintettel a toxicitás, a súlyos nem kívánatos események és a terápia megszakítás más szerekhez viszonyított megemelkedett mértékére. Fluorokinolonrezisztens MDR esetek kontaktjainál pyrazinamid/ethambutol alkalmazása megfontolható, amennyiben a szerekre érzékeny a forrás eset izolátuma. Előnyös lenne, ha rendelkezésre állna mindössze egy antituberkulotikumon alapuló preventív terápia mind a felnőttek mind a gyermekek részére. Ennek érdekében jelenleg is folynak randomizált kontrollált vizsgálatok. A levofloxacin/placebo hatását vizsgálja felnőttek és gyermekek körében a V-QUIN és gyermekekénél a TB-CHAMP. A delamanid és rifampicin összehasonlító vizsgálatát végzi valamennyi korosztályban a PHOENIX [15].

Gyermeknél MDR látens fertőzés esetén nagy valószínűséggel alakul ki aktív MDR megbetegedés, ezért körükben alapvető, a tapasztalatok alapján a felnőttekhez képest kevesebb mellékhatással járó preventív terápia.

Az ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmus

Látens fertőzés megerősítése vagy kizárása céljából a *felnőtt* beteget a lakhely szerint illetékes tüdőgondozóba kell irányítani, *gyermeket* a gyermektüdőgyógyászati profilú gyermekosztályra, illetve szakrendelésre kell irányítani [58]. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet

Mind a felnőttek mind a gyermekek látens tbc-re vonatkozó pozitív diagnosztikus eredményét, mind a megkezdett preventív terápiáját be kell jelenteni a lakóhely szerint illetékes tüdőgondozónak [58]. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet

Ajánlás36

A fokozott, a felnőttektől eltérő pszichoszociális kockázatra tekintettel a serdülő korosztály esetében a terápiás adherencia korosztálynak megfelelő programokkal történő elősegítése és szoros monitorozása javasolt [61, 62, 63]. *(Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia)*

Gondozás

Prevenció

Primer prevenció: –

Szekunder prevenció: a tuberkulózis szűrése

- Kontaktok felkutatása és szűrése,
- egyéb tuberkulózis-rizikócsoportok szűrése.

Kontakt szűrés

Ajánlás37

Amennyiben az ellátott betegnél (akár gyermek, akár felnőtt) illetve *post mortem* tbc fertőzés állapítható meg, a tény minél előbb jelentendő a kontaktkeresésért felelős ellátónak. [19] *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)*

A prevenció szempontjából kiemelten fontos a tbc-s beteg környezetében élő személyek (kontaktok) felkutatása és gondozásba vétele [19]. Jelentőségét a fertőzőforrás esetleges feltalálása, a konvertáltak felismerése, illetve a konverzió megelőzése képezi.

A feladatok elvégzéséhez minden betegellátó - az orvos, aki tuberkulózisos beteget kezel, illetve a tbc diagnosztikát végző laboratórium - fontos közegészségügyi feladatot vállal [59] a fertőzés terjedésének és a gyógyszerrezisztencia kialakulásának megelőzése tekintetében. E feladat ellátása érdekében betegellátónak a közegészségügyi hatóságokkal együttműködve a következőképpen kell eljárnia:

A 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 19. § (6) szerint a jelentést a pozitív diagnózist követő 48 órán belül kell megtenni az érintett lakóhelye szerint illetékes tüdőgondozónak [58].

A kontaktok felkutatása életkori határok nélkül (gyermekek esetében is!) a tüdőgondozók feladata. A kiemelt betegek további kezelése, gondozása azonban gyermekkorban már a gyermektüdőgyógyászok kompetenciája.

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiajáról

A kezelő orvos (osztályos pulmonológus, tüdőgondozó, extrapulmonális megbetegedést kezelő orvos) illetve az érintett halálának bekövetkeztét követően felismert tbc fertőzés 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. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [58], 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet [59].

A diagnosztikai laboratóriumnak a tbc fertőzésre utaló diagnosztikai eredményt 24 órán belül jelentenie kell a Tbc Surveillance Központ részére [59]. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [58], 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet.

Járványügyi teendők szempontjából a kontaktok két csoportját kell megkülönböztetni:

Közeli kontaktok (akik rendszeres, szoros kontaktust tartanak):

- közös háztartásban (lakásban) élők,
- közös háztartásban (lakásban) élőkhez rendszeresen járó barátok
- közvetlen munkatársak,
- munkásszálláson, szociális otthonban, kollégiumban, menedékhelyen stb. szobatársak,
- legalább 8 óra időtartamot elérő repülő úton a tbc beteg mellett továbbá az előtte és utána lévő 2-2 sorban ülő utasok
- börtönben cellatársak,
- fekvőbeteg-ellátó intézményben kórteremtársak
- tanintézetben osztálytársak,
- egészségügyi dolgozók (megfelelő védőeszközt nem viselők).

Távoli kontaktok:

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

Ajánlás38

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

Azok tekinthetők közeli kontaktoknak, akiknek az fertőző (igazolt tüdő vagy gége tbc) indexesettel való érintkezése a betegség felfedezés (kezelés indítása vagy az első pozitív eredményt adó minta – amelyik előbb áll rendelkezésre) időpontját megelőző 3 hónapban zárt térben esetenként elérte a heti 8 órát. 5 év alatti gyermekek és immunkompromittált kontaktok (pl. HIV-fertőzöttek vagy immunuszuppresszív terápiaiban részesülők stb.) esetében megfontolható az összesített érintkezési időre vonatkozó ≥ 4 órás határérték alkalmazása [22, 20].

5 év alatti gyermek indexesetnél (extrapulmonális tbc esetén is!) a kontaktkutatás alapvető célja a fertőzőforrás megtalálása.

Ajánlás39

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 ($\geq 10\%$) 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. [14]

Rizikócsoportos szűrés

A WHO [19] ajánlásai szerint a populációt átfogó, tömeges szűrés rendszer kerüendő. A tömeges szűrés hatékonysága a passzív esettfelderítéshez viszonyítva az egészségügyi eredmények és a tbc transzmissziója tekintetében nem bizonyított. A WHO a tbc korai detektálásának érdekében a rizikócsoportok szűrésének előtérbe helyezését javasolja, a tuberkulózis helyi szintű járványügyi helyzetének és a szűrés potenciális előnyei/veszélyeinek figyelembevételével. A hazai tüdőszűrő rendszer 2014-ben (29/2013. (IV. 26.) EMMI rendelettel módosított 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet szerint) [64] az átfogó tömegesen kötelező rendszerrel a rizikócsoportok szűrés rendszerére állt át.

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

A különböző rizikócsoportok szűrése során alkalmazott diagnosztikai algoritmusokat a VII. 3. fejezet részletezi.

Ajánlás40

A büntetés-végrehajtási intézetek fogvatartottjait minél előbb, de a börtön befogadást követő maximum 15 napon belül szűrni kell tbc fertőzésre (IGRA) és pozitivitás esetén ki kell zárni az aktív megbetegedést (mellkasröntgen-felvétel, extrapulmonális kórformák tüneteinek felmérése). Ezt követően évente kell mellkasröntgen-felvétellel és az extrapulmonális kórformák tüneteinek felméréseivel az aktív megbetegedés kialakulását monitorozni [21, 23].

(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [58]

Ajánlás41

A büntetés-végrehajtási intézetek fogvatartottakkal közvetlenül foglalkozó dolgozóit, valamint az egészségügyi dolgozókat a munkába lépéskor szűrni kell tbc fertőzésre (IGRA) és pozitivitás esetén ki kell zárni az aktív megbetegedést (mellkasröntgen-felvétel, extrapulmonális kórformák tüneteinek felmérése). Ezt követően évente kell mellkasröntgen-felvétellel és az extrapulmonális kórformák tüneteinek felméréseivel az aktív megbetegedés kialakulását monitorozni [23, 65].

(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia) 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet [58]

Ajánlás42

Magas tbc incidenciájú (≥ 50 ‰) [35] országokból származó munkavállalók, tanulmányokat folytatók, betelepülők tbc fertőzésre történő szűrővizsgálatát (IGRA) az országba érkezést követő 15 napon belül meg kell szerveznie a fogadó intézménynek, munkahelynek az egy háztartásban élő betelepülő hozzátartozókra vonatkozóan is. Pozitív diagnosztikai eredmény esetén ki kell zárni az aktív megbetegedést. (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)

Tercier prevenció

- A fertőzöttek (látens tuberkulózis) profilaktikus gyógyszeres kezelése („VI. Diagnosztikai algoritmusok az aktív tbc kizárására és a preventív terápia megindítására” fejezet),
- a preventív kezelést önkényesen megszakítók felkutatása.

Betegoktatás**Ajánlás43**

A látens fertőzéssel diagnosztizált személyt részletesen kell tájékoztatni a látens fertőzéssel, annak kimutatásával és kezelésével kapcsolatos tudnivalókról és nyomtatott betegtájékoztatóval kell ellátni (Erős ajánlás/Hazai jó gyakorlat).

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

Prognózis, a kezelés időtartama

A preventív kezelés időtartama az alkalmazott antituberkulotikum(ok)tól függően 3, 4, 6 vagy 9 hónapig tarthat. MDR beteg kontaktjának kezelési időtartama 6 vagy 12 hónap.

Ellenőrzés**Ajánlás44**

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 gyógyszerzedés 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).

Ajánlás45

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).

VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ**1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban****1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

- Tüdőgyógyászat:
 - pulmonológiai járóbeteg ellátás (szakrendelések és tüdőgondozói hálózat): felnőttek szűrése; látens fertőzés profilaktikus kezelése; rizikócsoporthoz tartozók szűrése; kontaktok (felnőtt és gyermek) felkutatása szűrése; eltűnt kezeltek felkutatása,
 - pulmonológiai fekvőbeteg-osztály: diagnózis felállítása; látens fertőzés profilaktikus kezelése;
 - gyermek-tüdőgyógyászati profilú gyermekosztály/szakrendelés: diagnózis felállítása; látens fertőzés profilaktikus kezelése.
- Valamennyi ellátó kompetenciája a tbc fertőzés gyanújának megfogalmazása, a látens tbc diagnosztika kezdeményezése és a beteg megfelelő pulmonológiai ellátóintézménybe történő irányítása.

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 mikrobiológiai, klinikai kémiai laboratóriumok, amelyek a látens tbc fertőzés diagnosztikájára alkalmazott módszerekre rendelkeznek külső minőségbiztosítási vizsgálatokban elért megfelelő eredménnyel.

Személyi feltételek:

A tüdőgondozókban 50000 lakosonként egy tüdőgyógyász szakorvos az optimális [66]. 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 tuberkulózissal rendelkező forrás esetében látens tuberkulózisfertőzéssel rendelkező kontaktjainak javasolt gyógyszereket is), IGRA teszttel és tuberkulinnal való folyamatos ellátás biztosítása.

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

A látens tuberkulózis preventív terápiája a kezelt egyén és az ellátó személyzet kitaró és szoros együttműködését megkövetelő, hosszan tartó folyamat. Az ellátottak és a segítő családtagok tájékoztatása során alapvető annak hangsúlyozása, hogy a nem megfelelő beteg-együttműködés (rendszeretlen gyógyszeresedés, ellenőrző vizsgálatok elhanyagolása) tanúsításával jelentősen megnő a tbc megbetegedés kialakulásának esélye, ezen belül akár a nehezen gyógyítható, hosszabban kezelendő gyógyszer-rezisztens tbc megjelenése. A kezelésben részesülő felelőssége a megfelelő együttműködés.

A beteg tájékoztatása során a látens tbc-re és az aktív 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; mi a látens tuberkulózis és az aktív tbc közötti különbség, mi a jelentősége a preventív terápiának az aktív tbc kialakulásának megelőzésében; milyen tényezők akadályozzák a terápia végigvitelét; 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 preventív kezelésben részesülő tartós és rendszeres gyógyszeresedése, a kezelési folyamathoz való tartósan pozitív hozzáállása.

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

A látens tbc preventív 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 egyéni problémák figyelembevételével kell biztosítani a preventív antituberkulotikus terápiát. A valószínűsíthetően multidrogrezisztens kórokozó elleni preventív terápia során a hosszú kezelési idő miatt problémát jelenthet a megbetegedéssel nem rendelkező ellátottak motiválása.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Az Interferon Gamma Release Assay (IGRA) szerepe a klinikai gyakorlatban (XI. fejezet/1.1.)

Tájékoztató tuberkulózisban szenvedő betegek és családtagjaik részére. Magyar Tüdőgyógyász Társaság, 2006. (XI. fejezet/1.1.)

Betegtájékoztató a látens tuberkulózisfertőzésről és a megelőző terápiáról (XI. fejezet/1.1.)

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

2.3. Táblázatok

1. TÁBLÁZAT. Az antituberkulotikumok adagolása preventív terápiákban (VI. fejezet, XI. fejezet/1.3.) [16]

2.4. Algoritmusok

1. ÁBRA. HIV-vel élők (felnőttek, serdülők és gyermekek szűrése) tbc-re és az LTBI preventív terápiája [16, 18] (VI. fejezet, XI. fejezet/1.4.)

2. ÁBRA. HIV-negatív kontaktok és más rizikócsoportok szűrése és az LTBI preventív terápiája [16, 18] (VI. fejezet, XI. fejezet/1.4.)

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok**3.1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai**

3.1.1. Diagnózis: IGRA vizsgálatok aránya: a HIV negatív, 5 éves kor feletti látens tbc-vel kezelték 100%-ában kell IGRA vizsgálatot végezni kezdeti vagy megerősítő vizsgálatként.

3.1.2. Terápia: a kezdő gyógyszer-kombináció összetétele, az antituberkulotikum-kezelés időtartama.

3.1.4. Terápihatékonyság: kohorszvizsgálat (az antituberkulotikum kezelés megkezdésétől számított 12 hónap elteltével a beteg helyzete, félbeszakított preventív kezelés, befejezett preventív kezelés, eltűnt, tbc reaktiváció).

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejártá előtt fél évvel kezdődik el. A Tüdőgyógyászat Tagozat elnöke 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 ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

- [1.] 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
Elérve: 2020. 12. 11
- [2.] 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>
Elérve: 2020. 12. 11
- [3.] 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
- [4.] WHO-Global tuberculosis report 2020, World Health Organization 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
Elérve: 2020. 12. 11
- [5.] WHO- The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [A67/11 – 14 March 2014] https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1
Elérve: 2020. 12. 11
- [6.] Moscow Declaration to End TB https://www.who.int/tb/features_archive/Moscow_Declaration_to_End_TB_final_ENGLISH.pdf?ua=1
Elérve: 2020. 12. 11
- [7.] Political declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Fight Against Tuberculosis: resolution / adopted by the General Assembly (2018) [New York] : UN, 18 Oct. 2018 <https://digitalibrary.un.org/record/1649568>
Elérve: 2020. 12. 11
- [8.] 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. doi:10.1183/09031936.00214014.
- [9.] Korányi Bulletin 2020. <https://szakmai.koranyi.hu/wp-content/uploads/2020/10/Evkonyv2020.pdf>
Elérve: 2020. 12. 11
- [10.] 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
- [11.] 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. doi: 10.1164/arrd.1979.119.5.827
- [12.] BSR – Holroyd CR., Seth R., Bukhari M. et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 2019; 58: e3–e42, doi:10.1093/rheumatology/key208; <https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/2/e3/5076446>
- [13.] CDC - Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports. 2020; Vol. 69 / No. 1 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6901a1.htm>
Elérve: 2020. 12. 11
- [14.] CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis

- Controllors Association and CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report 2005; 54(No. RR-15):1-37. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5415.pdf>
Elérve: 2020. 12. 11
- [15.] ATS/CDC/ERS/IDSA- Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200: e93-e142 doi:10.1164/rccm.201909-1874ST
- [16.] WHO - WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. World Health Organization 2020.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf>
Elérve: 2020. 12. 11
- [17.] 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
Elérve: 2020. 12. 11
- [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>
Elérve: 2020. 12. 11
- [19.] 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
Elérve: 2020. 12. 11
- [20.] WHO - Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control – 3rd ed. 2008. Review by: 2013 WHO/HTM/TB/2008.399
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43921/9789241547505_eng.pdf?sequence=1
Elérve: 2020. 12. 11
- [21.] 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>
Elérve: 2020. 12. 11
- [22.] 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
Elérve: 2020. 12. 11
- [23.] 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>
Elérve: 2020. 12. 11
- [24.] 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>
Elérve: 2020. 12. 11
- [25.] NICE - Managing latent tuberculosis in Tuberculosis NICE Pathways, NICE 2018.
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/tuberculosis/managing-latent-tuberculosis>
Elérve: 2020. 12. 11.
- [26.] NICE - Tuberculosis. NICE guideline [NG33] Published date: January 2016 Last updated: May 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
Elérve: 2020. 12. 11

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

- [27.] 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>
- [28.] Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról 2019. EüK. 2. szám 000989 EMMI szakmai irányelv
https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2838/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelve_tuberkulozis.pdf
Elérve: 2020. 12. 11
- [29.] Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2019; 54(3):1900655 doi:10.1183/13993003.00655-
- [30.] 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
- [31.] 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.
- [32.] 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.
- [33.] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1507198.
- [34.] 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. doi:10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
- [35.] 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 doi: 10.1016/j.jctube.2017.02.002
- [36.] 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
- [37.] 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. doi: 10.1016/j.leukres.2007.06.010
- [38.] Baghban A., Azar MM., Bernardo RM., Malinis M. CASE REPORT- Disseminated Mycobacterium tuberculosis following renal transplant with alemtuzumab induction *BMJ Case Rep* 2016. bcr2016217998. doi:10.1136/bcr-2016-217998
- [39.] Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infectious Diseases*, 2018; 5(8):ofy174, doi.:10.1093/ofid/ofy174
- [40.] 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
- [41.] European Medicines Agency: Xeljanz Article-20 procedures -Annex I, II and III). EMA 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_en.pdf
Elérve: 2020. 12. 11
- [42.] Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache? *Drugs.* 2020; 80, 1183–1201 doi:10.1007/s40265-020-01349-1

- [43.] 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
Elérve: 2020. 12. 11
- [44.] Agrawal M, Kim ES, Colombel J-F. JAK Inhibitors Safety in Ulcerative Colitis: Practical Implications. *Journal of Crohn's and Colitis* 2020;14, Issue Suppl_2, S755–S760, doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa017
- [45.] Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. 58(Suppl 1): i34–i42. doi:10.1093/rheumatology/key287
- [46.] 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. doi:10.1183/09031936.00028510
- [47.] 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. doi: 10.1002/acr.21788
- [48.] 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
- [49.] 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
- [50.] 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
- [51.] Arend SM., Leyten EMS, Franken W PJ. et al. A Patient with De Novo Tuberculosis during Anti-Tumor Necrosis Factor— α Therapy Illustrating Diagnostic Pitfalls and Paradoxical Response to Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 45, 1470–1475, doi:10.1086/522993
- [52.] Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis*. 2002;34(3):365–70. doi: 10.1086/338149
- [53.] Tebruegge M, Buonsenso D, Brinkmann F, et al. European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20(10):1293–9. doi: 10.5588/ijtld.15.0975.
- [54.] Chien J-Y, Chiang H-T, Lu M-C et al. QuantiFERON-TB Gold Plus Is a More Sensitive Screening Tool than QuantiFERON-TB Gold In-Tube for Latent Tuberculosis Infection among Older Adults in Long-Term Care Facilities. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(8):e00427–18. doi:10.1128/JCM.00427-18
- [55.] Hakimian S, The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor initiation. *Biologics: Targets and Therapy*. 2018 12:61–67. doi:10.2147/BTT.S150958
- [56.] Thi AA., Abbara A., Bouri S. et al. Challenges in screening for latent tuberculosis in inflammatory bowel disease prior to biologic treatment: a UK cohort study. *Frontline Gastroenterology* 2018; 9:234–240. doi:10.1136/flgastro-2017-100951
- [57.] 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.
- [58.] 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
Elérve: 2020. 12. 11
- [59.] 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet a fertőző betegségek jelentésének rendjéről
<https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1400001.emm>
Elérve: 2020. 12. 11

- [60.] Marks SM, Mase SR, Morris SB Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2017; 64:1670-1677 doi: 10.1093/cid/cix208
- [61.] 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
- [62.] Santos J.C., Silva J.B., Rangela M.A. et al. Preventive therapy compliance in pediatric tuberculosis - A single center experience Pulmonol. 2020; 26(2):78-83 doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.06.002
- [63.] Guix-Comellas EM, Rozas L, Velasco-Arnaiz E, Morín-Fraile V, Force-Sanmartín E, Noguera-Julian A. Adherence to antituberculosis drugs in children and adolescents in a low-endemic setting: a retrospective series. Pediatr Infect Dis J. 2017; 36(6):616-814 doi:10.1097/INF.0000000000001508
- [64.] 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>
Elérve: 2020. 12. 11
- [65.] 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:10.1093/ofid/ofx137
- [66.] TSZK – Tervezet a pulmonológiai járóbeteg-ellátás átalakításáról a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium 2007. július 13-i ülésén megvitatott és elfogadott javaslat, 2007.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az irányelv kialakítása az Egészségügyi Közlöny 2019. január 24.-én, LXV. évfolyam, 2. számában megjelent, „Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárságának egészségügyi szakmai irányelve a tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiajáról és gondozásáról” [28] látens tuberkulózissal és a tbc szűrésével kapcsolatos fejezeteinek felülvizsgálatán és kiegészítésén alapul. A felülvizsgálat megkezdésekor a Tüdőgyógyászati Tagozat elnöke kijelölte az irányelv fejlesztés felelősét. Az irányelv fejlesztés felelős kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irányelv a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, ECDC, ERS) és más külföldi szervezetek (pl. CDC, BSR, ATS, IDSA) 2020-ban érvényben lévő ajánlásait és a hazai rendelkezéseket vette figyelembe. Az irányelv kialakításának ugyancsak meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel a 2018. 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, latent tuberculosis, biologics, biological therapy, children, preventive therapy, diagnosis, LTBI, IGRA, tuberculin, screening, prevention, DMARD, guideline. Az irodalom keresés 2020. novemberében zárult le.

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

Az irányelv kilenc WHO, három ECDC, három CDC, két NICE által kiadott irányelv adaptációja, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a Grade [3] 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

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

fejlesztő csoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt a mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Valamennyi, a korábbi átfogó tuberkulózis tárgyú szakmai protokollban szereplő e témára vonatkozó ajánlásnak a felülvizsgálata megtörtént. Ahol a fejlesztő csoport szükségesnek ítélte, ott új ajánlások kerültek beillesztésre. Az új irányelv ajánlásai felülírják a kapcsolódó korábbi irányelv ajánlásait.

Az ajánlások rangsorolásánál két kategória kialakítására került sor. *Erős ajánlás*-nak tekintendő az, amelynek a betartásával az elérendő kívánt hatások egyértelműen felülmúlják a mellékhatásokat a fejlesztő csoport megítélése szerint. *Feltételes ajánlás*-nak 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

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a kapcsolattartó megküldte a dokumentumot a korábban véleményezési jogot kérő és a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó Szakmai Tagozatoknak. 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

Független véleményezés nem készült.

XI. MELLÉKLET**1. Alkalmazást segítő dokumentumok****1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok****1.1.1. Az Interferon Gamma Release Assay (IGRA) szerepe a klinikai gyakorlatban**

Ezt a tájékoztatót minden tüdőgondozó és pulmonológiai osztály megkapta.

Az Interferon Gamma Release Assay (IGRA) szerepe a klinikai gyakorlatban

A teszt célja: Az IGRA teszt első sorban a látens tbc fertőzés kimutatásának indirekt módszere. Önmagában nem alkalmas a látens fertőzés, az aktív megbetegedés, vagy egy régebbi infekció elkülönítésére, és nem ad iránymutatást a reaktiváció valószínűségére.

Alkalmazása: A tuberkulin bőrpróba helyett alkalmazható (a bőrpróbánál specifikusabb és érzékenyebb eljárás, drágább és speciális infrastruktúrát igényel). Javasolt biológiai terápia előtt és kizárólag negatív eredményt követően a kezelés alatt, kontakt-szűrésre, rizikócsoportok szűrésére, gyermekek szűrésére 2 éves kortól. Amennyiben egy szűrőprogramban tuberkulin bőrpróbát alkalmaznak, annak pozitív eredménye IGRA megerősítést igényel.

Pozitív eredményére nem alapozható aktív tbc diagnózis, azonban az eredménye a klinikai tünetek, radiológiai elváltozások megítélését és így a kórismét támogathatja.

Aktív tbc igazolásához mikrobiológiai vizsgálatra kell mintát küldeni. A definitív diagnózis alappillérei, a gyors direkt molekuláris *M. tuberculosis* komplex kimutatás (pl.: Gene Xpert MTB/RIF módszerrel) és a direkt mikroszkópos kenet, továbbá a tenyésztés több magyarországi laboratóriumban a beküldők rendelkezésére állnak.

Magyarországon a **QuantiFERON-TB Gold PLUS (QF) *in vitro*** diagnosztikai IGRA teszt érhető el.

Háttere: A QF teszt alapja, hogy a *M. tuberculosis* komplexbe tartozó baktériumokkal való találkozás során érzékenyített T-sejtekből (CD4⁺ és CD8⁺) a speciális mintavételi csövekben lévő antigének stimuláló hatására interferon-gamma (IFN- γ) szabadul fel. A termelt IFN- γ mennyiségét határozzák meg ELISA vizsgálattal. A BCG-oltás és általában az atípusos mycobactériumok (NTM) nem adnak pozitív eredményt, mivel ezek az antigének hiányoznak a *M. bovis* BCG-ból és az NTM-ek többségéből. Előnye, hogy ismétlése esetén nincs a tuberkulin bőrpróba alkalmazásakor esetlegesen előforduló booster hatás. Értékelésénél figyelembe kell venni, hogy az immunzuppresszív kezelések, valamint az immunrendszer működését károsító megbetegedések (lymphocytopenia) potenciálisan csökkenthetik az IFN- γ termelést.

Eredmények értelmezése:

- Figyelembe kell venni az epidemiológiai, kórelőzményi, klinikai és diagnosztikus eredmények összességét.
- A mért IFN- γ szint magnitúdója nem mutat korrelációt a fertőzés stádiumával vagy előrehaladtával.
- **A vizsgálat negatív prediktív értéke jó, a negatív eredmény nagy valószínűséggel kizárja a *Mycobacterium tuberculosis* komplex fertőzést.**

Álnegatív eredményt adhat a teszt, ha a vérvétel a sejtes immunválasz kialakulása előtt történt (az expozíciót követő konverzió általában 4-7 héten belül következik be), vagy a vérvételi csövek helytelen kezelése esetén.

Álpozitív eredményt adhat a teszt az alábbi ritka, nem tuberkulotikus mycobactérium (NTM) infekciók esetén: *M. kansasii*-, *M. szulgai*-, *M. marinum*-fertőzés.

IGRA pozitivitást követően a teszt egy újabb fertőzés monitorozására tovább már nem alkalmazható, mivel az immunológiai memória fennmarad (bár az egyén immunstátuszától függően az eredmény negatívvá is válhat).

QUANTIFERON (QF) VIZSGÁLAT**– MINTAVÉTELI ELJÁRÁS**

A vizsgálatot csak szakorvos kérheti. A vizsgáló laboratóriummal célszerű egyeztetni, hogy mely napokon fogad mintát.

Mintavételi eszközök: - a QF vizsgálatához gyártott, speciális, 4 db vérvételi cső
- 1 db vérvételi harang és vérvételi tű

1. Mintavétel:

- 1.1. A vérvételi csövekre rá kell írni a beteg nevét és azonosítóját (TAJ-számát).
- 1.2. 1-1 ml teljes vér levétele Nil Controll (szürke kupakos), TB1 antigén (zöld kupakos), TB2 antigén (sárga kupakos), és Mitogen (lila kupakos) QuantiFeron-TB Gold vérvételi csövekbe. A vérvételi csövek oldalán lévő fekete jelzés mutatja az 1 ml mennyiséget. A csövek vákuumot tartalmaznak (zárt vérvételi rendszer), ennek ellenére a vér NEM minden esetben a jelig töltődik, ezért fokozott figyelemmel kell pontosan 1 ml vért a csőbe tölteni (jelig!).
- 1.3. A vérvételt követően azonnal 10-szer forgassa fel-le a csöveket. Rázni, vortexelni nem szabad!
- 1.4. A vérmintákat nem szabad hűtőszekrényben hűteni, lefagyasztani, illetve szobahőmérsékletnél melegebb helyen tartani (szállításkor sem)!

2. A minta kezelésének, szállítási időpontjának és módjának lehetőségei:

- 2.1. A laboratóriumnak a mintavétel napján el kell kezdenie a minták feldolgozását, ezért a vérvételt követően minél hamarabb, legkésőbb 16 órán belül juttassa el a mintákat a vizsgálatot végző laboratóriumba.
- 2.2. Ha a levett vért nem tudja a vérvételt követő 16 órán belül a laboratóriumba juttatni, akkor azokat minél előbb, de legkésőbb 16 órán belül 37°C-os inkubátorba kell helyezni. A mintát tartalmazó csöveket az inkubálás megkezdése előtt ismét 3-4-szer át kell forgatni (nem rázni). A 37°C-on történő inkubálás 16-24 órán át tartson. Az inkubálás után a mintákat legfeljebb 3 napig szobahőmérsékleten lehet tartani. Ez idő alatt juttassa el a mintákat a vizsgáló laboratóriumba. Fontos: Az inkubálás megtörténtét fel kell tüntetni a kérlapon!
- 2.3. Ha nincs lehetőség az inkubált csöveket 3 nap alatt a laboratóriumba eljuttatni, akkor azokat le kell centrifugálni 5 percig 4000 rpm fordulatszámon. A keletkezett géldugó elkülöníti a versejteket a plazmától. A csőben lévő, a sejtes állománytól elválasztott plazma 2-8°C-on (hűtőszekrényben, nem fagyasztva!) tartva 28 napig tárolható. (Ebben az állapotban is eljuttatható a minta a laboratóriumba, de szállításkor is 2-8°C-on kell tartani!)
- 2.4. Ha nincs mód 28 napon belül a mérésre: A centrifugálást követően a plazmát külön-külön, jól záródó csövekbe, külön-külön pipetta hegyekkel kell leszívni. Ezen csöveken is jelölni kell a beteg nevét és TAJ-számát, illetve, hogy NIL, TB1, TB2 Antigén, illetve Mitogen csőből származó mintát tartalmaz-e! A plazmamintákat a laboratóriumi vizsgálatig -20°C-ra le kell fagyasztani. A fagyasztást a plazma-minták szállításakor is biztosítani kell! A fagyasztott minta hosszabb ideig (kb. 6 hónapig) alkalmas a vizsgálatra.

A mintavétel, mintakezelés és szállítás szabályainak pontos betartása elengedhetetlen az értékelhető eredményhez!!!

A látens tuberkulózis diagnosztikájáról, gondozásáról és a tuberkulózis preventív terápiájáról

Kedves Betegünk!

Kérjük, hogy figyelmesen olvassa el – lehetőleg szerint családtagjaival együtt – az alábbi tájékoztatót. Szeretnénk, ha minél többet megtudna betegségéről, a gyógykezelés időtartamára vonatkozó javasolt óvintézkedéseiről. Ha úgy érzi, hogy további kérdései vannak, forduljon bizalommal kezelőorvosához!

Mi a tuberkulózis?

A tuberkulózis (rövidebb elnevezéssel tbc) olyan fertőző betegség, amelyet baktériumok okoznak. Ezek, ha bejutnak az emberi szervezetbe, bárhol – tüdőben, vesében, csontokban stb – megtelepedhetnek és ott szaporodni kezdenek, közben károsítják, pusztítják azt a szervet, ahol szaporodnak. A tbc leggyakrabban a tüdőt támadja meg, ezért is neveztek régebben tüdőbajnak, tüdővésznek.

Milyen tüneteket, panaszokat okozhat a tuberkulózis?

A tünetek attól függenek, hogy melyik szerv betegedett meg. A tüdőtuberkulózis akár hónapokon keresztül tünetek nélkül fennállhat, ha azonban panaszot okoz, akkor a leggyakoribb tünetei: a 2-3 hétnél tovább tartó köhögés, köpetürítés (a köpet gyakran gennyes, néha véres lehet), hőemelkedés, étvágytalanság, gyengeség, fogyás, éjszakai izzadás. Ezek a tünetek más betegségekben is előfordulhatnak, ezért ilyen panaszok esetén minél hamarabb orvoshoz kell fordulni.

Hogyan lehet felfedezni, felismerni, hogy valakinek tuberkulózisa van?

A tuberkulózist orvosi vizsgálattal (röntgenvizsgálat, a köpetben lévő baktériumok kimutatása) lehet felfedezni. Ha felvetődik a tbc gyanúja, ezeket a vizsgálatokat a tüdőgondozóban (esetleg kórházban) végzik el.

Hogyan lehet „elkapni” a tuberkulózist?

A tbc fertőzéssel terjed. A tbc-s beteg köhögésekor a nyálcsseppekkel együtt tuberkulózisbaktériumok kerülnek a levegőbe. A körülöttük élő emberek belélegzik ezeket a baktériumokat, amelyek megtelepednek a tüdejükben, és elszaporodva betegséget okozhatnak. Ezt nevezzük cseppfertőzésnek. A fertőzés elsősorban a beteg ember családtagjait veszélyezteti, különösen, ha szűfolt lakásban élnek. Könnyebben megkapja a betegséget az, akinek a szervezete legyengült, valamilyen egyéb betegség rontja az ellenálló képességet, aki rossz körülmények között él, rosszul táplálkozik, rendszeresen fogyaszt szeszestalt.

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

A tuberkulózis győgszert megakadályozzák a beteg ember szervezetében élő baktériumok szaporodását, majd el is pusztítják őket. Ezért a fertőzés a legbiztosabban úgy előzhető meg, ha a beteg minden győgszerét minden alkalommal pontosan beveszi.

Ezzel is sokat tesz a gyógyulása érdekében. A megfelelő kezelés következtében a fertőzőveszély néhány hét alatt a minimálisra csökken. A fertőzőképesség időszakában a betegek arra szaksodott kórházi oszályokon fekszenek.

A következőket kell betartania:

- Köhögéskor, tüsszögnél mindig tartson a szája elé zsebkendőt.
- Köpetét mindig zsebkendőbe köpjé.
- Szobájában, lakásában nedvesen takarítsanak, kerülje a porral járó takarítást.
- Lehetőleg papírzsebkendőt használjon, és a használt zsebkendőt égesse el vagy zárt tasakban dobja el.

Ha vászonzsebkendőt használ, azt gyakran cserélje, a használt zsebkendőt főzze ki, majd mosás-száradás után vasalja ki.

Gyógyítható-e a tuberkulózis?

Szerencsére igen. Immáron több mint ötven éve vannak olyan győgszerek, amelyek elpusztítják a tbc-baktériumokat, és így a tuberkulózist meg lehet gyógyítani – addig a „tűdővész” rettegést és gyakran halálos betegség volt. A gyógyítás ma sem egyszerű és főként nem gyors, mert a tbc-baktériumok nagyon ellenállóak a győgszerekkel szemben. A beteg embernek egyszerre többféle győgszert kell szednie több hónapon keresztül, rendszeres orvosi ellenőrzés mellett. Nagyon fontos, hogy a beteg minden győgszerét minden alkalommal pontosan vegye be, mert a győgszerek rendszeretlen szedése (ha a beteg elfelejti bevenni a győgszereket vagy nem mindgyőket veszi be) azt eredményezheti, hogy a győgszerek elvesztik a hatásukat, és a betegség gyógyíthatatlanná válik. A kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt tuberkulózis ma is halálos betegség, és a beteg környezetében élőket is veszélyezteti.

Szükség van-e a tbc-s beteg kórházban történő kezelésére?

A kezelést rendszerint kórházban kell elkezdeni. Kivételcs esetekről eltekintve nincs szükség arra, hogy a beteg

hosszú időt töltjön a kórházban. Ha a köpet vizsgálata azt mutatja, hogy a fertőzés veszélye megszűnt (ez a legtöbb esetben néhány hét alatt bekövetkezik), a kezelést otthon lehet folytatni.

Hogyan lehet biztosítani az otthoni gyógykezelés rendszerességét?

Mivel a kezelés hatására a betegség tünetei, a beteg panaszai rendszerint rövid idő alatt megszűnnek, a megszokott otthoni életkörülmények mellett (különösen, ha a beteg dolgozik is, ami nem ritkán leghetőség) könnyen megfeledkeznek a győgszerek bevételéről. Célszerű, ha egy vele együtt élő családtag vagy közel barát vállalkozik arra, hogy mindennap emléktettesse a beteget a győgszert bevételére.

Ezt a segítő-rámogató tevékenységet megkönnyíti, ha a beteg győgszereit kartonba veszi. A segítő szerepét nem bizalmatlanságnak kell tekinteni, hanem biztosítéknak arra, hogy a kezelés rendszeres lesz, hiszen csak így lehet elérni a teljes gyógyulást. Ha nincs olyan családtag, aki ezt a feladatot vállalni tudná, és az orvos fontosnak tartja, hogy a kezelés biztonságáért a beteg ne maradjon magára, szükség lehet arra, hogy a győgszert bevételét egészségügyi dolgozó figyelje meg – ezért a betegnek minden alkalommal meg kell jelennie az orvosi rendelőben (tüdőgondozóban vagy a háziorvosánál).

Milyen nem kívánatos mellékhatásai lehetnek a tuberkulózis győgszereinek?

A mellékhatások nem gyakoriak. Emelleges, étvágytalanság, puffadás, izületi és végtagfájdalmak, bőrvizketés, kiütések, a bőr és a szemfehérje sárga elszíneződése, a látás élességének csökkenése fordulhatnak elő. Ezekről azonnal (soron kívül!) tájékoztatni kell az orvost. Az egyik győgszert a vizelet vörös-narancsvörös elszíneződését okozhatja, ez azonban nem mellékhatás, és nincs káros következménye.

Hogyan lehet megbizonyosodni arról, hogy a beteg környezetében nem fertőződött vagy betegedett-e meg valaki?

A tbc-s beteg környezetében élők ki vannak téve annak, hogy a beteg emberből a baktérium bekerül az ő szervezetükbe is, és ott esetleg betegséget okoz. Ennek kiderítésére a beteg környezetében élőknek jelentkezniük kell a tüdőgondozóban, ahol elvégzik a szükséges vizsgálatokat. Felőrtéken a tüdő röntgenvizsgálatát, a gyerekeken bőrtörőpróbat végeznek.

1.1.3. Betegtájékoztató a látens tuberkulózisfertőzésről és a megelőző terápiáról**Betegtájékoztató a látens tuberkulózisfertőzésről és a megelőző terápiáról**

Látens tuberkulózisfertőzés azoknál az egyéneknél alakul ki, akik megfertőződtek a Mycobacterium tuberkulózis baktériummal, azonban tuberkulózis betegség nem alakult ki náluk. Nekik fokozottabb a megbetegedési kockázatuk. Életük során kb. 10%-uknál alakul ki tuberkulózis megbetegedés.

A látens tuberkulózis kimutatása immunológiai vizsgálatokkal történik: vérvétellel (Quantiferon módszer) vagy tuberkulin bőrpróbával (Mantoux teszt).

Járványügyi szempontból fontos tudni, hogy a látens tuberkulózisos egyének NEM fertőzőek.

Ahhoz, hogy megelőzzük a későbbi tuberkulózis betegség kialakulását a látens tuberkulózisos egyéneknek ajánlott a megelőző terápia.

Ez lehet négy hónap rifampicin szedés, illetve 6 vagy kilenc hónap izoniazid szedés, egyéni mérlegelés alapján.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

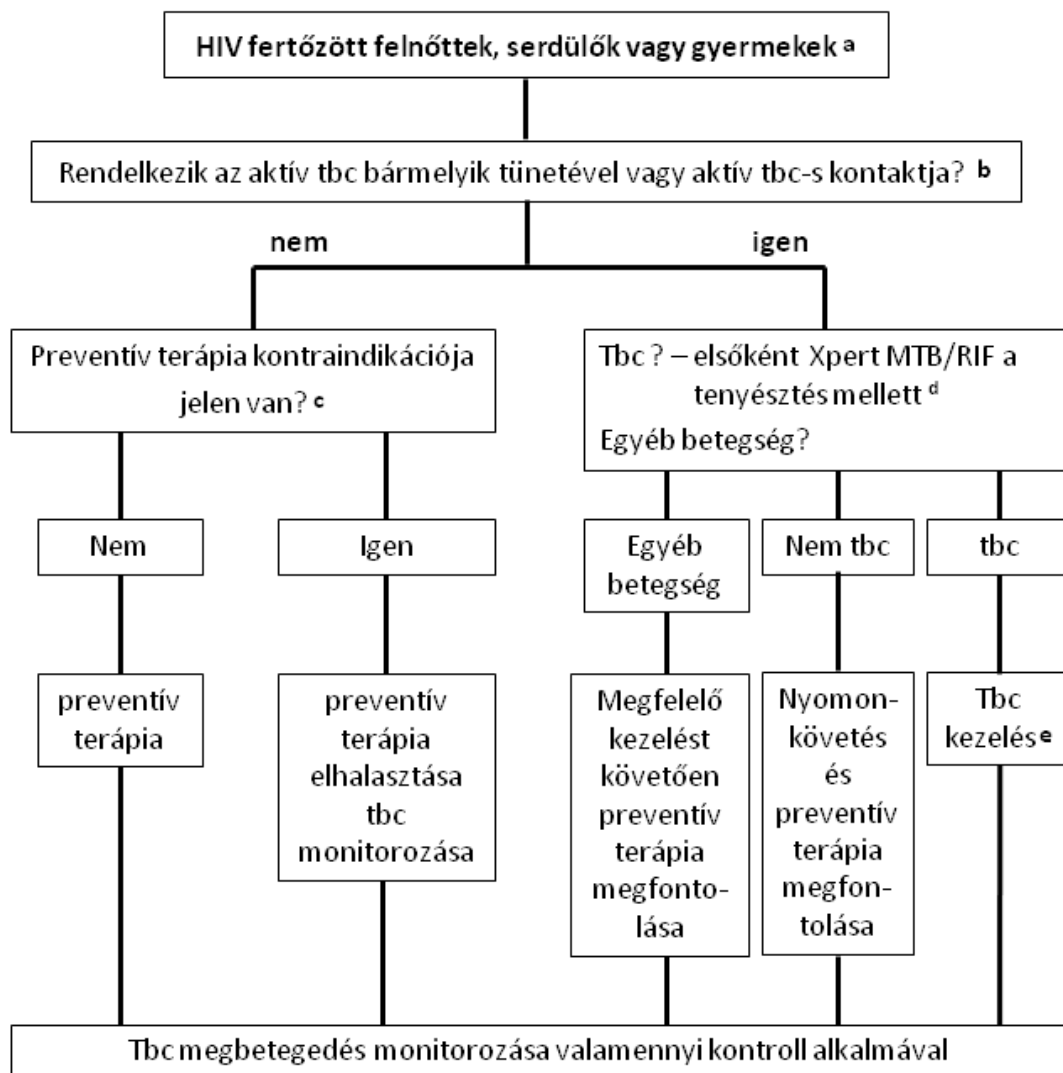
1.3. Táblázatok

1. TÁBLÁZAT. Az antituberkulotikumok adagolása preventív terápiákban (VI. fejezet) [16]

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

1.4. Algoritmusok

1. **ÁBRA.** HIV-vel élők (felnőttek, serdülők és gyermekek) szűrése tbc-re és az LTBI preventív terápiája [16, 18] (VI. fejezet)



^a Csecsemők (< 1 év) 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 megjelenésekor, vagy ha a beteg aktív tbc eset kontaktja, a megbetegedés jelenlétét a tbc klinikai diagnosztika kritériumai alapján [28] meg kell vizsgálni.

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

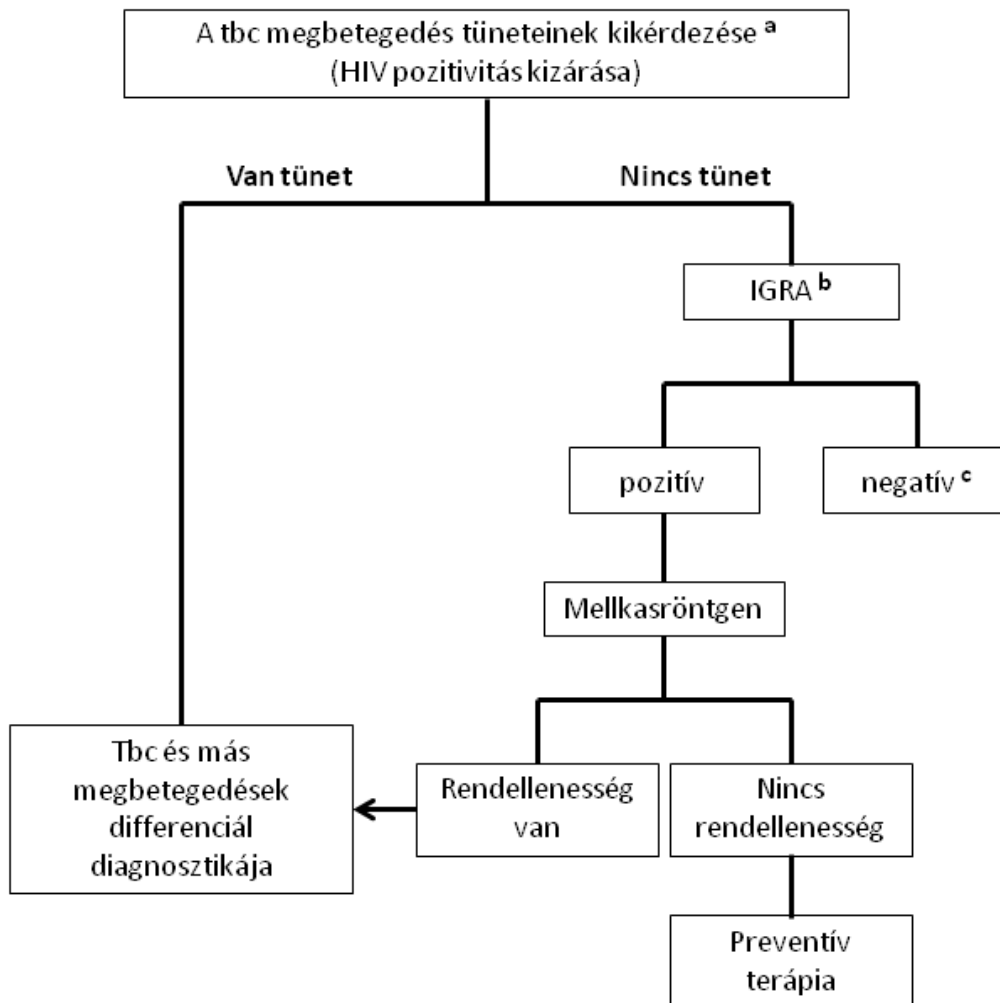
Nem tekinthető kontraindikációnak a korábbi tbc megbetegedés (*gyermeknél sem*) vagy a terhesség.

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 mikrobiológiai diagnosztikai eljárás a tenyésztés mellett.

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

2. **ÁBRA** A HIV-negatív kontaktok és más rizikócsoporthoz tartozók szűrése és az LTBI preventív terápiája [16, 18] (VI. fejezet)



^a Igazolt tbc eset 5 év alatti kontaktjait a megbetegedés kizárását követően preventív kezelésben kell részesíteni. Tbc-re utaló bármely tünet megjelenésének [28] monitorozása. HIV rizikótényezők fennállása esetén 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.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült.