

# Gyógyszerrezisztens tuberkulózis

DR. KÁDÁR GABRIELLA

**Magyarországon a tuberkulózis mint népegészségügyi probléma megszűnt, azonban a betegség még nem tűnt el, fontos a korai diagnózis, a korai rezisztencia és a megfelelő kezelés. Az egy vagy több antibiotikummal szemben ellenálló – monorezisztens, polirezisztens, multidrogrezisztens, kiterjedten rezisztens – törzsek növekvő száma szükségessé teszi a korszerű diagnosztikai eljárások minél szélesebb körű alkalmazását, a gyógyítás területén pedig új, hatásos, elérhető antituberkulotikumok bevezetését, korszerű gyógyszeres kombinációkat, illetve a betegek jobb együttműködése érdekében rövidebb kezelési időt.**

**M**agyarország 2014 óta a tuberkulózisos megbetegedések tekintetében a 10 százaléknál alatti incidenciájával az alacsonyan átfertőzött országok közé tartozik. Az Országos Tbc Surveillancé Központnak 2017-ben 670 új tbc-s megbetegedést jelentettek. A csökkenés mértéke kiemelkedően jó és elismert nemzetközi viszonylatban is, és hasonlóan kedvezően alakult a multirezisztens (MDR) esetek aránya is, ami 2017-ben 2,6% volt.<sup>9</sup>

A tbc-s esetek száma az utóbbi két évtizedben világszerte csökken, Afrika szubszaharai régiójának kivételével. Világviszonylatban 2016-ban az új tbc-s megbetegedések számát 10,4 millióra becsülték, az esetek több mint fele (56%-a) öt országban fordult elő: Indiában, Indonéziában, Kínában, a Fülöp-szigeteken és Pakisztánban. A rifampicinrezisztens és MDR esetek becsült száma 600 000, az ilyen esetek csaknem fele három országban fordult elő: Indiában, Kínában és Oroszországban (1. ábra).

Az antituberkulotikumokkal szembeni rezisztencia sokféle lehet. Monorezisz-

tencia esetén csak egy antituberkulotikummal szemben ellenálló a kórokozó. Az alapszerek közül az isoniaziddal szemben fennálló rezisztencia a leggyakoribb, Magyarországon ennek aránya 4% körül van, világviszonylatban 8–10%. Polirezisztenciáról beszélünk, ha több antituberkulotikumra mutatkozik rezisztencia, de nem egyidejűleg isoniazidra és rifampicinre. Multidrogrezisztens (MDR) tuberkulózisnak nevezzük a két legfontosabb antituberkulotikumra (rifampicin, isoniazid) mutatott rezisztenciát. Az MDR-esetek kb. 10%-a kiterjedten rezisztens (XDR) tuberkulózis. Ezekben az esetekben az isoniazid és a rifampicin mellett fluorokinolonnal és egy másodvonalbeli parenterális gyógyszerrel szemben is rezisztencia áll fenn. A kiterjedt rezisztencia – XDR – arányai a WHO különböző régióiban nagy eltéréseket mutatnak, pl. Fehéroroszországban az MDR esetek egyharmada, Litvániában az egynegyede XDR.<sup>10</sup> Magyarországon XDR korábban nem kezelt betegeknel alig fordul elő, kialakult rezisztencia esetén megjelentek.



**DR. KÁDÁR GABRIELLA**

Osztályvezető főorvos, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

## KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

Az MDR tbc-nek egységesen önálló kockázati tényezője a korábbi antituberkulotikus kezelés. Az egyéb rizikófaktorok jelenléte nagy eltérést mutat a WHO különböző régióiban. Van, ahol a HIV-átfertőzöttség;

van, ahol a rossz szocioökonómiai háttér, az alultápláltság; és van, ahol a rendszeres alkoholabúzus, a hajléktalanság jelenti a fő kockázati tényezőt, azonban gyakori a felsoroltak együttes előfordulása is. A WHO 2016-os adatait illetően a 10,4 millió új esetből 1,9 millió beteg alultápláltnak, 1 millió HIV-fertőzöttnek, 0,8 millió cukorbetegnek bizonyult. Magyarországon a korábban kezelt rezisztens betegek között nagy arányban fordultak elő alkoholbetegek, akiknél az együttműködési gondok miatt egyre kiterjedtebb rezisztencia alakult ki, és az esetek egyharmada jutott el a pre-XDR vagy XDR rezisztenciáig.

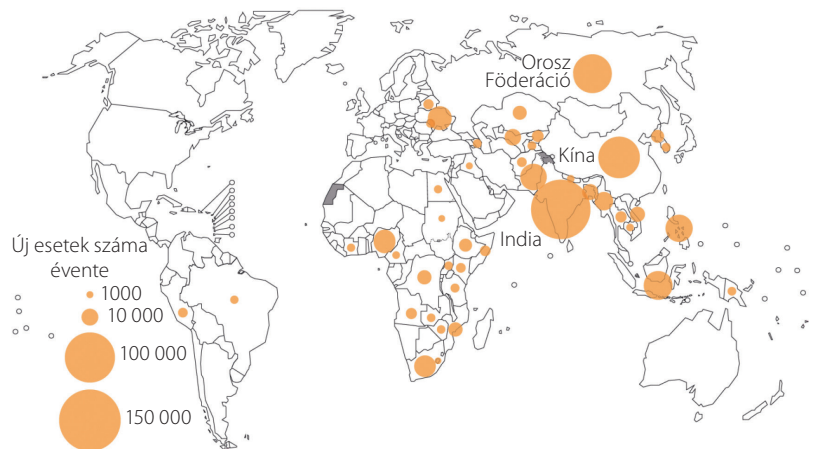
## DIAGNOSZTIKA

A diagnosztikában mindig törekedni kell a kórokozó és a rezisztencia mielőbbi kimutatására. Az eddigi genetikai vizsgálatok szerint a *M. tuberculosis* antituberkulotikumokkal szembeni rezisztenciájának kialakulásáért vagy a gyógyszer támadáspontját kódoló génekben, vagy a gyógyszer aktiválásáért felelős enzimeket kódoló génekben kialakuló spontán pontmutációk a felelősek. A rezisztenciával kapcsolatos pontmutációkat, deléciókat és inszerciókat az összes első vonalbeli szernél – isoniazid (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamid (PZA), ethambutol (EMB) – és a legtöbb másodvonalbeli szernél – streptomycin, ethionamid, fluorokinolonok, makrolidok, aminoglikozidok, ciklikus peptidok – sikerült felismerni.

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

## 01. ÁBRA

A multidrogrezisztens (MDR) és a rifampicinnel szemben rezisztens (RR) tuberkulózis becsült incidenciája a világ országaiban 2016-ban. Az évi 1000 esetenél kisebb incidenciákat a térkép nem jelöli



Forrás: Global Tuberculosis Report, WHO, 2017

Minden újonnan felismert, tuberkulózisban szenvedő beteg elsőként izolált tenyészetéből kötelező elvégezni a rezisztenciavizsgálatokat. Új vagy korábban nem kezelt betegnek nevezük azt, akinél korábban egyáltalán nem vagy 1 hónapnál rövidebb ideig történt antituberkulotikus terápia. Az ún. primorezisztencia kialakulásának leggyakoribb módja az, hogy az antituberkulotikummal szemben rezisztens törzset hordozó beteg már rezisztens törzssel fertőz meg egészséges egyént. Másodlagos vagy szerzett rezisztenciáról 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.

A hagyományos, szilárd táptalajon (proporciós módszer) végzett rezisztencia-meghatározás pontos ugyan, és ez a bakté-

rium kimutatásának mértékadó módszere, de meglehetősen idő- és munkaigényes (az izolálást követően további 3–5 hetes tenyésztésre van szükség). 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, a klinikus ennyi időn belül várhatja az eredményeket.<sup>3</sup> Az INH- vagy RMP-monorezisztens, de főképp az MDR-izolátumok esetében elengedhetetlen, hogy a törzsek kontrollvizsgálata is megtörténjen, és a vizsgálat eredményét megerősítsék. Magyarországon a referencialaboratóriumba történő továbbítás kötelező. Az MDR törzsek ellenőrző vizsgálata mellett a referencialaboratórium automatikusan elvégzi a másodvonalbeli szerekkel szembeni rezisztencia meghatározását is. Az MDR és az XDR törzsekkel fertőzött betegek gyors felismerése és megfelelő kezelése nemcsak a beteg terápiája

szempontjából rendkívül fontos, hanem a transzmisszió meggátlása érdekében is alapvető járványügyi érdek.

Kiemelt fontosságú az RMP-rezisztencia gyors kimutatása, tekintve hogy a rifampicin a legfontosabb első vonalbeli antituberkulotikum. Az RMP-rezisztencia általában nem önmagában jelentkezik, hanem polirezisztencia vagy MDR (INH-rezisztencia mellett) formájában. Molekuláris biológiai módszerekkel (DNS-szekvenálás; polimeráz-láncreakció [PCR] és reverz hibridizáció alapú line probe esszék) az RMP-rezisztenciát okozó *rpoB* génmutációk néhány órán belül kimutathatók. A rendelkezésre álló módszerek 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-pálca-negatív). A másodrendű szerek iránti rezisztenciameghatározásra ugyancsak rendelkezésre áll gyors teszt. Ennek segítségével néhány órán belül meghatározható a kitenyészett törzs fluorokinolonokkal (ofloxacin, moxifloxacin – *gyrA* gén), aminoglikozidokkal (kanamycin, amikacin – *rrs* és *rps* gének), ciklikus peptidokkal (capreomycin – *rrs* és *tlyA* gének) és ethambutollal (*embB* gén) szembeni rezisztenciája.

Fontos azonban szem előtt tartani, hogy különösen a másodvonalbeli szerek esetében a kimutatható mutáció hiánya nem zárja ki a fenotípusszintű rezisztenciát. A 2010-től a diagnosztikus palettára került Gene/Xpert MTB/RIF Cepheid esszé szimultán, egy lépésben, néhány óra alatt képes detektálni a *M. tuberculosis* komplexet és a rifampicinrezisztenciát közvetlenül a mintából. A WHO először felnőtt betegek pulmonális eseteiben javasolta használatát, majd 2013-tól kiterjesztette használati javaslatát a gyermekkori tuberkulózis és az extrapulmonális tuberkulózis bizonyos eseteire. A kezelés hatásosságának

monitorozásában a klinikai, radiológiai és laboratóriumi paraméterek mellett hangsúlyos a köpet mikroszkópos vizsgálata és a tenyésztéses vizsgálatok havonta történő kontrollja.

### KEZELÉS

Magyarországon a tuberkulózis kezelése – mind az érzékeny, mind a rezisztens kórokozók tekintetében – a hazai terápiás irányelvek alapján történik, amelyek szerkesztésekor figyelembe vettük a nemzetközi ajánlásokat is. Kezelés nélkül a mikroszkóposan saválló-pálca-pozitív tuberkulózisban szenvedő betegek 70%-a tíz éven belül meghal, a tenyésztéssel pozitívak között pedig 20% a 10 éven belüli halálozás. A rezisztens tuberkulózisban adott gyógyszerek kevésbé hatásosak, sok a mellékhatásuk, és költségesek. Huszonkét randomizált vizsgálat metaanalízise alapján kiderült, hogy a nonadherencia a rezisztens antituberkulotikus kezeléssel kapcsolatban jelentősen csökkenthető a beteg közvetlen megfigyelésével (directly observed therapy, DOT: 49%), anyagi támogatással (26%), illetve felvilágosítással/oktatással (13%).

A polirezisztens, multidrogrezisztens és kiterjedten rezisztens tuberkulózis kezelésében használt antituberkulotikumokat az 1. táblázat tartalmazza. Nem szerepel

a táblázatban az érzékeny tuberkulózisban alkalmazott első vonalbeli szerek (isoniazid, rifampicin, rifabutin, ethambutol, pirazinamid) felsorolása; a két utóbbi gyógyszer ugyan kaphat helyet a rezisztens kórokozó elleni kombinációkban, azonban nem elsőként választandók. Magyarországon az MDR törzsek 80%-a rezisztens az első vonalbeli antituberkulotikumokra. Ennek ismeretében állíthatók fel empirikus antituberkulotikus kombinációk, majd a teljesebb rezisztencialelet ismeretében, amely az első vonalbeli és a másodvonalbeli antituberkulotikumok zömére is vonatkozik, igazítani lehet a gyógyszeres kombinációt.

Alapelve a terápiában, hogy legalább négy antituberkulotikumból álló kombinációval ajánlatos kezelni a beteget,<sup>3,5,11</sup> alapszerekre érzékeny tuberkulózis esetén 2 hónap után már elég csak két antituberkulotikumot adni, viszont rezisztens esetekben gondolni kell a „minél több hatásos gyógyszer” elvére – 4 vagy több gyógyszer alkalmazandó. Isoniaziddal szembeni monorezisztencia esetére a folyó évben a WHO által kiadott irányelvben javasolják a rezisztenciát mutató antituberkulotikum helyettesítését fluorokinonnal.<sup>12</sup> Rifampicin-monorezisztencia vagy -intolerancia esetén javasolják a beteg MDR-esetként való kezelését. Az MDR-terápiában hasz-

## 01. TÁBLÁZAT

A polirezisztens, multidrogrezisztens és kiterjedten rezisztens tbc kezelésében használatos antibiotikumok

▶ <b>A.</b> Fluorokinolonok	Levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin
▶ <b>B.</b> Parenterális antituberkulotikumok	Amikacin, capreomycin, kanamycin, streptomycin
▶ <b>C.</b> Második vonalbeli, szájon át adott szerek	Ethionamid/prothionamid, cikloszerin/terizidon, linezolid, clofazamin
▶ <b>D.</b> A WHO által rutinszerű alkalmazásra nem ajánlott antituberkulotikumok	<b>D1</b> Pirazinamid, ethambutol, emelt dózisu isoniazid <b>D2</b> Bedaquilin, delamanid <b>D3</b> PAS, imipenem/cilastatin, meropenem, amoxicillin-klavulánsav, thioacetazon

nált gyógyszerek rendszerezését az 1. táblázat mutatja.

MDR esetekben a kezdeti gyógyszerkombinációnak tartalmaznia kell fluorokinolont, nevezetesen moxifloxacin vagy levofloxacin, plusz egy parenterális szert a B csoportból, amelyhez társítunk gyógyszert a C csoportból, illetve az első vonalbeli szerekből a *M. tuberculosis* érzékenységének függvényében (leggyakrabban a pirazinamidot). A parenterális szerrel történő kezelés minimális ideje 6 hónap, az MDR tbc kezelési ideje legalább 20 hónap. MDR esetén a sikeres kezelés aránya 54%, de nagyok a különbségek korábban nem kezelt és a korábban kezelt betegek között, mivel az utóbbiaknál szerzett rezisztencia áll fenn a korábbi antituberkotikus kezelések nyomán, illetve olyan morfológiai és funkcionális eltérések vannak, amelyek rontják az alkalmazott gyógyszerek hatását.

Gyakori már a rezisztencia kialakulása fluorokinolonokkal szemben, világszinten a rezisztens törzsek 20%-a fluorokinolonnal szemben rezisztens (pre-XDR). Ezekben az esetekben vehetjük igénybe a két új, kimondottan a tbc kezelésére kifejlesztett gyógyszert, a bedaquilint és a delamanidot. Amikor már XDR-rel állunk szemben, hatásos gyógyszerkombináció összeállítása egyre nehezebb, a kezelés sikeressége átlagosan 30% körüli, itt is nagyobb eséllyel gyógyulnak meg a korábban nem kezelt betegek. Ilyenkor is a „minél több hatásos gyógyszert” elve érvényesül, itt már csak a C és D csoportból állítható össze antituberkotikus kombináció.

A linezolid hatásos ugyan, de huzamosabb szedése során súlyos neuropathiás és vérképző szervi mellékhatások lépnek fel. A clofazimin a lepra kezelésében alkalmazott szer, kiterjedten rezisztens tbc-ben helye lehet a gyógyszeres kombinációban. Minél több hatásos gyógyszerből álló kombináció alkalmazásakor jobb a gyógyulási esély. A késői bakteriális konverzió előrevetíti a si-

kertelen kezelést. Európai, 2016-os adatok elemzése kapcsán észlelték, hogy a 6 hónapon belüli tenyésztés konverzióérzékeny prediktora a relapsusznak. A 6 hónapon túli gyógyulás előrevetíti a korai visszaesés és/vagy inkurábilis tbc lehetőségét. A gyógyíthatatlan tuberkulózis komoly szakmai és etikai probléma. Nehéz eldönteni, mikor jelenthető ki, hogy nincs már hatásos terápia, nincs értelme a további kezelésnek. Ezekben az esetekben mindig több szakember együttes döntésére van szükség. A gyógyíthatatlan tuberkulózis eljuttathatja a beteget olyan állapotba, amikor palliatív kezelésre szorul: már csak a panaszait és tüneteit lehet enyhíteni.<sup>11</sup>

Az MDR tuberkulózis terápiájában fontos eszköz lehet a sebészeti kezelés. Unilaterális folyamatok esetén (kivételesen bilaterális, kis kiterjedésű csúcsi folyamatoknál is) javasolják, megfelelő tüdőfunkció mellett, műtét utáni antituberkotikus kezeléssel.

### ÚJ GYÓGYSZEREK: BEDAQUILIN, DELAMANID

A bedaquilin Sirturo néven van forgalomban. Az Egyesült Államok gyógyszerhatósága (FDA) 2012 decemberében engedélyezte használatát a tbc kezelésére. Azelőtt csaknem 40 éven át, a rifampicin megjelenése óta nem hoztak forgalomba új antituberkotikumot. A CDC és a WHO 2013-tól egyszerre javasolta az MDR tbc kezelésére. A WHO a 2013-ban kiadott alkalmazási javaslatában<sup>7</sup> részletesen leírta a gyógyszerrel kapcsolatos tudnivalókat. Az új antituberkotikum farmakológiai hatásmechanizmusa a mikobakteriális ATP-szintáz gátlása – ez a *M. tuberculosis* energia-előállításának legfontosabb enzime. Az ATP-szintáz gátlása vezet baktericid hatáshoz mind a szaporodó, mind a nem szaporodó tuberkulózis bacilusok esetében. A gyógyszert legalább három olyan antituberkotikummal kombinálva kell adni, amelyekre a beteg izolátuma *in vitro*

bizonyítottan érzékeny. A bedaquilin leállását követően a kezelési rendben alkalmazott további gyógyszerek adását ajánlatos folytatni. Amennyiben *in vitro* vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre, a bedaquilinnel történő kezelés megkezdhető legalább négy egyéb, olyan gyógyszerrel kombináltan, amelyekre a beteg izolátuma valószínűleg érzékeny.

A bedaquilin alkalmazásánál fokozottan kell figyelni a kardiovaszkuláris biztonságosságra, mivel megnyújtja a QT-távolságot. A kezelés megkezdésekor meg kell mérni a szérumban kálium-, kalcium- és magnéziumszintjét, és ha kóros, korrigálni kell. Elővigyázatosságra van szükség, ha a bedaquilint olyan gyógyszerekkel kombináljuk, amelyek szintén QT-megnyúlást okozhatnak (pl. fluorokinolonok, klofazimin).<sup>8</sup> Magyarországon eddig öt beteg kapott bedaquilint, mind korábban kezelt betegek voltak. Kettőn meggyógyultak, a többieknél átmenetileg negatív mikobakteriológiai státusz alakult ki, sajnos az ő esetükben az ismert érzékeny antituberkotikumok száma kevesebb volt, gyengébb gyógyszeres kombinációkat kaptak, XDR esetekről lévén szó.

A delamanid Delyba néven van forgalomban, Európában 2014-től engedélyezett gyógyszer. A WHO 2014-ben adta ki alkalmazási javaslatát. A gyógyszer farmakológiai hatásmechanizmusa a mikobakteriális sejtfal bizonyos komponensei (metoxi-mikolsav és keto-mikolsav) szintézisének gátlása. A mikobaktérium fajok delamaniddal szembeni spontán rezisztenciájának *in vitro* gyakorisága hasonló volt az isoniazidéhoz és nagyobb fokú a rifampicinénál. A kezelés alatt dokumentáltan előfordult a delamaniddal szembeni rezisztencia. A delamanid nem mutat keresztrezisztenciát a jelenleg alkalmazott tuberkulózis elleni gyógyszerek egyikével sem. Gyógyszerkombinációban kell alkalmazni több hatásos vagy feltételezetten hatásos antituberkotikummal. Fokozot-

tan kell figyelni a kardiovaszkuláris biztonságosságra, mert a bedaquilinhez hasonlóan megnyújtja a QT-távolságot.<sup>7</sup>

### LATENS TUBERKULÓZIS

Latens tbc esetén a *M. tuberculosis* megfertőzte a szervezetet, az egyén azonban tünetmentes, és másokat nem fertőz meg. Az alacsony tbc-incidenciájú régiókban a latens tuberkulózis kezelése fontos része a tuberkulózis eliminációjának. Az esetek nagy részében nem alakul ki tbc megbetegedés, azonban fokozottabb ennek kockázata, az egyén immunológiai státuszától függően. A reaktiváció valószínűsége jelentősen megemelkedik bizonyos rizikófaktorok jelenlétében. A latens tbc kimutatására a Mantoux-féle tuberkulin bőrpróbát és/vagy az IGRA vizsgálatot ajánlják. A Mantoux-teszt pozitívnak tekintendő, ha az induráció 5 mm vagy annál nagyobb. Az IGRA (a *M. tuberculosis* genom által exprimált specifikus antigének hatására a T-sejtekből interferon- $\gamma$  szabadul fel) specifikusabb és szenzitívebb a Mantoux-tesztnél. Az IGRA vizsgálattal el lehet különíteni a *M. tuberculosis*, a BCG oltás és az atípusos mikobaktérium okozta tuberkulin reakciót (kivételek: *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*).

Amennyiben a Mantoux-próba vagy az IGRA teszt pozitív eredményt ad, és az egyén a kockázati csoportba tartozik, a latens tbc kezelése nyomatékosan ajánlott. A fokozott megbetegedési kockázat kemoprofilaxissal csökkenthető, a legtöbb evidencia a 9 hónapos INH-kezeléssel kapcsolatban van. Az

MDR tbc-s betegek közeli kontaktjai között (2014-es metaanalízis szerint) 7,8%-ban alakult ki aktív tuberkulózis, 47,2%-nál latens tuberkulózist állapítottak meg. A tuberkulózisban megbetegedett kontaktszemélyek több mint felénél a kiinduló eset rezisztenciaprofilját találták. Az 5 évesnél fiatalabb gyermekek és HIV-fertőzöttek számára nyomatékosan javasolják fluorokinolon adását kemoprofilaxisként 6–12 hónapig. Más esetekben a kemoprofilaxist a kockázat és haszon függvényében mérlegelni kell. Az alacsony incidenciájú régiókban a gyógyszeres kezelés alternatívája lehet a klinikai és radiológiai követés.

### A JÖVŐ

A tuberkulózis visszaszorítására tett erőfeszítések része az új diagnosztikus lehetőségek, az új, hatásos, könnyebben hozzáférhető antituberkulotikumok, új gyógyszeres kombinációk, kezelési algoritmusok létrehozása, amelyekkel gyorsabban, szélesebb körben kórismézhető a betegség, egyszerűbbé és rövidebbé tehető a kezelés, így az adherencia javulna, a rezisztencia kialakulása jobban megelőzhető lenne.<sup>6,13</sup> Jelenleg több klinikai vizsgálat folyik antituberkulotikus kombinációk hatásosságának megítélésére. A betegség megelőzésében fontos szerepet játszó BCG vakcina mellett új vakcinák létrehozásán is dolgoznak (12 vizsgálat van folyamatban).



Levelezési cím:  
kadar@koranyi.hu



### Irodalom:

1. WHO. Guideline for Clinical and Operational Management of Drug-resistant Tuberculosis. Genf, World Health Organisation, 2011
2. Lange C, Migliori GB, eds. Tuberculosis. European Respiratory Monograph. Clinical Handbooks for the Respiratory Professionals. Eur Resp Soc, 2012;58
3. EMMI. Egészségügyi Szakmai Irányelv. A tuberkulózis prevenciójáról, diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról. Bp., 2015
4. WHO. Guidelines for the Clinical and Operational Management of Drug-resistant Tuberculosis. Genf, World Health Organization, 2016
5. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al, for the TBNET. Management of patients with multidrug resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2014;44(1):23–63
6. WHO. The shorter MDR-TB regimen. Genf, World Health Organization, 2016
7. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Genf, World Health Organization, 2014
8. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Genf, World Health Organization, 2013
9. A pulmonológiai hálózat 2017. évi epidemiológiai és működési adatai. Korányi Bulletin, 2018
10. WHO. Global Tuberculosis Report. Genf, World Health Organization, 2017
11. Dheda K, Gumbo T, Maertens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis and management of MDR, XDR and incurable tuberculosis. Lancet Respir Med 2017. március 15. [előzetes elektronikus közlés], DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
12. WHO. Treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Genf, World Health Organization, 2018
13. Müller AM, Osório CS, Silva DR, Sbruzzi G, et al. Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis. Intern J TB Lung Disease 2018;22(7):731–740

## MAGYAR MŰLENCSE IMPLANTÁCIÓS ÉS REFRAKTÍV SEBÉSZETI TÁRSASÁG (SHIOL) 2019. ÉVI KONGRESSZUSA

2019. március 21–23. • Siófok, Hotel Azúr\*\*\*\*

Regisztráció és információ: [www.tensi-congress.hu](http://www.tensi-congress.hu) oldalon a kongresszus információs oldala alatt

Jelentkezési határidő: 2019. március 14.