

Revidovaný doporučený postup péče o dětské a dorostové pacienty s tuberkulózou

MUDr. Karolína Doležalová, Ph.D. ¹

Prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D. ²

Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc. ³

¹ Pediatrická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice

² Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice

³ Pediatrická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol

4.2.1 Věcný rámec standardu

4.2.1.1 VYMEZENÍ VĚCNÉHO RÁMCE DOPORUČENÉHO POSTUPU

DEFINICE ONEMOCNĚNÍ

• Tuberkulóza (TB) je infekční onemocnění řazené mezi granulomatózní zánětlivé procesy. TB je vyvolávána mykobakteriemi (M): *M. tuberculosis komplex*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedi*, *M. suricattae*.

TB postihuje v 80 % dýchací ústrojí, v 20 % jiné orgány, např. mízní uzliny, klouby a kosti, urogenitální trakt, kůže, pleny mozkové, perikard, peritoneum, gastrointestinální trakt, smyslové orgány.¹

KLASIFIKACE ONEMOCNĚNÍ

MDC 5, DRG 798-801, MKN-10 A15-A19.

Tuberkulózou se podle této klasifikace rozumí:

- TB dýchacího ústrojí bakteriologicky a/nebo histologicky ověřená
- TB dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky neověřená
- TB nervové soustavy
- TB jiných orgánů
- miliární TB

HLAVNÍ ZMĚNY V DOPORUČENÉM POSTUPU

- Změna terminologie dle doporučení WHO: TBI - tuberkulózní infekce (dříve LTBI), TB - tuberkulózní nemoc (dříve aktivní TB), TPT- TB preventivní terapie (dříve chemoprevence, chemoprofylaxe)
- Při diagnostických rozpacích u dítěte, které bylo v kontaktu s bakteriologicky ověřenou TB a má pozitivní IIGRA (interferon gamma release test)/TST (tuberkulinový kožní test) zároveň nemá jednoznačný nález na skiagramu hrudníku, je vhodné doplnit CT hrudníku.
- Pro průkaz TBI stačí jednoznačná pozitivita jednoho z testů (IGRA nebo TST). Při diagnostických rozpacích, u dítěte mladšího 5 let a v terénu imunodeficiency, je lepší provést oba testy.
- U všech dětí s diagnostikovanou TB je nutné nabrat také anti HIV protilátky.
- Nekomplikovaná plicní tuberkulóza u dětí od 3 měsíců do 16 let se léčí pouze 4 měsíce (2HRZE/2HR).
- TB preventivní terapie se podává také u MDR a XDR kontaktů.

- Existují nově definované skupiny rezistentní TB a nová strategie její léčby. Hlavní změnou je zařazení bedaquilinu a delamanidu do léčebných schémat u dětských pacientů.

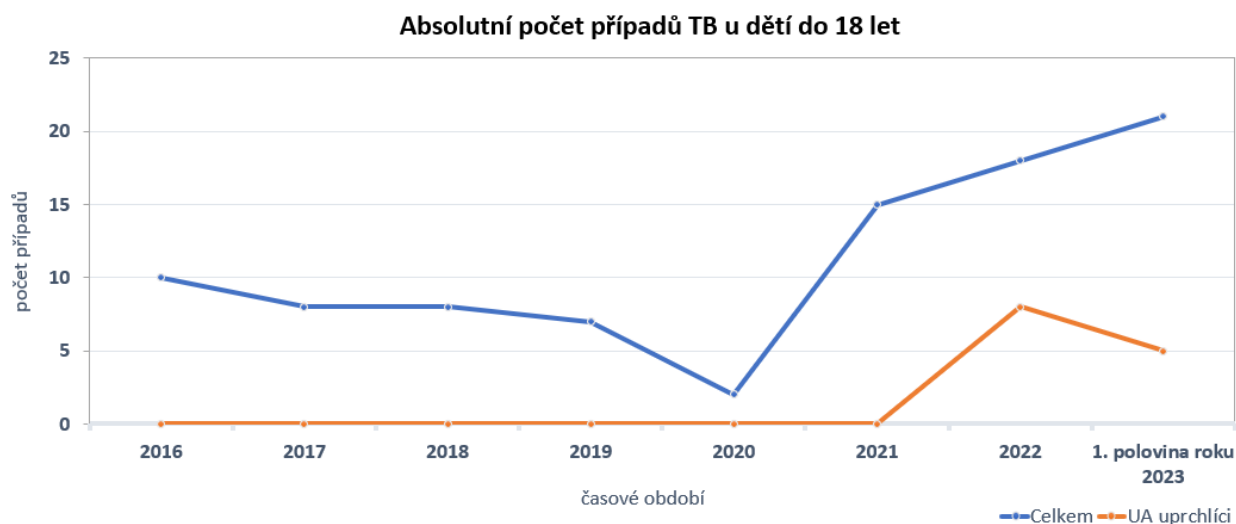
4.2.1.2 EPIDEMIOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY ONEMOCNĚNÍ

VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ

Celosvětově onemocní tuberkulózou ročně cca 1,2 miliónu dětí.² WHO dlouhodobě hledá nové strategie pro optimální léčbu dětských a dorostových pacientů. V předkládaném dokumentu reflektujeme nová doporučení SHINE³ v diagnostice a léčbě dětské tuberkulózy. TB v České republice zůstává vzácným onemocněním s incidencí 3,6/100 000 v roce 2022 (v absolutních číslech se jedná 383 pacientů celkem, z toho 17 pacientů do 18 let).

TREND

Dětská TB odráží trend dospělé TB. Mezi roky 2010-2020 byl trend klesající. Ani změna očkovací strategie v roce 2010 tento trend nezměnila.⁴ Od roku 2021 pozorujeme mírný nárůst dětských pacientů s TB.



Graf 1: nárůst absolutního počtu případů dětské TB od roku 2021 (zdroj autorka)

4.2.1.3 KVALIFIKAČNÍ PŘEDPOKLADY

INSTITUTE

- Lůžková péče je v naprosté většině zajišťována na Pediatrické klinice 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze-Krči, v ojedinělých případech na Infekční klinice FN Brno.
- Centrum vysoce specializované péče pro multirezistentní tuberkulózu (MDR TB) (CmrTB) zajišťuje Pneumologická klinika a Pediatrická klinika 1. LF UK Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze
- Ambulantní péči poskytují ambulantní specialisté v oboru PNE a dětská PNE. Ambulantní péče o pacienty s MDR a XDR je poskytována v Centru vysoce specializované péče pro multirezistentní tuberkulózu (MDR TB) (CmrTB) na Pediatrické klinice 1. LF UK a FTN.
- Péči o případy mimoplicní TB poskytují odborná oddělení všech oborů, v jejichž orgánové lokalizaci se může TB vyskytovat, která jsou zaměřena také na ošetřování dětských pacientů.

ODBOBNÝ PERSONÁL A JEHO KVALIFIKACE

- odborný dětský lékař (specializovaná způsobilost „dětské lékařství“, specializovaná způsobilost „dětská pneumologie“ nebo „pneumologie a ftizeologie“)
- odborný lékař oboru PNE s praxí u dětských pacientů s TB
- odborný lékař oboru PNE s expertízou v MDR TB
- odborný lékař mikrobiolog (specializovaná způsobilost klinická mikrobiologie)
- odborný lékař příslušné odbornosti podle lokalizace mimoplicní TB
- zdravotní sestra erudovaná v problematice TB

4.2.1.4 TECHNICKÉ PŘEDPOKLADY

Vybavení ambulance oboru PNE

- podléhá kritériím pro tato zdravotnická zařízení podle platných metodických opatření
- speciální vybavení: bezprostřední dostupnost skiagrafického vyšetření

Specializovaná pracoviště – specializovaná lůžková oddělení PNE

- pracoviště s odbornou ambulancí pro TB a lůžky určenými pro izolaci, diagnostiku a léčbu TB, která svým vybavením odpovídají hygienickým normám pro tato pracoviště
- bezprostřední dostupnost biochemické a hematologické laboratoře, pracoviště zobrazovacích metod, mykobakteriologické laboratoře, pracoviště pro vyšetření funkce plic a bronchoskopie

4.2.2 Vstupní podmínky procesu péče

4.2.2.1 KLINICKÝ OBRAZ, AKTIVNÍ A PASIVNÍ ZPŮSOB ZJIŠTĚNÍ PLICNÍ TB

- Největší riziko rozvinutí tuberkulózní nemoci mají kojenci, u kterých se udává riziko onemocnění po kontaktu s nakaženou osobou až 40 %. Děti ve věku od jednoho roku do pěti let mají riziko kolem 15 %. Děti mladšího školního věku jsou z hlediska TB infekce v tzv. příznivém věku a přechod nákazy do manifestní formy TB je u nich nejméně pravděpodobný. Další rizikovou skupinou, pro kterou je typický těžký průběh onemocnění s rychlou progresí do rozpadové formy onemocnění, jsou dorostenci.
- Klinický obraz je rozdílný u kojenců a prepubertálních dětí a u dorostenců. Je tedy také odlišný způsob zjištění onemocnění. V našich podmínkách, kdy je plicní tuberkulóza u dětí v naprosté většině případů zjištěna v rámci **aktivní depistáže** po kontaktu s nakaženou osobou, onemocnění probíhá s

minimální symptomatologií nebo zcela asymptomaticky. Děti vypadají zdravé, jsou eupnoické, mají normální chuť k jídlu, většinou jsou bez horeček. V zemích, kde je vysoký výskyt TB, je typickým příznakem rozvinuté TB neprospívání, kašel a ztráta hmotnosti.

- Dorostenci mívají symptomatologii podobnou dospělým. V kontrastu s dětským věkem zde naopak infekce probíhá s výraznou symptomatologií (kašel, hubnutí, nechutenství, zvýšené teploty, noční pocení). U dorostových pacientů se rychle rozvíjejí rozpadové formy onemocnění s vysokou nakažlivostí. Mohou tedy vyhledat lékařskou péči pro obtíže, jedná se o **pasivní způsob** diagnostiky TB.
- Fyzikální nález na plicích je u většiny pacientů s primární formou onemocnění zcela negativní. U akutní miliární TB bývá též poslechový nález negativní. U infiltrativní TB odpovídá poslechový nález změnám svědčícím pro infiltraci plicního parenchymu (oslabené dýchání, chrůpky, pokleповé přikrácení). Hemoptýza se u dětí vyskytuje pouze výjimečně, a to u rozsáhlých rozpadových forem onemocnění. Laboratorní nález většinou není provázen výraznější elevací CRP ani leukocytózou. Bývá pouze středně zvýšená sedimentace a často také mikrocytární anémie.

4.2.2.2 KLINICKÝ OBRAZ MIMOPLICNÍ TUBERKULÓZY

Mimoplicní TB (EPTB – extrapulmonary TB) může a nemusí provázet plicní tuberkulózu. V našich podmínkách ji vidíme vzácně. Nejčastějším projevem EPTB je TB krčních lymfatických LU a postižení pleury. Dále osteoartikulární TB a TB urotraktu. Diagnózu mimoplicní TB obvykle sdílí lékař, který se postiženým orgánem zabývá ve spolupráci s pneumologem.

Klinické hodnocení všech předpokládaných případů EPTB zahrnuje:

- anamnézu kontaktu s TB
- odběr vhodných vzorků z postiženého místa (mozkomíšní mok, biopsie lymfatických uzlin, pleurální tekutina, peritoneální tekutina, perikardiální tekutina, synoviální tekutina nebo vzorky moči) k provedení cytologického, biochemického (ADA) a mikrobiologického vyšetření (PCR průkaz vyvolavatele – gene Xpert, mikroskopie, kultivace) a histologie, pokud je to vhodné a dostupné.
- SKG hrudníku a odběr vzorků z dýchacích cest k vyloučení plicní TB k vyhodnocení PTB (protože dítě může mít jak PTB, tak EPTB);
- testování na HIV.

Podrobná diagnostika a klinický obraz EPTB je dostupná v monografiích nebo k vyžádání u autorů.

Zde jen několik praktických poznámek

- **TB krčních lymfatických uzlin**, tzv. skrofulóza. Onemocnění se obvykle manifestuje jako jednostranné zduření krčních uzlin tvořících pakety. Sonograficky bývá patrná kolikvace. Tuto diagnózu potvrdí typický histopatologický nález granulomatózního zánětu s Langhansovými buňkami a centrální nekrózou a kulturační nález *M. tuberculosis*. Diferenciálně diagnosticky je skrofulózu nutno odlišit od mykobakteriízy způsobené nejčastěji *Mycobacterium avium complex*. Klinický nález bude velmi podobný. Rozdílná je však léčba. Zatímco nekomplikovanou skrofulózu léčíme antituberkulotiky (4 měsíce), mykobakteriízu řešíme chirurgickou exstirpací.
- **Bazilární meningitida (TBM)** je v našich podmínkách velmi vzácná. Nicméně v zemích s vysokou incidencí TB ji vidají mnohem častěji. V ČR je na ni potřeba myslet u pacientů pocházejících ze zemí s vysokou incidencí TB a u HIV pozitivních dětí. Typický průběh je dvoufázový: po

nenápadném plíživém začátku se může objevit meningeální syndrom, zvracení bez předchozí nauzey, následně pak křeče, parézy hlavových nervů a hydrocefalus. TST a IGRA test nemusí být pozitivní a jejich negativita tudíž TBM nevylučuje. Diagnostika je založena na klinickém podezření (kontakt s TB, původ či cestování do země s vysokou incidencí TB), na odběru mozkomíšního moku (MM) a zobrazovacích metodách. Odběr MM musí být proveden z lumbální punkce, nikoli ze shuntu. Typický nález u TBM je čirý, žlutavý MM s pleiocytózou (10-500 buněk, převaha lymfocytů), vysoká bílkovina (nad 1g/l), normální či snížená glykorrhachie, nižší hladina chloridů.

- Negativní gene Xpert nevylučuje diagnózu TBM, ale jeho provedení patří do zlatého standardu vyšetřovacího postupu.
- Vyšetření ADA (adenosindeamináza), je pomocné biochemické vyšetření. ADA má u TB zvýšenou hodnotu (norma u vyšetření MM je méně než **0,085** μ kat/l, **cut-off pro TB: 0,19** μ kat/l).
- Diagnosticky pomohou zobrazovací metody (hlavně MRI), na kterých je typické ztlustění mozkových plen nejčastěji v oblasti bazálních cisteren.
- **TB exsudativní pleuritida** je u dětí velmi častým projevem TB. Jednorázovou hrudní punkci můžeme indikovat podle výsledku sonografie. Výpotek opět vyšetřujeme cytologicky, biochemicky a mikrobiologicky. Stejně jako u TBM je přínosné vyšetřit také ADA, hodnoty nad 0,50 - 0,70 μ kat/l svědčí pro TB.
- **Osteoartikulární TB (OATB)** typicky vzniká hematogenním šířením z místa primární infekce (např. plicní tuberkulózy), lymfogenní šíření a šíření per continuitatem je vzácné. Nejčastější formy jsou TB páteře (spondyloartritida), tuberkulózní artritida a tuberkulózní osteomyelitida. Infekce se může rozšiřovat do měkkých tkání a vytvářet paravertebrální nebo epidurální abscesy. Tyto abscesy se nazývají "studené" nebo "pseudo" abscesy v protikladu s typickými abscesy purulentního charakteru. Paravertebrální abscesy se vyskytují u více než 50 % případů OATB u dětí. Celkové příznaky (horečka, slabost, ztráta hmotnosti, noční pocení) se mohou objevovat, nicméně u 60 % dětí s TB páteře zcela chybí. Případnou parézu můžeme pozorovat časně, paraplegii většinou až v pozdním stadiu. Pro verifikaci suspektního postižení OATB je metodou volby zobrazení páteře v celém rozsahu **pomocí magnetické rezonance**. Léčba je kombinovaná, medikamentózní a spondylochirurgická.

4.2.2.3 DIAGNOSTIKA

Tři základní pilíře diagnostiky TB v dětském věku představují: Epidemiologická souvislost, zobrazovací metody a imunologické testy prokazující infekci *M.tuberculosis complex*.

Epidemiologická souvislost. TB u dítěte odhalíme nejčastěji při jeho vyšetření jako kontaktu s dospělou osobou. Zdrojem bývá dospívající nebo dospělá osoba s nakažlivou, často mikroskopicky pozitivní formou plicní TB, která žije přímo v rodině nebo v bezprostředním okolí. Nejčastěji to bývá otec, dále matka, prarodiče nebo jiní příbuzní. Nemocné dítě bývá zdrojem onemocnění pro jiné dítě zcela výjimečně. Inkubační doba se typicky pohybuje mezi čtyřmi týdny a dvěma roky od expozice.

Radiologické vyšetření a další zobrazovací metody

Základním zobrazovacím vyšetřením je **skiagram hrudníku** v zadopřední projekci. Na skiagramu se nemoc projevuje čtyřmi způsoby – izolovaně, nebo sdruženě: a) jako onemocnění parenchymu, b) jako

lymfadenopatie, c) pleurálním výpotkem obvykle jednostranným, d) miliárním rozsevem. Nicméně studie prokázaly, že skiagram hrudníku nedokáže zachytit drobnější patologie obzvláště u menších dětí.^{5,6} Stále častěji volíme použití **CT hrudníku**, které nám pomůže odhalit nejen hilovou lymfadenopatii, která je typickým obrazem dětské TB, ale také vzácnější patologie typu tree-in-bud, různé druhy konsolidací, miliární rozsev nebo zesílení bronchiální stěny.⁵

Jsme si vědomi, že volba CT hrudníku má větší radiační zátěž a u nespolupracujících dětí se musí dělat v celkové anestezii. I přes tato negativa, doporučujeme low dose CT hrudníku při podezření na TB (jednoznačný epidemiologický kontakt, pozitivní TST a/nebo IGRA test) při normálním nebo suspektním nálezu na skiagramu hrudníku u dětí do 10 let provést. Máme-li jednoznačně viditelnou patologii na skiagramu hrudníku, není nutné CT hrudníku doplňovat. (Schéma 1)

Sonografie hrudníku se nejvíce užívá pro průkaz tekutiny v pleurálních prostorech, např. při TB exsudativní pleuritidě. Rozšířené použití sonografie v diagnostice TB je v plánu v nejbližších letech.

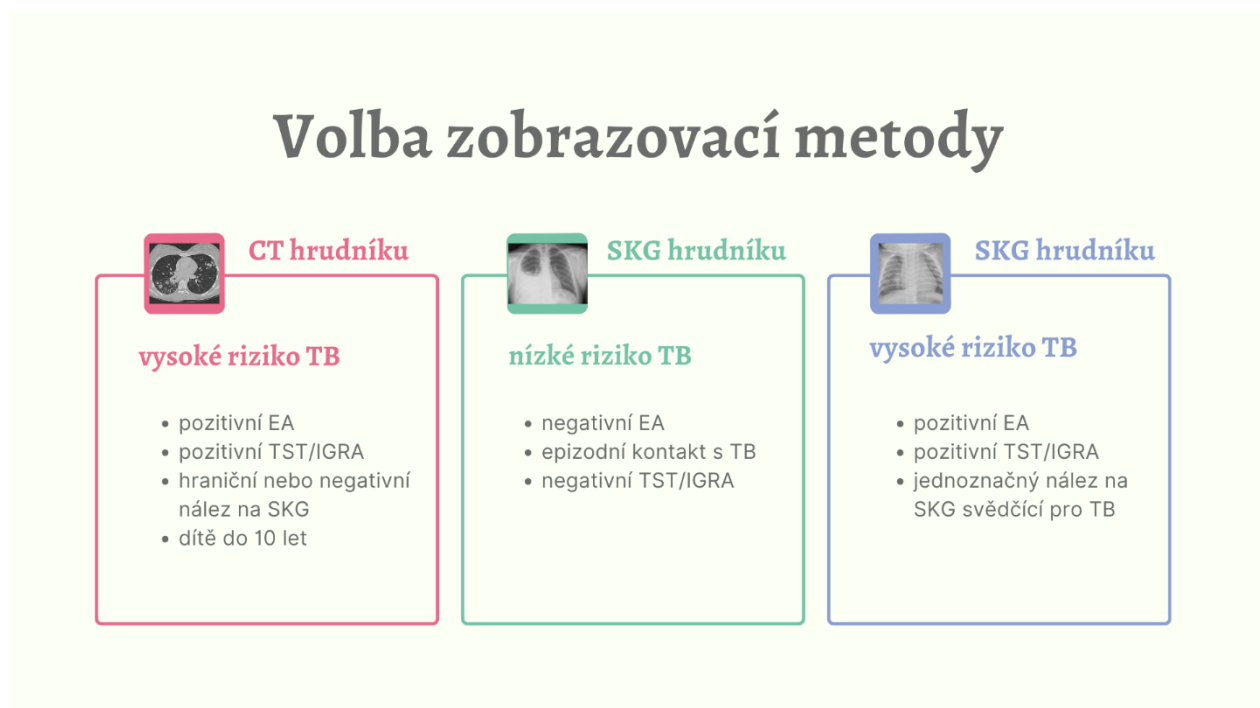


Schéma 1 Volba zobrazovací metody při diagnostice

Imunologické testy prokazující infekci *M. tuberculosis complex*

Tuberkulinový kožní test (TST tuberculin skin test, Mantoux test, MxII) vypovídá o setkání organismu s mykobakteriální infekcí. Nedokáže však rozlišit latentní (TBI) a manifestní infekci (TB). Tuberkulin se aplikuje intradermálně na volární* stranu předloktí a reakce se odečítá za 48-72 hodin po aplikaci. Hodnotí se indurace příčně k ose předloktí. Hodnocení je následující: indurace do 5 mm = test negativní, u nekalmetizovaných 6 a více mm = pozitivní, u kalmetizovaných 5-10 mm postvakcinační alergie, nad 10 mm = postinfekční alergie. Sekundární anergie bývá např. při akutní miliární tuberkulóze. Negativní TST nevylučuje TB infekci. Obzvláště u mimoplicních forem TB může být test negativní.

IGRA testy (Interferon Gamma Release Assay), např. Quanti FERON-TB Gold® (QTF) jsou založené na měření interferonu- γ (IFN- γ), který tvoří senzitivizované lymfocyty poté, co došlo ke stimulaci plné krve TB antigeny. Ani tento test nerozliší latentní od manifestní infekce, ale na rozdíl kožního testu IGRA test nereaguje na BCG vakcinaci. Senzitivita IGRA testu se pohybuje kolem 80 %. K dispozici je také test T-SPOT TB®, který je vhodný pro nepřímou diagnostiku latentní i aktivní infekce *M. tuberculosis*, především jako test druhé volby při nejasných, resp. nejednoznačných výsledcích testu QTF a u pacientů s poruchou imunity. Negativní výsledek IGRA testu aktivní tuberkulózu nevylučuje.

Doporučení pro použití kožního testu podle Mantoux (TST) a/nebo testu založeného na sekreci interferonu gamma (IGRA) nejsou v doporučeních zcela jednoznačná. Senzitivita TST nebo IGRA se pohybuje kolem 70-80 %, ale v kombinaci mají senzitivitu přes 90 %.^{7,8} Hlavní mezinárodní doporučení se neshodují v indikacích pro TST/IGRA v pediatrii v následujících aspektech: u dětí do 5 let se vzhledem k nedostatečné imunologické vyspělosti dítěte a nedostatku dostupných důkazů o pediatrických IGRA doporučuje volit TST, a to samostatně nebo v kombinaci s IGRA. U dětí starších 5 let v nízkém riziku TB není jednoznačně určeno, zde lze zvolit pouze jeden z testů.⁹

Rádi bychom doporučení sjednotili následovně:

- U rizikových pacientů je vhodné provádět obě techniky k vyloučení tuberkulózní infekce (imunokompromitovaní pacienti jakéhokoli věku a pacienti mladší 5 let).
- U pacientů s nízkým rizikem infekce (starší 5 let, neimunokompromitovaní) lze použít pouze jeden z testů (TST nebo IGRA).
- U pacientů s klinickým podezřením na TB je vhodné maximalizovat diagnostickou senzitivitu provedením obou technik. Pokud však již máme k dispozici jeden pozitivní test, není nutné druhý test doplňovat. (Schéma 2)

*V rámci sjednocení národních a mezinárodních doporučení jsme došli k závěru, že česká a slovenská praxe aplikovat kožní test do dorzální strany levého předloktí se rozchází se zbytkem světové praxe, kde se test aplikuje do volární strany předloktí. Přestože se nejedná o rozdíl, který by ovlivnil finální výsledek testu, je vhodné naši dosavadní aplikační techniku změnit a test aplikovat do **volární strany** levého předloktí.

Volba kožního testu a/nebo IGRA



Schéma 2: Volba kožního testu a/nebo IGRA

Mikrobiologická diagnostika

Děti do 5 let mívají obvykle paucibacilární formu choroby a bakteriologický průkaz vyvolavatele je dostupný jen zřídka, různé práce uvádí kultivační průkaz u dětí ve 10-25 % případů.^{10,11} K průkazu vyvolavatele je vhodné provést vstupně sériově 3 dny po sobě žaludeční laváž nebo indukované sputum u spolupracujících dětí.¹² Tyto metody mají větší záchyt patogenu než tradiční laryngeální výtěry. U těchto vzorků mikrobiolog stanovuje mikroskopický nález, kultivační nález a genetickou PCR analýzu genomu *M.tuberculosis complex*. Vzhledem k nárůstu MDR forem tuberkulózy je nutné vzorky odeslat také na přítomnost genů rezistence. Nejčastěji se hodnotí gen rezistence proti rifampicinu, která je nejčastější.^{13,14} Jsou ale k dispozici také vyšetření genů rezistence na všechna obvyklá antituberkulotika (AT). V případě pozitivní kultivace je nutné doplnit testy na citlivost k AT. Zachytíme-li rezistenci, laboratoř automaticky kmen odesílá do Národní referenční laboratoře.

Ostatní laboratorní parametry (FW, KO, CRP) nebývají u TB výrazněji ovlivněné. Obvykle vidíme lehce nebo středně zvýšenou, FW, KO nebývá výrazněji změněn, případně může být patrná mikrocytární anémie, CRP bývá nízké. Např. při diferenciální diagnostice zánětlivého infiltrátu s pleurální složkou s minimální elevací zánětlivých parametrů by měla být zvažována TB.

Do diagnostického standardu je nutné při příjmu dítěte se suspektní TB do zdravotnického zařízení zařadit odběr HIV protilátek.

4.2.3 LÉČBA TB A ZMĚNY V LÉČEBNÉ STRATEGII

LÉČBA AKTIVNÍ TUBERKULÓZY

- Léčba plicní TB je plně v kompetenci pneumologů, včetně řešení nutných resekcí tuberkulózních lézí, které pneumolog indikuje a chirurg prakticky provádí.
- U mimoplicní TB poskytují léčbu specialisté oboru podle orgánové lokalizace onemocnění, ve spolupráci s odborníkem v oboru dětské pneumologie nebo pneumologie a ftizeologie.

Determinanty charakterizující AT léčbu:

- nové onemocnění – nemocný nebyl v minulosti léčen AT po dobu delší než jeden měsíc
- recidiva (relaps) – nemocný byl úspěšně léčen AT – byla patrna regrese radiologického nálezu, ústup bakteriologické positivity sputa na BK a zlepšení klinického nálezu a je znovu zjištěna mikroskopická/kultivační pozitivita sputa
- léčebný neúspěch – u nemocného s novým TB onemocněním přetrvává mikroskopická či kultivační pozitivita sputa po 5 měsících AT léčby, nebo se nemocný již bakteriologicky negativní stal po 2 měsících léčby opět pozitivním
- léčba po přerušení – nemocný byl léčen AT alespoň jeden měsíc a pokračuje v léčbě po přerušení, které trvalo 2 měsíce nebo déle.

4.2.3.1 Volba AT léčby a její délka

Léčba TB je stejná u mikrobiologicky potvrzeného i mikrobiologicky nepotvrzeného pouze pravděpodobného onemocnění (diagnóza je stanovena na základě epidemiologické anamnézy, klinického a radiologického nálezu, výsledků imunodiagnostických testů a odpovědi na léčbu). Léčebný režim závisí na věku, klinických faktorech a lokalizaci TB. Léky proti tuberkulóze první linie (schéma 3) by měly být podávány v jedné dávce. Běžný léčebný režim je obvykle rozdělen na dvě fáze – iniciální a pokračovací. Vzhledem ke zjištěné rezistenci na isoniazid (9,1 %) ¹⁵ v České republice by iniciální terapie měla sestávat ze 4kombinace včetně etambutolu. Iniciální fáze trvá 2 měsíce a je obvykle zahajována za hospitalizace na specializovaném lůžkovém oddělení. O nutnosti izolace dětského pacienta na lůžku rozhoduje specialista v oboru PNE nebo dětská PNE. Pokračovací fáze následuje bezprostředně po fázi iniciální a trvá 2 nebo 4 měsíce v závislosti na následujících podmínkách odvozených z výsledků klinické studie SHINE. ^{3,16,17}

K základnímu léčebnému režimu HRZE je nutné přidat vitamín B6 (Pyridoxin), v dávce 5-10 mg denně u dětí do 5 let a 25 mg denně u dětí nad 5 let.

Základní antituberkulotika

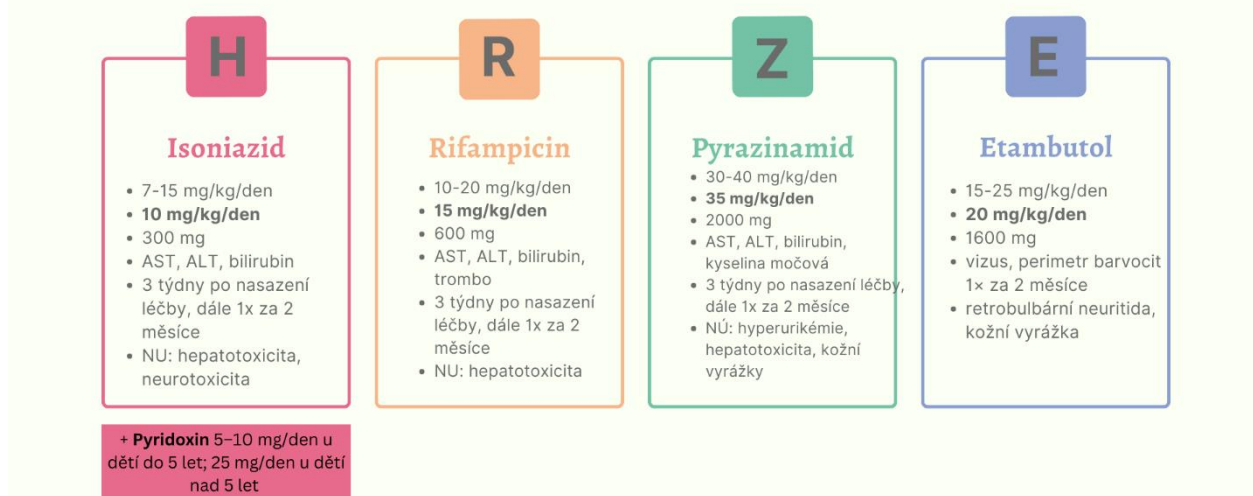


Schéma 3 Základní AT léčba, mezinárodně používaná zkratka, rozmezí dávky, obvyklá dávka, maximální dávka, pravidelné kontroly laboratoře a nežádoucí účinky.

V roce 2022 byla dokončena studie Shine, která prokázala dostatečný účinek zkráceného 4měsíčního režimu. Čtyřměsíční doba léčby (2 HRZE+ 2 HR) je indikována u dětí, které naplňují definici nekomplikované TB (non-severe TB) (schéma 4)

- Věk od 3 měsíců do 16 let
- Nekomplikované formy dětské tuberkulózy
 - Tuberkulóza krčních uzlin
 - Tuberkulóza nitrohruďných uzlin bez bronchiálního útlaku
 - Nekomplikovaná exsudativní pleuritida
 - Jednostranná tuberkulóza plic bez rozpadových změn a bez přítomnosti miliárního rozsevu
- Mikroskopicky negativní forma
- Zachovaná nebo předpokládá citlivost na základní AT

Děti, které nesplňují podmínky zkráceného protokolu, jsou léčeny 6 měsíců 2HRZE/4HR.

Definice nekomplikované TB indikované ke 4-měsíční léčbě

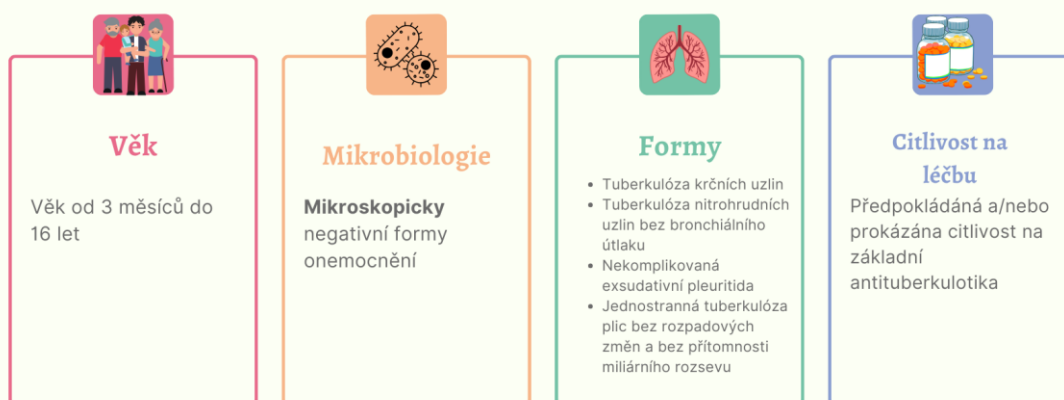


Schéma 4 Definice nekomplikované TB podle WHO, která je vhodná pro 4měsíční léčbu

4.2.3.2 Léčba mimoplicní tuberkulózy

Léčba mimoplicní TB se odvíjí od rozsahu onemocnění, orgánové lokalizace a citlivosti na antituberkulotika. Nekomplikovaná TB lymfatických uzlin se zachovanou citlivostí na AT se léčí 4 měsíce. TB urotraktu 6 měsíců. Bazilární meningitida a osteoartikulární TB 9-12 měsíců. Jednostranná exsudativní pleuritida je řazena do nekomplikované TB a léčí se 4 měsíce. Podávání kortikoidů viz 4.2.3.3. Léčebné schéma pro DR-formy nekomplikované EPTB přesahuje rozsah této publikace, nicméně je k vyžádání u autorů.

4.2.3.3 Doporučení k podávání kortikoidů v léčbě dětské tuberkulózy

V souladu se světovými doporučeními je podávání kortikoidů k léčbě tuberkulózy u dětí a dospívajících indikované v následujících případech:^{17–20}

- TBC meningitida
- TB perikarditida
- Těžká obstrukce dýchacích cest způsobená vnější kompresí v důsledku lymfadenopatie nebo endobronchiální tuberkulózy

Podávání kortikoidů všem pacientům s TB exsudativní pleuritidou je tedy z doporučení vyřazeno. Kortikoidy se mohou u pleuritidy podávat, pokud je přítomná významná zánětlivá složka nebo paradoxní reakce.

Steroidní léčba se obvykle zahajuje společně s antituberkulotiky. Doporučuje se perorální prednison (nebo jeho ekvivalent) v dávce **2 mg/kg denně** (maximálně 60 mg denně) po dobu čtyř týdnů s následným snižováním po dobu dvou týdnů (celkem šest týdnů).

4.2.4. NOVÁ DOPORUČENÍ PRO MANAGEMENT REZISTENTNÍ FORMY TUBERKULÓZY (DR-TB)

Na poli rezistentních forem tuberkulózy se událo několik změn. Jsou to změny v terminologii rezistencí, změny v klasifikaci skupin léků, doporučené postupy v managementu kontaktu a léčby DR-TBI a nové režimy léčby rezistentních forem onemocnění.

Jednoznačným doporučením zůstává, že se jedná o léčbu výhradně určenou do specializovaného centra. Vysokou prioritu má izolace a mikrobiologické potvrzení kmene infekce a testování rezistence na léky všemi dostupnými metodami (Xpert/Rif a kultivace, stanovení citlivosti k jednotlivým lékům).

K přenosu kmenů *M.tuberculosis* rezistentních vůči lékům u dětí obvykle dochází od infekčního dospělého, čímž vzniká primární rezistentní TB u dítěte. U dětského pacienta se však mohou vyvinout i sekundární formy rezistence v důsledku nedostatečné počáteční léčby nebo suboptimální adherence.

Změny v terminologii rezistencí

Dosud jsme užívali tyto názvy pro následující druhy rezistencí:

- **Mono-rezistence:** rezistence na jeden preparát základní řady
- **Polyrezistence:** rezistence na více léků základní řady, ne současně isoniazid a rifampicin
- **MDR-TB (multidrug resistant tuberculosis):** rezistence na isoniazid a rifampicin
- **XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis):** MDR-TB + rezistence na fluorochinolon + nejméně jeden injekční preparát skupiny B

Nově se rezistence rozdělují následovně:

- **RR-TB:** jakákoli rezistence k R, včetně monorezistence, multirezistence.
- **pre-XDR-TB (pre-extensively drug-resistant tuberculosis):** MDR/RR-TB + rezistence na jakýkoliv fluorochinolon
- **XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis):** pre-XDR-TB + rezistence na nejméně jedno antituberkulotikum ze skupiny A

Změny v rozdělení léků do skupin

Od roku 2022 WHO zjednodušila rozdělení léků pro léčbu rezistentních forem ze čtyř do tří skupin. Hlavní změnou je přesun bedaquilinu do skupiny A a zrušení samostatné skupiny injekčních léků a jejich přesun do skupiny C. Přehledněji viz schéma 5.

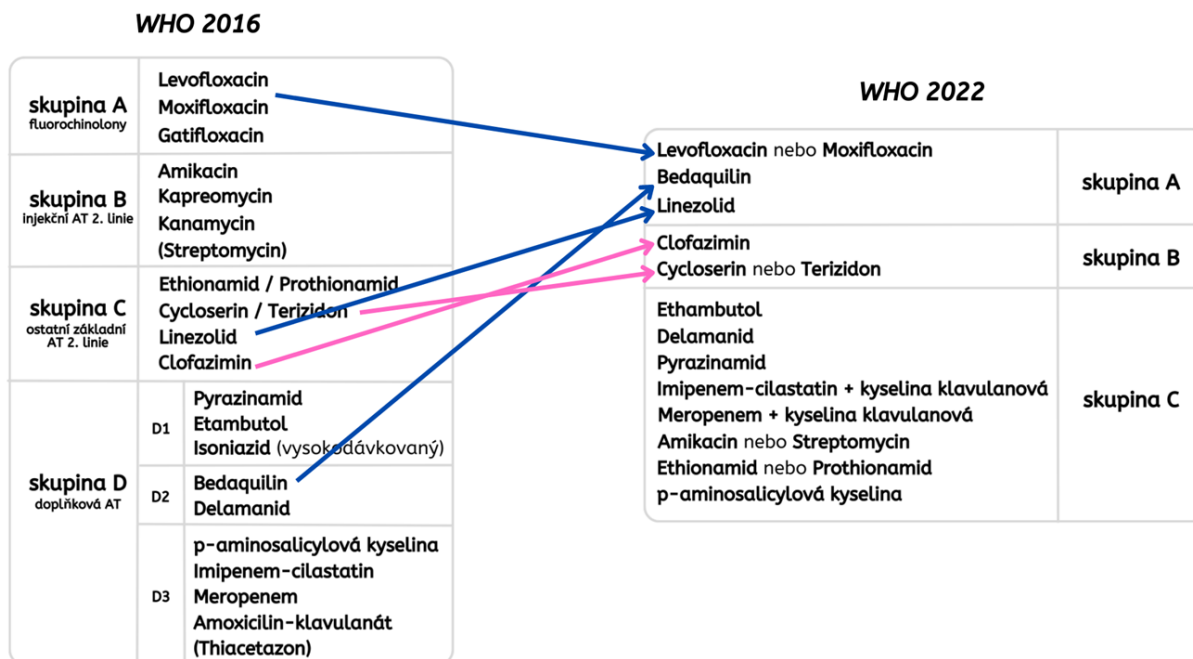


Schéma 5 Změny v zařazení léků pro rezistentní formy TB do tří skupin (A, B, C)

Léčba rezistentních forem tuberkulózy u dětí a dorostu

Podezření na DR-TB u dítěte nebo dospívajícího vzniká,

- pokud bylo dítě kontakt s osobou s potvrzenou DR-TB
- pokud dítě nebo dospívající s TB nereaguje na léčbu první linie po 2-3 měsících navzdory dobré compliance
- u dítěte nebo dospívajícího, který byl dříve léčen pro TB (zejména v posledních 12 měsících), se objeví recidiva onemocnění (buď skutečný relaps, nebo reinfekce).

Léčba rezistentních forem tuberkulózy je v kompetenci specializovaného MDR-TB centra. Režimy jsou různé a je snaha o jejich individualizaci pro každého pacienta. Děti, u kterých byla diagnostikována TB, po nedávném (v posledních 12 měsících) úzkém kontaktu se zdrojovým případem infekční DR-TB by měly být léčeny podle výsledků citlivosti pravděpodobného zdrojového případu. Zásady léčby vychází z režimů pro dospělé pacienty. Obecně platí, že u všech pacientů (dospělých i dětí) postižených MDR/RR-TB, u nichž nedošlo k předchozí expozici léčbě druhé linie (včetně BDQ), se upřednostňují kratší, plně orální režimy obsahující bedaquilin před delšími (> 18 měsíců) režimy. U dětí se snažíme minimalizovat užití injekčních preparátů, mezi jejichž NÚ patří nevratné poškození sluchu. Bedaquilin může být podáván bez věkového omezení všem dětem. U všech režimů se doporučuje testování citlivosti na fluorochinolony, na které závisí finální sestavení léčebného režimu (schéma 6 a 7).

Klasifikace dětí podle závažnosti se řídí podle pokynů WHO (schéma 4).

Léčebné režimy sestavujeme s použitím léků skupiny A (bedaquilin, linezolid a levofloxacin nebo moxifloxacin) a B (clofazimin, cykloserin). Režimy zjednodušujeme tak, aby zahrnovaly maximálně čtyři až pět léků. Větší zátěž tabletami může vést k většímu počtu nežádoucích účinků (schéma 8) a problémů pro děti a jejich pečovatele. Délka léčby by měla vycházet z rozsahu onemocnění: většině dětí s nekomplikovaným onemocněním lze podávat 6 až 9měsíční režim a dětem s rozsáhlejší RR/MDR-TB 9 až 12měsíční režim, s následujícími výjimkami:

- Dětem, jejichž kmeny TB mají známou nebo předpokládanou rezistenci ke dvěma nebo více lékům skupiny A, mají intoleranci ke dvěma nebo více lékům skupiny A nebo se jejich stav nelepší při těchto kratších léčebných kúrách, by měla být nabídnuta individuální delší léčba na základě citlivosti na léky.
- Děti s RR/MDR-TB meningitidou nebo miliární či diseminovanou nebo osteoartikulární TB by měly být léčeny minimálně 12 měsíců léky, které pronikají do místa onemocnění.
- Dále je nutné řešit všechny relevantní komorbidity, jako je koinfekce HIV a podvýživa.

Při optimální léčbě byly u dětí s MDR a dokonce XDR-TB zaznamenány vynikající výsledky.^{21–23}

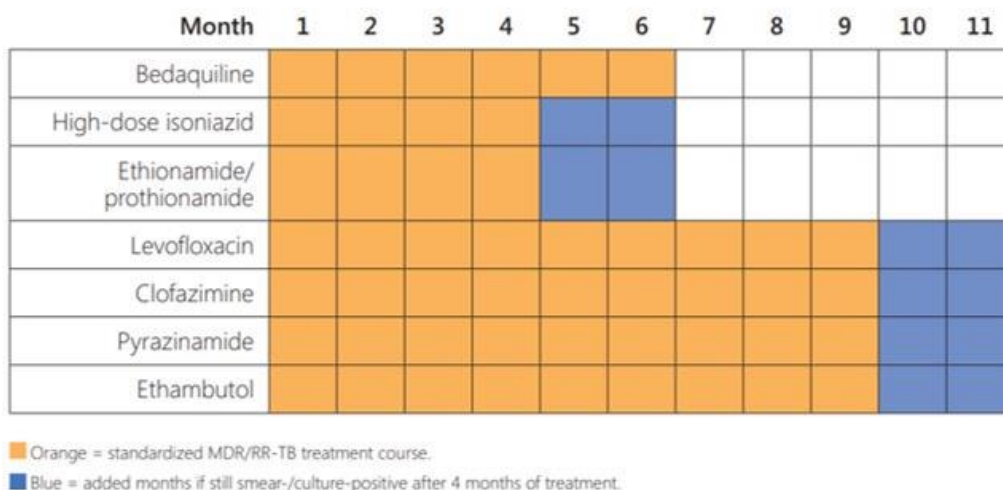


Schéma 6 různá kombinace orálně podávaných AT u doba léčby u dětské TB.

Oranžově: standardizovaný MDR/RR-TBC protokol

Modře: měsíce, o které je nutné režim prodloužit při kulturační pozitivitě

Fluoroquinolone susceptibility	Regimen ^a	Additional medicines
Fluoroquinolone-susceptible	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto ^{b,c} (E, Z) ^d
Fluoroquinolone-resistant	Bdq-Lzd-Cfz-Cs-(Dlm) ^e	Dlm ^e , PAS, Eto ^{b,c} (E, Z) ^d
Fluoroquinolone-resistant and bedaquiline (±clofazimine)-resistant	Lzd-Cs-Dlm ^e -E-Z ^d	Mpm/Clav, Eto ^{b,c} , PAS ^c

Schéma 7: léčebné režimy pro léčbu rezistentních forem tuberkulózy podle citlivosti/rezistence na fluorochinolony a bedaquilin.

Bdq bedaquilin, Lfx levofloxacin, LZD linezolidm Cfz clofazimin, Cs cykloserin, Dlm delamanid, PAS kyselina paraaminosalicylová, Eto ethionamid, Mpm/Clav meropenem+klavulanát

Účinná látka	Nežádoucí účinek	Monitorace
Bedaquilin	elektrolytová dysbalance hepatopatie prodloužení QTc	iontogram ALT, AST, bilirubin + EKG *
Clofazimin	elektrolytová dysbalance hepatopatie prodloužení QTc změny barvy kůže	iontogram ALT, AST, bilirubin + EKG *
Delamanid	elektrolytová dysbalance hepatopatie prodloužení QTc	iontogram ALT, AST, bilirubin + EKG *
Ethionamid	hepatopatie thyreopatie	ALT, AST, bilirubin + TSH, FT4 †
Levofloxacin Moxifloxacin	elektrolytová dysbalance prodloužení QTc	iontogram EKG *
Linezolid	periferní neuropatie porucha barvocitu a zrakové ostrosti útlum krvetvorby	neurologické vyšetření vyšetření zraku ‡ KO+diff. *

Frekvence:
 * vstupně, prvních 6 měsíců a 1 měsíc, dále a 2 měsíce
 * vstupně, první 2 měsíce a 2. týdny, dále a 1 měsíc
 † vstupně, dále a 3 měsíce
 ‡ vstupně, dále a 3 měsíce

Schéma 8 Nežádoucí účinky léčby DR-TB a doporučená monitorace

4.2.5 PODMÍNKY UKONČENÍ PROCESU PÉČE

VÝSTUPNÍ KRITÉRIA PACIENTA

Cílem komplexní péče o nemocné děti a mladistvé s TB je dosažení stejného zdravotního stavu a kvality života, které byly před onemocněním. Ústavní péči na specializovaném pracovišti indikuje pneumolog. Dle svého uvážení může doporučit léčbu a izolaci v domácím prostředí, ve spolupráci s ambulantním specialistou a místně příslušným OHES.

DISPENZÁRNÍ PÉČE O TUBERKULÓZNĚ NEMOCNÉ

- Dispenzární péče je souhrn opatření, který zahrnuje:
 - preventivní opatření
 - vyhledávání a povinné hlášení nemocných s aktivní TB a jejich řádnou léčbu
 - soustavné sledování zdravotního stavu nemocných s aktivní TB
 - snahu o udržení, případně obnovení jejich školní docházky nebo schopnosti návštěvy kolektivního zařízení
 - U dospívajících pak i obnovení pracovní schopnosti.
- Dispenzární označení TB je dáno symbolem P u plicních nálezů a M u mimoplicních lokalizací. Aktivní TB se označuje dispenzárně P I, případně M I. V této skupině jsou nemocní vedeni po dobu léčby a dalších šest měsíců, TB chronici dispenzárně označovaní PI–CH po dobu mikroskopické/kultivační positivity a dalších dvanáct měsíců. Pak přecházejí nemocní mezi inaktivní tuberkulózy do dispenzární skupiny P II, M II. Zde jsou sledováni podobu tří let až do:
 - a) vyřazení z dispenzární péče nebo
 - b) přeřazení do skupiny R 1 (pokud jde o komplikace rizikovými faktory)
- Pacient je dispenzarizován pro TB na Pediatrické klinice FTN a 1. LF UK nebo ve spádové ambulanci oboru PNE podle místa bydliště.

4.2.5.1 Výkaznictví, Povinné hlášení nově zjištěné aktivní tuberkulózy

Všechny nově zjištěné aktivní tuberkulózní nálezy plicní a mimoplicní lokalizace podléhají povinnému hlášení. Hlášení tuberkulózy podává lékař (pracoviště), který aktivní TB prvně zjistil (včetně patologa), ve spolupráci s územně příslušným ambulantním zařízením oboru PNE. Za sběr dat – hlášení o nově zjištěných tuberkulózách – odpovídá pneumolog s úvazkem u krajské hygienické stanice, určený pro daný region krajským hygienikem. Jeden rok po podání povinného hlášení TB se podává kontrolní hlášení TB, podle kterého lze hodnotit průběh a výsledek léčby.

4.2.4 PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

4.2.4.1. Očkování BCG vakcínou

- Povinná plošná kalmetizace novorozenců BCG vakcínou byla zrušena ke dni 1. 11. 2010 vyhláškou MZ č. 299/2010 Sb. Provádí se pouze očkování rizikových skupin, které jsou ve vyhlášce definovány (děti, v jejichž rodině se vyskytla TB; děti, jejichž rodiče pochází nebo dlouhodobě žili v zemi s vysokou incidencí TB; děti, které byly v kontaktu s TB). U dítěte z rizikové skupiny je vhodné očkování co nejdříve po narození. Pokud se očkuje později než po šestinedělí, musí kalmetizaci předcházet negativní tuberkulinová zkouška.
- U nerizikových skupin je možno provést kalmetizaci na žádost rodičů většinou ve věku 6 měsíců na základě negativní tuberkulinové zkoušky.

4.2.4.2 Management dětských kontaktů s TB

Je jako samostatný dokument dostupný na tomto odkazu.

[Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaktů s tuberkulózou](#)

Obecně řečeno platí, že preventivní léčba je indikována u dětí mladších 5 let, které byly v blízkém kontaktu s osobou s bakteriologicky ověřenou plicní formou TB a které nemají klinické ani rentgenové známky onemocnění TB.²⁴ Preferovaným režimem je dvojkombinace isoniazidu a rifampicinu na 3 měsíce (3HR).

4.2.4.3 TB infekce (dříve LTBI)

TB infekce je stav, kdy byl pacient v kontaktu s TB, ale nerozvinul TB nemoc. Nemá klinické ani radiologické známky onemocnění TB, ale má pozitivní TST a/nebo IGRA test. Podle současných doporučení WHO je podávání chemoprophylaxe možné několika způsoby, přičemž první dva jsou WHO preferované:

Dvojkombinace isoniazidu a rifampicinu denně po dobu 3 měsíců.

Monoterapie rifampicinem po dobu 4 měsíců.

Monoterapie isoniazidem po dobu 6 měsíců (v indikovaných případech až 9 měsíců).

Podrobněji viz [Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaktů s tuberkulózou](#)

4.2.4.4 Management dětských pacientů před nasazením biologické léčby

Vyloučení TB infekce je nutné také u pediatrických pacientů, kteří jsou indikováni k léčbě blokátory TNFalpha.

Management léčby provádí indikující specialista. Pneumolog před zahájením této léčby vyloučí TB infekci, tj. provede skiagram hrudníku, TST a/nebo IGRA. Jsou-li tato vyšetření negativní, zahájí se biologická léčba. Následuje kontrola po půl roce, pak každý rok biologické léčby. Naopak, pokud se zjistí TB infekce, musí preventivní léčba (viz výše) předcházet zahájení biologické terapie.

4.2.4.5 Postexpoziční profylaxe MDR-TB (TPT – TB Preventive Therapy)²⁵

Domácí kontakty osob s MDR-TB jsou vystaveny vyššímu riziku nákazy TB než kontakty vystavené osobám s TB citlivou na léky. Riziko progresu onemocnění se u kontaktů v obou skupinách neliší. Studie uvádějí přibližně 90% snížení výskytu MDR-TB při TPT po známé expozici²⁶. WHO doporučuje indikovat TPT u kontaktů exponovaných osobám s MDR-TB po

zvážení četnosti kontaktu, potvrzení rezistence u zdrojového pacienta a jeho infekciozity.

V našich podmínkách také doplnění IGRA nebo TST.

Stejně jako u DS-TB platí, že děti mladší 5 let žijící ve společné domácnosti s MDR-TB, by měly dostávat TPT. Děti starší 5 let mohou být pouze sledovány a terapie se indikuje pouze, když je prokázána TB infekce.

Preventivní léčebný režim se odvíjí podle zjištěných rezistencí zdrojového případu. Léčba se dává 6 měsíců. Pokud je zachována citlivost na fluorochinolony, je vhodné použití levofloxacinu buď samostatně nebo v dvojkombinaci s dalšími léky, na které není zjištěná rezistence. Do kombinace je možné přidat vysokodávkovaný isoniazid, nebo ethambutol či ethionamid, pokud je tolerován. Bez ohledu na to, zda je léčba podávána, či nikoli, by mělo být indikováno klinické sledování po dobu 2 let. Jakékoli náhlé příznaky a symptomy naznačující TB by měly být aktivně vyšetřeny a podle potřeby by měl být zahájen léčebný režim.²⁵

U dětí, které byly v kontaktu s XDR-TB nebo pre-XDR-TB, se doporučuje pečlivé pozorování bez léčby. Sledování by mělo být prodlouženo nejméně na 2 roky, zpočátku každé 2-3 měsíce, poté každých 6 měsíců. Při změně klinického stavu je nutné promptní vyšetření lékaře a při známkách progresu do TB nemoci včasné zahájení léčby. Adekvátní postup je pak „ušit na míru“ danému pacientovi na základě věku, rezistence zdrojového případu, četnosti kontaktu, imunitního stavu (zvláště HIV) a doprovodným rizikovým faktorům.

4.2.2.6 Léčba MDR-TB infekce

Léčba MDR-TB infekce je prevencí progresu do TB nemoci. Je indikována při zjištění pozitivního TST nebo IGRA. Léčebný režim vždy vychází ze znalosti rezistence zdrojového případu. Léčba se indikuje na 6-9 měsíců v závislosti na věku, toleranci terapie a rozvoji nežádoucích účinků, imunitního stavu (zvláště HIV) a doprovodných rizikových faktorech.

Pokud je zachována citlivost na fluorochinolony, je vhodné použití levofloxacinu buď samostatně nebo v dvojkombinaci s dalšími léky, na které není zjištěná rezistence. Do kombinace je možné přidat vysokodávkovaný isoniazid, pokud je u zdrojového případu přítomna *inhA* mutace,²⁷ nebo ethambutol či ethionamid, pokud je tolerován. Bez ohledu na to, zda je léčba podávána, či nikoli, by mělo být prováděno klinické sledování po dobu 2 let. Jakékoli náhlé příznaky a symptomy naznačující TB by měly být aktivně vyšetřeny a podle potřeby by měl být zahájen léčebný režim.²⁵

U TBI způsobené kmenem XDR nebo pre-XDR rezistentním na fluorochinolony je potřeba individuálně posoudit každý případ. Důležitý je věk dítěte, jeho imunitní stav a intenzita kontaktu. Do preventivního podávání se zvažuje zařazení delamanidu, ale pro bezpečné použití zatím nejsou dostupné studie pro dětský věk. Pokud má zdrojový případ mutaci *inhA*, může být použit vysokodávkovaný isoniazid. Doporučuje se pečlivé pozorování a kontroly, pacient by měl zůstat v dispenzarizaci minimálně 2 roky.

Literatura:

1. Doležalová K, Kika V, Göpfertová D, Wallenfels J. Trends in incidence of extrapulmonary tuberculosis in children in the Czech Republic in the past 35 years. *Cent Eur J Public Health* 2022 [accessed 2023 Sep 27];30(4):207–212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36718921/>
2. Tuberculosis. [accessed 2023 May 20]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. SHINE trial on shorter treatment for children with minimal TB. [accessed 2023 May 20]. <https://www.who.int/news/item/26-10-2020-shine-trial-on-shorter-treatment-for-children-with-minimal-tb>
4. Doležalová K, Göpfertová D. Ten Years' Experience with the Discontinuation of the Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in the Czech Republic. *Int J Mycobacteriol* 2021 [accessed 2022 May 10];10(2):193–198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558474/>
5. Buonsenso D, Pata D, Visconti E, Cirillo G, Rosella F, Pirronti T, Valentini P. Chest CT Scan for the Diagnosis of Pediatric Pulmonary TB: Radiological Findings and Its Diagnostic Significance. *Front Pediatr* 2021 [accessed 2023 May 19];9:583197. [/pmc/articles/PMC8102899/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558474/)
6. Veedu PT, Bhalla AS, Vishnubhatla S, Kabra SK, Arora A, Singh D, Gupta AK. Pediatric vs adult pulmonary tuberculosis: A retrospective computed tomography study. *World J Clin Pediatr* 2013 [accessed 2023 May 26];2(4):70. [/pmc/articles/PMC4145651/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145651/)
7. Sali M, Buonsenso D, Goletti D, D'Alfonso P, Zumbo A, Fadda G, Sanguinetti M, Delogu G, Valentini P. Accuracy of QuantiFERON-TB gold test for tuberculosis diagnosis in children. *PLoS One* 2015 [accessed 2023 May 19];10(10).
8. Soler-Garcia A, Gamell A, Santiago B, Monsonís M, Calvo C, Cobo E, Colino E, Espiau M, Guerrero-Laleona C, Lobato Z, et al. Diagnostic Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in Children and Adolescents with Tuberculosis Disease. *Journal of Pediatrics* 2020 [accessed 2023 May 20];223:212–215.e1. <http://www.jpeds.com/article/S0022347620301827/fulltext>
9. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, Díez N, García-Gasalla M, Martínez-Lacasa X, Penas A, et al. Executive summary of the guidelines for the use of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016 [accessed 2023 May 20];34(5):304–308.
10. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, Becerra MC, Graham SM, Sismanidis C, Dodd PJ. Counting Children with Tuberculosis: Why Numbers Matter. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015 [accessed 2023 May 19];19(0 1):9. [/pmc/articles/PMC4708268/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708268/)
11. Brent AJ, Mugo D, Musyimi R, Mutiso A, Morpeth S, Levin M, Scott JAG. Bacteriological diagnosis of childhood TB: a prospective observational study. *Scientific Reports* 2017 7:1 2017 [accessed 2023 May 19];7(1):1–9. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-11969-5>
12. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, Geiter L, Hanekom WA, Hussey G. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009 [accessed 2023 May 19];94(3):195–201.
13. Ntinginya NE, Squire SB, Millington KA, Mtafya B, Saathoff E, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Kowuor D, Maboko L, Reither K, et al. Performance of the Xpert(R) MTB/RIF assay in an active case-finding strategy: a pilot study from Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 [accessed 2023 May 19];16(11):1468–1470.
14. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, Boehme CC, Zemanay W, Zar HJ. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011 [accessed 2023 May 19];11(11):819–824.

15. Statistics CH. European Union European Social Fund Operational Programme Employment Development of the NHIS Technology Platform Basic Overview of Tuberculosis Epidemiology in the Czech Republic in 2021. [accessed 2023 May 20]. www.uzis.cz
16. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, Hissar S, Choo L, Musoke P, Mulenga V, et al. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med* 2022 [accessed 2023 May 20];386(10):911–922. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263517/>
17. Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, Méndez-Echevarría A, Noguera-Julian A, Pascual Sánchez MT, Rodríguez-Molino P, et al. Actualización del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)* 2023 Apr [accessed 2023 May 19]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403323000802>
18. Ryan H, Yoo J, Darsini P. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 [accessed 2023 May 22];2017(3). [/pmc/articles/PMC5461868/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263517/)
19. Turnbull L, Bell C, Child F. Tuberculosis (NICE clinical guideline 33). *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* 2017 [accessed 2023 May 22];102(3):136–142. <https://ep.bmj.com/content/102/3/136>
20. Clinical Guidance. [accessed 2023 May 22].
21. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. [accessed 2023 May 22]:101.
22. Migliori GB, Tiberi S, Migliori GB. WHO drug-resistant TB guidelines 2022: what is new? [accessed 2023 May 22]. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.22.0263>
23. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. [accessed 2023 May 22]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
24. WHO | Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO 2019 [accessed 2020 Oct 25]. <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
25. Migliori GB, Wu SJ, Matteelli A, Zenner D, Goletti D, Ahmedov S, Al-Abri S, Allen DM, Balcells ME, Garcia-Basteiro AL, et al. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2022 [accessed 2023 Aug 14];26(3):190. [/pmc/articles/PMC8886963/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263517/)
26. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2017 [accessed 2023 Sep 27];64(12):1670–1677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329197/>
27. Wasserman S, Furin J. Clarity with INHindsight: High-dose isoniazid for drug-resistant tuberculosis with inhA mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 [accessed 2023 Sep 27];201(11):1331–1333. [/pmc/articles/PMC7258653/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263517/)