

Kinderen met multidrug-resistente tuberculose in België

Guido Groenen, Sophie Blumental, Françoise Mouchet, Petra Schelstraete

Artikel uit VRGT Nieuwsbrief
Overname toegestaan mits uitdrukkelijke bronvermelding

Brussel, december 2014

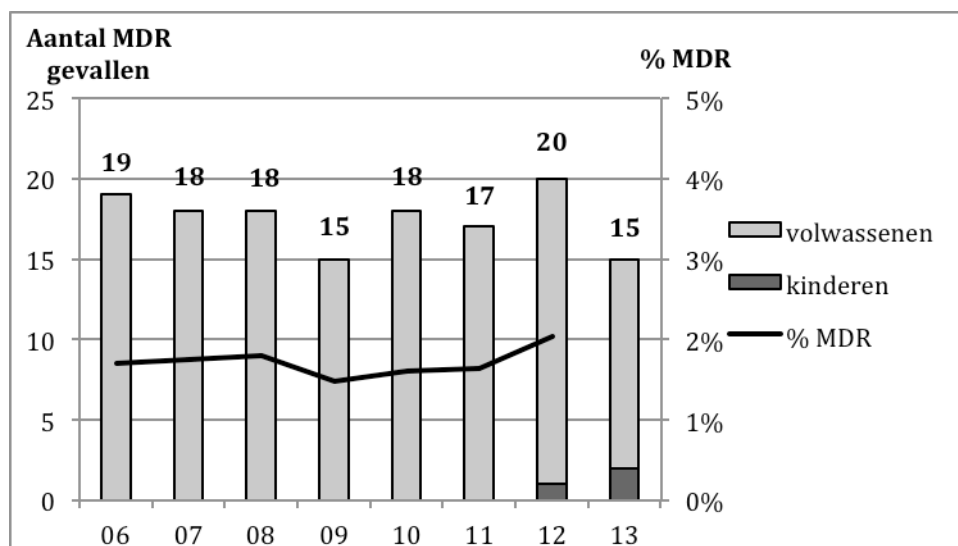
Komt multidrug-resistente tuberculose bij kinderen veel voor?

Volgens de meest recente schattingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)⁽¹⁾ zouden er wereldwijd 8,6 miljoen nieuwe tuberculosegevallen per jaar moeten gevonden worden. Hier zouden 530.000 kinderen deel van uitmaken, wat neerkomt op 6,2% van het totaal. Deze raming klopt in het geval van België: in de periode 2006-2012 bedroeg het percentage kinderen 6,4% (gegevens uit de nationale tuberculoseregisters 2006-2012).

Verder schat de WGO het jaarlijks aantal gevallen met multidrug-resistente tuberculose (MDR-TB) op 450.000. Betreffende MDR-TB bij kinderen geeft het WGO-rapport geen concrete cijfers, maar het verwijst naar een recente studie⁽²⁾ die concludeert dat de frequentie van MDR-TB bij kinderen en volwassenen vergelijkbaar is. Deze frequentie wordt bepaald op 3,6% van de nieuwe TB-gevallen en 20,2% van de vroeger reeds behandelde patiënten⁽¹⁾. Aangezien het weinig waarschijnlijk is dat kinderen een eerdere TB-behandeling kregen, zou dit betekenen dat jaarlijks 16.200 kinderen MDR-TB ontwikkelen.

Door de WGO wordt “kind” gedefinieerd als: jonger dan 15 jaar. De ervaring heeft echter geleerd dat oudere kinderen met TB zoals volwassenen moeten behandeld worden. Het meest recente handboek over dit onderwerp⁽³⁾ hanteert 12 jaar als grens.

In België schommelt het jaarlijks aantal MDR-TB-patiënten tussen 15 en 20, wat overeen komt met 1,5 à 2% van het totale aantal jaarlijks geregistreerde TB-gevallen. Van 2006 tot 2011 werd geen enkel geval van MDR-TB bij kinderen (<12 jaar) gevonden. In 2012 werd bij één kind MDR-TB vastgesteld, en in 2013 bij twee (zie figuur 1).



Figuur 1. Multidrug-resistente (MDR) tuberculosegevallen gediagnosticeerd in België 2006-2013, in absolute aantallen (in vet boven elke balk) en als een percentage van het totaal aantal geregistreerde TB-gevallen per jaar

Drie recente gevallen in België

Casus 1

In 2012 ging het om een Somalisch jongetje van 6 jaar en 7 maanden, dat 4 maand voor de diagnose in België was gearriveerd. Rechtstreeks microscopisch onderzoek van het maagvocht was negatief, maar afgaand op het klinisch beeld werd in afwachting van de cultuur met vierledige standaardtherapie gestart. De cultuur bleek positief, en het antibiogram wees op resistentie aan alle eerstelijns- maar gevoeligheid aan alle tweedelijns geneesmiddelen. Alvorens met de tweedelijnsmedicatie te starten, werd aan het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid gevraagd de stam te genotyperen. MDR-TB bij kinderen wordt zelden gezien in België, zodat het aangeraden is om een eventuele administratieve vergissing (staalwissel of foutieve labeling) of laboratoriumcontaminatie uit te sluiten. Het resultaat was 3 dagen later beschikbaar: het ging om een unieke stam die tot geen enkele cluster behoorde. Dit wijst er ook op dat het kind hoogstwaarschijnlijk niet in België besmet werd. Uit de anamnese bleek dat het kind in Somalië in nauw contact was met een tante die een langdurige en zware hoest vertoonde.

Een tweedelijnsbehandeling werd opgestart met pyrazinamide, amikacine, moxifloxacine en prothionamide. Van in het begin werden de geneesmiddelen ambulant toegediend, waarbij beroep gedaan werd op een thuisverpleegkundige dienst om de amikacine intraveneus toe te dienen. De culturen werden spoedig negatief, terwijl ook het radiografisch longbeeld normaliseerde. De therapie bleef ongewijzigd voor de ganse duur van de behandeling, die gestopt werd na 12 maanden. Om de pijn van de amikacine-injecties te verzachten, werden lidocaïnepleisters opgebracht. Naast nausea was de belangrijkste nevenwerking die optrad hypothyroïdie op prothionamide. Deze casus werd opgenomen in een internationale publicatie⁽⁴⁾ rond advocacy van en sensibilisering omtrent kinderen met MDR-TB.

Casus 2

In 2013 ging het om twee erg jonge kinderen. De eerste casus betreft een jongetje van 16 maanden, eveneens uit Somalië, dat zwaar ziek in België arriveerde samen met de moeder, nadat ze 13 maanden in een overbevolkt vluchtelingenkamp in Kenya hadden verbleven. Het kind vertoonde een slechte algemene toestand met koorts sinds 2 maanden en een persisterende hoest. Het radiologisch beeld was typisch voor miliaire TB. Rechtstreeks microscopisch onderzoek van het maagvocht was negatief, maar een maagvochtstaal getest met GeneXpert® MTB/RIF wees op de aanwezigheid van *M. tuberculosis* en rifampicineresistentie. In afwachting van het antibiogram werd gestart met ethambutol, pyrazinamide, amikacine en ciprofloxacine.

Ondertussen werd ook gezocht naar een mogelijke besmettingsbron in de omgeving van het kind. De moeder, die weinig klachten had, bleek een sputum positieve pulmonale TB te hebben, en GeneXpert® MTB/RIF vond ook hier rifampicineresistentie. De antibiogrammen van moeder en kind gaven een identiek resistentiepatroon, en de stammen vertoonden ook hetzelfde genotype. Het bleek om pre-XDR stammen te gaan, dat wil zeggen: MDR met bijkomende resistentie aan ten minste één fluoroquinolone of één van de inspuittbare tweedelijns geneesmiddelen (amikacine of capreomycine). Het antibiogram van zowel moeder als kind vertoonde resistentie aan alle eerstelijns geneesmiddelen en aan de fluoroquinolones. De behandeling van het kindje

werd dan ook meteen aangepast: pyrazinamide, amikacine, prothionamide, cycloserine en linezolid.

Gedurende 4 maanden werden moeder en kind samen gehospitaliseerd. Beiden vertoonden negatieve culturen na 2 maand en initieel verliep ook de klinische evolutie gunstig. In de zesde behandelingsmaand vertoonde de moeder zeer ernstige intolerantieverschijnselen die het stoppen van alle medicatie noodzaakten. Een “salvage regimen” werd heropgestart: amikacine, linezolid en bedaquiline in compassionate use. Amikacine diende gestopt te worden (na een totale toedieningsduur van 12 ½ maand) wegens beginnend gehoorverlies. Het zoontje van zijn kant moest gedurende 14 dagen opnieuw opgenomen worden wegens septicemie ten gevolge van een besmetting van de intravenueuze catheder, die optrad nadat de amikacine na 8 maand gestopt was. De andere geneesmiddelen werden doorgegeven. Het gehoor werd maandelijks getest, en twee maanden na het stoppen van de amikacine werd een progressief neurosensorieel gehoorverlies vastgesteld. Aangezien een ernstig risico bestaat dat de taalontwikkeling van het kindje gestoord wordt, is een hoorapparaat gepland.

Casus 3

Het tweede kindje in 2013 is een Tsjetsjeens jongetje, geboren in België, dat begon te klagen over rugpijn op de leeftijd van 3 jaar. Er werd een diagnose gesteld van wervelzuiltuberculose met uitgebreid paravertebraal abces. Punctievocht bleek positief op zuurvaste staafjes bij direct microscopisch onderzoek; GeneXpert® MTB/RIF bevestigde de aanwezigheid van *M. tuberculosis* en gaf rifampicineresistentie aan. Volgens de ouders was hun zoontje besmet door een kennis die 10 maand eerder uit Tsjetsjenië was gearriveerd. Deze persoon was in België toegekomen op een vrijdag. Diezelfde dag nog was er een longfoto genomen op de Dienst Vreemdelingenzaken maar het resultaat (categorie 1: zeer sterk vermoeden van TB; onmiddellijk hospitaliseren) was pas beschikbaar nadat de persoon vertrokken was naar het hem toegewezen opvangcentrum. Omdat het weekend was, besloot de man om eerst nog even langs te gaan bij oude kennissen. Zondag arriveerde hij dan in het opvangcentrum; maandagmorgen werd kennis genomen van de verdachte longfoto en werd de man stante pede gehospitaliseerd. Uiteindelijk bleek het om een multiresistente stam te gaan.

Aan het jongetje werd een behandeling voorgeschreven, gebaseerd op het antibiogram van de vermoedelijke index case. Het antibiogram van het kindje was pas 3 maand later beschikbaar. Resistentiepatroon en genotype waren identiek aan die van de index case: resistentie aan alle eerstelijns geneesmiddelen en aan ethionamide. De opgestarte behandeling diende dan ook niet gewijzigd te worden: pyrazinamide, amikacine, moxifloxacin, PAS en linezolid, waaraan na 7 weken cycloserine werd toegevoegd. Amikacine werd gestopt na 5 ½ maand, de overige geneesmiddelen werden verder gegeven. Ook dit patiëntje vertoonde een progressieve toename van neurosensorieel gehoorverlies die begon na iets meer dan 2 maanden amikacinetoediening. Dit geneesmiddel werd echter doorgegeven wegens het ontbreken van alternatieven. Het kind vertoonde verder uitgesproken gastro-intestinale nevenwerkingen, die echter nooit het stoppen van de therapie noodzaakten en die geleidelijk aan verbeterden zodra het kind weer thuis was. Daarnaast droeg het ook een korset waarmee het normaal kan lopen en spelen. Het gehoorverlies noodzaakte audiologische revalidatie en het aanmeten van een hoorapparaat.

1/ Speel op zeker

Het is belangrijk dat patiënten met MDR-TB zo spoedig mogelijk in behandeling gezet worden. Dat geldt ook voor kinderen, maar alvorens deze laatste bloot te stellen aan een tweedelijnsbehandeling met vele nevenwerkingen is het noodzakelijk om zeker te zijn van de diagnose. Sinds een drietal jaren is de GeneXpert® MTB/RIF test beschikbaar, maar daar wordt lang niet altijd optimaal gebruik van gemaakt. De test is enkel gevalideerd voor sputum, maar zoals de geciteerde gevallen aantonen, werd een betrouwbaar resultaat bekomen zowel op maagvocht (casus 2) als abcespunctievocht (casus 3). Dankzij de test was de diagnose van TB meteen bacteriologisch bevestigd en kon onmiddellijk de aanwezigheid van rifampicineresistentie aangetoond worden, zodat de kinderen zonder tijdverlies en met recht en reden op tweedelijns therapie konden gezet worden terwijl gewacht werd op de resultaten van het uitgebreid antibiogram. Bij casus 1 werd geen beroep gedaan op GeneXpert® MTB/RIF. Indien dit wel was gebeurd, zou het kind niet eerst een maand behandeld zijn met eerstelijns therapie. Afgezien daarvan werd ook bij deze casus op zeker gespeeld. Laboratoriumcontaminaties en vergissingen bij het labelen van de stalen komt vaker voor dan MDR-TB bij kinderen. Aangezien het kind in kwestie niet meteen een risicoprofiel vertoonde voor MDR-TB, kwam het antibiogramresultaat als een verrassing. Om een mogelijke foutieve diagnose uit te sluiten, werd meteen een genotypering van de betreffende stam uitgevoerd, die aantoonde dat het om een genotype ging dat nog niet eerder in België was aangetroffen, wat staalverwisseling of foutieve labeling uitsluit. Bij de twee andere kinderen werd niet gewacht op het genotyperingsresultaat, niet alleen omdat ze meer een risicoprofiel vertoonden maar ook omdat de kans op vergissingen bij de GeneXpert® MTB/RIF test kleiner is: het toestel wordt gebruikt in perifere ziekenhuizen, waar het aantal TB-patiënten beperkt is en het laboratorium zelden meer dan één staal tegelijkertijd dient te verwerken.

2/ Ga steeds op zoek naar de besmettingsbron

Bij jonge kinderen gaat het steeds om een recente infectie, en bijna steeds is de besmettingsbron een volwassen persoon uit de nauwe omgeving van het kind. Bij casus 1 gaat het om een vermoedelijk en niet verifieerbaar contact in Somalië; maar zowel bij casus 2 als casus 3 werd de mogelijke besmettingsbron zeer vlug geïdentificeerd. In beide gevallen toonde genotypering aan dat de stam van kind en index case identiek waren. Bij casus 2 kan echter niet uitgesloten worden dat zowel moeder als kind door een gemeenschappelijke bron in Kenya besmet zijn geworden. Casus 3 heeft België nooit verlaten, dus moest de besmettingsbron in België te vinden zijn. Wat opvalt bij deze casus is dat het niet om een langdurige of intensieve blootstelling ging, maar om een kortdurend occasioneel contact. In feite had de familie van casus 3 moeten gescreend worden op het moment dat de index case geïdentificeerd was, maar de patiënt had zijn familiebezoek niet vermeld, zodat enkel de contacten in het opvangcentrum gescreend werden.

3/ Screen alle andere kinderen van het gezin voor TB

Indien de index case één kind kon besmetten, is de kans groot dat ook de andere kinderen in het gezin aan besmetting blootgesteld werden. Contactonderzoek dient steeds te gebeuren wanneer een nieuw tuberculosegeval gediagnosticeerd wordt, waarbij speciaal aandacht moet besteed worden aan blootgestelde kinderen, zeker indien het om een MDR index case gaat.

De vraag is natuurlijk: wat te doen met kinderen die in contact kwamen met een bewezen MDR-TB geval en een tuberculineconversie vertonen? Tot voor kort werd de richtlijn van de Wereldgezondheidsorganisatie gevolgd⁽⁵⁾, waaruit hier de belangrijkste verklaringen geciteerd worden: “*Current WHO guidelines do not recommend preventive therapy for contacts of DR-TB patients. No clinical trials have been done to inform policy, but observational studies have been reported. All children with an infectious TB contact should be screened for TB disease, especially children living with HIV and child household contacts of DR-TB* ⁽⁶⁾. *Careful clinical follow-up of asymptomatic children (every 2-3 months for the first 6 months, then 6-monthly for at least 2 years) is recommended.* “

Rekening houdend met de meest recente gegevens, formuleerde de werkgroep MDR-TB van het Wetenschappelijk Comité Tuberculose aangepaste aanbevelingen, weergegeven in het kader.

Aanbevelingen betreffende de preventieve behandeling van kinderen die contact hadden met een bewezen geval van multiresistente tuberculose

- Indien de tuberculinetest negatief is op het moment van het eerste contactonderzoek: de tuberculinetest herhalen na 2 tot 3 maanden. Geen enkele preventieve behandeling wordt aanbevolen⁽⁷⁾⁽⁸⁾.
- Indien de tuberculinetest positief is, hetzij op het moment van het eerste contactonderzoek hetzij bij het tweede onderzoek:
 - Indien ouder dan 5 jaar en immunocompetent: geen prophylaxe⁽⁸⁾. Klinische en radiologische opvolging om de 6 maanden gedurende 2 jaar is absoluut noodzakelijk.
 - Indien jonger dan 5 jaar of immunodeficiënt op eender welke leeftijd: preventieve bi-therapie gebaseerd op het antibiogram van het indexgeval⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾. Hoewel de wetenschappelijke evidentie beperkt is⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾, verdient de associatie van een quinolone met een andere molecule waaraan de stam van het indexgeval gevoelig is de voorkeur⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. In geval van resistentie aan de quinolones (pre-XDR of XDR) zijn de mogelijkheden beperkt. Om eventuele opties te bespreken, contact opnemen met BELTA-TBnet, VRGT of FARES die de vraag aan de MDR-TB experts zullen voorleggen.

Bijvoorbeeld in het geval van casus 3 werden alle familieleden gescreend. Hoewel ze allen in contact geweest waren met de index case en een aantal onder hen, waaronder een zusje van 10 jaar oud, een uitgesproken tuberculinereactie vertoonden, werd bij niemand tuberculose vastgesteld. Ook het zusje was symptoomvrij en er werd geen prophylaxe voorgeschreven. Het meisje wordt nog wel intensief gevolgd.

Nu heeft de index case van casus 3 zelf ook kinderen (drie), die hij heeft laten overkomen uit Tsjetsjenië op het moment dat hij reeds 12 maanden in behandeling was en sedert 5 maanden bacteriologisch negatief. De kinderen werden onmiddellijk gescreend. Alle drie vertoonden een sterk positieve tuberculinetest en een positieve IGRA-test, maar waren symptoomvrij. De twee oudsten (> 5 jaar) worden regelmatig opgevolgd, maar aan het jongste (2 jaar oud) werd preventieve therapie voorgeschreven.

De dosering is aangepast aan het gewicht en vereist een magistrale bereiding: levofloxacin 180mg 2x/dag en cycloserine 100mg 2x/dag. Dit voorschrift is gebaseerd op het antibiogram van de vader (resistentie aan alle eerstelijns geneesmiddelen en ethionamide) en de ernst van de nevenwerkingen: amikacine tast het gehoor aan maar cycloserine wordt door kinderen veel beter verdragen dan door volwassenen.

4/ Optimaliseer de dosering van de geneesmiddelen en wees alert voor nevenwerkingen

In het algemeen kan gesteld worden; hoe jonger het kind, hoe beter de anti-TB-medicatie getolereerd wordt⁽¹²⁾. Een aantal geneesmiddelen wordt dan ook hoger gedoseerd bij kinderen dan bij volwassenen⁽¹³⁾. De dosering moet zo goed als mogelijk aangepast zijn aan het gewicht van het kind. Vaak zal dit een magistrale bereiding vereisen. De extra kosten die dit met zich mee brengt, worden net als de geneesmiddelen door BELTA-TBnet ten laste genomen (zie www.belta.be). De inhoud van de capsules kan gemengd worden met wat confituur om de inname te vergemakkelijken.

Om een optimale dosering te bekomen, is therapeutisch drug monitoring (bepalen van de bloedspiegel van de geneesmiddelen) nuttig. Informatie over de laboratoria die deze test verrichten en over de terugbetaling ervan, kan bekomen worden via info@belta.be. Hoewel kinderen de anti-TB-geneesmiddelen beter verdragen dan volwassenen, komen nevenwerkingen geregeld voor. Dit wordt geïllustreerd door de 3 casussen. Gastro-intestinale klachten zijn het meest frequent, maar in geval van amikacinetoediening bestaat een reëel gevaar op gehoorverlies. Indien dit

voorkomt bij kinderen die nog niet kunnen spreken, bestaat het risico op doofstomheid. Maandelijks testen van de hoorfunctie is aangewezen. Dit is niet altijd evident bij jonge kinderen. Indien het gedrag of de reacties van het kind het vermoeden van gehoorverlies doen rijzen, kan het aangewezen zijn een BERA (Brain stem evoked response audiometry) uit te voeren. Dit onderzoek, dat vaak onder anesthesie wordt uitgevoerd, laat toe de hoorfunctie objectief te meten. Zo bleek deze test zeer nuttig bij casus 2. Van de drie kinderen vertoonde alleen casus 1 geen gehoorverlies, hoewel hij gedurende 12 maanden amikacine kreeg toegediend. De twee overige kinderen hadden echter nood aan een hoorapparaat en audiologische rehabilitatie.

Besluit

Bij kinderen met “failure to thrive” dient steeds aan de mogelijkheid van tuberculose gedacht te worden, zeker indien het gaat om kinderen afkomstig uit een hoge-prevalentieland of die HIV-positief zijn of die in contact kwamen met een gekend TB-geval. Het is vaak moeilijk om de TB-diagnose bij kinderen bacteriologisch te bevestigen, maar GeneXpert® MTB/RIF opent nieuwe mogelijkheden, ook voor andere dan sputumstalen. Bovendien spoort deze test ook rifampicineresistentie op, wat als een proxy indicator voor MDR-TB kan beschouwd worden. MDR-TB wordt zelden

geassocieerd met jonge kinderen, en in de 3 beschreven casussen kwam die diagnose telkens als een verrassing. Maar zonder GeneXpert® MTB/RIF zou het veel langer geduurd hebben vooraleer casussen 2 en 3 een aangepaste behandeling kregen. De WGO beveelt daarom dit onderzoek aan als routinetest bij de initiële diagnosestelling bij kinderen⁽¹⁴⁾.

Referenties

- (1) Global Tuberculosis Report 2013. WHO, Geneva 2013. WHO/HTM/TB/2013.11 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1
- (2) M Zignol, C Sismanidis, D Falzon, P Glaziou, M Dara and K Floyd. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. *Eur Respir J* 2013 42:701-707 <http://erj.ersjournals.com/content/42/3/701.full.pdf+html>
- (3) Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; November 2012 http://sentinelproject.files.wordpress.com/2012/12/sentinel_project_field_guide_2012_dec.pdf
- (4) We Can Heal. Prevention, Diagnosis, Treatment, Care, and Support: Addressing Drug-Resistant Tuberculosis in Children. Boston, USA: The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; March 2013. Pagina 25. http://www.treatmentactiongroup.org/sites/tagone.drupalgardens.com/files/201303/tag-we-can-heal-final-sm_0.pdf
- (5) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd edition. WHO Geneva 2014. Pages 66-67. http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/
- (6) Becerra MC, Franke M F, Appleton SC, Joseph JK, Bayona J, Atwood SS, Mitnick CD. . Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013, 32:115-119. http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2013/02000/Tuberculosis_in_Children_Exposed_at_Home_to.5.aspx
- (7) WHO Stop TB partnership childhood TB subgroup. Chapter4: childhood contact screening and management [Official Statement. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:12-15 <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2007/00000011/00000001/art00003>
- (8) Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesselning AC, Gie RP, Nulda Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Inf Dis* 2012; 12:469-79. <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473309911703668.pdf?id=aajgFvgtmye8hp2-lGvu>

- ⁽⁹⁾ NICE. CG117. Clinical Diagnosis and management of TB, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG117/NICEGuidance/pdf/English>
- ⁽¹⁰⁾ Seddon JA, Hesselning AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes J, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. Seddon JA et al. CID 2013; 1676-1684. <http://cid.oxfordjournals.org/content/57/12/1676.full.pdf+html>
- ⁽¹¹⁾ European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/201203-guidance-mdr-tb-contacts.pdf>
- ⁽¹²⁾ Ettetad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012 Jun;12(6):449-56. <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473309912700336.pdf?id=c aaR6mzmjDxqabFzRnkru>
- ⁽¹³⁾ Diagnose en behandeling van tuberculose. Praktische handleiding. Aanbevelingen voor artsen. VRGT, Brussel 2010. http://www.belta.be/images/stories/Aanb_diag_%20behand_TB2010.pdf
- ⁽¹⁴⁾ Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. WHO Geneva 2013. WHO/HTM/TB/2013.14