

# MESA: Epidemiología de la TB

**Moderadores:** **M<sup>a</sup> Ángeles Jimenez.** *Unidad de Tuberculosis Drassanes-Vall d'Hebron. Barcelona.*

**Joan P. Millet.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

## TB en las ciudades de Cataluña de más de 100.000 habitantes

### Anna Rodés

*Cap de Servei de Prevenció i Control de la Tuberculosi i Programes Específics. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona.*

#### Correspondence:

Anna Rodés

E-mail: [anna.rodés@gencat.cat](mailto:anna.rodés@gencat.cat)

La tuberculosis afecta de manera desproporcionada a las poblaciones más vulnerables, incluidas las personas infectadas por el VIH, los usuarios de drogas y alcohol, las personas sin techo y los migrantes de países de alta incidencia. Estas poblaciones viven sobre todo en entornos urbanos y, como tales, influyen en la epidemiología de la tuberculosis en las grandes ciudades de los países desarrollados.

Se han reportado altas tasas de notificación de casos y de incidencia de TB en Londres, Ámsterdam y París, en otras grandes ciudades o zonas metropolitanas de la UE / EEE, en comparación con las zonas no urbanas. El aumento de la pobreza en las zonas urbanas y de los inmigrantes procedentes de países de alta carga, además de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana, han contribuido al resurgimiento de la tuberculosis, que se ha convertido en un verdadero problema de salud pública en varias capitales de Europa Occidental.

Varias publicaciones han puesto de manifiesto en los países de baja incidencia de Europa, las tasas de notificación de tuberculosis eran 2,5 veces más altas, en promedio, en las grandes ciudades en comparación con las tasas nacionales y han puesto de manifiesto la necesidad de poner en común y consensuar entre ellas estrategias específicas de control.

Aunque en Cataluña se han realizado avances importantes en la prevención y el control de esta enfermedad, la incidencia de TB en el año 2016 (13,3 casos por 100.000 habitantes) es aun moderadamente alta comparada con la de los países de la Unión Europea. Cataluña tiene 11 ciudades con más de 100.000 habitantes (Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Badalona, Terrassa, Sabadell, Lleida, Tarragona, Mataró, Santa Coloma de Gramenet, Reus y Girona. A partir de la información proporcionada por el sistema de vigilancia de la TB en Catalunya, se describe y analiza la incidencia de la TB en estas ciudades desde 2012 a 2016 y se compara con la del resto de Cataluña.

## Bibliografía recomendada

- De Vries G, Aldridge RW, *et al.* Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill.* 2014;19(9):pii=20726.
- Van Hest NA, Aldridge RW, *et al.* Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement.
- Oren E, Winston CA *et al.* Epidemiology of Urban Tuberculosis in the United States. *American Journal of Public Health.* 2011;101(7):1256-63.
- Cayla J A, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Medicine.* 2011;9:127.

## Reinfection vs. reactivation: is that the question?

**Pere-Joan Cardona**

*Experimental Tuberculosis Unit (UTE). Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).*

Correspondencia:

Pere J. Cardona

E-mail: [pj.cardona@gmail.com](mailto:pj.cardona@gmail.com)

One of the most striking factors in *M tuberculosis* infection is its ability to generate a protective immune response. Heimbeck's studies in nursing students in Oslo demonstrated that students who were previously tuberculin positive showed protection (a 90%) when exposed to TB patients, in comparison to their tuberculin negative colleagues<sup>1</sup>.

In the pre-antibiotic era, authors like Canetti or Pottenger were convinced that TB was the consequence of a constant exogenous reinfection process, together with the endogenous reinfection caused by the bronchial dissemination of the bacilli<sup>2</sup>. This concept has been recently reinforced by the demonstration that TB cases attributable to exogenous reinfection have a direct correlation with the infection risk in a determinate population<sup>3</sup>. Understanding population not only as a "national incidence". The high mobility of the humankind across the Planet, makes this indicator giving us a vague idea of the risk to acquire TB.

The dogma says that in low incidence countries, TB only affects aged people in the autochthonous population. And this is a consequence of a reactivation of an old lesion acquired in the childhood. This concept is reinforced by an old fashion description of the natural history that classifies TB as primary and post-primary, and gives a lot of comfort to the health authorities. But even when it is no longer supported by scientific evidence, it is still one of the most successful dogmas in medicine, and comes from the "Unitary Concept" enunciated by Stead on 1967<sup>4</sup>.

### Where does the myth of overestimated reactivation come from? The Unitary Concept

The Unitary Concept appeared as a consequence of the massive use of radiography to detect TB patients after the Second World War (SWW). In many cases adults suffered an infiltration to the upper lobes, while they had calcifications in the lower lungs and the hilar lymph nodes.

Given the epidemiological circumstances, it was concluded that they had become infected when they were infants, developing lesions that had fallen asleep for years. And as a result of some type of immunosuppression those lesions reactivate. This theory was supported by two other assumptions: "once infected always infected" and "once infected reinfection is not possible", even when several authors did already refute them<sup>2</sup>.

Today we know that reinfection is always possible, but in some small percentage of cases where thanks to an unknown genetic background the host is never infected<sup>5</sup>. Regarding the first assumption, we do know that bacilli are constantly drained and if not, killed in the calcified lesions, unless we face a chronic TB<sup>2</sup>.

Another consequence of this theory was the classification of primary and post-primary TB. Molecular epidemiology studies have demonstrated that location in upper or lower lobes is a consequence of the host's immune status<sup>6</sup>. In the case of being immunosuppressed, the bacilli does not need the privileged environment of the upper lung to develop. On the contrary, in the immunocompetent host is the only place where *M. tuberculosis* can be able to develop a sufficiently large lesion to cause TB.

### The Three-risks Model

It was an inclusive theory that attempted to contemporize the Unitary Theory including both risks of reactivation and reinfection, together with the initial (or "primary") infection<sup>7</sup>. In this case there was a population that could justify the reactivation risk. Although it was not clearly identified. It is the one that include those patients suffering TB not as a consequence of an infection, but because of a previous active TB that was not controlled by chemotherapy. These persons had "cured" their TB thanks to natural fibrosis, which did not clear the lesion, and was maintained as an active focus for years. In fact they should be considered as having a chronic TB.

Another contemporary study also showed that the possibilities of developing TB after an infection, understood as a tuber-

culin test conversion without any lesion in the lung, is limited in time. Sutherland showed how the risk of teenagers after a tuberculinic conversion decreased exponentially with time to disappear after 8 years of follow up<sup>8</sup>. In fact, this incidence was overestimated, as it could not identify the cases of reinfection that had to exist, taking into account the high TB incidence in the post-SWW in London.

## Why reinfection is vital for TB development?

Development of an active TB lesion requires the development of an exudative lesion able to overpass the local encapsulation process dominated by the interlobular septa. Otherwise lesions are rapidly controlled and bacilli are killed. Exudative lesions develop when alveolar macrophages had to face local accumulation of bacilli, like when are stick together by cording. This is favored at the upper lobes, where local drainage is hampered and that represents only a 20% of the total lung volume. Furthermore, there are other factors that favor the development of these type of lesions:

- Co-morbidities that favor a local pro-inflammatory response, such as diabetes, obesity or smoking.
- Family factors, or genetic factors that promote infiltration with PMNs. Due to redundancies in the inflammatory pathways, the combinations are very diverse<sup>9</sup>. What is clear is that patients who have already suffered a TB and cured it, have a greater risk for a second episode precisely because of that.

In all cases bacilli must face the constant drainage of the lesions, and the cellular immunity, which is always triggered (but in hosts with cellular immunosuppression), as immunologically speaking *M. tuberculosis* is very stable and shows very immunogenic antigens (i.e. ESAT-6, Ag85 complex)<sup>10</sup>.

Taking into account that the induction of an exudative lesion is a process that requires around 4 weeks, it seems difficult to reconcile it with the data from Sutherland on the incidence of active TB after infection: highest during the first and second year to be reduced exponentially until the 8<sup>th</sup> year<sup>8</sup>. This means that endogenous reinfection plays a very important role, and implies the bacilli drained from the granuloma with the alveolar fluid, that take part of aerosols; and the bacilli growing in the lymph nodes, that will be reintroduced in the lung by the blood system. Again, they have to reach the upper lobes, and corded bacilli will have more chances to develop exudative lesions than isolated ones.

## References

1. Heimbeck J. BCG vaccination of nurses. *Tubercle*. 1948;29:84-8.
2. Cardona PJ. The key role of exudative lesions and their encapsulation: lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front. Microbiol.* 2015;6:612.
3. Cardona PJ. Reactivation or reinfection in adult tuberculosis: Is that the question? *Int. J. Mycobacteriology*. 2016;5:400-7.
4. Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967;95:729-45.
5. Ma N, et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to *M. tuberculosis* infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect. Dis.* 2014;14:352.
6. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA*. 2005;293:2740-5.
7. Sutherland I, Svandova E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model for the development of clinical tuberculosis following infection, linking from data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinic. *Tubercle*. 1982;63:255-68.
8. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle*. 1966;47:308.
9. Naranbhai V. in *Tuberculosis and the Tubercle Bacillus*, Second Edition. 2016;4:413-52 (American Society of Microbiology, 2016).
10. Comas I, et al. Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyperconserved. *Nat. Genet.* 2010. doi:10.1038/ng.590.

# Nuevos retos en el control de la tuberculosis en los países de baja incidencia

**Àngels Orcau**

*Programa de Control de la Tuberculosis de Barcelona. Servei d'Epidemiologia Agència de Salut Pública de Barcelona.*

Correspondencia:

Àngels Orcau

E-mail: aorcau@aspb.cat

En la asamblea mundial de la salud de 2014, se aprobó la estrategia global contra la tuberculosis (TB) post 2015, con ambiciosos objetivos de disminución de la mortalidad del 95% y de la incidencia del 90% en 2035, comparado con 2015<sup>1</sup>.

La adaptación de los objetivos de la estrategia global a los países de baja incidencia se llevó a cabo a través de un trabajo conjunto entre la OMS, la *European Respiratory Society*, otros partners y expertos mundiales. En la conferencia de Roma de 2014, se presentó el documento marco que serviría como referencia a los países para conseguir la eliminación de la enfermedad en 2050<sup>2</sup>.

El documento marco se refiere a aquellos países del mundo que han alcanzado incidencias de enfermedad inferiores a 100 casos por millón de hb y propone ocho áreas de acción prioritarias para conseguir llegar a menos de 10 casos por millón (fase de preeliminación) y eventualmente a la eliminación de la enfermedad (menos de 1 caso por millón de habitantes).

La epidemiología de la TB en la mayoría de países de baja incidencia se caracteriza por una baja tasa de transmisión en la población general, brotes ocasionales, aparición de casos como resultado de progresión de infección latente, concentración de la enfermedad en grupos vulnerables con determinados factores de riesgos y el reto del manejo de la inmigración transfronteriza<sup>3</sup>.

Las ocho acciones prioritarias incluyen, asegurar el compromiso político con prestación de servicios adecuados para el manejo de los enfermos incluyendo servicios de salud pública que permitan la vigilancia, monitorización y evaluación de los casos. Prestar especial atención a las poblaciones con mayores factores de riesgo incluyendo los recién llegados. Realizar cribaje de TB activa e infección latente en contactos y grupos de alto riesgo seleccionados y tratarlos adecuadamente. Prevenir y tratar la TB resistente a drogas y dar soporte a la acción global frente la TB incluyendo inversiones en investigación.

Barcelona, como el resto de Catalunya y España, se encuentran en una transición epidemiológica que las acerca bastante a los países de baja incidencia y por tanto las acciones descritas en el documento de Roma podrían comenzar a aplicarse. A

continuación se describen algunos aspectos del control de TB en la ciudad, que se incluirían en los ámbitos de acción prioritaria descritos en el documento de Roma.

## Organización de los servicios

La cobertura sanitaria universal pública garantizada en la Ley de Sanidad fue restringida en 2012<sup>4</sup> para inmigrantes no regulados, pero Catalunya (y otras Comunidades Autónomas) emitieron instrucciones para revertir la restricción en las poblaciones más vulnerables<sup>5</sup>. Entre 2014 y 2017 se han tramitado 78 tarjetas sanitarias a pacientes con TB que no estaban regulados (39 en Barcelona). La incorporación de los Agentes Comunitarios de Salud (ACS) en el equipo de Salud Pública del Programa de Control de la TB (PCTB) se ha demostrado útil en el cumplimiento del tratamiento de los casos inmigrantes y en el cribaje de los contactos<sup>6</sup>. Durante 2016, los ACS actuaron en 53 casos y 132 contactos. La concentración de servicios para los enfermos con TB y sus contactos en Unidades Clínicas<sup>7</sup> ha permitido mejorar la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales (primaria, especializada, laboratorio, salud pública y servicios de tratamiento directamente observado, TDO) y aumentar la exhaustividad de los cribajes a los contactos<sup>8</sup>.

## Vigilancia y Control de la TB en Barcelona

En 2016, se ha detectado en Barcelona, 260 casos de TB, siendo la incidencia de 16 c/100000. 157 fueron hombres (26,6/100000) y 103 mujeres (12,1/100000). Casi la mitad de los enfermos (48%) habían nacido fuera de España y presentaron una incidencia de 33,9/100000, casi tres veces mayor que la de población autóctona (10,9/100000). La enfermedad fue también más frecuente en barrios de renta baja (23,3/100000) que en los de renta elevada (9,3/100000).

Había un 30% de personas fumadoras, 12,7% abusaban del alcohol, 8,8% padecían diabetes, 7,3% eran personas sin techo y el 4,2% estaban coinfectados con el VIH.

El 58,1% presentaron formas pulmonares y el 30% formas extrapulmonares. Alrededor de un 10% presentaron formas mixtas. Más del 80% de los pacientes iniciaron un tratamiento con 4 fármacos y todos lo hicieron con dosis fijas medicamentosas.

El resultado del tratamiento de la cohorte de pacientes del 2015 señala que el 89% terminaron el tratamiento correctamente, el 5,4% murieron y el 3% se perdieron de seguimiento.

Se estudiaron contactos del 70,4% de los casos, llegando al 95,5% en enfermos con TB pulmonar bacilífera.

## Monitorización de la TB resistente a fármacos

La resistencia a INH en Barcelona entre 2000 y 2016 ha sido del 6,5 (4% en autóctonos y 10,8% en inmigrantes) y la TB-MDR del 1,9% (0,6% en autóctonos y 3,5% en inmigrantes). De los 68 casos con TB-MDR inmigrantes, el 31% llevaban menos de un año en España cuando fueron diagnosticados. Del total de casos con TB-MDR, el 87% terminaron correctamente el tratamiento (78% en TDO).

## Cribaje de los contactos

Entre 2010 y 2014 se cribaron 8.448 contactos de casos de TB. Se detectaron 98 nuevos casos de TB activa (prevalencia de

enfermedad 1160 c/100000 hb). Se consideraron infectados 2709 (32% de los contactos estudiados). De éstos, recibieron tratamiento de la infección 1.132 (42%), y acabaron correctamente el tratamiento 874 (77,2%)

Barcelona, como el resto de Catalunya, se encuentra cerca de la incidencia que marca la OMS para empezar a aplicar las actividades de la fase de pre-eliminación de la enfermedad. De las actividades más importantes, la ciudad tiene bien implementadas más de la mitad de ellas y desde el Programa se debe seguir avanzando para conseguir las metas de la estrategia EndTB.

## Bibliografía

1. WHO. The end TB strategy. Disponible en: [http://www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/)
2. WHO. Towards TB elimination. An action framework for low incidence countries. Disponible en: [http://www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/)
3. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):928-52.
4. Real Decreto Ley, 16/2012
5. Instrucció 10/2012. Catsalut.
6. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. *BMC Public Health*. 2012 Mar 6;12:158.
7. Consorci Sanitari de Barcelona. Guia i proposta d'organització per a la prevenció i control de la tuberculosi a la Regió Sanitària de Barcelona. Barcelona, Spain: Consorci Sanitari de Barcelona, 2008. [http://www.gencat.cat/salut/botss/pdf/guia\\_tuberculos\\_def.pdf](http://www.gencat.cat/salut/botss/pdf/guia_tuberculos_def.pdf)
8. Bruguera S, Orcau À, Millet JP, Espinosa L, de Andrés A, Gorrindo P, Caylà JA. Tuberculosis clinical units improve contact tracing. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Dec 1;20(12):1572-9.

## Costes de la tuberculosis en España

**José Antonio Gullón Blanco**

*Unidad de Gestión Clínica Neumología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés.*

Correspondencia:

José A. Gullón

E-mail: josegubl@gmail.com

La tuberculosis es aún la enfermedad infecciosa más frecuente en el mundo, que afecta a personas en edad productiva y con dificultades de todo tipo (inmigrantes, infectados por el VIH), con una mayor incidencia en áreas con bajos recursos, lo que ocasiona un impacto socioeconómico reseñable. En este sentido acarrea costes directos referidos a gastos sanitarios e indirectos (fundamentalmente por pérdidas de días de trabajo) e incluso de años de vida.

La distribución y cuantía de estos costes varía en función de diversos factores como el patrón de resistencia farmacológica o del país donde se produce la enfermedad. En el primer aspecto la presencia de resistencia farmacológica, bien sea MDR o XDR impacta significativamente en el gasto ocasionado, como se pone de manifiesto en diversos estudios, entre los que cabe reseñar una amplia serie en Sudáfrica, en el contexto de un Programa Nacional de Tuberculosis<sup>1</sup>, en la que el coste del manejo de una tuberculosis extremadamente resistente es cuatro veces superior al originado por una multiresistente y ciento tres veces mayor que en la tuberculosis multisensible. En el segundo punto, la distribución de los costes varía en función de la riqueza del país en cuestión; si los recursos económicos son bajos, son los costes indirectos, derivados fundamentalmente de la falta de productividad, los que suponen aproximadamente el 60% del gasto total<sup>2</sup>, en contraposición con aquellos con recursos económicos elevados, en los que son los costes directos (ocasionados por la atención extra e intrahospitalaria, métodos diagnósticos y tratamiento) los que representan la mayor carga. Es por tanto fácilmente entendible que en la propia Unión Europea, en la que la distribución de la riqueza y de los recursos sanitarios no es uniforme, el coste total del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis presente fluctuaciones notables.

En España se han llevado a cabo pocos estudios sobre el tema en cuestión, la mayoría de ellos limitados al análisis de los costes de hospitalización. Así en un estudio realizado durante el período 1999-2006<sup>3</sup> a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria (CMBDAH) del Sistema Nacional de Salud, en el que se analizaron los Grupos de Diagnósticos Relacionados (GDR) específicos de tuberculosis, el coste global originado fue

40 millones de € (0,07% del gasto sanitario público total), de los cuales 30,8 millones eran producto de la hospitalización, lo que representaba el 70% del coste total. No obstante se apreció durante el período en estudio un descenso del coste y las hospitalizaciones, tendencia que también se observó en otra serie coetánea y de diseño similar realizada en Galicia<sup>4</sup>, en la que el porcentaje que representaban estos costes sobre el gasto sanitario público era ligeramente superior, alcanzando el 0,1%.

Más recientemente se ha publicado un trabajo auspiciado por el Proyecto de Investigación Integrado en Tuberculosis (PiiTB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>5</sup> en el que participaron diecinueve centros de nueve comunidades autónomas y se analizaron prospectivamente todos los pacientes incluidos en una base de ámbito nacional. Se calcularon costes directos (atención intra y extrahospitalaria, diagnóstico y tratamiento), costes indirectos ocasionados por falta de productividad o absentismo laboral, costes de medidas rehabilitadoras y costes ponderados ocasionados por el estudio de contactos del caso índice. El coste medio por paciente fue de 10.262,62 €, 86,6% del cual correspondía a costes directos: 61,4% por estancia hospitalaria, 17,6% por el tratamiento, 13,4% por estudios diagnósticos, 5,4% por atención ambulatoria y el resto por otros conceptos. Al extrapolar estos resultados al número total de casos de TB declarados en España durante el año que se realizó el estudio, 2014, el coste global sería de 51,5 millones €. Los factores que incrementaban el coste de manera significativa fueron la atención intrahospitalaria, terapia directamente observada y necesidad de baja laboral (cuya duración media fue de 21,74 días). Por tanto parece fácilmente entendible que el único aspecto modificable podría ser intentar reducir la hospitalizaciones por tuberculosis, ya que una estrategia encaminada a ello conllevaría una disminución de los costes, hecho que ya se ha apreciado en algunas zonas, en las que ha llegado a ser del 34,4%, y esto como precisan los autores supondría un ahorro de hasta 14 millones de euros. Pese a que el citado estudio tiene algunas limitaciones, reconocidas por los propios autores, sí que permite obtener una aproximación real de la magnitud del tema tratado, lo que se refuerza por el hecho de que los datos económicos

obtenidos son similares a los de otros países de nuestro entorno<sup>6</sup> con semejante nivel de desarrollo y porcentaje de MDR (1,2% en el serie referida, parecida a la tasa comunicada en un estudio a nivel nacional previamente, en el que es de 1,9%).

Podemos concluir que los costes originados por la tuberculosis son elevados y que en países con incidencia baja-media, debemos incidir en reducir las hospitalizaciones para intentar aminorarlos.

## Bibliografía

1. Pooran A, Pieterse E, Davids M, Theron G, Dheda K. What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa? *Plos One*. 2013;8: e54587.
2. Tanimura K, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lönnroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low and middle income countries: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43:1763-75.
3. Montes-Santiago J, Fernández C, Rey G, Mediero A. Hospitalizaciones por tuberculosis en España: análisis de sus costes. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:358-61.
4. Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez, Del Campo V, Garet E, González Fernández A. Tendencias secular en la morbimortalidad y costes de hospitalización por tuberculosis en Galicia. *Galicia Clin*. 2009;70(1):19-24.
5. Gullón J.A, García-García JM, Villanueva MA, Álvarez-Navascues F, Rodrigo T, Casals M, *et al*. Costes de la tuberculosis en España: factores relacionados. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(12):583-9.
6. Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin, Ninehaus A. Cost of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014;43:554-65.