

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős  
Államtitkárság  
**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM**

**Egészségügyi szakmai irányelv –  
A tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és  
gondozásáról**

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	000989
<b>Érvényesség időtartama:</b>	2015. december 05 - 2018. december 31.

## Tartalomjegyzék

<b>I. ADATLAP</b>	<b>4</b>
1. A dokumentum jellemzői	4
2. Kiadás és elérhetőség	4
3. Időbeli határok	4
4. Hatókör	4
5. Felhasználói célcsoport és a felhasználás célja	6
6. A tartalomért felelősök köre	6
7. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel, népegészségügyi programmal	8
8. Kulcsszavak	10
<b>II. CÍM</b>	<b>10</b>
<b>III. ELŐSZÓ</b>	<b>10</b>
<b>IV. DEFINÍCIÓK</b>	<b>11</b>
1. Fogalmak	11
2. Rövidítések	12
3. Bizonyítékok szintjének meghatározási módja	13
4. Ajánlások rangsorolásának módja	14
<b>V. BEVEZETÉS</b>	<b>15</b>
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	15
2. Célok	16
<b>VI. ÖSSZEFOGLALÓ</b>	<b>16</b>
1. Felülvizsgálatkor változtatott ajánlások (opcionális)	16
2. Meghatározó ajánlások	16
3. Az ellátási folyamat algoritmusai (ábrák)	29
<b>VII. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE</b>	<b>31</b>
<b>VIII. AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSA</b>	<b>74</b>
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	74
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	76
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	77
4. Az ajánlások terjesztésének terve	77
<b>IX. A DOKUMENTUM FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE</b>	<b>77</b>
<b>X. IRODALOM</b>	<b>78</b>
<b>XI. MELLÉKLET</b>	<b>81</b>
1. A folyamat teljesítését igazoló dokumentumok	81
2. A fejlesztés módszerének leírása, és a kapcsolódó dokumentumok	82

3. Alkalmazást segítő dokumentumok

84

## I. ADATLAP

### 1. A dokumentum jellemzői

<b>Címe:</b>	Egészségügyi szakmai irányelv – A tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról
<b>Azonosító:</b>	000989
<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Ez a dokumentum az Orvosi helyesírási szótár (Akadémiai Kiadó) helyesírási szabályait használja.

### 2. Kiadás és elérhetőség

<b>Kiadja:</b>	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
<b>A megjelenés helye:</b>	
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>

### 3. Időbeli határok

<b>Az irodalomkutatás lezárásának ideje:</b>	2013. 10.
<b>A megjelenés dátuma:</b>	2015. november 05.
<b>A hatályba lépés dátuma:</b>	2015. december 05.
<b>Az érvényességének lejárat dátuma:</b>	2018. december 31.

### 4. Hatókör

<b>Egészségügyi kérdéskör:</b>	tuberkulózis (pulmonalis, extrapulmonalis) ellátása
<b>Az ellátási folyamat szakasza(i):</b>	prevenció, diagnosztika, mikrobiológiai vizsgálatok indikációi, kezelés, gondozás
<b>Az érintett ellátottak köre:</b>	pulmonalis és extrapulmonalis tuberkulózisfertőzésre és - megbetegedésre gyanús esetek, tuberkulózissal fertőzöttek, tuberkulózis betegségekre veszélyeztetettek, tuberkulózis betegségben szenvedők
<b>Az érintett ellátók köre</b> <b>Szakterület:</b>	0100 belgyógyászat 0104 gasztroenterológia 0109 allergológia és klinikai immunológia 0202 tüdő- és mellkassebészet 0400 szülészeti-nőgyógyászat

0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat  
 0504 gyermek-tüdőgyógyászat  
 0600 fül-orr-gégegyógyászat  
 0800 bőrgyógyászat  
 0900 neurológia  
 1000 ortopédia  
 1100 urológia  
 1200 klinikai onkológia  
 1400 reumatológia  
 1502 intenzív ellátás  
 1600 infektológia  
 1601 AIDS-beteg-ellátás  
 1900 tüdőgyógyászat  
 5400 kórbonctan és kórszövettan  
 6302 házi gyermekorvosi ellátás  
 6303 felnőtt- és gyermek- (vegyes)  
     háziorvosi ellátás  
 7600 diétetika

**Ellátási forma:**

J1 járóbeteg-szakellátás, szakrendelés  
 J6 járóbeteg-szakellátás, mozgó/változó  
     helyszínen végzett szakellátás  
 J7 járóbeteg-szakellátás,-gondozás  
 F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív  
     fekvőbeteg-ellátás  
 F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus  
     fekvőbeteg-ellátás  
 F4 fekvőbeteg-szakellátás, rehabilitációs  
     ellátás  
 A1 alapellátás, alapellátás  
 E1 egyéb szolgáltatás, bentlakásos  
     szociális vagy gyermekvédelmi  
     intézményben szervezett  
     egészségügyi ellátás  
 E2 egyéb szolgáltatás, fegyveres és  
     rendvédelmi szervek egészségügyi  
     ellátása (dolgozók és fogvatartottak  
     alapellátása)  
 E3 egyéb szolgáltatás, önálló „megelőző  
     egészségügyi ellátások”

**Progresszivitási szint:**

I-II-III. szint.

**Egyéb specifikáció:**

nincs

## 5. Felhasználói célcsoport és a felhasználás célja

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

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

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

## 6. A tartalomért felelősök köre

**Társszerző Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

**Tüdőgyógyászat Tagozat**

**Dr. Bártfai Zoltán PhD.** (tüdőgyógyászat, klinikai onkológia, klinikai immunológia és allergológia szakorvos), Soproni Erzsébet Oktató Kórház és Rehabilitációs Intézet, Sopron, tartalomfejlesztés-felelős és társszerző

**Dr. Kovács Gábor** (belgyógyászat, tüdőgyógyászat, klinikai onkológia szakorvos), Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet, Budapest, társszerző

**Dr. Kádár Gabriella** (pulmonológia, addiktológia szakorvos), Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet, Budapest, társszerző

**Dr. Tamási Lilla PhD.** (pulmonológus, allergológus klinikai immunológus, klinikai onkológus szakorvos), Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest, társszerző

**Dr. Müller Veronika PhD.** (tüdőgyógyász, klinikai onkológus és laboratóriumi medicina szakorvos), Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest, társszerző

**Dr. Bakos Ágnes** (molekuláris biológus, genetikus), Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet, Budapest, társszerző, kapcsolattartó

**Dr. Novák Zoltán PhD.** (csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermektüdőgyógyászat szakorvos), Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika, Szeged, társszerző

**Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat**

**Dr. Szabó Nóra** (szakmikrobiológus, gyógyszerész), Nemzeti Mycobacteriológiai Referencia Laboratórium Corden/Korányi, Budapest, társszerző

**Dr. Nagy Erzsébet PhD., DSc.** (orvosi mikrobiológia szakorvos), Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet volt intézetvezető professzora, Szeged, társszerző

#### **Tüdő- és mellkasebészet Tagozat**

**Dr. Furák József PhD.** (sebész, mellkasebész szakorvos), Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, Szeged, társszerző

#### **Véleményező Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

##### **Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat**

**Dr. Laki István** (csecsemő- és gyermekgyógyász, gyermektüdőgyógyász szakorvos), Törökbálint Kórház, Törökbálint

#### **Dietetika, humán táplálkozás (szakdolgozói) Tagozat**

**Henter Izabella** (dietetikus, táplálkozástudományi szakember), Országos Gyermekegészségügyi Intézet, Budapest

#### **Geriátria és krónikus ellátás Tagozat**

**Prof. Dr. Bakó Gyula PhD., DSc.** (geriáter szakorvos), Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Geriátria Tanszék, Debrecen

#### **Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás, védőnői) Tagozat**

**Dr. Stunya Edina** (csecsemő- és gyermekgyógyászat, iskolaorvostan és ifjúságvédelem), házi gyermekorvos és iskolaorvos, 18. sz. Házi Gyermekorvosi Szolgálat, Miskolc

#### **Reumatológia Tagozat**

**Prof. Dr. Poór Gyula, PhD., DSc.** (belgyógyász, reumatológus szakorvos), Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

#### **Fül-orr-gégészet Tagozat**

**Dr. Kisely Mihály PhD.** (fül-orr-gégegyógyász, csecsemő és gyermek fül-orr-gégegyógyászat, audiológia, foniátria szakorvos), Markusovszky Kórház, Fül-orr-gége és Fejnyak Sebészeti Osztály, Szombathely

#### **Urológia Tagozat**

**Prof. Dr. Farkas László PhD.** (urológus szakorvos), Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika, Pécs

#### **Neurológia Tagozat**

**Dr. Budai József** (belgyógyászat, infektológia, trópusi betegségek, neurológia szakorvos), szakfelügyelő főorvos (infektológia), Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest

#### **Klinikai immunológia és allergológia Tagozat**

**Dr. Csoma Zsuzsanna PhD.** (pulmonológus, allergológia és klinikai immunológia szakorvos), Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet, Budapest

**Szülészeti nőgyógyászat és asszisztált reprodukció Tagozat**

**Dr. Csákány György**, az orvostudomány kandidátusa, (szülész nőgyógyász szakorvos), Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Budapest

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

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

**Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal: –**

**Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal: –**

**Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal: –**

<b>7. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel, népegészségügyi programmal</b>
---

**1. Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:**

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

<b>Azonosító:</b>	–
<b>Cím:</b>	Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a tuberkulózis diagnosztikájáról és terápiájáról [1]
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny 2011. LXI/18.
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>

**2. Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:**

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

<b>Tudományos szervezet:</b>	World Health Organization (WHO)
<b>Cím:</b>	Treatment of tuberculosis Guidelines (4th ed.) [11]
<b>Megjelenés adatai:</b>	2010.
<b>Elérhetőség:</b>	<a href="http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf">http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf</a>



- Tudományos szervezet:** World Health Organization (WHO)  
**Cím:** Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (2011 update) [13]  
**Megjelenés adatai:** 2011.  
**Elérhetőség:** [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf)
- Tudományos szervezet:** World Health Organization (WHO)  
**Cím:** Recommendations for investigating the contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva [14]  
**Megjelenés adatai:** 2012.  
**Elérhetőség:** [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf)
- Tudományos szervezet:** World Health Organization (WHO)  
**Cím:** Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations [16]  
**Megjelenés adatai:** 2013.  
**Elérhetőség:** [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84971/1/9789241548601\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84971/1/9789241548601_eng.pdf?ua=1)

**Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:**

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

- Azonosító:** 000773  
**Cím:** Egészségügyi szakmai irányelv – A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról [17]  
**Megjelenés adatai:** Egészségügyi Közlöny 2014:19.  
**Elérhetőség:** <https://kollegium.aEEK.hu/conf/upload/oldiranyelvek/773.pdf>

**Kapcsolat népegészségügyi program(ok)kal:**

Jelen irányelv az alábbi népegészségügyi programok megvalósításában játszik szerepet.

- Cím:** Szakpolitikai Program a tbc felszámolásáért 2013–2015 [18]  
**Megjelenés adatai:** Korányi Bulletin 2013:1.  
**Elérhetőség:** <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2013.pdf>

### **Az egészségügyi szakmai irányelv ajánlásainak szerepe a kapcsolódó népegészségügyi program megvalósításában**

A „Szakpolitikai Program a tbc felszámolásáért 2013-2015” (Korányi 2013) átfogó célja: „A tuberkulózis által okozott megbetegedések jelentős csökkentése és a kezelés eredményességének jelentős javítása 2015-re”. A program egyik operatív célkitűzése: „Az aktív esetfelderítés hatékonyságának javítása”. Ennek elérése érdekében alkalmazott egészségpolitikai intézkedések egyike – a WHO ajánlásaival összhangban – a hazai kötelező tüdőszűrés gyakorlatának átalakítása, amelynek során fokozatosan kialakításra kerül a rizikócsoportos tbc-szűrés rendszere. Ennek egyik lépése, hogy a 29/2013. (IV. 26.) EMMI rendelet által módosított 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet megváltoztatta a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében tüdőszűrésre kötelezettek körét 2014. január 1-jei hatállyal.

## **8. Kulcsszavak**

Tuberkulózis, tbc, *Mycobacterium tuberculosis*, látens tbc, MDR, diagnosztika, kezelés

## **II. CÍM**

### **Egészségügyi szakmai irányelv – A tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról**

**Az érvényesség időtartama:** 2015. december 05 - 2018. december 31.

## **III. 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.

## IV. DEFINÍCIÓK

### 1. Fogalmak

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

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

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

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

**Korábban kezelt betegek:** Korábban, két hónapnál hosszabb ideig antituberkulotikum-kezelésben részesült, és betegségét gyógyultnak nyilvánították (recidíva, relapszus). Ide tartoznak azok a betegek is, akiket korábban „eltűnt”-ként töröltek a nyilvántartásból.

**Látens tuberkulózisfertőzés (LTBI):** Ebbe a csoportba tartoznak mindazok, akik *Mycobacterium tuberculosis* complexbe 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 magasan tisztított tuberkulint (PPD) adunk intradermálisan, és a létrejövő induráció mérete alapján valószínűsítjük a tbc-fertőzést.

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

**Mycobacterialis diagnosztikára alkalmas biológiai minta:**

- reggeli ébredés utáni köpet;
- indukált köpet;
- ébredés utáni, éhgyomri gyomorbennék-aspirátum;
- bronchusmosó folyadék;
- bronchoalveolaris lavage;
- pleuralis, pericardialis vagy ascitesfolyadék (steril edényben, utóbbi három esetében 0,2 mg/ml citrát hozzáadásával vagy közvetlenül folyékony táptalajra oltva);
- vizelet (>40 ml, reggeli közepsugaras vagy katéteres, nem gyűjtött, nem katéter zsákból, kellő genitális toalettet követően);
- széklet (>1 g), liquor (>2-5 ml);
- sebváladék
- tályogváladék (steril fecskendőbe felszívott);
- menstruációs folyadék;
- biopszia (nem formalinos, csak fiziológiás sóoldatban);
- post mortem szövetminta (lehetőleg nem formalinos vagy paraffinba ágyazott)
- vér, csak speciális mycobacteriumhemokultúra-táptalajokban.

**Rezisztenciához kapcsolódó definíciók:**

- **Gyógyszer-rezisztens tuberkulózis:** A különböző antituberkulotikus gyógyszereknek ellenálló, rezisztens kórokozók által okozott kórformák.
- **Primorezisztencia:** Eleve gyógyszer-rezisztens kórokozóval fertőződik meg a beteg.
- **Szerzett (másodlagos) rezisztencia:** Az eredetileg gyógyszerérzékeny baktérium a kezelés alatt (legalább 1 hónapig kezelt betegben) válik rezisztenssé.
- **Monorezisztencia:** Rezisztencia egy alapszerre.
- **Polirezisztencia:** Rezisztencia két vagy több első vonalbeli antituberkulotikumra, de nem egyszerre INH+RMP-re.
- **Multidrog-rezisztencia (MDR):** Rezisztencia a legfontosabb két alapszerre (INH és RMP).
- **Kiterjedten rezisztens tbc (XDR, extensively):** MDR + rezisztencia egy fluorokinolonra + egy parenteralis második vonalbeli antituberkulotikumra (streptomycin, amikacin, kanamycin, capreomycin).
- **Kiemelkedően rezisztens tbc (XXDR, extremely):** Gyakorlatilag nincs ellene adható gyógyszer.

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

**Tuberkulózis:** Fertőző betegség, amelynek kórokozói a *Mycobacterium tuberculosis* complexbe tartozó törzsek.

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

- A pozitív tenyésztési eredmény önmagában elegendő.
- A direkt nukleinsav-amplifikációs módszer (DNAM) pozitivitása csak akkor vehető figyelembe, ha a minta mikroszkóposan is pozitív (direkt pozitív).

**Tuberkulóziseset:** A beteg köpetéből vagy más szövetnedvéből mycobacteriológiai vizsgálattal *Mycobacterium tuberculosis* complexbe tartozó törzs (*M. tuberculosis* complex) jelenlétét azonosították (igazolt tuberkulózis), vagy az orvos szövettani vizsgálattal aktív tuberkulózis diagnózisát állapította meg, 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 [15] és az ECDC és a WHO [6] újabban a gégetuberkulózist a légzőszervi manifesztációk közé sorolja.

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

**2. Rövidítések**

BCG: bacille Calmette–Guérin

CDC: Centers for Disease Control and Prevention  
CS: cycloserin  
CT: komputertomográfia  
DNAM: direkt nukleinsav-amplifikációs módszerek  
DNS: dezoxiribonukleinsav  
DOT: directly observed therapy  
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control  
EMB: ethambutol  
ETH: etionamid  
HIV: human immunodeficiency virus  
IGRA: interferon-gamma release assay/ interferon-gamma teszt  
INH: izoniazid  
IUATLD: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease  
LJ: Löwenstein–Jensen-táptalaj  
LTBI: látens tuberkulózisinfekció  
MDR: multidrog-rezisztencia  
MGIT: mycobacterium growth indicator tube  
M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis  
NNRTI: nukleozid reverztranszkriptáz-gátló  
NTM: nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok  
PA: posteroanterior mellkasátnézeti röntgenfelvétel  
PAS: paraamino-szalicilsav  
PCR: polymerase chain reaction  
PI: proteázgátló (protease inhibitor)  
PZA: pyrazinamid  
RMP: rifampicin  
rRNS: riboszomális ribonukleinsav  
SM: streptomycin  
tbc: tuberkulózis  
TE PPD: tuberkulinegység purified protein derivative  
TNF-alfa: tumornekrózis-faktor-alfa  
VATS: video-assisted thoracic surgery  
VNTR-MIRU: variable numbers of tandem repeats of mycobacterial interspersed repetitive units  
WHO: World Health Organization  
XDR: kiterjedt (extensive) gyógyszer-rezisztencia  
XXDR: kiemelkedő (extreme) gyógyszer-rezisztencia  
ZN: Ziehl–Neelsen

### 3. Bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az ajánlások minőségi szintjének meghatározását a Grade módszertan 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.
*	A hazai ellátórendszer jó gyakorlatán alapuló ajánlás.

#### 4. Ajánlások rangsorolásának módja

Ajánlásokat, *erős* vagy *feltételes* kategóriába soroltuk.

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

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

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

Az ajánlások betartásának kötelezősége a megfogalmazásban és pl. a „kell”, „nem szabad”, „szükséges” szavak használatában tükröződik. Azok az ajánlások, amelyeknek a gyakorlati alkalmazása *általában javasolt*, de lehetnek olyan helyzetek, amikor a döntéshelyzetben 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 figyelembe vételével eldönthető pl. az „alkalmazható”, „valószínű”, „lehet” kifejezéseket használják.

Az ajánlások mellett feltüntettük az ajánlások státusát abban az esetben, ha az ajánlás új vagy tartalmában VÁLTOZOTT a korábbi, a tuberkulózis diagnosztikájáról és terápiájáról szóló szakmai protokollhoz képest (az új és a régi erősség megjelölésével, amennyiben a régi erősség meghatározása rendelkezésre áll).

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A tuberkulózis (tbc) a *Mycobacterium tuberculosis* complexbe tartozó baktériumtörzsek által okozott megbetegedés. Általában cseppfertőzés útján terjed (a konnatális tuberkulózis kivételével), és többnyire a tüdőt betegíti meg, de más szerveket is megtámadhat. Kezelés hiányában halálos kimenetelű lehet.

Az elmúlt két évtizedben a magyar tuberkulózishelyzet legfontosabb jellemzője, hogy folyamatosan csökken a tbc-incidencia [20]. 2012-ben 11,7/100 000 volt ez az érték, és a következő években további csökkenése prognosztizálható. Ugyanakkor a WHO és az ECDC [21] elvárásaihoz képest alacsony (51%, a célérték:  $\geq 80\%$ ) a bakteriológiailag igazolt esetek és a 12 hónapon belül gyógyultak aránya (57%, a célérték:  $\geq 85\%$ ). Az incidencia 20 százaléknál alá kerülésével az alacsonyan átfertőzött országok közé kerültünk újszerű és speciális hazai feladatokkal. Kedvező, hogy a bakteriológiailag igazolt esetek között alacsony, csupán 3% a MDR/XDR (multidrog-/extrém drogrezisztens) tbc aránya, és nem éri el a két százalékot sem a „19 éves kor alattiak” korcsoportjában a betegség. Kedvező, hogy az újonnan bejelentett extrapulmonalis esetek száma évről évre alacsony (aránya alig éri el az összes újonnan bejelentett pulmonalis esetek 3%-át) [61]. Felmerül azonban a kétely, hogy ezek az utóbbi adatok híven tükrözik-e az extrapulmonalis kórforma valós előfordulását (Európában az arány 15-20% közötti), vagy csak a diagnosztikai elkülönítés nehézségei miatt nem kerülnek felderítésre, vagy az esetleg párhuzamosan zajló, felismert pulmonalis folyamatok elfedik más szervek érintettségét. A tbc diagnosztikának és terápiának az utóbbi években egyre fontosabb feladata a látens tbc-fertőzés kimutatása (LTBI) és a betegség megnyilvánulásának megelőző terápiája, mivel a más betegségekben igen hatékony biológiai terápia (TNF-alfa-gátló terápia) elősegíti a rejtetten megbúvó kórokozó szaporodását és a betegség kifejlődését.

Gyermekkorban a mortalitás egyik leggyakoribb fertőzőes oka még mindig a tuberkulózis, különösen azokon a területeken, ahol magas a HIV-fertőzöttség. Az évente a világon észlelt több mint kilencmillió új tbc-s beteg mintegy 10 százaléka (egyek szerint akár 20 százaléka is) gyermek [22], ez évi egy millió új gyermekkori tbc megjelenését jelenti. Ezeknek az eseteknek azonban a 75 százaléka 22 olyan országból kerül ki, ahol mind a diagnosztikára, mind a kezelésre kevesebb lehetőség áll rendelkezésre. Valószínű azonban, hogy még ezek az adatok is alábecsültek, mivel a gyermekkori tbc aluldiagnosztizált. Ennek részben oka az, hogy lényegesen kevesebb a betegséget kialakító baktériumok mennyisége, ezért mind festéssel, mind tenyésztéssel a betegek negatívak lehetnek; illetve technikai okokból megfelelő köpet vételére nincs is lehetőség. Indukált köpet gyűjtése vagy gyomormosó vizsgálata megkísérélhető, azonban technikai kivitelezése ezeknek sem egyszerű, különösen kisebb gyermekeknél. A biológiai terápiák gyermekgyógyászati elterjedése miatt ebben az életkorban is rendkívül fontos a látens tbc-fertőzés felkutatása és a megfelelő korai kezelése [22, 23].

## 2. Célok

A szakmai ajánlás célja az egységes gyakorlat kialakítása, figyelembe véve a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, ECDC, IUATLD) és más külföldi szervezetek (CDC) ajánlásait és az érvényben lévő hazai rendelkezéseket. A tbc felszámolása érdekében készülő szakpolitikai program szakmai célkitűzései az alábbiak [18]:

- A tuberkulózisincidencia tartósan csökkenjen 10/100000 alá!
- A 12 hónapon belüli gyógyulási arány emelkedjen a 2011-ben mért 57%-ról, 2015-ig 75%-ra, illetve 2020-ig 85%-ra!
- A bakteriológiailag igazolt esetek aránya emelkedjen a 2011-ben mért 51%-ról, 2015-ig 65%-ra, illetve 2020-ig 75%-ra!
- A tbc okozta halálozás ne emelkedjen a jelenlegi 2-3% fölé!
- A gyermek-tbc előfordulási aránya tartósan maradjon 1% alatt!
- Az MDR/XDR tbc előfordulási aránya tartósan maradjon 5% alatt!

## VI. ÖSSZEFOGLALÓ

### 1. Felülvizsgálatkor változtatott ajánlások (opcionális)

Nem felülvizsgálat.

### 2. Meghatározó ajánlások

#### 1. A tuberkulózisfertőzés

##### 1.1. A tuberkulózis általános jellemzése

###### Ajánlás1

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

##### 1.2.1. Biológiai terápia

###### Ajánlás2

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

###### Ajánlás3

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

###### Ajánlás4

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



**Ajánlás5**

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

**Ajánlás6**

**Amennyiben a biológiai kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózis tekintetében a vizsgálatok negatív eredményt adtak, fokozottan javasolt a biológiai kezelés során 2-3 havonta, tuberkulózisfertőzést monitorozó vizsgálatok végzése** *(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*. ÚJ

**Ajánlás7**

**A biológiai terápiában részesült betegeknek a kezelés befejezése után még fél évig** [2] 2-3 havonta (különös tekintettel az infliximabterápiára), ezt követően még **legalább másfél évig** fél éves gyakorisággal tuberkulózis szempontjából az extrapulmonalis kórformákra is kiterjedő ellenőrző vizsgálaton kell részt venniük *(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*. VÁLTOZOTT

**1.3. A látens tuberkulózisfertőzés kivizsgálása és kezelése****Ajánlás8**

**Látens tuberkulózis kivizsgálása során elsőként a tuberkulin-bőrpróba elvégzése javasolt** *(Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*. VÁLTOZOTT

**Ajánlás9**

**Fokozott kockázati tényezők esetén az IGRA-teszt is választható elsőként, ha a kezelőorvos úgy ítéli meg** *(Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*. ÚJ

**Ajánlás10**

**Amennyiben biológiai kezelés miatt történik a tuberkulinbőrteszt, és az induráció mérete >5 mm, akkor javasolt az IGRA-teszt elvégzése** *(Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*. [25] ÚJ

**Ajánlás11**

**A tuberkulinpróba és az IGRA-teszt eredményétől függetlenül fertőzöttnek kell tekinteni – és aktív tuberkulózis kizárása esetén is preventív kezelésben kell részesíteni – az igazolt (aktív) tbc-s betegek 5 évesnél fiatalabb vagy HIV-pozitív vagy immunszupprimált kontaktjait** *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)* [14].

**Ajánlás12**

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

**Ajánlás13**

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

#### Ajánlás14

Igazolt látens tuberkulózisfertőzés esetén a legerősebb evidencia továbbra is a kilenc hónap INH alkalmazására van *(Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia)* [3, 26].

#### Ajánlás15

Négy hónap RMP-monoterápia is választható azokban az esetekben, ahol együttműködési nehézségek várhatók, vagy a hepatotoxicus mellékhatások valószínűleg kifejezettek lennének *(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)* [3, 26].

#### Ajánlás16

Pozitív IGRA esetén, főleg ha profilaktikus antituberkulotikus kezelést követően az egyén nem válik IGRA-negatívvá, a vizsgálat évenkénti elvégzése megfontolható *(Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*. ÚJ

### 2. Megbetegedéshez kapcsolódó panaszok/tünetek/általános jellemzők

#### Ajánlás17

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

### 3. Az ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmus

#### Ajánlás18

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

#### Ajánlás19

Mikroszkópos vizsgálattal pozitív beteg kezelését kórházi pulmonológiai/gyermekpulmonológiai profilú osztályon kell végezni, amíg a köpet mikroszkóposan negatívvá nem válik *(Erős ajánlás/\*)*.

#### Ajánlás20

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

### 3.1. Diagnosztikai eljárások

#### Ajánlás21

A tuberkulózis diagnosztikájának nélkülözhetetlen elemei:

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

## 5. definitív diagnózis felállítása, a kórokozó kimutatására szolgáló mycobacteriologiai vizsgálatokkal *(Erős ajánlás/ Magas szintű evidencia)*.

### 3.1.2. Mellkasátnézeti röntgenfelvétel, komputertomográfia

#### Ajánlás22

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

#### Ajánlás23

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

#### Ajánlás24

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

### 3.1.3. Tuberkulin-bőrpróba

#### Ajánlás25

A tuberkulin-bőrpróba induráció fertőzés okozta átmérője felnőtt esetében:

- ha BCG-oltásban nem részesült: 5 mm<;
- ha BCG-oltásban részesült: 10 mm<

*(Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia)*.. VÁLTOZOTT

#### Ajánlás26

A tuberkulin-bőrpróba pozitivitását jelző induráció átmérője gyermek esetében:

- ha BCG-oltásban nem részesült: 10 mm<;
- ha BCG-oltásban részesült: 15 mm<

*(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)* [9]. ÚJ

#### Ajánlás27

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

## 4. Mycobacteriologiai vizsgálatok indikációi [17, 28, 29, 30]

#### Ajánlás28

Tuberkulózis gyanúja esetén a rendelkezésre álló biológiai anyagból a definitív diagnózis felállításához mindig kell mintát küldeni a mycobacteriologiai laboratórium részére *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)*.

#### Ajánlás29

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

### Ajánlás30

A definitív diagnózis felállításához az alábbi vizsgálatokat kell kérni:

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

### Ajánlás31

Egy adott alkalommal leadott mintasorozatban a diagnózis felállításához szükséges adekvát mintaszám: minimum 3–maximum 5. A mintákat egymást követően, eltérő napokon kell venni (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia).

### Ajánlás32

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

### Ajánlás33

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

### Ajánlás34

A rezisztenciavizsgálatot ismételten kell kérni:

- ha a beteg a kezelés 2-3. hónapját követően is baktériumot ürít,
- ha radiológiai romlás vagy reaktiváció jelei észlelhetők (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia). ÚJ

### Ajánlás35

A beteg akkor tekinthető gyógyultnak *gyógyszerérzékeny tbc* esetén, ha a kezelés folyamán legalább 1 alkalommal (3-5 tagú mintasorozat) továbbá annak befejezésekor is legalább 1 alkalommal (3-5 tagú mintasorozat) megfelelő számú minta negatív tenyésztési leletével igazolták (összesen min. 2x3-5), hogy nem ürít baktériumot. A mintasorozatokat legalább 30 nap eltéréssel kell beküldeni (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia).

### Ajánlás36

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

#### 4.1. Helyes mintavétel, mintatovábbítás, tárolás [28, 29, 30, 31]

### Ajánlás37

Törekedni kell a megfelelő minőségű minta (köpet és egyéb, mycobacterialis

**diagnosztikára alkalmas biológiai anyag) vételére, betartva a mintavételi előírásokat (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia).**

#### **Ajánlás38**

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

#### **Ajánlás39**

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

#### **Ajánlás40**

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

#### **Ajánlás41**

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

#### **Ajánlás42**

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

### **4.1.1. Köpet**

#### **Ajánlás43**

**Mély légúti köpet helyett nem alkalmas mycobacteriologiai vizsgálatra a nyálköpet, a gyűjtött köpet, a tamponnal vett garat- és sebváladék (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia).**

#### **Ajánlás44**

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

### **4.2. Direkt vizsgálatok [5, 17, 28, 32–34]**

#### **Ajánlás45**

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

- élő és élettelen mycobacterium között,**
- a *M. tuberculosis* complex és a nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok között.**

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

#### **Ajánlás46**

**Fokozottan javasolt a gyors eredményt adó, direkt nukleinsav-amplifikációs módszereken (DNAM) alapuló molekuláris biológiai vizsgálat kérése a DNAM indikációi alapján, a tenyésztéses eljárások mellett (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia). ÚJ**

### **4.5. A *M. tuberculosis* és az NTM genotipizálása, molekuláris epidemiológiai vizsgálmódszerek**

#### **Ajánlás47**

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

### **4.6. Rezisztenciameghatározás [5, 17, 30, 32–35]**

#### **Ajánlás48**

**Az MDR *M. tuberculosis*-infekció gyanúja esetén a gyors diagnózis érdekében fokozottan javasolt a DNAM alapú molekuláris biológiai vizsgálat kérése, de ez a vizsgálat a hagyományos tenyésztés kérését nem váltja ki (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia). ÚJ**

## **5. Gyógyszeres kezelés [1, 7, 9, 11–13, 29, 36–39]**

#### **Ajánlás49**

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

#### **Ajánlás50**

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

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

#### **Ajánlás51**

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

### 5.4.1. Felnőttek kezelése

#### Ajánlás52

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

#### Ajánlás53

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

### 5.4.2. Gyermekek kezelése [12, 37, 39]

#### Ajánlás54

Gyógyszerérzékeny kórokozók által okozott pulmonalis és extrapulmonalis fertőzés gyermekekben és serdülőkben HIV-fertőzés nélkül: A standard antituberkulotikus kezelés a következő: 2 hónap INH + RMP + PZA + EMB, majd 4 hónap INH + RMP, amennyiben a törzs nem rezisztens *(Erős ajánlás/Magas szintű evidencia)*. ÚJ

#### Ajánlás55

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

#### Ajánlás56

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

#### Ajánlás57

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

#### Ajánlás58

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

#### Ajánlás59

Rezisztens kórokozó esetében az intenzív fázisban négy másodvonalbeli antituberkulotikum és ötödikként PZA adása javasolt *(Feltételes ajánlás/Magas szintű evidencia)* [12]. ÚJ

### Ajánlás60

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

## 5.5. A kezelés monitorozása

### Ajánlás61

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

## 5.6. A kezelés „komplettálása” és megszakítása

### Ajánlás62

**A kezelés megszakításának időtartamától függően (kezdeti direkt mikroszkópos pozitívitas esetén) folytatható a megkezdett kezelés:**

- ha a kezelési szünet kevesebb volt, mint 2 hónap: mód van a kezelés folytatására a teljes adagszám eléréséig,
- ha a kezelési szünet hosszabb volt, mint 2 hónap: a kezelést előlről kell kezdeni (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia) [40].

## 5.7. Relapszus és sikertelen kezelés [40]

### Ajánlás63

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

### Ajánlás64

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

### Ajánlás65

**A kezelést sikertelennek kell tartani akkor, ha a beteg folyamatosan vagy átmeneti tenyésztés negativitás után ismételten, de az antituberkulotikus kezelés negyedik**

## 5.8. Speciális kezelési helyzetek

### Ajánlás66

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



## 5.9. Rezisztens tuberkulózis kezelése [7, 13]

### Ajánlás67

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

### Ajánlás68

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

### Ajánlás69

Az intenzív fázisban, amelynek ajánlott időtartama 8 hónap, négyesantituberkulotikus kombináció ajánlott, amelynek tartalmaznia kell egy parenteralis szert, egy fluorokinolont, ill. két negyedik csoportbeli antituberkulotikus szert. A fenntartó kezelési fázisban a parenteralis szert nem alkalmazzuk (*Erős ajánlás/ Közepes szintű evidencia*).

### Ajánlás70

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

## 6. Sebészeti ellátás (mellkassebészet) a tbc szövődményei miatt

### 6.1. Ellátási szintek

#### Ajánlás71

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

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

#### Ajánlás72

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

### 6.2. Általános elvek [42]

#### Ajánlás73

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

**Ajánlás74**

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

**6.4. Műtéttechnikai általános elvek és módszerek [43, 44–46]****Ajánlás75**

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

**Ajánlás76**

**Csak a képalkotó eljárások alapján teljesen eltávolíthatónak tartható elváltozás miatt tervezzünk rezekciós műtétet (Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia). ÚJ**

**Ajánlás77**

**Ha a caverna vagy roncslebeny rezekciója nem végezhető el a folyamat jellege vagy a beteg állapota miatt, próbálkozhatunk collapsusterápiával vagy cavernostoma készítésével. Bronchopleuralis fistula vagy reziduális üreg zárására az üregbe helyezett izomlebenyt alkalmazunk leggyakrabban (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia). ÚJ**

**7. Gondozás****7.1. Prevenció****Ajánlás78**

**Az újszülötteket oltani kell BCG-vel az ellenjavallatok figyelembe vételével. Az újszülöttek BCG-oltását a szülészeti intézményben, illetőleg a születést követő 4 héten belül, folyamatos oltás keretében kell elvégezni (Erős ajánlás/\*). [47, 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 5. § (2)].**

**Ajánlás79**

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

**Ajánlás80**

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

**Ajánlás81**

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

### 7.1.2. Szekunder prevenció: A tuberkulózis szűrése [16]

#### Ajánlás82

**Közeli kontaktok esetén minden esetben szűrést kell végezni (Erős ajánlás).**

#### Ajánlás83

**Távoli kontaktok esetén egyéni mérlegelés lehetséges, azonban kockázati tényező(k) fennállása esetén, szintén kötelező a szűrés (Erős ajánlás).**

### 7.1.3. Tercier prevenció

#### Ajánlás84

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

#### Ajánlás85

**Amennyiben egy beteg az előírt gyógykezelésnek ismételt felszólításra sem tesz eleget vagy gyógyszeres kezelése önhibájából megszakadt, javasolt az elkülönített, speciális krónikus pulmonológiai osztályon való elhelyezésének kezdeményezése, további, őrzött gyógykezelés céljából (Erős ajánlás/\*). [47, 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet] ÚJ**

### 7.2. Betegoktatás

#### Ajánlás86

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

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

#### Ajánlás87

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

#### Ajánlás88

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

### 7.4. Ellenőrzés [7, 13]

#### Ajánlás89

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

#### Ajánlás90

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

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

#### **Ajánlás91**

**A kezdetben mikroszkóposan savállónegatív betegek esetében:**

**A mikroszkópos vizsgálatot egy hónap elteltével meg kell ismételni. Ha akkor is negatív, nem kell több mikroszkópos vizsgálatot végezni.**

**Köpettenyésztést egy és két hónap elteltével kell végezni:**

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

#### **Ajánlás92**

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

#### **Ajánlás93**

**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 gyógyszereszedés 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*).**

#### **Ajánlás94**

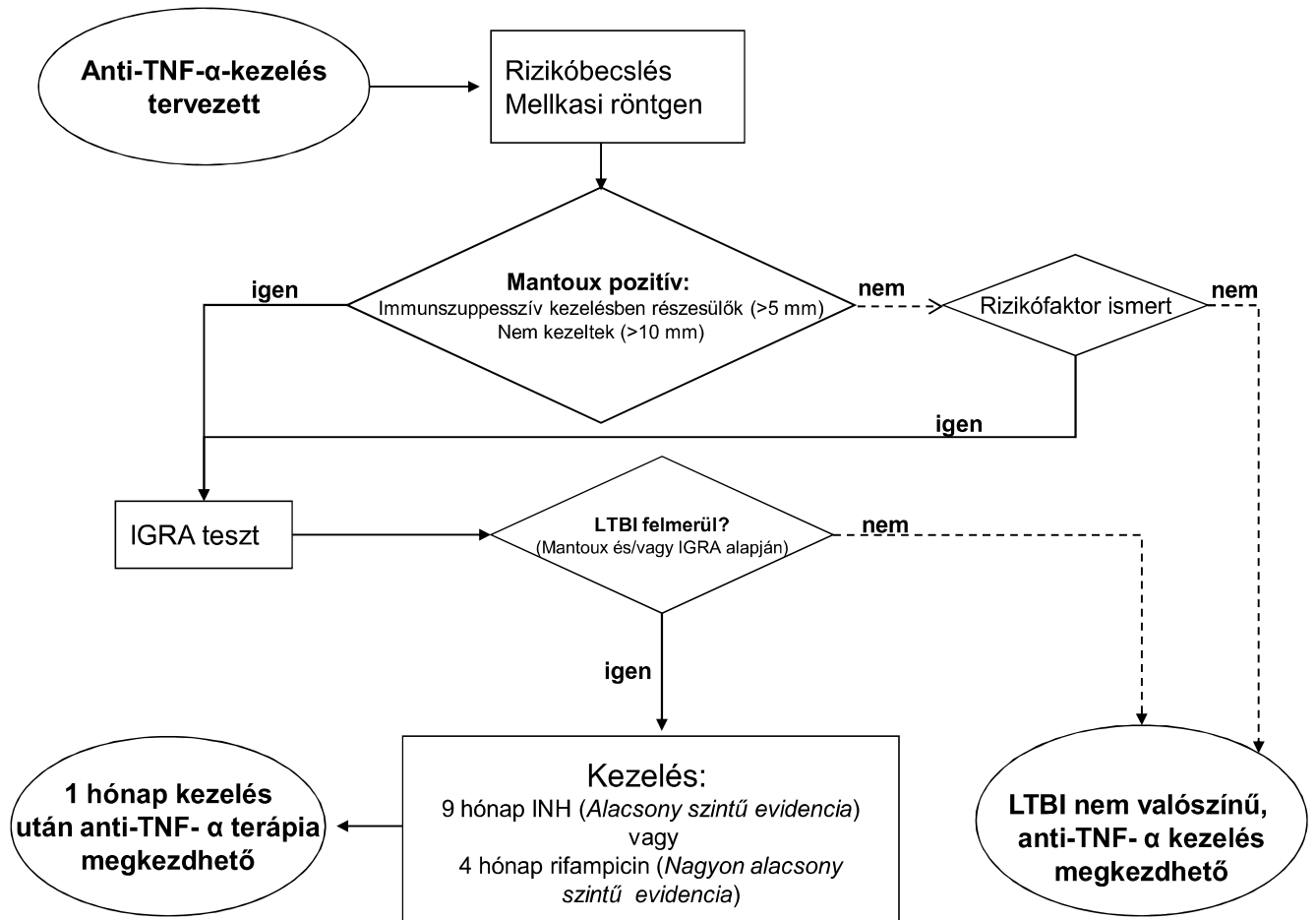
**A fent említett veszélyeztető tényezők hiányában potenciálisan hepatotoxicus gyógyszerek esetén kezdetben havonta, majd kéthavonta kerülhet sor a vizsgálat megismétlésére. A kezelőorvos megítélése szerint a vizsgálatok gyakrabban is elvégezhetőek (*Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia*).**

#### **Ajánlás95**

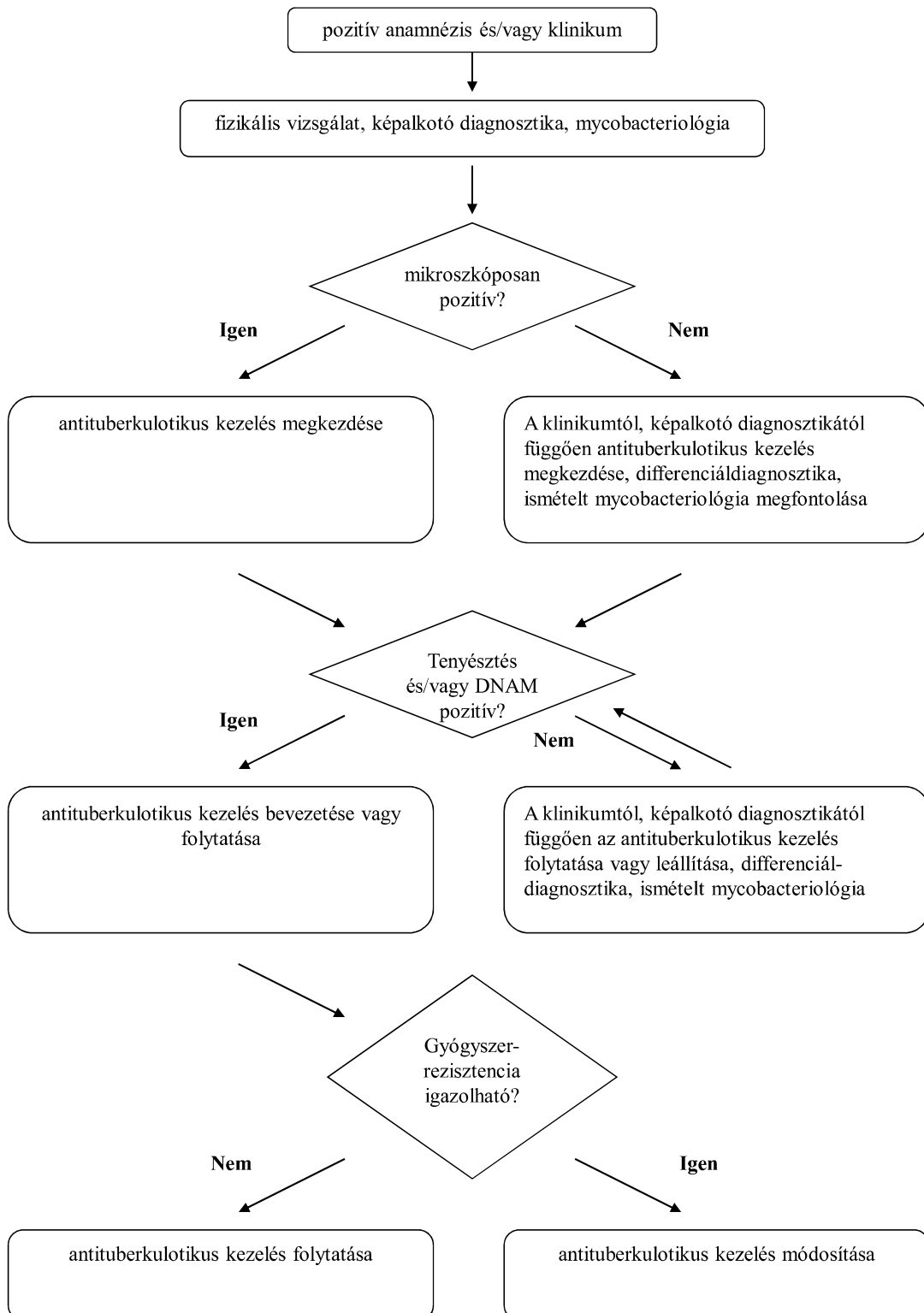
**Abban az esetben, ha a kliens/páciens speciális megváltozott összetételű és/vagy konzisztenciájú étrendre szorul, ha tápláltsági állapota szerint nagy rizikójú csoportba tartozik, ha kvantitatív és kvalitatív diétát igényel, akkor dietetikus szakember bevonása szükséges a gondozásába (*Erős ajánlás/Nagyon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

### 3. Az ellátási folyamat algoritmus

1. ÁBRA. A látens tuberkulózis kezelésének algoritmus (az anti-TNF-alfa-kezelés példáján) – A Mantoux-próba megítélésénél figyelembe kell venni a beteg immunstátusát



## 2. ÁBRA. A pulmonalis tuberkulózis diagnosztikája és terápiája



## VII. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

### 1. A tuberkulózisfertőzés

#### 1.1. A tuberkulózis általános jellemzése

A tuberkulózis fertőző betegség, kórokozója a *Mycobacterium tuberculosis* complex. A *Mycobacterium tuberculosis* complex tagjai (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*) a Mycobacterium nemzetségen belül közeli rokonságban álló obligát patogén kórokozók. Tagjai különböznek egymástól a gazdaszervezet, a fertőzés eredete, a földrajzi elterjedés és a patogenitás tekintetében. A tüdőtuberkulózis legfontosabb terjedési módja a cseppinfekció. A fertőzés átvitelének valószínűségét befolyásolja a köpetben található életképes baktériumok száma, a kórokozó virulenciája, az expozíció időtartama, a helyiség szellőzése és a levegő páratartalma, hőmérséklete. A fertőzés átviteléért, a betegség terjesztéséért legfőképpen azok a betegek felelősek, akiknek a köpetében nem csak tenyésztéssel/molekuláris diagnosztikai módszerekkel, de mikroszkópos vizsgálattal is ki lehet mutatni a kórokozót (mikroszkóposan savállóalca-pozitív betegek). A tuberkulózisfertőzés következményei meglehetősen széles változatosságot mutathatnak a kialakult megbetegedés nélküli teljesen tünetmentes állapottól (látens tuberkulózis) kezdve a fatális kimenetelű, gyorsan progrediáló megbetegedésig (miliáris tuberkulózis). Ez a változatosság azt jelzi, hogy a tuberkulózisban kialakuló immunválasz eredményezheti mind a fertőzés leküzdését, mind szöveti károsodás kialakulását.

#### Ajánlás1

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

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

Tuberkulózismegbetegedésben szervi lokalizáció szerint megkülönböztetjük a *tüdőtuberkulózist* és az *extrapulmonalis tuberkulózist*.

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

#### 1.2. Tuberkulózisra hajlamosító tényezők

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

Ugyancsak fokozott fertőzési kockázatot jelentenek egyes egészségügyi állapotot érintő tényezők. A tuberkulózis kialakulásában eddig ismert legnagyobb kockázati tényező a *HIV-fertőzés*, mert számottevően növeli a primer megbetegedés és a reaktiváció előfordulását. A HIV-pozitív betegeknél a HIV-negatív betegekhez képest

nagyobb arányban fordul elő az extrapulmonális és a disszeminált forma (átlagosan 30, illetve 15%).

Tuberkulózisra hajlamosító további tényezők:

- friss (két éven belüli) fertőzés (különösen gyermekek esetében),
- alkoholfüggőség,
- kábítószer-fogyasztás/-függőség,
- nem megfelelően kezelt tuberkulózis a kórelőzményben,
- diabetes mellitus, szilikózis, szervtranszplantáció utáni állapot, kortikoszteroid- vagy egyéb immunszuppresszív kezelés (pl. biológiai kezelések), a fej és a nyak carcinomás betegsége, hematológiai megbetegedések, zsugorvese, intestinalis bypass vagy gastrectomia utáni állapot, krónikus malabszorpciós szindróma, leromlott általános állapot.

### 1.2.1. A biológiai terápia

Biológiai kezelésben részesülő betegeknél látens tuberkulózis reaktivációját figyelték meg. Ez elsősorban a *tumornekrózisfaktor-alfa- (TNF-alfa-) gátló* terápiánál figyelhető meg. A többi biológiai terápia tekintetében kevesebb adat áll rendelkezésre: anakira mellett emelkedett rizikót nem igazoltak, tocilizumab (IL-6-receptor-antagonista) mellett összesen 6 esetet írtak le, de LTBI-ben szenvedő betegekkal kapcsolatban nincs tapasztalat. Hasonlóan nem figyelhető meg emelkedett tbc-előfordulás abatacept (CTLA 4 fúziós fehérje) és rituximab (anti-CD20) mellett [48].

Az LTBI reaktiváció hátterében az állhat, hogy a biológiai terápiák gátolják a természetes és az ellenanyag közvetítette immunvédekezést. Elsősorban a TNF-alfa hiányában az immunrendszer nem képes féken tartani a perzisztáló, dormáns állapotban lévő tuberkulózis-kórokozókat. A biológiai terápia kapcsán, különösen a tuberkulózis egyéb fokozott kockázati tényezőjének megléte esetén (lásd fent), vagy azoknál, akik magas tuberkulózisprevalenciájú területen születtek vagy éltek tartósan, az átlagosnál gyakrabban figyeltek meg extrapulmonális tuberkulózist.

#### Ajánlás2

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

#### Ajánlás3

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

#### Ajánlás4

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

#### Ajánlás5

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



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

### Ajánlás6

**Amennyiben a biológiai kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózis tekintetében a vizsgálatok negatív eredményt adtak, fokozottan javasolt a biológiai kezelés során 2-3 havonta, tuberkulózisfertőzést monitorozó vizsgálatok végzése (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia). ÚJ**

### Ajánlás7

**A biológiai terápiában részesült betegeknek a kezelés befejezése után még fél évig [2] 2-3 havonta (különös tekintettel az infliximabterápiára), ezt követően még legalább másfél évig fél éves gyakorisággal tuberkulózis szempontjából az extrapulmonalis kórformákra is kiterjedő ellenőrző vizsgálaton kell részt venniük (Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia). VÁLTOZOTT**

## 1.3. A látens tuberkulózisfertőzés kivizsgálása és kezelése

Látens tuberkulózisfertőzés gyanúja esetén az anamnézis felvétele (különös tekintettel a potenciális fertőzőforrásra, a múltban előforduló tuberkulotikus megbetegedésre, a társbetegségekre, gyógyszeres kezelésekre) az első lépés, majd a fizikális vizsgálatot követően mellkas-röntgenfelvétel elkészítése következik. Mindezek azonban a kontaktszemély jellegére és a rizikófaktorokra szolgáltatnak adatokat, és kóros eltérést nem mutató mellkasröntgen esetén a diagnózist sem megerősíteni, sem kizárni nem tudják, ezért további vizsgálatok szükségesek.

Korábban a látens tuberkulózisfertőzés kimutatására egyedül a tuberkulin-bőrpróba volt alkalmazható. Ennek az eljárásnak azonban több olyan tulajdonsága van, amely bizonyos esetekben korlátozza az alkalmazhatóságát. Ilyen 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). Mindezek miatt a tuberkulinpróba a látens tuberkulózisfertőzés kimutatására ugyan továbbra is első vizsgálatként ajánlott, de figyelembe kell venni a korlátait és kiegészítő vizsgálatként a T-sejt alapú *in vitro* interferon-gamma-tesztet (IGRA) kell alkalmazni. Az IGRA alapját az a megfigyelés adja, hogy a *M. tuberculosis* genom által expresszált specifikus antigének hatására a T-sejtekből interferon-gamma szabadul fel. Mivel ezek az antigének hiányoznak a *M. bovis* BCG-ből és a legtöbb atípusos *mycobacteriumból*, ezzel a módszerrel el lehet különíteni a *M. tuberculosis*, a BCG-oltás és az atípusos *mycobacteriumok* okozta tuberkulinreakciót. Az interferon-gamma-teszt ismétlése esetén nincs booster hatás. A módszer megbízhatóságát immunszupprimált betegeken is bizonyították, ugyanakkor immunszuppresszív kezelések valamint az immunrendszer működését károsító megbetegedések (lymphocytopenia) potenciálisan csökkenthetik az interferon-gamma-termelést. Ha a vérvétel a sejtes immunválasz kialakulása előtt történt meg, akkor álnegatív eredményt kaphatunk. Álnegatív eredményt adhat a vérvételi csövek helytelen kezelése.

Figyelembe kell venni, hogy *M. kansasii*-, *M. szulgai*- és *M. marinum*-fertőzésekben is pozitív eredményt ad a teszt. Az interferon-gamma-teszt alkalmazásának korlátot szab költségessége és eszközigényessége. A tuberkulinpróba és az interferon-gamma-teszt kombinálása okozhat interpretálási nehézséget.

#### **Ajánlás8**

**A látens tuberkulózis kivizsgálása során elsőként a tuberkulin-bőrpróba elvégzése javasolt** (*Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia*). **VÁLTOZOTT**

#### **Ajánlás9**

**Fokozott kockázati tényezők esetén az IGRA-teszt is választható elsőként, ha a kezelőorvos úgy ítéli meg** (*Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia*). **ÚJ**

#### **Ajánlás10**

**Amennyiben biológiai kezelés miatt történik a tuberkulinbőrteszt, és az induráció mérete >5 mm, akkor javasolt az IGRA-teszt elvégzése** (*Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia*). [25] **ÚJ**

#### **Ajánlás11**

**A tuberkulinpróba és az IGRA-teszt eredményétől függetlenül fertőzöttnek kell tekinteni – és aktív tuberkulózis kizárása esetén is preventív kezelésben kell részesíteni – az igazolt (aktív) tbc-s betegek 5 évesnél fiatalabb vagy HIV-pozitív vagy immunszupprimált kontaktjait** (*Erős ajánlás/Magas szintű evidencia*) [14].

#### **Ajánlás12**

**A preventív kezelés ténye a gyermek háziórvosának jelentendő** (*Erős ajánlás/\**). **ÚJ**

#### **Ajánlás13**

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

#### **Ajánlás14**

**Igazolt látens tuberkulózisfertőzés esetén a legerősebb evidencia továbbra is a kilenc hónap INH alkalmazására van** (*Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia*) [3, 26].

#### **Ajánlás15**

**Négy hónap RMP-monoterápia is választható azokban az esetekben, ahol együttműködési nehézségek várhatók, vagy a hepatotoxicus mellékhatások valószínűleg kifejezettek lennének** (*Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia*) [3, 26].

Bár a hosszan tartó nyomon követéses vizsgálatok még nem teljeseek, az elmúlt időszak irodalmi adatai azt mutatják, hogy ennek alkalmazásával jobbnak bizonyul a a compliance, a költséghatékonyság és a kezelési biztonságosság.

#### **Ajánlás16**

**Pozitív IGRA esetén, főleg ha profilaktikus antituberkulotikus kezelést követően**

**az egyén nem válik IGRA-negatívvá, a vizsgálat évenkénti elvégzése megfontolható** (*Feltételes ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia*). ÚJ

Az IGRA ismétlésére vonatkozóan nincs egységes nemzetközi álláspont.

## 2. Megbetegedéshez kapcsolódó panaszok/tünetek/általános jellemzők

### Ajánlás17

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

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

A tbc-ben szenvedő *gyermekek* jelentős része tünetmentes lehet. Az általános jelek, mint a gyengeség, étvágytalanság, fogyás, fáradékonyság, hangulat megváltozása, hőemelkedés, esti lázkiugrások, éjjeli izzadás, mellkasi fájdalom önálló diagnosztikus értékelése a betegség túldiagnosztizálásához is vezethet. A köhögés kezdetben inkább száraz, majd a betegség előrehaladtával hurutosná válik. A köpet kezdetben mukózus, később purulens, gyermekkorban azonban a véres köpet ritka. Csecsemőknél stridor, nehezített légzés is jelentkezhet, mivel a megnagyobbodott tbc-s nyirokcsomó a légutak szűkületét okozhatja. A konnatális tuberkulózis diagnózisa nehéz, mivel a tünetek más súlyos újszülöttkori betegségekre is emlékeztethetnek. Ezek alapján nehezen különíthető el a bakteriális szepszistól vagy a kongenitális vírusfertőzésektől. A kezdeti tünetek általánosak és jellemzőek a rossz állapotú újszülöttekre: légzészavar, máj- és lépnyagobbodás, láz, hasi puffadás, táplálási nehezítettség, letargia vagy irritabilitás, lymphadenopathia.

## 3. Az ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmus

### Ajánlás18

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

### Ajánlás19

**Mikroszkópos vizsgálattal pozitív beteg kezelését kórházi pulmonológiai/gyermekpulmonológiai profilú osztályon kell végezni, amíg a köpet mikroszkóposan negatívvá nem válik** (*Erős ajánlás/\**).

### Ajánlás20

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

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

### 3.1. Diagnosztikai eljárások

#### Ajánlás21

**A tuberkulózis diagnosztikájának nélkülözhetetlen elemei:**

1. **anamnézis,**
2. **fizikális vizsgálat,**
3. **képalkotó eljárások használata,**
4. **tuberkulintesztek,**
5. **definitív diagnózis felállítása a kórokozó kimutatására szolgáló mycobacteriológiai vizsgálatokkal (Erős ajánlás/ Magas szintű evidencia).**

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

#### 3.1.1. Anamnézis, tünetek, fizikális és általános laboratóriumi vizsgálatok

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

#### 3.1.2. Mellkasátnézeti röntgenfelvétel, komputertomográfia

##### Ajánlás22

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

##### Ajánlás23

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

Tüdőtuberkulózis vonatkozásában a mellkas röntgenvizsgálata magas érzékenységgű, de alacsony specificitású eljárás. A mellkas-röntgenfelvétel a diagnózis felállítását követően a betegség aktivitásának monitorozására alkalmas eljárás [27].

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

#### **Ajánlás24**

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

#### **3.1.3. Tuberkulin-bőrpróba**

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

#### **Ajánlás25**

**A tuberkulin-bőrpróba induráció fertőzés okozta átmérője felnőtt esetében:**

- ha BCG-oltásban nem részesült: 5 mm<;
- ha BCG-oltásban részesült: 10 mm<

(*Erős ajánlás/Nagyon alacsony szintű evidencia*). *VÁLTOZOTT*

Az ezeknél kisebb átmérőjű (<5 mm illetve <10 mm) tuberkulinreakció nem zárja ki a *M. tuberculosis*-szal történt fertőződést, mint ahogyan álpozitív eredmény is előfordulhat (*Erős ajánlás/Magas szintű evidencia*).

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

#### **Ajánlás26**

**Gyermekeknél a World Health Organization [9] javaslatai szerint akkor tekinthető pozitívnak a teszt, ha az induráció nagysága a 10 mm-t meghaladja a korábban BCG-t nem kapó, és 15 mm-t a korábban BCG-t kapó gyermekeknél** (*Erős ajánlás/Magas szintű evidencia*). *ÚJ*

## Ajánlás27

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

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

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

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

Amennyiben egy betegnél ismételjük a tuberkulinpróbát, el kell tudnunk különíteni a friss fertőzésre utaló konverziót a booster jelenségtől. Tuberkulinkonverzióról akkor beszélünk, ha az induráció nagysága két éven belül több mint 10 milliméterrel nő. A booster jelenség magyarázata, hogy a BCG-oltást, esetleg korábban lezajlott tbc-t, vagy NTM-fertőzést követően az immunreakció 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.

### 3.1.4. Interferon-gamma-teszt

A látens tuberkulózis az 1.3. alfejezetben került leírásra.

## 4. Mycobacteriológiai vizsgálatok indikációi [5, 28–31]

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

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

Tuberkulózis gyanúja esetén a mikrobiológiai diagnosztikai módszerek széles skálájával és korszerű technikáinak felhasználásával (direkt mikroszkópos vizsgálatok, tenyésztés, identifikálás, nukleinsav-amplifikációs technikák) a

mycobacteriológiai laboratórium törekszik arra, hogy a fertőző ágenszt a lehető legrövidebb időn belül igazolja, és a definitív diagnózist követően a rezisztenciavizsgálatok eredményét a kezelőorvossal közölje.

A tuberkulózis definitív diagnózisának alapfeltétele a *M. tuberculosis* complexbe tartozó törzsek (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*) kimutatása. A beteg testnedveiből (köpet, pleurális folyadék, vizelet, hörgőmosó folyadék stb.) a kórokozó detektálása tenyésztéssel vagy direkt nukleinsav-amplifikációs (DNAM) módszerekkel is történhet. A definitív diagnózishoz a pozitív tenyésztési eredmény önmagában elegendő, a DNAM-pozitivitás csak akkor vehető figyelembe, ha a minta mikroszkóposan is pozitív (direkt pozitív).

### **Ajánlás28**

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

### **Ajánlás29**

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

### **Ajánlás30**

**A definitív diagnózis felállításához az alábbi vizsgálatokat kell kérni:**

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

A diagnózis felállítását a vizsgálatok érzékenységének határai, valamint a szakaszos baktériumürítés és a köpetminőség jelentősen befolyásolják.

### **Ajánlás31**

**Egy adott alkalommal leadott mintasorozatban a diagnózis felállításához szükséges adekvát mintaszám: minimum 3–maximum 5. A mintákat egymást követően, eltérő napokon kell venni (Erős ajánlás/Magas szintű evidencia).**

### **Ajánlás32**

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

### **Ajánlás33**

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

A rezisztenciavizsgálatok eredménye a mintaleadást követő második hónap végére várható. A terápiás javaslatnak megfelelően csak a rezisztenciaeredmény

függvényében hagyható el az intenzív fázis végére a pyrazinamid (PZA) és az ethambutol (EMB).

#### **Ajánlás34**

**A rezisztenciavizsgálatot ismételten kell kérni:**

- ha a beteg a kezelés 2-3. hónapját követően is baktériumot ürít,
- ha radiológiai romlás vagy reaktiváció jelei észlelhetők (*Erős ajánlás/Magas szintű evidencia*). ÚJ

#### **Ajánlás35**

**A beteg akkor tekinthető gyógyultnak gyógyszerérzékeny tbc esetén, ha a kezelés folyamán legalább 1 alkalommal (3-5 tagú mintasorozat) továbbá annak befejezésekor is legalább 1 alkalommal (3-5 tagú mintasorozat) megfelelő számú minta negatív tenyésztési leletével igazolták (összesen min. 2x3-5), hogy nem ürít baktériumot. A mintasorozatokat legalább 30 nap eltéréssel kell beküldeni (*Erős ajánlás/Magas szintű evidencia*).**

#### **Ajánlás36**

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

#### **4.1. Helyes mintavétel, mintatovábbítás, tárolás [28–31]**

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

#### **Ajánlás37**

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

#### **Ajánlás38**

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

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

#### **Ajánlás39**

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



A mikroszkópos vizsgálatokat minden alkalommal három különböző napon levett mintából, a tenyésztéseket öt különböző napon levett mintából kell végezni (*Erős ajánlás/Alacsony szintű evidencia*).

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

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

Egyebekben a Magyar Posta 2013. szeptember 1-jétől érvényes „A postai szolgáltatások Általános Szerződési Feltételei (ÁSZF 3. pont 1.sz. függelék)” van hatályban.

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

#### **Ajánlás40**

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

#### **Ajánlás41**

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

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

#### **Ajánlás42**

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

#### **4.1.1. Köpet**

#### **Ajánlás43**

**Mély légúti köpet helyett nem alkalmas mycobacteriologiai vizsgálatra a nyálköpet, a gyűjtött köpet, a tamponnal vett garat- és sebváladék** (*Erős ajánlás/Közepes szintű evidencia*).

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

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

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

#### **Ajánlás44**

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

Ennek biztosításával elkerülhető a betegek közötti esetleges mintacsere.

#### **4.1.2. Egyéb, mycobacterialis vizsgálatra alkalmas minták**

Amennyiben a beteg képtelen értékelhető köpet adására, úgy meg lehet kísérelni hipertóniás (5-10%) sóoldattal való inhalátást követően ún. *indukált köpet* gyűjtését, illetve ébredés utáni, még az ágyban levett éhgyomri gyomorbennék aspirátum (és nem mosás) nyelését. Négy órát meghaladó tárolás esetén a gyomorsav mycobacteriumokat is előlő hatását 100 mg steril szódabikarbóna segítségével semlegesíthetjük. A köpeten kívül a leggyakrabban beküldésre került minták a következők: *bronchusmosó folyadék*, *bronchoalveolaris lavage*, *pleuralis*, *pericardialis* vagy *ascitesfolyadék* (steril edényben, utóbbi három esetében 0,2 mg/ml citrát hozzáadásával vagy közvetlenül folyékony táptalajra oltva), *vizelet* (>40 ml, reggeli közepsugaras vagy katéteres, nem gyűjtött, nem katéterzsákból, kellő genitális toalettet követően), *széklet* (>1 g), *liquor* (>2-5 ml), *sebváladék* vagy steril fecskendőbe felszívott *tályogváladék*, *menstruációs folyadék*, *biopszia* (nem formalinos, csak fiziológiás sóoldatban), *post mortem* szövetminta (nem formalinos, vagy paraffinba ágyazott). Vér kizárólag erre a célra rendszeresített, speciális mycobacteriumhemokultúra-táptalajokban tenyészthető (pl. BACTEC Myco/F Lytic táptalaj).

#### **4.2. Direkt vizsgálatok**

##### **4.2.1. Mikroszkópos vizsgálatok [5, 17, 28, 32–34]**

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

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

#### **Ajánlás45**

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

- élő és élettelen mycobacterium között,
- a *M. tuberculosis* complex és a nem tuberkulózt okozó mycobacteriumok között.

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

#### **4.2.2. Direkt nukleinsav-amplifikációs módszerek [4, 17, 28, 30, 33]**

A direkt nukleinsav-amplifikációs módszereknek köszönhetően lehetőség adódik a lassan tenyészthető *M. tuberculosis*, valamint egyes nehezen tenyészthető, igényes NTM-ek direkt, közvetlenül a klinikai mintából történő gyors (24 órán belüli) detektálására.

A rutinszerűen alkalmazott kereskedelmi tesztek alapvetően a *M. tuberculosis* complex légúti mintákból való kimutatását célozzák meg, de a *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense* kimutatására alkalmas eljárás is forgalomban van. Klinikai felmérések azt mutatták, hogy mikroszkóposan pozitív minta esetén a DNAM érzékenysége közel 100%, azonban mikroszkóposan negatív és csak tenyésztéssel pozitív esetben 60-80% közötti az eljárások szenzitivitása. Ezen adatok jelentősége a kivizsgálás során abban nyilvánul meg, hogy a negatív mikroszkópia és DNAM-vizsgálat nem zárja ki a tuberkulózis lehetőségét.

Jelenleg többféle kereskedelmi teszt van forgalomban. Egyes tesztek csak a *M. tuberculosis* complexet detektálják, mások a *M. tuberculosis* complexet és az isoniazid- (INH) és a rifampicin- (RMP) vagy más antituberkulotikum-rezisztenciához társuló mutációkat is, illetve a gyakori és klinikailag releváns NTM-eket is képesek kimutatni. A módszerek szenzitivitása alapvetően a kenet pozitivitásának függvénye, de az alkalmazott tesztenként is változó.

A DNAM indikációi [17]:

- Mikroszkóposan negatív, akut súlyos állapotú betegnél tuberkulózis gyanúja esetén (pl. lélegeztetést igénylő pneumónia).
- Bármilyen, rendkívüli sürgősséget igénylő esetben (pl. nem tüdőgyógyászati intézmény általi ellátásra szoruló tbc-s beteg esetében).
- Mikroszkóposan pozitív immunszupprimált betegek esetében az NTM-fertőzés fokozottabb veszélye miatt.
- Szervtranszplantált betegeknél.
- Fertőzési veszély kizárása érdekében, fokozottan veszélyeztetettek védelmében, mint pl. biológiai terápiában részesülő infekcióveszélye (mikroszkópos negativitás mellett is).

#### **Ajánlás46**

**Fokozottan javasolt a gyors eredményt adó, direkt nukleinsav-amplifikációs módszereken (DNAM) alapuló molekuláris biológiai vizsgálat kérése a DNAM**

**indikációi alapján, a tenyésztéses eljárások mellett (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia). ÚJ**

### **4.3. Tenyésztés [5, 30, 32–34, 52]**

A mycobacteriologiai vizsgálatok közül a *minta tenyésztése* továbbra is *nélkülözhetetlen*. Ennek okai a következők:

- a tenyésztés érzékenysége nagyságrendekkel nagyobb, mint a mikroszkópos vizsgálatoké;
- a *M. tuberculosis* complexen belüli differenciáláshoz, a különböző NTM-ek azonosításához, a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok elvégzéséhez megfelelő mennyiségű biomasszára van szükség, amelyet a tenyésztés biztosít;
- a rezisztenciavizsgálatok elvégzéséhez élő kórokozót ugyancsak a tenyésztés biztosít.

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

### **4.4. Identifikálás**

#### **4.4.1. Identifikálás hagyományos módszerrel [5, 30, 32–34]**

A hagyományos mycobacteriumidentifikálási metodikák (különböző hőmérsékleti szinteken mutatott növekedési sajátságok, a telepmorfológia és pigmenttermelés vizsgálata, valamint a különböző enzimaktivitás vagy növekedésgátlás kimutatását célzó biokémiai reakciók) jelentős mértékben visszaszorulóban vannak. Ennek egyik oka az, hogy rendkívül időigényesek, mivel kivitelezésükhöz nagy mennyiségű

biomasszára van szükség, amelynek előállítása szubkultúrákra való átolttással és az időigényes primer izolálást követő több hetes tenyésztéssel jár. A vizsgálatok elvégzése munkaigényes, és az eredmények értékelése sok esetben szubjektív. Másik oka, hogy számos új NTM törzset írtak le az utóbbi években, amelyek identifikálása a hagyományos módszerek segítségével egyáltalán nem, csak az új molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával lehetséges. Mindezen okok miatt új molekuláris biológiai identifikáló módszerek terjedtek el világszerte.

#### **4.4.2. Identifikálás molekuláris és egyéb technikákon alapuló módszerekkel**

Napjainkban többféle molekuláris, kromatográfiás vagy tömegspektrográfiás módszert alkalmaznak a *Mycobacterium* speciesek azonosítására [5, 17, 30, 32–35]

##### **4.4.2.1. Reverz hibridizáción alapuló identifikáló tesztek [5, 17]**

A vizsgálat során a mycobacterium-DNS adott szakaszát PCR segítségével felszaporítjuk, és az így keletkezett terméket egyes mycobacteriumokra specifikus próbákkal hibridizáltatjuk egy tesztcsíkon (ún. LineProbe Assay). A GenoType MTB-HAIN teszt a *M. tuberculosis* komplexen kívül az összes jelenleg ismert, klinikailag szignifikáns NTM-et kimutatja. Az InnoLipa (Innogenetics) módszerrel azonosítható a *M. tuberculosis* komplex, a *M. avium*, a *M. intracellulare*, a *M. kansasii*, a *M. xenopi*, a *M. gordonae*, a *M. scrofulaceum*, *M. chelonae* és újabban további nyolc NTM: *M. celatum*, *M. genavense*, *M. simiae*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*, *M. smegmatis*.

##### **4.4.2.2. DNS-szekvenálás [17, 30, 35]**

A DNS-szekvenálás a mycobacteriumok identifikálásának eddigi legpontosabb módszere, amely adatokat szolgáltat az egyes fajok törzsfajlásáról és rokonsági fokáról is. Automata berendezés alkalmazásával a vizsgálat 1-3 nap alatt elvégezhető. Ennek során fajspecifikus génszakaszok bázissorrendjét határozzák meg, majd vetik össze a referenciatörzsek bázissorrendjével. A legelterjedtebb a 16S rRNS hipervariábilis régiójának (*rpoB*, *hsp65*) bázissorrend-vizsgálata. A DNS-szekvenálás lehetővé tette a nem vagy nagyon nehezen tenyészthető, potenciálisan patogén NTM-fajok felfedezését is.

##### **4.4.2.3. A tömegspektrometriás módszer [5, 17]**

A tömegspektrometriás módszerrel a mycobacterium sejt tömegspektrum-profilja meghatározható, és ez alapján a *Mycobacterium* törzs identifikálható. Nagyon ígéretes módszer, amely a bakteriológia egyéb területein gyorsan terjed, de a mycobacteriologiában még nem általánosan használt, mert jelenleg még hiányos a vonatkozó adatbázis.

##### **4.4.2.4. *M. tuberculosis* komplex identifikálása immunkromatográfiás teszttel [5]**

Az egyszerű és gyorsan elvégezhető, a *M. tuberculosis* törzsekre specifikus mpb64 gén által termelt protein és a monoklonális antitestek reakcióján alapuló immunkromatográfiás teszt a *M. tuberculosis* komplexet különíti el az NTM-törzsektől. A BD MGIT Tbc Identification Test specificitása a vizsgálatok szerint 100%, és a szenzitivitása is 90% feletti.

#### 4.5. A *M. tuberculosis* és az NTM genotipizálása, molekuláris epidemiológiai vizsgálómódszerek [5, 17]

A molekuláris epidemiológiai vizsgálómódszerek közé tartozik a DNS-ujjlenyomat- (fingerprinting) vizsgálat, a PCR alapú spoligotyping és az ugyancsak PCR alapú VNTR-MIRU (Variable Numbers of Tandem Repeats of Mycobacterial Interspersed Repetitive Units). A DNS-ujjlenyomat-vizsgálat közvetlenül az izolált DNS-t analizálja, a spoligotyping- és a VNTR-MIRU technika a PCR-rel amplifikált DNS-t detektálja. Így az utóbbiakhoz kevesebb kiindulási DNS is elegendő. Ezekkel a módszerekkel az izolátumok ún. clusterekbe sorolhatók, és a klonális tipizálásra kiválóan alkalmasak. Jelenleg a molekuláris epidemiológia arany standard módszere a VNTR-MIRU. A vizsgálatot sikeresen alkalmazzák különböző járványok vizsgálatára, a tuberkulózis aktív transzmisszióját befolyásoló rizikótényezők vizsgálatára.

#### Ajánlás47

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

#### 4.6. Rezisztenciameghatározás [5, 17, 30, 32–35]

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

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

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

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

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

#### **4.6.1. Szilárd és folyékony alapú rezisztenciavizsgálat, a vizsgálat átfutási ideje [5, 17, 30, 32–35]**

A hagyományos, szilárd táptalajon (proporciós módszer) végzett rezisztenciameghatározás bár pontos, de meglehetősen idő- (az izolálást követő további 3-5 hetes tenyésztés) és munkaigényes. A vizsgálat biomasszaigénye miatt szükség van az identifikált kórokozó LJ vagy egyéb szubkultúrán történő felszaporítására, vagy ha a *M. tuberculosis* NTM-al együtt ún. kevert tenyészet formájában került izolálásra, akkor a tenyészetnek az álrezisztenciához vezető NTM-től való megtisztítására, ami újabb több hetes idővesztést okozhat. A folyékony alapú Bactec MGIT- (Mycobacterium Growth Indicator Tube) rendszer segítségével az öt első vonalbeli antituberkulotikumon kívül a másodrendű szerek többségével szembeni rezisztenciavizsgálatok kb. 4-6 nap alatt végezhetőek el, és a klinikus az eredményeket ekkorra várhatja.

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

#### **4.6.2. Rezisztenciameghatározás géntechnikai módszerrel [5, 17, 35]**

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

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

A másodrendű szerek iránti rezisztenciameghatározásra ugyancsak rendelkezésre áll gyors teszt. Ennek segítségével néhány órán belül meghatározható a kitenyésztett törzs fluorokinolonok (ofloxacin, moxifloxacin – *gyrA* gén), aminoglikozidok (kanamycin, amikacin – *rrs* és *rps* gének), ciklikus peptidok (capreomycin – *rrs* és *tlyA* gének) és ethambutol (*embB* gén) iránti rezisztenciája. Fontos azonban szem előtt tartani, hogy különösen a másodvonalbeli szerek esetében a kimutatható mutáció hiánya nem zárja ki a fenotípusszerű rezisztenciát. Az utóbbi időben került a diagnosztikus palettára a Gene/Xpert MTB/RIF Cepheid assay, amely szimultán, egy lépésben, néhány óra alatt képes detektálni a *M. tuberculosis*

complexet és a rifampicinrezisztenciát direkt a mintából. Az assay egy zárt rendszerű keresztkontaminációra nem érzékeny teszt, amelynek magas a szenzitivitása.

#### **Ajánlás48**

**Az MDR *M. tuberculosis*-infekció gyanúja esetén a gyors diagnózis érdekében fokozottan javasolt a DNAM alapú molekuláris biológiai vizsgálat kérése, de ez a vizsgálat a hagyományos tenyésztés kérését nem váltja ki (Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia). ÚJ**

### **5. Gyógyszeres kezelés [1, 7, 9, 11–13, 29, 36–39]**

#### **Ajánlás49**

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

#### **Ajánlás50**

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

### **5.1. A gyógyszeres terápia részletes algoritmusa**

(az ellátási szintek megjelölésével)

- *Látens tuberkulózis (bizonyított vagy gyanú)*: ellátási szint tüdőgondozó; profilaktikus gyógyszeres kezelés;
- *Tuberkulózismegbetegedés*: ellátási szint pulmonológiai osztály és/vagy tüdőgondozó.

A korábban nem kezelt és korábban kezelt esetek kombinált kezelése standard antituberkulotikumokkal, szükség esetén a kombináció módosítása a gyógyszer-érzékenységi vizsgálat eredménye alapján.

### **5.2. A kezelés alapelvei**

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

A tuberkulózis kezelésének célja:

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

#### **5.2.1. Intenzív szakasz**

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



## 5.2.2. Utókezelési szakasz

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

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

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

### Ajánlás<sup>51</sup>

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

## 5.3. Antituberkulotikumok (1. és 2. TÁBLÁZAT) [7, 11, 12]

### 1. TÁBLÁZAT. Antituberkulotikumok [7, 11, 12]

1. Első vonalbeli per os alkalmazott antituberkulotikumok	isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, rifabutin
2. Parenteralis antituberkulotikumok	kanamycin, amikacin, capreomycin, streptomycin
3. Fluorokinolonok	levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin
4. Második vonalbeli per os alkalmazott bakteriosztatikus antituberkulotikumok	ethionamide, prothionamid, cycloserin, terizidone, para-amino-szalicilsav (PAS)
5. Kevésbé hatékony, a WHO által rutinszerűen nem ajánlott antituberkulotikumok	thioacetazon, imipenem/cilastatin, amoxicillin/klavulánsav, magas dózisú isoniazid, linezolid, clofazimin

## 2. TÁBLÁZAT. Az antituberkulotikumok adagolása [7, 11, 12]

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

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

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

## 5.3.1. Isoniazid

**Adagolás**

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

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

**Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció**

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

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

Abban az esetben, ha a beteg májbetegségben szenved már a kezelés megkezdése előtt, a gyógyszer indukálta hepatitis veszélye nagyobb. Mivel a beteg

májfunkciós tartaléka már eleve kisebb, könnyen életveszélyes állapot alakulhat ki. Továbbá a már emelkedett májfunkciós értékek miatt a gyógyszer indukálta hepatitis felismerése vagy monitorozása sokkal nehezebb.

- Ha a beteg májbetegségben szenved, hepatológiai konzílium szükséges, és lehetőleg olyan kombináció alkalmazása, amelyben csak egy hepatotoxicus szer van, vagy egy sem.
- Ha mód van rá, elsősorban az RMP megtartására kell törekedni.

Kevésbé gyakori mellékhatás a perifériás neurotoxicitás, amely elsősorban alkoholfüggő, alultáplált, diabeteses vagy HIV-fertőzött betegek esetében, vagy terhes és szoptató nőknél fordulhat elő.

- Perifériás neurotoxicitás esetében a kezelés napi 25 mg/kg piridoxin- (B6-vitamin-) pótlással történik.

Ritkán előfordul vérképzőrendszeri mellékhatás (agranulocytosis, haemolyticus és aplasticus anaemia), központi idegrendszeri mellékhatás (dysarthria, dysphoria, görcsrohamok, psychosis), illetve túlérzékenységi reakciók (láz, vasculitis, lupus-szerű szindróma).

- Az INH a terhesség és a szoptatás alatt adható.

A központi idegrendszeri penetráció kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban.

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

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

### 5.3.2. Rifampicin

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

#### **Hatásmechanizmus és rezisztencia**

Az RMP az INH mellett a leghatékonyabb és a legfontosabb szer a tuberkulózis gyógyításában. Amellett, hogy az RMP-nek kifejezett korai baktericid hatása van a metabolikusan aktív *M. 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. Az RMP e késői hatásának felismerése, továbbá a pyrazinamid alkalmazása együttesen járult hozzá, hogy a rutinkezelés időtartamát egy évről fél évre lehetett csökkenteni. Míg az INH-monorezisztencia elég gyakori, addig az RMP-monorezisztencia ritka. A RMP-rezisztencia leggyakrabban olyan törzsekben fordul elő, amelyek INH-ra is rezisztensek, így az RMP-rezisztencia egyben a két gyógyszerrel szembeni együttes rezisztencia (MDR) indikátora. RMP-rezisztencia esetén gyakran rifabutin- és majdnem mindig rifapentin-keresztrezisztencia is fennáll.

## **Adagolás**

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

## **Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció**

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

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

Az RMP szedése mellett igen ritkán figyelhető meg valódi túlérzékenységi reakció, a betegek mintegy 6%-ánál inkább csak viszketés, esetlegesen 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).

### **5.3.3. Pyrazinamid**

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

### **Adagolás**

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

### **Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció**

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

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

- Ismerten köszvényes betegnél a PZA adása kontraindikációt jelent, mivel akut köszvényes rohamot válthat ki.

Az igen ritkán és átmenetileg jelentkező morbilliform kiütés vagy fotoszenzitív dermatitis nem kontraindikálja a kezelés folytatását. Nem köszvényes polyarthralgia a PZA-szedők 40%-ánál is kialakulhat. Ez a mellékhatás sem teszi szükségessé a PZA-szedés megszakítását, a fájdalom nem szteroid gyulladásgátlók segítségével jól csillapítható. A terhesség és a szoptatás alatti alkalmazhatóságát illetően ellentmondóak az ajánlások. Míg az American Thoracic Society nem ajánlja alkalmazását terhességben, addig a WHO és az IUATLD terhesség alatt is biztonságosnak tartja. Központi idegrendszeri penetrációja kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban. A PZA metabolitjai a vizeletbe választódnak ki, ezért veseelégtelen betegeknél felhalmozódhatnak.

- Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a hyperurikaemia nagyobb veszélye miatt mindenképpen dóziscsökkentés szükséges.
- Végstádiumú vesebetegségben a dialízist követően hetente háromszor napi 25–30 mg/kg a javasolt adagolás.

Bár ritkábban okoz májkárosodást, mint az INH vagy az RMP, az okozott májkárosodás súlyos és tartós lehet.

- Ismert májbetegségben szenvedők esetében gyakoribb laboratóriumi és fokozott klinikai monitorozás szükséges.

### **5.3.4. Ethambutol**

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

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

### **Adagolás**

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

### **Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció**

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

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

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

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

### **Szemészeti kivizsgálás:**

- Az EMB-kezelés megkezdése előtt a beteget szemészeti (ún. Snellen-tábla) és a színlátást (Ishihara-teszt) is érintő alapvizsgálatnak kell alávetni.
- A beteget havonta ki kell kérdezni a látást, színlátást érintő panaszokat illetően, és panasz jelentkezése esetén a gyógyszer szedését azonnal fel kell függeszteni.
- Havonkénti szemészeti kontroll szükséges azoknál,
  - akik több mint két hónapja napi 15–20 mg/kg-nál magasabb dózisu EMB-kezelésben részesülnek,
  - akik veseelégtelenségben is szenvednek.

### **5.3.5. Aminoglikozidok és capreomycin**

Az aminoglikozidok széles spektrumú antibiotikumok, amelyek elsősorban a Gram-negatív kórokozók, az enterococcusok és a mycobacteriumok ellen hatnak. Közülük a legfontosabb a *Waksman* és *Shatz* által 1943-ban a *Streptomyces griseus* baktériumból izolált streptomycin (SM), amely az egyik első antituberkulotikumként vonult be az orvoslásba. Azóta számos egyéb aminoglikozidot kifejlesztettek. Ezek közül antituberkulotikus aktivitásukat tekintve a kanamycin és az amikacin a jelentősebbek.

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

Baktériumölő hatásuk koncentrációfüggő. A központi idegrendszerbe rosszul penetrálnak, a bronchialis szekréciókba ugyancsak rosszul választódnak ki. További hátrányt jelent, hogy alacsony pH és anaerob körülmények között (azaz intracellulárisan) transzportjuk és hatékonyságuk jelentősen romlik. Az amikacin és a kanamycin között gyakori a keresztrezisztencia, de az SM és az amikacin vagy kanamycin között az eltérő rezisztenciamechanizmus miatt nincs keresztrezisztencia.

### **Adagolás**

*Felnőttek* esetében 55 év alatt és 50 kg testtömeg felett napi 15 mg/kg (max. 1,0 g) SM, amikacin, kanamycin vagy capreomycin adása javasolt. Naponkénti kezelés javasolt 2–4 hónapig vagy a tenyésztések negatívvá válásáig. Ezt követően a kezelés heti kétszeri vagy háromszori adagolás formájában is folytatódhat. Idősebb és alacsony testtömegű betegek esetében napi 10 mg/kg (max. 750 mg) SM, amikacin, kanamycin vagy capreomycin adása javasolt.

*Gyermekek* esetében napi 20–40 mg/kg (max. 1,0 g) SM, illetve 15–30 mg/kg (max. 1,0 g) amikacin, kanamycin vagy capreomycin adása javasolt.

### **Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció**

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

- Veseelégtelenségben az oto- és nephrotoxicitás fokozott veszélye miatt mindenképpen dóziscsökkentés szükséges, és az adagolást heti kétszeri vagy háromszori alkalomra kell csökkenteni.
- Az intermittáló kezelés esetében a 12–15 mg/kg dózisban való adagolás javasolt, dialízist követően a baktericid hatás megtartása és a túl korai gyógyszerkimosás elkerülése érdekében.
- Májbetegség esetén az aminoglikozidok alkalmazhatók.
- A kezelés megkezdése előtt audiogram, Romberg-teszt, szérumkreatinin-meghatározás szükséges.
- Ezt követően havonként javasolt:
  - vesefunkció-kontroll,
  - a beteg hallással, egyensúlyzavarokkal kapcsolatos kikérdezése.
- Ismételt audiológiai és vestibularis vizsgálat csak panaszok esetén jön szóba.
- Capreomycin használata esetén havonkénti kálium- és magnéziumszint-ellenőrzés is szükséges.

### **5.3.6. Fluorokinolonok**

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

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

### **Adagolás**

*Felnőttek* esetében:

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

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

### ***Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció***

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

### **5.3.7. Cycloserin**

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

#### ***Adagolás***

*Felnőttek* és *gyermek*ek esetében is napi 15-20mg/kg (max. 1,0 g) cycloserin adása javasolt, napi kétszeri adagolásban.

### ***Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció***

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

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

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

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

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

### **5.3.8. Para-amino-szalicilsav**

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

#### ***Adagolás***

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

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



**Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció**

A leggyakrabban gastrointestinalis mellékhatások jelentkezhetnek. Ritkábban hepatotoxicitás, malabszorpciós szindróma, steatorrhea, szérumfolsavszint-csökkenés, hypokalaemia és a protrombinidő megnyúlásához kapcsolódó coagulopathia is előfordulhat. Gyakoribb mellékhatás a hypothyreoidismus, különösen etionamiddal való együttes adagolás esetén. Ilyenkor pajzsmirigyhormon-pótlás is szükséges lehet.

**5.3.9. Etionamid**

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

**Adagolás**

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

**Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció**

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

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

**5.4. A kezelés formái****5.4.1. Felnőttek kezelése****Ajánlás52**

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

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

**Ajánlás53**

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

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

Erre azoknál a betegeknél van szükség, akiknek a kezelés második hónapjának végén levett mintáiból történt tenyésztések még mindig pozitívak (de a kórokozó érzékeny az alkalmazott gyógyszerekre) és/vagy a felfedezéskor a mellkas-röntgenvizsgálat kavitációt mutatott ki. Ezeknél a betegeknél a relapszus háromszor gyakoribb a kezelés megnyújtása nélkül.

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

#### 5.4.2. Gyermekek kezelése [12, 37, 39]

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

##### 5.4.2.1. Gyógyszerérzékeny kórokozók által okozott pulmonalis és extrapulmonalis fertőzés gyermekekben és serdülőkben HIV-fertőzés nélkül

###### Ajánlás54

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

###### Ajánlás55

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

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

###### Ajánlás56

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

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

Az adagolás ugyan ebben az esetben is megegyezik a szokásos adagokkal, de a megengedett dózis maximumát érdemes adni tekintettel a tbc-ellenes gyógyszerek

viszonylag rossz cerebroszpinális penetrációjára (*Feltételes ajánlás/Közepes szintű evidencia*).

#### **Ajánlás57**

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

#### **5.4.2.2. Érzékeny kórokozók által okozott pulmonalis és extrapulmonalis fertőzés gyermekekben és serdülőkben HIV-fertőzéssel illetve annak rizikójával**

#### **Ajánlás58**

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

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

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

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

#### **Ajánlás59**

A WHO szerint [12], rezisztens kórokozó esetében az intenzív fázisban négy másodvonalbeli antituberkulotikum, és ötödikként PZA adása javasolt (*Feltételes ajánlás/Magas szintű evidencia*).

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

#### **Ajánlás60**

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

### **5.5. A kezelés monitorozása**

#### **Ajánlás61**

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

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

## 5.6. A kezelés „komplettálása” és megszakítása

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

### Ajánlás62

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

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

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

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

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

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

## 5.7. Relapszus és sikertelen kezelés [40]

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

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

### Ajánlás63

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

### Ajánlás64

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

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

### Ajánlás65

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

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

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

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

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

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

## 5.8. Speciális kezelési helyzetek

### Ajánlás66

**Az antituberkulotikum okozta mellékhatások, a terhesség, a HIV-pozitív betegek tuberkulózisa, az extrapulmonalis tuberkulózis bizonyos formái, valamint**

**antituberkulotikum-rezisztencia esetén speciális kezelési terv felállítása és az ilyen betegek ellátásában jártas szakértővel való konzultáció szükséges (Erős ajánlás/ \*).**

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

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

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

### **5.8.1. HIV-fertőzött tuberkulózisos betegek kezelése**

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

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

### **5.8.2. Extrapulmonalis tuberkulózis kezelése**

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

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

Az első két kórforma esetén a szteroidkezeléstől a folyadékfelszaporodás ütemének csökkenése, a nehézlégzés, az esetleges pleuralis fájdalom enyhülése várható. Nem befolyásolja azonban számottevően a szteroidkezelés a reziduális pleuracallus kialakulását, illetve annak mértékét. Meningitis basilarisban a szteroidkezelés csökkenti az intracranialis nyomásfokozódást, a cerebralis oedema mértékét, az arachnoiditis mérséklésével segít kiküszöbölni a következményes

hydrocephalus, cranialis idegbénulások és gerincvelői blokádkialakulását, mindezek miatt jelentősen mérsékli ennek a súlyos kórformának a mortalitását.

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

### 5.9. Rezisztens tuberkulózis kezelése [7, 13]

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

#### Ajánlás67

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

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

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

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

#### Ajánlás68

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

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

Az MDR tuberkulózis kezelése intenzív és fenntartó fázisra tagolódik.

#### Ajánlás69

**Az intenzív fázisban, amelynek ajánlott időtartama 8 hónap, négyes antituberkulotikus kombináció ajánlott, amelynek tartalmaznia kell egy parenteralis szert, egy fluorokinolont, ill. két negyedik csoportbeli antituberkulotikus szert. A fenntartó kezelési fázisban a parenteralis szert nem alkalmazzuk** (*Erős ajánlás/ Közepes szintű evidencia*).

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

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

### **Ajánlás70**

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

Az egyre kiterjedtebb rezisztencia határt szab az adható gyógyszereknek.

A közeljövőben két új szer (bedaquilin, delamanid) kerül majd forgalomba a rezisztens tuberkulózis kezelésére.

## **6. Sebészeti ellátás**

### **6.1. Ellátási szintek**

#### **Ajánlás71**

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

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

#### **Ajánlás72**

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

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

### **6.2. Általános elvek [42]**

#### **Ajánlás73**

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

#### **Ajánlás74**

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

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



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

### 6.3. Műtéti indikációk [44]

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

### 6.4. Műtétechnikai általános elvek és módszerek [43–46]

#### Ajánlás75

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

#### Ajánlás76

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

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

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

#### Ajánlás77

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

#### 6.4.1. Multidrog-rezisztens tuberkulózis [44, 53]

Ha az MDR tbc esetén a kiterjedt rezisztencia miatt a folyamat gyógyszeresen nem kezelhető, és így nagy a kiújulás és szövődmény esélye, akkor a gyógyszeres kezelés kiegészítéseként műtétet végzünk, amivel eltávolításra kerül a jelentős mennyiségű kórokozót tartalmazó tbc-s tüdőterület. Az MDR tbc leggyakoribb megjelenési formája a cavitatio, de megtalálható tuberculoma, bullosus folyamat, microcavitatio és fibrosus folyamat is. A műtét időzítése fontos, mert viszonylag korán történő beavatkozással

további tüdőparenchyma-károsodást előzhetünk meg, de a tervezett reszekció előtt legalább 3 hónapos gyógyszeres előkezelés, illetve a műtét után legalább 18-24 hónapos gyógyszeres kezelés indokolt. Műtét után a köpetkonverzió aránya 75-96% lehet.

*A műtét indikációi és feltételei MDR tbc esetén a következők:*

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

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

#### **6.4.2. Bronchiectasia [54]**

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

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

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

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

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

#### **6.4.3. Roncstüdő [54, 55]**

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

lehetőségére, műtéti beavatkozás szükségességét csak nagy körültekintéssel hozhatjuk meg.

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

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

#### 6.4.4. Aspergilloma [42]

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

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

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

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

#### 6.4.5. Haemoptoe [56]

A vérköpés gyakori szövődménye a tbc-s betegségnek. Megítélése történhet az ürített vér mennyisége alapján, illetve a vérzés mértékétől függetlenül, az aspiráció révén súlyos légzésfunkciós minőségi károsodás alakulhat ki. Az ürített vér mennyisége alapján beszélhetünk masszív haemoptoéről, ha az ürített vér mennyisége eléri a napi 600 ml-t, vagy óránként a 150 ml-t vagy az egy alkalommal történt ürítés mértéke 300 ml. A masszív haemoptoe mindenképpen aktív kezelést igényel, amelynek része a sebészi kezelés.

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

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

## 7. Gondozás

### 7.1. Prevenció

#### 7.1.1. Primer prevenció: újszülöttek kötelező BCG-oltása

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

##### 7.1.1.1. Oltási rend (BCG)

#### Ajánlás78

**Az újszülötteket oltani kell BCG-vel az ellenjavallatok figyelembe vételével. Az újszülöttek BCG-oltását a szülészeti intézményben, illetőleg a születést követő 4 héten belül, folyamatos oltás keretében kell elvégezni (*Erős ajánlás/\**). [47, 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 5. § (2)].**

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

#### Ajánlás79

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

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

### **Ajánlás80**

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

#### **7.1.1.2. Ellenjavallatok (BCG) [8, 10]**

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

### **Ajánlás81**

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

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

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

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

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

- Az éves átlagos köpet direkt kenetpozitív pulmonalis tbc-ráta 5/100.000 alá süllyed, vagy
- az utolsó öt évben 10 millió lakosra egynél kevesebb 5 évesnél fiatalabb, meningitis basilarisban szenvedő beteg jut, vagy
- az átlagos éves tbc-fertőzési kockázat 0,1% alá kerül.

### 7.1.1.3. A BCG-oltás szövődményei

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

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

### 7.1.2. Szekunder prevenció: a tuberkulózis szűrése

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

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

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

Járványügyi teendők szempontjából a kontaktok két csoportját kell megkülönböztetni:

#### *Közeli kontaktok:*

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

#### *Távoli kontaktok:*

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

Egyéb, tuberkulózis-rizikócsoporthoz tartozó meghatározó tényezők:

- HIV-fertőzöttség,
- tuberkulózisra hajlamosító egyéb körülmények
  - friss (két éven belüli) fertőzés, *különösen gyermekek esetében,*
  - alkoholfüggőség,

- kábítószer-fogyasztás/-függőség,
- nem megfelelően kezelt tuberkulózis a kórelőzményben,
- diabetes mellitus, szilikózis, szervtranszplantáció utáni állapot, kortikoszteroid vagy egyéb immunszuppresszív kezelés (pl. biológiai kezelések), a fej és a nyak carcinomás betegsége, hematológiai megbetegedések, zsugorvese, intestinalis bypass vagy gastrectomia utáni állapot, krónikus malabszorpciós szindróma, leromlott általános állapot.

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

### **Ajánlás82**

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

### **Ajánlás83**

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

#### *Rizikócsoportos szűrés*

A WHO [16] ajánlásai szerint a populációt átfogó, tömeges szűrési rendszer kerülendő. A tömeges szűrés hatékonysága a passzív esetfelderítéshez viszonyítva az egészségügyi eredmények és a tbc transzmissziója tekintetében nem bizonyított. A WHO a tbc korai detektálásának érdekében a rizikócsoportok szűrésének előtérbe helyezését javasolja, a tuberkulózis helyi szintű járványügyi helyzetének és a szűrés potenciális előnyeinek/veszélyeinek figyelembevételével. A hazai „Szakpolitikai Program a tbc felszámolásáért 2013-2015” [18] ajánlásai igazodnak a WHO szűrést érintő irányelveihez. A hazai tüdőszűrő rendszer 2014-ben (29/2013. (IV. 26.) EMMI rendelet) [58] az átfogó tömegesen kötelező rendszerről a rizikócsoportok szűrési rendszerére állt át.

### **7.1.3. Tercier prevenció**

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

### **Ajánlás84**

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

### **Ajánlás85**

**Amennyiben egy beteg az előírt gyógykezelésnek ismételt felszólításra sem tesz eleget vagy gyógyszeres kezelése önhibájából megszakadt, javasolt az elkülönített, speciális krónikus pulmonológiai osztályon való elhelyezésének**

**kezdeményezése, további, őrzött gyógykezelés céljából** *(Erős ajánlás/\*)*. [47, 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 1. számú melléklet] *ÚJ*

## 7.2. Betegoktatás

### Ajánlás86

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

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

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

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

### Ajánlás87

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

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

### Ajánlás88

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

## 7.4. Ellenőrzés [7, 13]

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

### 7.4.1. Mellkasánézeti röntgenfelvétel (PA)

#### Ajánlás89

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

### 7.4.2. Bakteriológiai vizsgálatok

#### 7.4.2.1. Kezdetben mikroszkóposan savállópozitív betegek esetében



### **Ajánlás90**

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

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

#### **7.4.2.2. Kezdetben mikroszkóposan savállónegatív betegek esetében**

### **Ajánlás91**

**A kezdetben mikroszkóposan savállónegatív betegek esetében:**

**A mikroszkópos vizsgálatot egy hónap elteltével meg kell ismételni. Ha akkor is negatív, nem kell több mikroszkópos vizsgálatot végezni.**

**Köpettenyésztést egy és két hónap elteltével kell végezni:**

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

#### **7.4.2.3. Multidrog-rezisztens tuberkulózis miatt kezelt betegeknél**

### **Ajánlás92**

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

#### **7.4.3. Klinikai laboratóriumi vizsgálatok**

##### **7.4.3.1. Gyulladásos markerek**

A kezelőorvos megítélése szerint.

##### **7.4.3.2. Májenzimvizsgálatok**

### **Ajánlás93**

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

#### Ajánlás94

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

#### 7.4.3.3. Szérumhúgysavszint-meghatározás

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

#### 7.4.3.4. Az egyes gyógyszerek alkalmazása esetén

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

#### 7.4.4. Táplálkozással kapcsolatos megfontolások

#### Ajánlás95

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

## VIII. AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSA

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

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

- Tüdőgyógyászat:
  - tüdőgondozói hálózat: felnőttek szűrése; felnőtt tüdőtuberkulózisos betegek gondozása (kezelés, ellenőrző vizsgálatok); látens fertőzés profilaktikus kezelése; rizikócsoportok szűrése; kontaktok (felnőtt és gyermek) felkutatása szűrése; eltűnt betegek felkutatása, extrapulmonalis esetek antituberkulotikus kezelése;
  - pulmonológiai fekvőbeteg-osztály: diagnózis felállítása; tüdő-tuberkulózisos beteg kezelése;
  - pulmonológiai speciális krónikus fekvőbeteg-osztály: a nem megfelelő együttműködésű betegek őrzött kezelése;
  - gyermek-tüdőgyógyászati profilú gyermekosztály/szakrendelés: diagnózis felállítása; beteg kezelése; beteggondozás.
- Extrapulmonalis tuberkulózis felismerése és a beteg kezelése az adott szervet érintő szakma kompetenciája.
- Sebészet:
  - tüdőtuberkulózis – mellkassebészeti osztály;
  - extrapulmonalis tuberkulózis – az érintett szervnek megfelelő osztály.
- Valamennyi ellátó kompetenciája a tbc-gyanú megfogalmazása a tünetek alapján és a beteg megfelelő ellátóintézménybe történő irányítása

(tüdőgondozó, extrapulmonalis kórforma gyanúja esetén annak ellátására alkalmas intézmény).

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

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

### Tárgyi feltételek:

- Az ország egész területén elérhető járó- és fekvőbeteg-szakellátás (tüdőgondozók, pulmonológiai osztályok).
- Megfelelő logisztika biztosítása, amely lehetővé teszi a minta időben történő beérkezését a laboratóriumba.
- Megfelelő kapacitású mycobacteriológiai laboratóriumok, amelyek minden alkalmazott módszerükre rendelkeznek külső minőségbiztosítási vizsgálatokban elért megfelelő eredményekkel. Valamennyi laboratórium alkalmas mikroszkópos vizsgálatok végzésére, kórokozó kitenyésztésére és rezisztenciavizsgálatára (mind szilárd, mind folyékony táptalajon), továbbá a *M. tuberculosis* és a nem tuberkulózist okozó mycobacteriumok elkülönítésére. Gátló tényező, hogy a jelenlegi laborhálózat nem felel meg teljes körűen ezeknek a követelményeknek [59].
- DNAM alapú gyors diagnosztika elérhetősége az egész ország területéről.

### Személyi feltételek:

A tüdőgondozókban 50000 lakosonként egy tüdőgyógyász szakorvos [60]. A minimumfeltételekhez igazodóan a pulmonológiai osztályokon megfelelő számú tüdőgyógyász szakorvos vagy szakorvosjelölt, minden intézményben megfelelő számú egészségügyi szakdolgozó.

### Szakmai/képzési feltételek:

A szakmai irányelv oktatása a szakorvosképzés és szakorvos-továbbképzés keretében.

### Egyéb feltételek:

Antituberkulotikumokkal és tuberkulinnal való folyamatos ellátás biztosítása.

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

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

A tuberkulózis gyógyulása a beteg és a kezelést végző személyzet kitartó és szoros együttműködését megkövetelő, hosszan tartó folyamat. Az ellátottak és a segítő családtagok tájékoztatása során alapvető annak hangsúlyozása, hogy a tbc megfelelő beteg-együttműködés esetén általában gyógyítható betegség. Nem megfelelő beteg-együttműködés (rendszeretlen gyógyszerzedés, ellenőrző vizsgálatok elhanyagolása) tanúsításával jelentősen megnő a nehezen gyógyítható, még hosszabban kezelendő gyógyszer-rezisztens tbc kialakulásának esélye. A beteg

felelőssége a megfelelő együttműködés, amelynek hiányában, tekintettel a népegészségügyi érdekre, rendeletben szabályozott módon kényszergyógykezeltésre kötelezhető.

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

A beteg tájékoztatásának az alábbi kérdésköröket kell érintenie: mi a tuberkulózis; milyen tüneteket, panaszokat okozhat; hogyan lehet felismerni; hogyan lehet elkapni; hogyan lehet védekezni a terjedése ellen; hogyan előzheti meg a beteg a környezet fertőződését; gyógyítható-e a tbc; az együttműködés jelentősége; gyógyulási esélyek szenzitív, illetve rezisztens tbc esetén; milyen tényezők akadályozzák a gyógyulást; szükség van-e kórházi kezelésre; hogyan biztosítható a gyógyszeresedés rendszeressége, milyen mellékhatások lehetnek. Amennyiben lehetőség van rá, fontos a hozzátartozó tájékoztatása, bevonása is, amellyel elősegíthető a beteg tartós és rendszeres gyógyszeresedése, a gyógyulási folyamathoz való tartósan pozitív hozzáállása.

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

## **2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**

### **2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Tájékoztató tuberkulózisban szenvedő betegek és családtagjaik részére. Magyar Tüdőgyógyász Társaság, 2006. (XI. fejezet/3.)

**2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**  
Nincsenek.

### **2.3. Táblázatok**

1. TÁBLÁZAT. Antituberkulotikumok (VII. fejezet/5.) [7, 11, 12]

2. TÁBLÁZAT. Az antituberkulotikumok adagolása (VII. fejezet/5.) [7, 11, 12]

### **2.4. Algoritmusok**

1. ÁBRA. A látens tuberkulózis kezelésének algoritmus (az anti-TNF-alfa-kezelés példáján) (VI. fejezet/3.)

2. ÁBRA. A pulmonalis tuberkulózis diagnosztikája és terápiája (VI. fejezet/3.)

### 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

#### 3.1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

**3.1.1. Diagnózis:** a bakteriológiai vizsgálatok (mikroszkópos és tenyésztés) aránya, a bakteriológiailag igazolt esetek aránya, a tenyésztéssel pozitív esetekben a rezisztenciavizsgálatok aránya. A WHO/ECDC ajánlása alapján az összes aktívnek minősített tuberkulózisesetek legalább 75%-át, a pulmonológiai esetek legalább 80%-át kell bakteriológiailag igazolni. A bakteriológiailag igazolt esetek 100%-ában kell kezdeti gyógyszer érzékenységi tesztet végezni [21].

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

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

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

#### 4. Az ajánlások terjesztésének terve

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

## IX. A DOKUMENTUM FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelvtervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejárta 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 ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

## X. IRODALOM

1. EK – Egészségügyi Közlöny (2011). szeptember 16, LXI évfolyam, 18. szám. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a tuberkulózis diagnosztikájáról és terápiájáról (1. módosított 27. változat). 2736–54.
2. BSR – Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF-a blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157–63.
3. CDC – Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000;49: No. RR-6.
4. CDC – Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009;58:7-10.
5. ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. 9. fejezet. Stockholm: ECDC; 2011.
6. ECDC/WHO – European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
7. IUATLD – Guideline for Clinical and Operational Management of Drug-resistant Tuberculosis. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2013.
8. WHO – BCG Vaccine. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2004;79:27–38.
9. WHO – Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Section 1. Diagnosis of TB in children. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2006.
10. WHO – Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*. 2007;21:193-6.
11. WHO – Treatment of tuberculosis Guidelines (4th ed.). World Health Organisation. Geneva, Switzerland, 2010.
12. WHO – Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. World Health Organisation. Geneva, Switzerland, 2010.
13. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (2011 update) World Health Organisation. Geneva, Switzerland, 2011.
14. WHO – Recommendations for investigating the contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2012.
15. WHO – Definitions and framework for tuberculosis – 2013 revision. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2013.
16. WHO – Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2013.
17. 000773 Egészségügyi szakmai irányelv – A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról. EMMI, Egészségügyi Közlöny 2014:19. <https://kollegium.aEEK.hu/conf/upload/oldiranyelvek/773.pdf>

18. Program a tbc felszámolásáért 2013-2015 (tervezet). Korányi Bulletin. 2013; 38-48 <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2013.pdf>
19. Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand; 2010.
20. WHO – Global tuberculosis report (1990-2012). World Health Organisation. Geneva, Switzerland, 2013.
21. Sandgren A, Hollo V, Huitric E, Ködmön C. Epidemiology of tuberculosis in the EU/EEA in 2010 – monitoring the progress towards tuberculosis elimination. Eurosurveillance 2012;17(12):22 March
22. Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B, Novák Z (szerk.). Gyermekkori légzőszervi megbetegedések. Budapest: Promenade Publishing House; 2012.
23. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. Curr Opin Pediatr 2012;24:319–28.
24. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2010;36(5):1185-206.
25. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. Chest 2012;142(1):63-75.
26. Menzies D, Al Jahdali H, Al Otaibi. Recent developments in treatment of latent tuberculosis infection. Indian Journal of Medical Research 2011;133(3):257-66.
27. ERS – Lange C, Migliori GB (eds.). Tuberculosis. European Respiratory Monograph. Clinical Handbooks for the Respiratory Professionals. ERS; 2012, No. 58.
28. OMSZK – Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról. Egészségügyi Közlöny 2009;21:3405-17.
29. TSZK –Tuberkulózis diagnosztikus és terápiás protokoll. Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium, 2009.
30. Pfyffer GE, Palicova F, Richter E, et al. Manual of Clinical Microbiology, 10th ed. Chapters 28, 29 and 30. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2011.
31. Cohen T, Wilson D, Wallengren K, Samuel EZ, Murray M. Mixed-Strain *Mycobacterium tuberculosis* Infections among Patients Dying in a Hospital in KwaZulu-Natal, South Africa. J Clin Microbiol 2011;49(1):385.
32. Fodor T, Lőrinczi I, Szikra L. A *Mycobacterium tuberculosis* és egyéb típusos mycobacterium fertőzések bakteriológiai vizsgálatának módszerei. In: Czirók É (szerk.). Klinkai és járványügyi bakteriológia kézikönyv. Budapest: Melánia Kiadó; 1999. p. 555-7.
33. Somoskövi Á, Szabó N, Nagy E. A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájának irányelvei. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és az Orvosi Mikrobiológiai Kollégium közös állásfoglalása. Med Thor 2004;57:116-37.
34. Drobniewski FA, Hoffner S, Rüscher-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V and the WHO European Laboratory Strengthening Task Force. Recommended

- standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J* 2006;28:903-9.
35. Bártfai Z, Somoskövi Á, Ködömön Cs, Szabó N, Puskás E, Kosztolányi L, Faragó E, Mester J, Parsons LM, Salfinger M. Molecular characterization of Rifampicin-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Hungary by DNA sequencing and the Line Probe Assay. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39(10):3736-9.
  36. MTT – Tájékoztató tuberkulózisban szenvedő betegek és hozzátartozóik részére. Magyar Tüdőgyógyász Társaság, 2006.
  37. Chen SC, Chen KL, Chen KH, Chien ST, Chen KT. Updated diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *World J Pediatr* 2013;9(1):9-16.
  38. Reichman and Hershfield's tuberculosis: a comprehensive, international approach, 3rd edition, parts A and B. Ed: Raviglione MC. New York: Informa Healthcare USA; 2006.
  39. Principi N, Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis* 2012;92:377-83.
  40. WHO – Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2003.
  41. Sihoe ADL, Shiarishi Y, Yew WW. The current role of thoracic surgery in tuberculosis management. *Respirology* 2009;14:954–68.
  42. Jakovic R. Surgery in Pulmonary Tuberculosis. ESTS School of Thoracic Surgery, Antalya, 2009.
  43. Mészáros Zs, Juhász M. A tuberkulózis sebészete. Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. (Szerk: Magyar P, Somoskövi Á). Medicina Kiadó; 2007. p. 113-20.
  44. Mohsen, et al. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: A seven-year review of a single institution's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:194-8.
  45. Rizzi A, Rocco G, Robustellini M, et al. Results of surgical management of tuberculosis. Experience in 206 patients undergoing operation. *Ann Thorac Surg* 1995;59:869.
  46. Yen YT, et al. The Role of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery in Therapeutic Lung Resection for Pulmonary Tuberculosis *Ann Thorac Surg*; 2013;95:257-6.
  47. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről. [http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy\\_doc.cgi?docid=99800018.NM](http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99800018.NM)
  48. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 5):v38-47.
  49. Hsia EC, Cush JJ, Matteson EL, Beutler A, Doyle MK, Hsu B, Xu S, Rahman MU. Comprehensive Tuberculosis Screening Program in Patients with Inflammatory Arthritides Treated with Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Antibody, in Phase III Clinical Trials. *Arthritis Care & Research* 2013;65:309-313.
  50. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, et al. A Systematic Review of Clinical Diagnostic Systems Used in the Diagnosis of Tuberculosis in Children. *AIDS Research and Treatment* 2012; ID 401896.



51. Affronti LF, Caprio JJ, Edwards PQ, Furculow ML, Grzybowski S, Katz J, Hesse FE, Seibert FB. What is PPD-S? A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am Rev Respir Dis* 1969;99(3):460-1.
52. Somoskövi Á, Ködmön Cs, Lantos Á, Bártfai Z, Tamási L, Füzy J, Magyar P. Comparison of Recoveries of Mycobacterium tuberculosis Using the Automated BACTEC MGIT 960 System, the BACTEC 460 TB System, and Löwenstein-Jensen Medium. *Journal of Clinical Microbiology* 2000;38(6): 2395-7.
53. Xie, et al. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:455-9.
54. Halezeroglu S. Bronchiectasis and destroyed lung Surgery in Pulmonary Tuberculosis. Antalya: ESTS School of Thoracic Surgery; 2013.
55. Halezeroglu S, Keles M, Uysal, et al. Factors affecting postoperative morbidity and mortality in destroyed lung. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1635.
56. Gürses A, Turna A. Management of hemoptysis. Antalya: ESTS School of Thoracic Surgery; 2009.
57. 35/2011. (III. 21.) Korm. rendelet az intézeten kívüli szülés szakmai szabályairól, feltételeiről és kizáró okairól 10. § (1). [http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy\\_doc.cgi?docid=A1100035.KOR](http://www.complex.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A1100035.KOR)
58. 29/2013. (IV. 26.) EMMI rendelet a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet és az egészségügyi közintézmények vezetőjének és vezetőhelyetteseinek képesítési követelményeiről, valamint a vezetői megbízás betöltése érdekében kiírt pályázat részletes eljárási szabályairól szóló 13/2002.(III.28.) EüM rendelet módosításáról. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK13070.pdf>
59. WHO – Briefing on the preliminary findings and suggested actions WHO/Europe/ECDC joint review/Country visit to Hungary 22-25 May 2012
60. TSZK – Tervezet a pulmonológiai járóbeteg-ellátás átalakításáról a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium 2007. július 13-i ülésén megvitatott és elfogadott javaslat, 2007.
61. A pulmonológiai hálózat 2012. évi epidemiológiai és működési adatai, TBC. *Korányi Bulletin*. 2013, 4-13. <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2013.pdf>

## XI. MELLÉKLET

### 1. A folyamat teljesítését igazoló dokumentumok

*(OBDK tölti ki)*

<b>Témaválasztási javaslat</b>	Igen
<b>Delegálás a fejlesztőcsoportba</b>	Igen
<b>Fejlesztőcsoport felkérése</b>	Igen
<b>Egyéni összeférhetlenségi nyilatkozatok</b>	Igen
<b>Egyéni összeférhetlenségi nyilatkozatok összefoglaló</b>	Igen
<b>Csoportos nyilatkozata fejlesztés során igénybe vett külső támogatásról, a szponzori függetlenségről és az elfogulatlanságról</b>	Igen
<b>Konzultációs feljegyzés(ek)</b>	Igen

<b>Módszertani szűrőértékelés</b>	Igen
<b>Részletes módszertani értékelés(ek)</b>	Igen
<b>Tagozatvezetői nyilatkozatok az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal való egyetértésről</b>	Igen

## **2. A fejlesztés módszerének leírása, és a kapcsolódó dokumentumok**

### **2.1. Fejlesztőcsoport megalakulása, folyamat, és feladatok dokumentálása**

Az irányelv kialakítása az Egészségügyi Közlöny 2011. szeptember 16-án, LXI. évfolyam, 18. számában megjelent, „A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja a tuberkulózis diagnosztikájáról és terápiájáról (1. módosított változat),” [1] felülvizsgálatán és kiegészítésén alapul. A felülvizsgálat megkezdésekor a Tüdőgyógyászat Tagozat elnöke kijelölte az irányelvfejlesztés felelősét. Az irányelvfejlesztés-felelős kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

### **2.2. Irodalomkeresés, szelekció**

Az irányelv a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, ECDC) és más külföldi szervezetek (pl. CDC, IUATLD, BSR) 2013-ben érvényben lévő ajánlásait és a hazai rendelkezéseket vette figyelembe. Az irányelv felülvizsgálatának ugyancsak meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel, a 2009. óta megjelent tudományos bizonyítékokra. Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfia, a PubMed és a Cochrane adatbázisban fellelhető magyar és angol nyelvű publi kációk alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak (és ezek magyar megfelelője), valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg: *M. tuberculosis*, MDR, XDR, tuberculosis, latent tuberculosis, biological therapy, BCG, children, diagnosis, treatment, screening, prevention, guideline. Az irodalom keresés 2013 októberében zárult le.

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

Az irányelv négy, WHO által kiadott irányelv adaptációja, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a Grade 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 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 mérvadó.

## 2.4. Ajánlások kialakításának módszere

Valamennyi, a korábbi szakmai protokollban megfogalmazott ajánlás felülvizsgálata megtörtént. Ahol a fejlesztő csoport szükségesnek ítélte, új ajánlások kerültek beillesztésre. Az új irányelvben jelentősen bővült a látens tbc (különös tekintettel a biológiai terápiára), a gyermekkorú betegek és a pulmonalis tbc sebészeti ellátásához kapcsolódó ajánlások köre. A fejlesztők fokozottan törekedtek arra, hogy elkerüljék a témakörhöz kapcsolódó másik irányelv ajánlásaival való átfedéseket.

Az ajánlások rangsorolásánál két kategória kialakítására került sor. *Erős 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.

## 2.5. Véleményezés módszere és dokumentációja

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.

## 2.6. Független szakértői véleményezés módszere és dokumentációja

A GYEMSZI részéről két módszertani szakértő véleményezte a részletes módszertani értékelés során a tervezetet (AGREE II Instrument alapján). A módszertani szempontú szakértői véleményeztetés célja az irányelv módszertani minőségének ellenőrzése, a rendeletben biztosított részletes módszertani értékelés elvégzése az AGREE II Instrument és az adott eljárásrend alapján. Ennek eredménye a „Részletes módszertani értékelés összefoglalója” című dokumentum (csatolva az irányelv dokumentációjához).

## 2.7. Felülvizsgálat módszertana

A felülvizsgálati eljárás a releváns nemzetközi irányelvek áttekintésével és intenzív irodalomkereséssel kezdődött, a naprakész ajánlások megfogalmazása és a szakmailag indokolt tartalombővítés megvalósítása érdekében. A tartalom aktualizálását követte az irányelv szerkezetének kialakítása az új előírásoknak megfelelően. A felülvizsgálat a tartalomhoz igazította az irányelv címét. Az irányelvben felhasznált, az irodalomzáraskor előzetesen már rendelkezésünkre álló, de még megjelenésre váró irodalmak későbbi megjelenését, elérhetőségét ellenőriztük. Az elérhetőséget beillesztettük az irányelvbe.

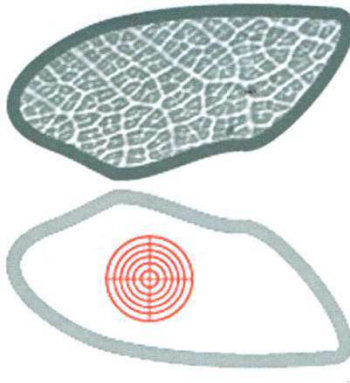
### **3. Alkalmazást segítő dokumentumok**

#### **3.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**


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

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

**BETEGTÁJÉKOZTATÓ  
TUBERKULÓZISBAN  
SZENVEDŐ BETEGEK  
ÉS  
CSALÁDTAGJAIK RÉSZÉRE**



KÉSZÜLT  
A MAGYAR TUDÓGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG  
TÁMOGATÁSÁVAL



**TUBERKULÓZIS GYÓGYKEZELÉSI KARTON**

Név:

A gyógyszer megnevezése:

Adagja egyszeri alkalommal:

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

**Hónap**

### TÁJÉKOZTATÓ A SEGÍTŐ CSALÁDTAG RÉSZÉRE

Ön azt vállalta, hogy hozzásegíti tuberkulózisban szenvedő családtagját a gyógyuláshoz azzal, hogy minden alkalommal emlékezteti arra, hogy be kell vennie a gyógyszereit, és ő minden alkalommal az Ön jelenlétében teszi ezt meg.

A kezelőorvos egyszerre általában egy hónapra elegendő gyógyszert és a beteg gyógykezelési kartonját Önnek adja át.

A napi gyógyszeradagot egyszerre lehet bevenni. Készítse ki a gyógyszereket egy kistányérra vagy kis tálcára!

Bizonyosodjon meg arról, hogy egyik gyógyszer sem maradt ki és a tabletták száma is megfelelő! Gondosan figyelje meg, hogy a beteg szájába veszi a gyógyszereket, és vízzel vagy gyümölcslével valamennyit lenyeli! Ezután a gyógykezelési kartonon a megfelelő nap kockájába tett x jellel jelölje, „könyvelje el” a gyógyszer bevitelét!

Ha a beteg elmulasztja a megbeszélte időben az Önnel történő találkozást a gyógyszer bevétele céljából, keresse meg őt és figyelmeztesse a gyógyszer rendszeres szedésének fontosságára! Ha ez ismételten megtörténik és azt tapasztalja, hogy a beteg nem veszi be rendszeresen a gyógyszert, tájékoztassa erről a kezelőorvost vagy nővért!

Időnként kérdezze meg a betegről, hogy nem tapasztal-e valamilyen kellemetlenséget, szokatlan dolgot – bőrkürett, viszketés, izületi és izmok fájdalma – különösen azt figyelje meg, hogy a bőre, vagy a szemhéjára nem kap-e sárgás elszíneződést (gyógyszer mellékhatás)! Ilyen esetben a beteg haladéktalanul keresse fel az orvost! Mivel alkoholfogyasztás mellett gyakrabban jelentkeznek mellékhatások, a beteg lehetőleg ne fogyasztson szeszes italt. A vizelet piros-narancsvörös elszíneződése az egyik gyógyszer következménye, de ennek nincs káros hatása, ez nem mellékhatás.

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

**Köszönjük a segítségét!**

A tájékoztatót összeállította: Dr. Vadász Imre főorvos

**SPRING MEDIAKADÓ**

*Többi kiadványok rendelhető:*

E-mail: [info@springmed.hu](mailto:info@springmed.hu) • Honlap: [www.springmed.hu](http://www.springmed.hu)



Kedves Betegünk!

Kérjük, hogy figyelmesen olvassa el – lehetőleg szerinti családtagjával együtt – az alábbi tájékoztatót. Szeretnénk, ha minél többet megtudna betegéről, 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 arról függenek, hogy melyik szerv betegedett meg. A tüdőtuberkulózis akár hónapokon keresztül tünetek nélkül fennállhat, ha azonban panaszt okoz, akkor a leggyakoribb tünetei: a 2-3 hétnél tovább tartó köhögés, köpetvárást (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 tuberkulóziusa van?**

A tuberkulózist orvosi vizsgálattal (röntgenvizsgálat, a köpetben levő 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 nyálcsöppkel együtt tuberkulózisbaktériumok kerülnek a levegőbe. A körülöttük élő emberek belélegzik ezeket a baktériumokat, amelyek megtelepednek a tüdejükben, és elszaporodva betegséget okozhatnak. Ezt nevezük cseppfertőzésnek. A fertőzés előtörténetben a beteg ember családtagjaitól, barátaitól, különösen, ha zúzólt 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 szeszitalt.

**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 győzszereti megakadályozzák a beteg ember szervezetében élő baktériumok szaporodását, majd el is pusztítják őket. Ezért a fertőzés a légúti útakon úgy előzhető meg, ha a beteg minden győzszerét minden alkalommal pontosan betesz. 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 szakosodott kórházi osztályokon fekszenek.

A következőket kell betartani:

- Köhögésnél, tüsszögéskor mindig tartson a szája elé zsebkendő.
- Köpétét mindig zsebkendőbe köpje.
- Szobájában, lakásában nevesen 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 győzszeretek, amelyek elpusztítják a tbc-baktériumokat, és így a tuberkulózist meg lehet gyógyítani – addig a „tűdővész”

rettegett és gyakran halálos betegsége volt. A gyógyítás ma sem ellenállók a győzszeretekkel szemben. A beteg embernek egyszerűen többféle győzszeret kell szednie több hónapon keresztül, rendszeres orvosi ellenőrzés mellett. Nagyon fontos, hogy a beteg minden győzszeret minden alkalommal pontosan vegye be, mert a győzszeretek rendszerellenes szedése (ha a beteg elfelejti bevenni a győzszereteket vagy nem mindegyiket veszi be) azt eredményezheti, hogy a győzszeretek elvesztik a hatásukat, és a betegség gyógyíthatatlanná válik. A kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt tuberkulózis ma is halálos betegsége, és a beteg környezetében élőket is veszélyezteti.

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

A kezelést rendszerint kórházban kell elkezdeni. Kivételes esetektől 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 lehetséges) könnyen megfelelkezik a győzszeres beviteléről. Célszerű, ha egy vele együtt élő családtag vagy közeli barát vállalkozik arra, hogy mindennap emléktetesse a beteget a győzszer bevitelére.

Ezt a segítő-támogató tevékenységet megkönnyíti, ha a beteg győgszerkezelési kartont vezet. 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 győgszer bevitelét 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 győgszerének?**

A mellékhatások nem gyakoriak. Émelygés, étvágytalanság, puffadás, izületi és végtagfájdalmak, bőrvizsketés, kiütések, a bőr és a szemfehérje sárga elszíneződése, a látás élességének csökkenése fordulhatnak elő. Ezekről azonnal (soron kívül!) tájékoztatni kell az orvost. Az egyik győgszer a vizelet vörös-maradványos 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 a ő szervezetükbe is, és ott esetleg betegséget okoz. Ennek kiderítésére a beteg környezetében élőknak jelentkeznük kell a tüdőgondozóban, ahol elvégzik a szükséges vizsgálatokat. Felőrtéken a tüdő röntgenvizsgálatát, a gyerekeken bőrtörőbt végznek.

### **3.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok** Nincsenek.

### **3.3. Táblázatok**

1. TÁBLÁZAT. Antituberkulotikumok (VII. fejezet/5.) [7, 12]
2. TÁBLÁZAT. Az antituberkulotikumok adagolása (VII. fejezet/5.) [7, 11, 12]

### **3.4. Algoritmusok**

1. ÁBRA. A látens tuberkulózis kezelésének algoritmus (az anti-TNF-alfa-kezelés példáján) – A Mantoux-próba megítélésénél figyelembe kell venni a beteg immunstátusát (VI. fejezet/3.)
2. ÁBRA. A pulmonalis tuberkulózis diagnosztikája és terápiája (VI. fejezet/3.)