

} UNIVERZITETNA KLINKA ZA PLJUČNE
BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK

Zbornik

sestanka:

17. redni posvet o

obravnavi in

spremljanju bolnikov s

tuberkulozo (TB) v

Sloveniji

Golnik
23. marec 2012

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo
Golnik

Uredniki zbornika

Mitja Košnik, Robert Marčun, Petra Svetina Šorli

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Strokovno srečanje **17. redni letni posvet o
obravnavi in spremljanju bolnikov s
tuberkulozo (TB) v Sloveniji** so omogočili:

Betamed
Boehringer Ingelheim
Glaxo SmithKline
IRIS
Medias International
Takeda
3M

17. redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji

Program*

17. redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji

12.30 – 13.00	Registracija	
13.00 – 13.15	Pozdrav in uvod	Mitja Košnik
13.15 – 13.30	Poročilo Registra za leto 2009 in 2010	Petra Svetina Šorli
13.30 – 13.55	Protituberkulozna zdravila (PTZ)	Janez Toni
13.55 – 14.15	Zdravljenje TB	Petra Svetina Šorli
14.15 – 14.35	Pravilno jemanje PTZ	Barbara Zadnik
14.35 – 15.00	Interakcije PTZ z drugimi zdravili – klinični primeri	Janez Toni, Petra Svetina Šorli
15.00 - 15.15	Razprava	
15.15 – 16.00	Odmor	
16.00 – 16.20	Priporočila za ambulantno zdravljenje in vodenje bolnikov s tuberkulozo	Sanja Grm
16.20 – 16.40	Testiranje občutljivosti za protituberkulozna zdravila – kje smo danes	Manca Žolnir Dovč
16.40 – 17.00	Okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami pri otrocih	Uroš Krivec, Malena Aldeco
17.00 – 17.15	Predstavitve knjižice TB bolnika	Katja Pivk
17.15 – 18.00	Razprava in zaključek	

*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

UVOD

Mitja Košnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Slovenija je država z nizko incidenco tuberkuloze. V letu 2011 je bilo registriranih (9,2 primerov na 100.000 prebivalcev), kar je enako kot leta 2009. Smo torej v fazi stagnacije. Eno koledarsko leto zna biti prekratko, da bi pravilno ocenili pogostost te počasne bolezni.

Klinično delamo dobro. Rezistence skoraj ni (5 bolnikov), diagnozo postavimo z identifikacijo povzročitelja v preko 90% primerov, preko 90% bolnikov dokonča terapijo, skoraj edini razlog nedokončanja terapija pa je smrt.

Letošnji simpozij je posvečen zdravljenju tuberkuloze z zdravili. Predstavljamo sheme terapije in vodenja bolnika, občutljivost mikobakterij, neugodne učinke zdravil, probleme z interakcijami med zdravili in s hrano. Seveda pa uspešnega zdravljenja ni, če bolnik pri tem ne sodeluje. Vloga zdravstvene vzgoje je neprecenljiva. Tej je namenjena nova knjižica, s pomočjo katere se bo bolnik interaktivno prebijal skozi proces zdravljenja svoje bolezni.

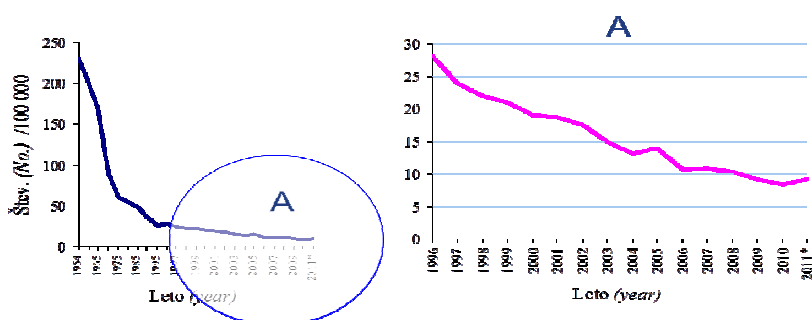
Po ukinitvi besežiranja postajamo bolj pozorni na okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami.

V preteklem letu smo predstavili nekaj posterjev o tuberkulozi na Golniškem simpoziju, organizirali smo tudi delavnico za medicinske sestre, ki obravnavajo bolnike s tuberkulozo. Organiziramo načine, kako omogočiti čim enostavnejšo izvedbo Quantiferon testa tudi ustanovam, ki so relativno daleč od laboratorija za mikobakterije na Golniku. Vsakoletni sestanki o obvladovanju tuberkuloze sestavljajo zbirko dokumentov, ki predstavljajo standard obravnave te bolezni v Sloveniji. Na osnovi trenutnih izkušenj z delom na področju tuberkuloze smo Ministrstvu za zdravje predstavili prenovljen Nacionalni program.

POROČILO REGISTRA ZA LETO 2009 IN 2010

Petra Svetina Šorli
 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

Število registriranih bolnikov s tuberkulozo na 100 000 prebivalcev v Sloveniji, 1954 – (2011*)
 (Number of registered tuberculosis patients per 100 000 population in Slovenia, 1954 – (2011*))

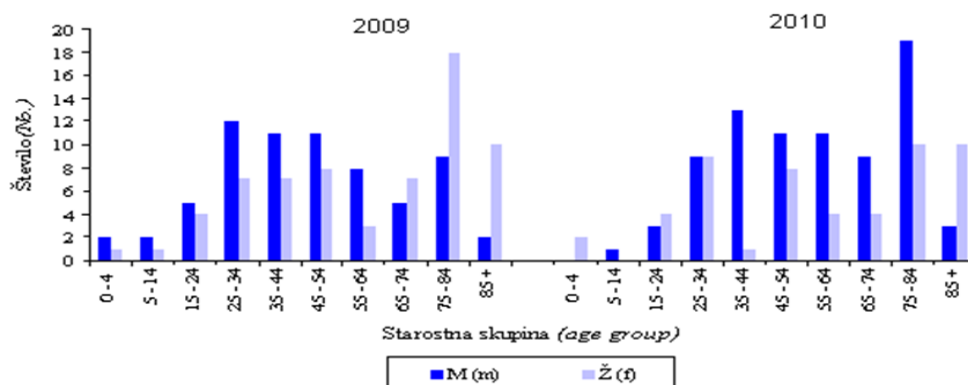


2011(*) prelminarno

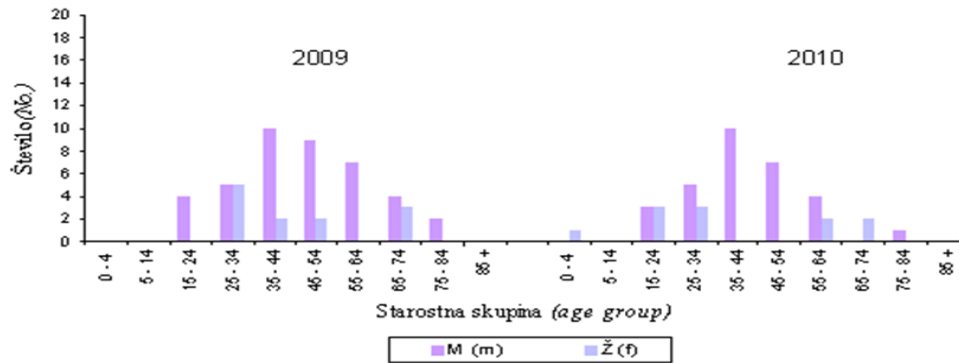
Število registriranih bolnikov s tuberkulozo na 100 000 prebivalcev – regije v Sloveniji, 2000 – 2011*
 (Number of registered tuberculosis patients per 100 000 population – region in Slovenia, 2000 – 2011*)

Regije	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Pomurska	21,6	25,8	27,5	14,6	18,6	13,0	13,0	13,1	13,1	8,4	5,0	3,4
Podravska	17,8	17,8	15,9	15,0	13,5	13,5	6,9	14,0	14,4	8,4	7,7	6,8
Koroška	17,6	8,1	14,9	21,7	5,4	13,5	8,1	3,1	3,1	6,9	6,9	4,1
Savinjska	16,6	15,6	12,4	14,4	7,4	10,9	9,3	11,5	14,7	4,2	6,9	5,0
Zasavska	12,9	23,8	15,2	8,7	10,9	11,0	11,0	23,4	17,6	13,4	4,5	13,5
Spodnjeposavska	29,8	18,4	4,2	11,3	15,5	7,1	12,7	12,8	12,8	5,7	7,1	14,1
Dolenjska	28,6	15,1	23,5	12,2	21,5	10,9	11,2	17,2	9,1	11,8	9,1	18,1
Osrednjeslovenska	20,5	19,2	21,6	18,5	16,0	23,4	11,8	13,7	10,7	10,6	9,0	9,4
Gorenjska	23,4	25,4	23,3	11,6	12,1	15,6	14,1	17,5	20,2	7,4	9,4	13,3
Notranj.-kraška	11,9	21,7	5,9	9,8	11,8	11,8	7,9	11,7	5,9	7,7	3,8	7,7
Goriška	8,2	10,8	10,0	10,0	10,0	11,7	3,3	5,0	5,0	5,0	10,1	7,6
Obalno-kraška	20,3	21,2	27,8	23,8	15,2	16,2	19,1	14,4	12,2	25,5	11,8	15,4
Slovenija	19,1	18,6	18,3	15,3	13,8	14,1	10,6	11,3	10,4	9,2	8,4	9,2

Tuberkuloza pri bolnikih rojenih v Sloveniji, 2009 in 2010
 (Tuberculosis in patients born in Slovenia, 2009 and 2010)



Tuberkuloza pri priseljenih bolnikih, 2009 in 2010
(*Tuberculosis in foreign-born patients, 2009 and 2010*)



Bolniki s tuberkulozo glede na rizično skupino, mesto rojstva in spol, 2010
Tuberculosis patients (absolute number) registered by risk group, place of birth and gender, 2010

Rizična skupina (risk group)	Rojeni v Sloveniji (born in Slovenia)			Priseljeni (foreign-born)			Vsi (total)
	M (m)	Ž (f)	Skupaj (sub-total)	M (m)	Ž (f)	Skupaj (sub-total)	
Kontakti (contacts)	2	2	4	2	1	3	7
Brezdomci (homeless)	-	1	1	-	-	-	1
Alkoholiki (alcoholics)	18	3	21	3	-	3	24
HIV (HIV)	-	-	-	1	-	1	1
Droge (drug addicts)	3	-	3	-	-	-	3
Korekcijski zavod (correctional facility)	-	-	-	-	-	-	-
Negovalna ustanova (nursing home)	1	3	4	1	-	1	5
Begunci (refugees)	-	-	-	-	-	-	-
Predhodno zdravljeni (relapses)	7	2	9	4	-	4	13
Delavec v zdravstvu (health-care workers)	-	2	2	-	1	1	3
Delavec v domu (nursing personnel)	1	2	3	-	-	-	3

Število priseljenih bolnikov s tuberkulozo po državi rojstva in klasifikaciji bolezni, 2010

Absolute number of foreign-born tuberculosis patients by place of birth and disease classification, 2010

Država rojstva	PTB	ZPTB	PTB + ZPTB	Vsi	%
Bosna in Hercegovina	19	2	2	23	56,1
Srbija	2	-	2	4	9,8
Hrvaška	1	-	1	2	4,9
Makedonija	1	-	-	1	2,4
Črna gora	1	-	-	1	2,4
Romunija	1	-	-	1	2,4
Kosovo	4	1	2	7	17,1
Slovakia	1	-	-	1	2,4
Ukrajina	1	-	-	1	2,4
Vsi (total)	31	3	7	41	100,0
%	75,61	7,32	17,07	100,0	

Bolniki s tuberkulozo glede na klasifikacijo bolezni in spol, 2010
(*Tuberculosis patients classified by disease and gender, 2010*)

	Rojeni v Sloveniji (born in Slovenia)			Priseljeni (foreign-born)			Vsi (total)
	PTB	ZPTB	PTB + ZPTB	PTB	ZPTB	PTB + ZPTB	
Moški (male)	55	13	11	22	2	6	109
Ženske (female)	32	13	7	9	1	1	63
Novooboleli (new cases)	80	26	16	27	3	7	159
Predhodno zdravljeni (previous TB)	7	-	2	4	-	-	13

Bolniki z zunajpljučno tuberkulozo po lokalizaciji bolezni, 2010

Patients with extrapulmonary tuberculosis by disease localisation, 2010

Lokalizacija bolezni (disease localisation)	Vsi (total)	%
Plevra (pleural)	15	51,7
Intratorakalne bezgavke (intratoracic lymphnodes)	3	10,3
Ekstratorakalne bezgavke (extratoracic lymphnodes)	5	17,2
Hrbtenica (spine)	1	3,4
Genitourinarni trakt (genitourinary tract)	2	6,9
Ostalo (other)	3	10,3
Vsi (total)	29	100,0

Diagnostična potrditev pri 172 bolnikih glede na klasifikacijo bolezni, 2010

Diagnostic confirmation of 172 tuberculosis patients by disease classification, 2010

Diagnostična potrditev (diagnostic confirmation)	PTB	ZPTB	PTB + ZPTB	Vsi (total)	%
Sputum direktno + (smear +)	65	-	5	70	40,7
Sputum - in kultura + (smear - and culture +)	37	-	11	48	27,9
Mikroskopski pregled tkiva ali drugih telesnih tekočin (other than smear microscopy)	2	1	2	5	2,9
Kultura tkiva in drugih telesnih tekočin + (other than smear culture +)	9	21	2	32	18,6
Histologija (histology)	3	5	4	12	7
Prisotni klinični znaki (clinical case)	-	-	1	1	0,6
Rentgenogram (chest X ray)	2	2	-	4	2,3
Neznano (unknown)	-	-	-	-	-
Vsi (total)	118	29	25	172	100,0

Diagnostična potrditev tuberkuloze v letih 2006 – 2010*(Diagnostic confirmation of tuberculosis, 2006 - 2010)*

	2006	2007	2008	2009	2010
Razmaz <i>(smear)</i>	39,5	44,0	42,3	47,3	40,7
Kultura <i>(culture)</i>	23,3	21,6	28,2	28,2	28,0
Mikroskopski pregled <i>(other microscopy)</i>	5,1	7,3	8,5	3,7	3,0
Ostale kulture <i>(other culture)</i>	18,6	13,8	16,0	16,5	18,7
Histologija <i>(histology)</i>	5,6	6,9	3,3	2,7	7,0
Klinična <i>(clinical)</i>	6,5	5,5	1,9	2,1	2,6
NN <i>(n/a)</i>	1,4	0,9	-	0,0	0,0

Odpornost proti zdravilom pri 155 sevih M. tuberculosis izoliranih v Sloveniji, 2010**Drug resistance of 155 strains of M. tuberculosis isolated in Slovenia, 2010**

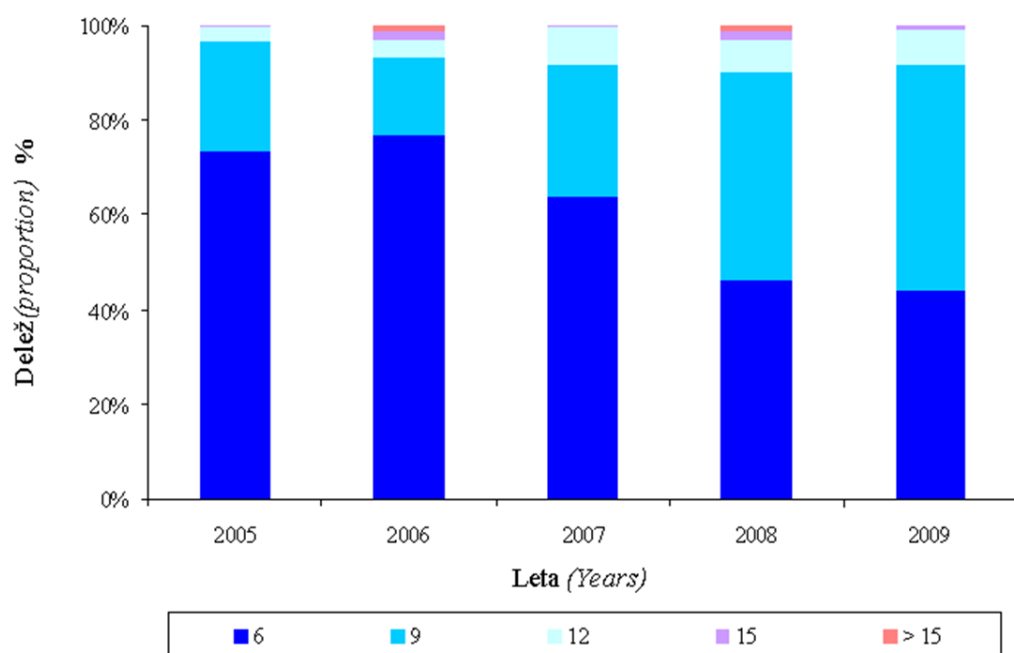
Število testiranih sefov N = 155	Vsi (total)	Primarna (primary)		Pridobljena (acquired)	
	Število (No.)	Število (No.)	%	Število (No.)	%
Katerakoli rezistenca <i>(any resistance)</i>	2	2	1,29	-	-
S	2	2	1,29	-	-

Začetni režimi zdravljenja pri bolnikih z bakteriološko in/ali histološko potrjeno pljučno tuberkulozo, 2009

Initial treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis confirmed with bacteriology and/or histology, 2009

	Rojeni v Sloveniji (born in Slovenia)			Tujci (foreign-born)			Vsi (total)	%
	Novi (new)	Predhodno zdravljeni (previous)	Skupaj (sub-total)	Novi (new)	Predhodno zdravljeni (previous)	Skupaj (sub-total)		
Dvotirna (two drugs)								
H, R	-	-	-	-	-	-	-	-
Trotirna (three drugs)								
H, R, E	5	-	5	2	-	2	7	4,6
H, R, Z	28	1	29	14	-	14	43	28,3
Štiriirna (four drugs)								
H, R, Z, E	64	4	68	29	2	31	99	65,1
Ostalo(other)	2	-	2	1	-	1	3	2,0
Vsi (total)	99	5	104	46	2	48	152	100,0

Trajanje zdravljenja v mesecih pri bolnikih s tuberkulozo v letih 2005 - 2009
(Duration of treatment in months in tuberculosis patients in 2005 - 2009)



Rezultati zdravljenja bakteriološko in/ali histološko potrjene pljučne tuberkuloze po spolu, mestu rojstva, diagnozi in starosti, 2009

Treatment results in patients with pulmonary tuberculosis confirmed with bacteriology and/or histology by gender, place of birth, diagnosis, and age category, 2009

	Zdravljen (cured)	Zdravljenje končano (completed)	Zdravljenje prekinjeno (lost)	Neuspeh (failure)	Odsejen (moved)	Druga dg. (other dis.)	Umrli (died)		Vsi (total)
							TB (TB)	Ne TB (not TB)	
Spol (gender)									
M (m)	22	56	1	1	4		1	3	88
Z (f)	15	45	-	-	-		3	3	66
Mesto rojstva (place of birth)									
Slovenija (born in Slovenia)	28	67	1	-	2	-	3	4	105
Tujec (foreign-born)	9	34	-	-	2	-	1	2	49
PTB	34	91	1	1	3		4	5	139
P+ZPTB	3	10	-	-	1		-	1	15
Starostna skupina (age group)									
0 - 4	-	1	-	-	-	-	-	-	1
5 - 14	-	1	-	-	-	-	-	-	1
15 - 24	4	5	-	-	2	-	-	-	11
25 - 34	10	15	-	-	-	-	-	-	25
35 - 44	8	16	1	1	1	-	1	-	28
45 - 54	4	23	-	-	-	-	-	-	27
55 - 64	4	13	-	-	1	-	-	1	19
65 - 74	3	8	-	-	-	-	-	3	14
75 - 84	1	16	-	-	-	-	1	1	19
85+	3	3	-	-	-	-	2	1	9
Vsi (total)	37	101	1	1	4	-	4	6	154

PROTITUBERKULOZNA ZDRAVILA (PTZ)

Janez Toni, mag. farm.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

kontakt: janez.toni@klinika-golnik.si

Uvod

Protituberkulozna zdravila (PTZ) prvega reda za zdravljenje tuberkuloze (TB) so rifampicin, izoniazid, pirazinamid in etambutol. Kombinacija zdravil se uporablja zaradi sinergističnega delovanja na *Mycobacterium Tuberculosis*. V prispevku je opisano delovanje PTZ prvega reda, njihovi neželeni učinki, vpliv hrane na učinkovitost PTZ ter vpliv PTZ na učinkovitost ostalih zdravil.

Načini delovanja

Rifampicin je najučinkovitejše PTZ, ki zavira sintezo RNA v mikobakterijah. Poleg tega naj bi v nekaterih mikobakterijah sprožil tudi apoptozo. Deluje baktericidno na vse metabolno aktivne mikobakterije, tako na hitro deleče se znotraj- in zunajcelične bacile, kot tudi na tretjo populacijo mikobakterij med njihovimi kratkimi obdobji rasti.

Izoniazid deluje baktericidno na mikobakterije, ki se hitro razmnožujejo. Na počasi rastoče in speče populacije mikobakterij deluje le bakteriostatično. Zavira sintezo nukleinskih kislin in metabolizem ter ovira nastajanje celične stene mikobakterij. Izoniazid je predzdravilo, v aktivno obliko ga spremeni encim, ki se nahaja v mikobakterijah.

Pirazinamid je tudi predzdravilo, za njegov učinek je odgovorna pirazinjska kislina, ki deluje baktericidno. Deluje preko več različnih, še ne popolnoma raziskanih mehanizmov, v *Mycobacterium Tuberculosis*.

Etambutol zavira sintezo celične stene mikobakterij in deluje bakteriostatično. Pogosto se uporablja zaradi sinergističnega delovanja z ostalimi PTZ, saj z vplivom na celično steno olajša prodiranje učinkovin, ki delujejo znotraj mikobakterij (npr. rifampicin).

Neželeni učinki

Neželeni učinki PTZ lahko ogrozijo potek zdravljenja TB. Neželeni učinki se pogosteje pojavijo v začetni fazi zdravljenja TB.

○ Hepatotoksičnost

Vse tri najpomembnejša PTZ prvega izbora (rifampicin, izoniazid in pirazinamid) so hepatotoksična. Oblika hepatotoksičnosti in pojavnost je med posameznimi učinkovinami različna.

V začetku zdravljenja s PTZ navadno pride do klinično nepomembnega blagega porasta vrednosti transaminaz – predvsem je pomemben encim alanin aminotranferaza (ALT). Hepatotoksičnost je sicer pogostejša v začetnem obdobju zdravljenja, kasneje pa se možnost nastopa tega NUZ zmanjša, vendar ne izgine, dokle bolnik prejema PTZ.

V primeru blago povišanih vrednosti transaminaz (do 3-krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti), ukrepanje ni potrebno. V primeru asimptomatskega povišanja transaminaz med 3- in 5-kratno zgornjo vrednostjo normale, prekinitev zdravljenja s

hepatotoksičnimi učinkovinami še ni potrebna. V primeru povišanja transaminaz med 3- in 5-kratno zgornjo vrednostjo normale in hkratnimi prisotnimi kliničnimi znaki hepatitisa (bolečine pod desnim rebrnim lokom, slabost, bruhanje, znaki zlatenice) je potrebno zdravljenje takoj prekiniti. Prav tako zdravljenje prekinemo, če pride do povišanja vrednosti transaminaz nad 5-kratno zgornjo vrednostjo normale ne glede na klinične znake. Po prekinitvi počakamo, da se vrednosti transaminaz normalizirajo in nato zdravila postopoma ponovno uvajamo.

Pri zdravljenju aktivne oblike TB je zaradi uporabe številnih režimov zdravljenja ter različnih načinov spremljanja težko ovrednotiti hepatotoksičnost posameznih režimov. Različne raziskave v tujini ocenjujejo, da tveganje za pojav poškodb jeter pri zdravljenju TB znaša od 5 do 33 %. V raziskavi, opravljeni na Kliniki Golnik v letih 2007-2009, smo ugotovili, da je pojavnosti hepatotoksičnosti pri bolnikih s TB 16,7 %. Med dejavniki tveganja so statistično značilen vpliv na pojav hepatotoksičnosti pokazali višja starost, razširjena oblika tuberkuloze in višje začetne vrednosti encima AST.

○ **Periferna neuropatija**

Isoniazid se lahko veže na mesto za piridoksin pri nastanku sinaptičnih prenašalcev, kar lahko vodi v periferno neuropatijo, ki se kaže kot mravljinčenje, zbadanje ali pekoč občutek po okončinah. Pogosteje se pojavlja pri starejših, diabetikih, osebah, odvisnih od alkohola, okuženih z virusom HIV, pri bolnikih s hipotiroidizmom, nosečnicah, podhranjenih bolnikih in ostalih s premajhnim vnosom piridoksina. Periferno neuropatijo preprečujemo z rednim jemanjem nižjih odmerkov piridoksina (10mg/dnevno) tudi pri manj ogroženih bolnikih. Ogroženim bolnikom predpišemo višje odmerke piridoksina (do 100mg/dnevno preventivno, ob pojavu simptomov periferne neuropatije lahko višji odmerki).

Na Kliniki Golnik manj ogroženim bolnikom predpišemo kombinacijo piridoksina z ostalimi vitamini (B-Complex), saj je edini preparat, ki ga lahko dobijo v lekarni. Bolniki morajo zdravilo ob dvigu v lekarni sicer plačati, sredstva pa jim na osnovi izpolnjene vloge, ki jo dobijo ob odpustu, naknadno povrne Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije oziroma zavarovalnica, kjer imajo sklenjeno dopolnilno zdravstveno zavarovanje. Bolniki, pri katerih je verjetnost za nastanek periferne neuropatije večja, individualno dobijo višje odmerke piridoksina.

○ **Slabost, bolečine v predelu trebuha**

Ob pojavu slabosti in bolečin v predelu trebuha pri bolniku, ki ima normalne ali blago povišane vrednosti jetrnih testov, bolniku svetujemo jemanje tablet skupaj z ranitidinom ali z manjšim oborkom (npr. kos kruha).

○ **Kožne spremembe**

Makulopapulozni izpuščaj in srbež se pogosto pojavita ob začetku zdravljenja s PTZ. Težave so navadno zelo blage in ne potrebujejo zdravljenja oziroma prekinitve terapije. V primeru motečih težav lahko bolnikom predpišemo antihisaminik (npr. loratadin 10mg), ki ga lahko vzamejo pred jemanjem PTZ ali po potrebi. V primeru hujših težav je potrebno prekiniti s terapijo in zdravila po prenehanju težav postopoma uvajati.

Pojav urtikarije zahteva prekinitve zdravljenja z vsemi zdravili in postopno uvajanje po prekinitvi simptomov.

Rdečica in srbečica se lahko pojavita ob terapiji z izoniazidom in sočasim uživanjem nekaterih živil (sir, salama, tuna). Bolnikom odsvetujemo jemanje teh živil med zdravljenjem z izoniazidom.

- **Fototoksičnost**

Fototoksičnost nastopi kot posledica jemanja pirazinamida in sočasnega izpostavljanja sončni svetlobi. Izogibanje izpostavljanju kože neposredni sončni svetlobi je učinkovito pri preprečevanju kožnih sprememb. Bolnike poučimo o izogibanju soncu in zaščiti kože.

- **Putika**

Pirazinamid posredno povzroča povišanje koncentracij sečne kisline v krvi, saj njegov glavni metabolit pirazionska kislina zavira izločanje sečne kisline. Povišane koncentracije sečne kisline običajno ne povzročajo neželenih posledic. V primeru blagih bolečin v sklepih te lahko blažimo z NSAR in uvedemo alopurinol, v primeru akutne putike pa pirazinamid ukinemo in ga izločimo iz režima.

- **Optični nevritis**

Optični nevritis se lahko pojavi pri zdravljenju z etambutolom, pogosteje pri odmerkih višjih od 25mg/kg telesne mase in pri dolgotrajni uporabi. Bolnike je potrebno spodbujati, da poročajo morebitne težave z vidom (dvojni vid, nezmožnost barvnega ločevanja) Ob pojavu optičnega nevritisa je potrebno zdravljenje z etambutolom takoj prekiniti in ustrezno prilagoditi režim zdravljenja.

- **Drugo**

Rifampicin pri posameznih bolnikih lahko povzroči trombocitopenijo, akutno ledvično odpoved in gripi podobne simptome, kar se zgodi pogosteje ob intermitentnem jemanju zdravil. Povzroča tudi rdeče-oranžno obarvanje urina, kar je pričakovano in za bolnika ter ostale neškodljivo. Bolnika moramo na to opozoriti ob prvem odmerku rifampicina.

Pri jemanju PTZ je možna tudi anafilaktična reakcija.

Vpliv hrane na učinkovitost PTZ

Hrana in nekatera zdravila znižajo absorpcijo PTZ iz GIT. Večji in mastni obroki povzročajo manjšo absorpcijo in posledično nižje plazemske koncentracije PTZ. Prisotnost kationov (kalcij, magnezij, železo, aluminij) v GIT v času jemanja PTZ povzroči tvorbo kompleksov, ki se ne morejo absorbirati, in tako pomembno znižajo plazemske koncentracije PTZ.

Zaradi zgoraj navedenega odsvetujemo jemanje PTZ skupaj s pripravki s kalcijem (pogosto pri osteoporozi), mlečnimi izdelki, železom, multivitaminskimi napitki in hrano.

Bolniki morajo zdravila zaužiti vsaj 2 uri po zadnjem obroku, lahko tudi na tešče. Po jemanju zdravil morajo počakati vsaj 30 minut predno lahko zopet uživajo hrano. V tem času naj pijejo samo vodo.

Te omejitve ne veljajo za diabetike, ki lahko doživijo hipoglikemijo. Takšni bolniki naj v primeru hipoglikemije zaužijejo dovolj enostavnih ogljikovih hidratov, PTZ pa naj vzamejo kot načrtovano.

Izven časovnega okna, kjer morajo paziti, da ne uživajo hrane in ostalih snovi, lahko bolniki uživajo hrano po želji. Alkohol je zaradi vpliva na jetra odsvetovan.

Vpliv PTZ na učinek drugih zdravil (interakcije med zdravili)

PTZ lahko zaradi vpliva na P-glikoprotein (PGp) in citokrome skupine CYP P450 povzročijo pomembne spremembe v učinkovitosti ostalih zdravil.

P-glikoprotein se nahaja v črevesnem epiteliju, hepatocitih, v proksimalnih tubulih in endoteliju kapilar v hematoencefalni barieri. Deluje tako, da izplavlja zdravila iz citoplazme celic, kjer se nahaja, nazaj v lumen. Indukcija PGp pomeni, da bo biološka uporabnost substratov manjša, inhibicija pa obratno. Rifampicin je močan induktor PGp, med substrate pa spadajo ciklosporin, digoksin, morfin in nekateri drugi.

Citokromi (CYP) skupine P450 se nahajajo v jetrih. Poznamo več izoencimov: CYP 3A4, 2C19, 1A2, 3A4... Induktorji citokromov pospešijo metabolizem substratov, kar pomeni nižje plazemske koncentracije substratov. Inhibitorji pa metabolizem zavrejo, kar pomeni višje plazemske koncentracije substratov. Rifampicin je močan induktor predvsem CYP 3A4, 2C9 in nekaterih drugih izoencimov, izoniazid pa močan inhibitor CYP 2C19 in 3A4.

Nastop učinka indukcije po uvedbi rifampicina je zakasnen, saj se morajo sintetizirati novi encimi, kar traja v povprečju 10 do 14 dni. Po prekinitvi zdravljenja z rifampicinom je učinek indukcije zaradi razpolovne dobe rifampicina in citokromov prisoten še do 14 dni. Pojav inhibicije nastopi s prvim odmerkom inhibitorja, čas trajanja učinka pa je odvisen od razpolovnega časa inhibitorja. Zaradi velike individualne variabilnosti so navedeni časi samo okvirni.

Substratov izoencimov skupine CYP P450 je veliko. Med zdravila, ki se jim zaradi uvedbe rifampicina ali izoniazida v terapijo lahko spremeni učinkovitost, spadajo varfarin, levotiroksin, metadon, verapamil, večina statinov, metilprednizolon in še mnoga druga zdravila.

Pomembno je, da ob uvedbi PTZ preverimo morebitne interakcije in terapijo ustrezno spremljamo oziroma prilagodimo. Poleg tega moramo biti na interakcije pozorni ob ukinitvi zdravljenja s PTZ, saj bo potrebno odmerke omenjenih zdravil ponovno prilagoditi. Prav tako moramo biti pozorni ob uvedbi ostalih zdravil v terapijo pri bolniku, ki se že zdravi za TB. Pozornost velja tudi za zdravila brez recepta. Pri obravnavi bolnikov s TB na Kliniki Golnik je vključen klinični farmacevt, ki svetuje ob interakcijah med zdravili.

V obdobju med junijem 2011 in februarjem 2012 je klinični farmacevt na Kliniki Golnik pri 33% pregledanih bolnikov (18/54), ki so bili hospitalizirani vsaj 14 dni, zaznal klinično pomembne interakcije. Povprečno število interakcij na bolnika je bilo 1,38. Najpogostejše učinkovine, ki so bile predpisane bolnikom s TB in imajo interakcije s PTZ so bile bisoprolol, esomeprazol in metadon. Izmed ostalih velja izpostaviti še klopidoogrel, statine, varfarin in fentanil.

Zaradi kompleksnosti interakcij priporočamo, da se v primeru sočasne terapije držite navodil v odpustnici oziroma se v primeru nejasnosti obrnete na Oddelek za tuberkulozo Klinike Golnik.

Zaključek

PTZ učinkujejo na *Mycobacterium Tuberculosis* na različne načine, zato se jih uporablja v kombinacijah. Povzročajo lahko resne ali moteče neželene učinke, zato moramo biti ob vodenju bolnikov, ki se zdravijo s PTZ, posebno previdni. Neželeni učinki se lahko pojavijo ne glede na čas zdravljenja s PTZ. Na učinek PTZ pomembno vpliva hrana, zato naj jih bolniki jemljejo v ustreznem časovnem razmiku. Interakcije PTZ z ostalo terapijo so pomembne in lahko spremenijo učinek zdravil, zato moramo ob vsaki uvedbi ali ukinitvi PTZ poznati posledice za ostala zdravila.

Literatura:

1. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: Interna medicina, 4. izd. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsk društvo, 2011.
2. Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P, Gomes M, Grange JM: Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. Bulletin of World Health Organization 2005; 83 (11).
3. Brennan PJ, Young DB, Rbertson BD et all: Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (2008); 88(2): 85-170.
4. Williams DA, Lemke TL: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
5. Mikušova K, Slayden RA, Besra GS, Brennan PJ: Biogenesis of the Mycobacterial cell wall and the site of action of Ethambutol. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995; 39 (11): 2484–2489.
6. Zaleskis R: Postgraduate Course ERS Copenhagen 2005: The side-effects of TB therapy. Breathe, 2005; 2(1).
7. Saukkonen JL, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR: An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 174: 935–952.
8. <http://www.uptodate.com>, dostop 13.3.2012
9. Zaleskis R: Adverse Effects of Anti-tuberculosis Chemotherapy. Tuberculosis. European Respiratory Disease 2006; 47-49.
10. Lin M-Y, Lin S-J, Chan L-C, Lu Y-C: Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases 14(7): 806-818.
11. F. J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health: Drug Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, 2nd Edition, 2008.
12. <http://www.hanstenandhorn.com>, dostop 13.3.2012

ZDRAVLJENJE TB

Petra Svetina Šorli

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

Tuberkuloza (TB) je v svetovnem merilu najpogostejša nalezljiva bolezen in še vedno predstavlja svetovni zdravstveni problem. Sodobno zdravljenje TB temelji na protituberkuloznih zdravilih (PTZ). Cilj zdravljenja je sterilizacija TB lezij, zato moramo TB zdraviti dolgotrajno in s kombinacijami več PTZ.

Uporabljamo standardne režime zdravljenja (2 meseca začetno – inicialno zdravljenje in 4 mesece nadaljevalno zdravljenje) in prilagojene režime zdravljenja v primerih neprenašanja zdravila ali pojava odpornosti bacilov proti določenim zdravilom ali pri določenih oblikah TB .

CILJI ZDRAVLJENJA TUBERKULOZE:

- ozdravitev bolnika
- preprečitev smrti in kasnih posledic tuberkuloze
- preprečiti relaps
- zmanjšati možnost prenosa okužbe na druge osebe
- preprečiti nastanek odpornih sevov *M.tuberculosis*

Za doseg zgoraj naštetih ciljev, je potrebno upoštevati **osnovna načela zdravljenja tuberkuloze:**

- kombinacija zdravljenja z več zdravili hkrati (zaradi možnosti primarno odpornih mikobakterij (največkrat proti izoniazidu) že pred uvedbo zdravljenja)
- zdravljenje mora biti dolgotrajno (zaradi počasne rasti in razmnoževanja mikobakterij ter zaradi različne metabolne aktivnosti mikobakterij v aktivnih tuberkuloznih lezijah)
- redno prejetje zdravil

Zdravljenje tuberkuloze je sestavljeno iz začetne (inicialne) faze in nadaljevalne faze. Začetna faza je obdobje hitrega uničevanja mikobakterij. V tem obdobju se izboljšajo ali izzvenijo simptomi bolezni. Prav tako se večina bolnikov z mikroskopsko pozitivno pljučno tuberkulozo negativizira – v mikroskopskem razmazu postanejo negativni. V tem obdobju je ključnega pomena neposredno nadzorovano zdravljenje, ker obstaja nevarnost pojava odpornih sevov mikobakterij, zaradi velikega števila bacilov.

V nadaljevalni fazi uporabljamo daljši čas manj zdravil in s tem se uničijo še preostale mikobakterije. V tej fazi se priporoča neposredno nadzorovano zdravljenje pri tistih bolnikih, za katere predvidevamo slabše sodelovanje, saj je nevarnost pojava odpornih sevov mikobakterij zaradi manjšega števila mikobakterij manjša.

Režimi zdravljenja tuberkuloze

1. Osnovni režimi zdravljenja tuberkuloze:

Osnovni režim zdravljenja tuberkuloze je kratkotrajen 6-mesečni režim. V primeru zdravljenja v mikroskopskem razmazu pozitivne pljučne tuberkuloze, v začetni fazi, ki traja 2 meseca, zdravimo s kombinacijo 4 PTZ – izoniazid (H), rifampicin (R), pirazinamid (Z) in etambutol (E). V nadaljevalni fazi, ki traja 4 mesece, zdravimo s kombinacijo dveh PTZ (H in R).

V mikroskopskem razmazu negativno pljučno tuberkulozo in zunaj pljučno tuberkulozo zdravimo v začetnem obdobju (2 meseca) s tremi PTZ (H, R, Z), v nadaljevalnem obdobju (4 mesece) pa zdravimo z dvema PTZ (H in R).

Z osnovnim režimom ne zdravimo tuberkuloze kosti, ČZS, miliarne tuberkuloze, relapsov in tuberkuloza povzročena z odpornimi sevi mikobakterijami.

Bolniki z MDR-TB se hospitalno in ambulantno zdravijo v Bolnišnici Golnik.

Zdravljenje tuberkuloze s kombinacijo samo dveh zdravil v začetnem obdobju je strokovno nesprejemljivo!

2. Posebni režimi zdravljenja tuberkuloze:

Miliarna tuberkuloza: 2 meseca (H,R,P,E) in 7 mesecev (H,R)

Kostna tuberkuloza: 2 meseca (H,R,P,E) in 7 mesecev (H,R)

Tuberkuloza ČZS: 2 meseca (H,R,P in E) in 7 mesecev (H,R)

Obsežna pljučna tuberkuloza, relapsi: 3 mesece (H,R,P in E) in 5 mesecev (H,R).

3. Neprenašanje posameznih PTZ ali odpornost na posamezne PTZ:

Neprenašanje izoniazida ali odpornost nanj: 2 meseca (R,Z,E) in 7 mesecev (R,E)

Neprenašanje pirazinamida ali odpornost nanj: 2 meseca (H,R,E) in 7 mesecev (H,R)

Neprenašanje rifampicina ali odpornost nanj: 2 meseca (H,E,Z,(S)) in 16 mesecev (H,E)

Zaradi osamitve kužnih bolnikov, diagnostike, uvajanja zdravil in prizadetosti bolnikov, v Sloveniji načeloma začnemo zdraviti TB bolnike v bolnišnici (do mikroskopske negativizacije) in nadaljujemo ambulantno. Zdravljenje vedno vodi zdravnik pulmolog, tudi če gre za zunaj pljučno TB.

Tekom zdravljenja tuberkuloze so pomembne redne laboratorijske kontrole krvi in spremljanje morebitnih neželenih učinkov PTZ ter spremljanje kužnosti kužnin.

Za uspeh zdravljenja je najpomembnejše sodelovanje zdravnikov, ki zdravijo bolnika s tuberkulozo in bolnikov. Zdravnik je odgovoren za predpis primerne režima prejemanja PTZ in nadzora nad zdravljenjem. Bolnik je odgovoren za redno prejemanje PTZ. Zaradi dolgotrajnejšega zdravljenja je sodelovanje bolnikov pogosto vprašljivo, zato se priporoča predpisovanje fiksnih kombinacij PTZ in neposredno nadzorovano zdravljenje (DOT).

Navodila glede vodenja bolnika med zdravljenjem tuberkuloze in spremljanjem laboratorijskih preiskav krvi, izmečkov in rentgenogramov prsnih organov so navedena v Priporočilih za ambulantno zdravljenje in vodenje bolnikov s tuberkulozo.

Literatura:

Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition, WHO 2010

Tuberculosis, Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, NICE guidelines 2011

	TRAJANJE ZDRAVLJENJA	PREISKAVE
odpust	1,5 meseca	laboratorij, RTG pc, izmeček BK, prijava DEL-1, karton zdr. DEL-2, epidemiološka anketa DEL-6
1. kontrola	2 meseca(zaključek HRZE)	klinično spremljanje+/- laboratorij, izmeček BK
2. kontrola	3 mesece	klinično spremljanje+/- laboratorij
3. kontrola	4 mesece	klinično spremljanje+/- laboratorij
4. kontrola	5 mesecev	klinično spremljanje+/- laboratorij, izmeček BK
5. kontrola	6 mesecev	klinično spremljanje+/- laboratorij
6. kontrola	zaključek zdravljenja	odjava DEL-3, karton zdravljenja DEL-2, izmeček BK, RTG pc
7. kontrola	6 mesecev po zaključku	klinično spremljanje, RTG pc, +/- izmeček BK

Shema 1: Primer zdravljenja mikroskopsko pozitivne pljučne tuberkuloze (2HRZE+4HR)

	TRAJANJE ZDRAVLJENJA	PREISKAVE
	uvedba zdravljenja (ambulantno/bolnišnica)	laboratorij: KKS, hepatogram, retenti, RTG pc, izmeček BK, prijava DEL-1, karton zdravljenja DEL-2, epidemiološka anketa DEL-6
1. kontrola	1 teden	klinično spremljanje + laboratorij
2. kontrola	2 tedna	klinično spremljanje + laboratorij
3. kontrola	4 tedni	klinično spremljanje + laboratorij
4. kontrola	6 tednov	klinično spremljanje + laboratorij
5. kontrola	8 tednov (zaključek HRZE)	klinično spremljanje +/- laboratorij, RTG pc, izmeček BK
6. kontrola	3 mesece	klinično spremljanje +/- laboratorij
7. kontrola	4 mesece	klinično spremljanje +/- laboratorij
8. kontrola	5 mesecev	klinično spremljanje +/- laboratorij, izmeček BK
9. kontrola	6 mesecev	klinično spremljanje +/- laboratorij
10. kontrola	zaključek zdravljenja	RTG pc, izmeček BK, odjava DEL-3, karton zdravljenja DEL-2
11. kontrola	6 mesecev po zaključku zdravljenja	klinično spremljanje, rtg pc, +/- izmeček BK

Shema 2: Primer zdravljenja v kulturi pozitivne pljučne tuberkuloze (2HRZE+4HR)

Opomba: Bolniki, ki se zdravijo zaradi mikroskopsko pozitivne pljučne tuberkuloze, se v povprečju negativizirajo v mesecu in pol. Zgornja shema je pripravljena zanje. V kolikor pride do negativizacije izmečka prej, so znotraj 1.meseca zdravljenja potrebne tedenske kontrole KKS in hepatograma (AST, ALT, AF, bilirubin dir, cel.), kontrole retentov vsakih 14 dni. V nadaljevanju začetne faze zdravljenja, kontrole zadostujejo na vsakih 14 dni (KKS, hepatogram, retenti).

Zgornji shemi veljata le za bolnike, ki nimajo stranskih učinkov zdravljenja. V primeru le-teh so kontrole pogostejše (individualno odločanje) oziroma je potrebna obravnava v bolnišnici.

PRAVILNO JEMANJE PTZ

Barbara Zadnik, dipl.m.s

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

e-pošta: barbara.zadnik@klinika-golnik.si

1 Uvod

Zdravljenje vseh oblik aktivne tuberkuloze (TB) je v Sloveniji obvezno z Zakonom o nalezljivih boleznih (ZNB). Obenem je izvajanje samega zdravljenja odvisno od številnih dejavnikov, kot so: ustrezna in pravočasna diagnostika, iskanje kontaktov, ustrezno medikamentozno zdravljenje, zdravstvena vzgoja, podpora pacientom in svojcem v času zdravljenja ipd. Da bi zagotovili, da bi pacient ozdravel, je že bolnišničnem okolju potrebno tesno sodelovanje med pacientom in njegovimi svojci, zdravnikom, medicinsko sestro, kliničnim farmacevtom, socialnim delavcem in dietetikom.

Delo medicinske sestre v interdisciplinarnem timu v zvezi z jemanjem protituberkuloznih zdravil (PTZ) je vezano na zdravstveno vzgojo pacienta in svojcev (individualna in skupinska šola za TB, družinski razgovori), nadzor pri jemanju zdravil, urejanje in preverjanje nadzorovanega zdravljenja (DOTs), preskrba z zdravili in komuniciranje z osebjem na terenu.

V zadnjem času dajemo večji poudarek vlogi kliničnega farmacevta, ki se dnevno vključuje v delo na oddelku. Poleg tega, da sodeluje v šoli za paciente s TB, izvaja zdravstveno vzgojo in svetovanje pri pacientih ob prvem odmerku PTZ. Pred odpustom pacienta ponovno pouči o PTZ in v sodelovanju z medicinsko sestro oceni primernost načrtovanega nadzorovanega zdravljenja.

2 Načini jemanja peroralnih protituberkuloznih zdravil

Pravilno kombinacijo in dolžino zdravljenja s PTZ odreja zdravnik. V bolnišnici morajo imeti vsi pacienti, ki jemljejo PTZ neposreden nadzor pri zaužitju terapije, kar pomeni, da mora biti medicinska sestra prisotna toliko časa, dokler pacient ne zaužije

predpisane doze zdravila. Pri nadzorovanem zdravljenju v domačem okolju pacient redno obiskuje pulmološko ambulanto ali ambulanto izbranega osebnega zdravnika, kjer nadzor nad jemanjem zdravil izvaja medicinska sestra.

Nepravilno jemanje PTZ (neupoštevanje režima) zmanjša verjetnost ozdravitve, kar ima lahko za posledico povečanje pojava odpornih sevov *Mycobacterium tuberculosis* in poveča verjetnost neželenih stranskih učinkov zdravljenja s PTZ. Trajanje zdravljenja in odmerke zdravil lahko spreminja samo zdravnik.

PTZ je potrebno jemati 30 minut do 1 uro pred jedjo ali vsaj dve uri po jedi!!!

Pacient lahko zdravila jemlje v dopoldanskem ali popoldanskem času, vendar vedno ob približno enakem času. Pacient lahko zdravila prejema tudi na tešče. Pomembno je, da zdravila pacientu ponudimo z navadno vodo. Pri zaužitju zdravil se je potrebno izogniti mineralnim vodam (npr.: Donat, Radenska,..), zeliščnim čajem (šentjanževka) in sadnim sokovom, ki vsebujejo citruse in/ali grenivko.

Zdravilo B-kompleks pacienti vzamejo ne glede na to, kdaj jedo. Običajen odmerek je 3x2 tbl.

Ob jemanju PTZ smo pozorni na (zdravstvena vzgoja):

- alkohol,
- prehrano,
- ostale napitke,
- sočasno jemanje drugih zdravil,..

2.1 Primeri

Kadar pacient prejema tudi zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, kalcijeve ali železove pripravke, teh zdravil ne sme jemati sočasno s protituberkuloznimi zdravili.

- *Primer: Pacient s PTZ prejema tudi Retafer. Zjutraj na tešče bo zaužil Retafer (ob 6-ih), zajtrkoval (ob 8-ih), Rifater in Myambutol (etambutol) bo prejel dve uri po zajtrku (ob 10-ih). Zatem še eno uro ne bo jedel.*

Nemalokrat srečamo predvsem starejše paciente, ki imajo težave pri požiranju in zdravilo težko pogoltnejo ali pa obstaja nevarnost aspiracije. Takrat si pomagamo tako, da zdravila s pomočjo terilnice zdrobimo in jih s tekočino ponudimo pacientu. Izjemoma se pri dajanju zdravil lahko poslužujemo sadne kaše (npr. jabolčne čežane), da pacient lažje pogoltne zdravilo.

Če imamo možnost, nam zdrobljeno zdravilo lahko pripravijo v bolnišnični lekarni.

Nazogastrično sondo (NGS) po zdravnikovem naročilu najpogosteje vstavimo pacientu zaradi nezmožnosti požiranja in posledično slabše prehranjenosti. Zaradi večje količine zdravil, vstavimo NGS z debelejšim lumnom, ker se tanjša hitro zamaši. Pred vsakim dajanjem hrane ali zdravil preko NGS je potrebno preveriti njeno lego in morebiten zaostanek hrane.

Zdravilo je v terilnici potrebno zdrobiti in dodati 20-30 ml vode. Zmes je potrebno zmešati, da postane homogena. S 50 ml brizgo zmes vode in zdravila apliciramo v NGS. V primeru, da ima pacient predpisanih več zdravil hkrati, je potrebno vsako zdravilo zdrobiti posebej in ga posebej aplicirati.

Kadar dajemo hrano po obrokih, pazimo na ustrezno časovno razporeditev obrokov in protituberkuloznih zdravil.

- *Primer: Pacientka poleg i.v. infuzije dnevno preko NGS prejema 1000 ml Nutricompa. Hrano razdelimo na 5 obrokov (ure:8, 12, 15, 19, 22). Tako lahko v dopoldanskem času (11-ih) damo PTZ.*

Pacient lahko hrano preko NGS prejema tudi kontinuirano. Takrat glede hrane enkrat dnevno naredimo 4-urno pavzo in vmes damo PTZ.

- *Primer: Pacient mora dnevno prejeti 1200 ml Nutricompa. Črpalko za NGS nastavimo na 60 ml/h, tako bo celotna količina hrane stekla v 20-ih urah. V preostalih 4-ih urah lahko damo PTZ.*

Enak časovni raspored lahko uporabimo tudi kadar je pacient hranjen preko gastrostome.

Pri pacientih moramo biti pozorni na nihanja v telesni teži, saj to vpliva na prilagajanje doze zdravila. Pomembno je redno tehtanje, predvsem pri pacientih z nizko telesno težo.

V zadnjem času se srečujemo s pacienti s TB, ki so obenem odvisni od prepovedanih drog. Pomembno je, da metadona ne jemljejo sočasno s PTZ. Odmerjeno dozo metadona primešanega sadnemu soku dajemo zjutraj pod nadzorom medicinske sestre. PTZ sme pacient zaužiti po dveh urah.

- *Primer: Mlajši odvisnik, ki uporablja nadomestno metadonsko zdravljenje je odpuščen domov. Z osebjem v metadonskem centru se dogovorimo, da bo prihajal po metadon ob osmi uri zjutraj in se zatem po seseti uri vrnil po protituberkulozna zdravila. Na ta način smo zagotovili nadzor nad jemanjem terapije.*

3 Zaključek

Preden pacienta odpustimo v domače okolje moramo zagotoviti ustrezen nadzor nad jemanjem PTZ. Najpogosteje nadzor izvajajo medicinske sestre v pulmoloških ambulantah. Pri starejših oziroma težje gibljivih pacientih pa skrb za jemanje zdravil najpogosteje prevzamejo svojci v sodelovanju s patronažno medicinsko sestro. Pomembno je svojce poučiti, kako zdravilo dajati in kako reagirati ob zapletih.

Stremimo k cilju, da se zdravstvena vzgoja nadaljuje tudi v domačem okolju, kar je naloga medicinske sestre.

Pacienti, pri katerih nadzora nad jemanjem PTZ ni moč zagotoviti (predvsem zaradi socialne problematike, odvisnosti) ostanejo na podaljšanem bolnišničnem zdravljenju do zaključka terapije.

4 Literatura

- CDC. Epidemiology of Tuberculosis. Self-Study Modules on Tuberculosis. 2008; 2:8. Dostopno na: <http://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/pdfs/Module.pdf> (10. 3. 2012)
- CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. Morbidity and mortality week report 2005; 54:1-146
- Williams G. TB Guidelines for Nurses in the Care and Control of Tuberculosis and Multi-drug Resistant Tuberculosis. Geneva: International Council of Nurses; 2008.

PRIPOROČILA ZA AMBULANTNO VODENJE BOLNIKOV S TUBERKULOZO

Priporočila so pripravili: Sanja Grm Zupan, Petra Svetina Šorli, Mitja Košnik, Manca Žolnir Dovč, Janez Toni

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Za pripravo priporočil za ambulantno spremljanje bolnikov s tuberkulozo smo se odločila z namenom, da poenotimo ambulantno spremljanje teh bolnikov in izboljšamo kakovost njihove obravnave. Priporočila so namenjena pulmologom, ki obravnavajo bolnike z nerezistentnimi oblikami tuberkuloze in bolnike z mono-rezistentnimi oblikami tuberkuloze.

Vsi bolniki, ki imajo multi-rezistentne oblike tuberkuloze, se zdravijo hospitalno na Kliniki Golnik, prav tako je njihovo nadaljnjo ambulantno vodenje pod okriljem Klinike Golnik.

PRIPOROČILA

Zaradi osamitve kužnih bolnikov, izvajanja diagnostike in uvajanja protituberkuloznih zdravil (PTZ), v Sloveniji večinoma bolnike s tuberkulozo prične zdraviti v bolnišnici. Uvedbo protituberkuloznega zdravljenja v bolnišnici priporočamo, saj je smiselno, da ob uvedbi zdravljenja spremljamo morebitne interakcije med PTZ in ostalimi zdravili, ki jih bolnik redno prejema. Ključnega pomena ob začetku zdravljenja TB sta tudi zdravstvena vzgoja (poučitev o bolezni, zdravljenju in možnih stranskih učinkih zdravljenja) in ureditev nadzorovanega zdravljenja (DOTS).

Ko so izpolnjeni določeni (spodaj navedeni) pogoji, lahko bolnik zdravljenje nadaljuje ambulantno pri področnem pulmologu. Zdravljenje bolnika s TB, tako pljučno kot zunaj pljučno) vodi zdravnik pulmolog v sodelovanju z drugimi zdravniki in ostalimi zdravstvenimi delavci.

Bolnika lahko odpustimo iz bolnišnice in ga prične voditi ambulantno, ko so izpolnjeni naslednji pogoji:

- zadnja dva oddana izmečka (praviloma dva jutranja izmečka oddana v razmaku vsaj treh dni) sta v mikroskopskem razmazu negativna (velja za direktno pozitivno pljučno tuberkulozo) in bolnik vsaj tri tedne neprekinjeno prejema PTZ;
- opazno klinično izboljšanje;
- na kontrolnem rentgenogramu prsnih organov je lahko že viden regres sprememb;
- opravljeni laboratorijski testi so v mejah normale ali stabilni (kompletna krvna slika, sečnina, kreatinin, glukoza, elektroliti, sečna kislina, hepatogram: AST, ALT, gamaGT, AF, bilirubini; ob kronični bolezni jeter še PČ/INR, serologija na hepatitis A, B, C);

- bolnik prenaša uvedeno terapijo s PTZ brez kliničnih in laboratorijskih znakov neprenašanja PTZ;
- dogovorjeno je nadzorovano zdravljenje (DOTS);
- odpust iz bolnišnice je planiran – bolnik odhaja v urejeno domače okolje;
- bolnik in njegovi svojci so poučeni o tuberkulozi, zdravljenju, neželenih učinkih zdravljenja in razumejo pomen rednega in pravilnega jemanja PTZ;
- še enkrat se preveri, da je bil bolnik v prvem tednu po postavitvi diagnoze prijavljen v Register za tuberkulozo (DEL-1), napravljena je bila epidemiološka anketa in z njo zabeležene verjetno s tuberkulozo okužene osebe, s katerimi je bil bolnik v tesnem stiku (DEL-5). Pripravljen je bolnikov karton zdravljenja tuberkuloze (DEL-2).

Pogostost ambulantnih kontrol TB bolnikov

Kontrolne preglede v času začetne faze zdravljenja (do konca 2. oz. 3. meseca) svetujemo na 1 do 2 tedna, saj so v neželeni učinki zdravljenja takrat pogostejši. V začetni fazi zdravljenja je potrebno prilagoditi tudi odmerke zdravil, ki jih je bolnik prejemal do sedaj (npr. Marevan). V nadaljevalni fazi zdravljenja (od začetka 3. oz. 4. meseca) bolnike spremljamo mesečno. Novejše smernice svetujejo klinično spremljanje bolnikov, ki ne sodijo v skupine, ki so bolj ogrožene za razvoj neželeni učinkov zdravljenja. Napravljenih je bilo že nekaj raziskav, ki so poskušala ugotoviti, katere skupine bolnikov so najbolj ogrožene. Na Kliniki Golniku je bila napravljena retrospektivna analiza, ki je med dejavniki tveganja, statistično značilen vpliv na pojav hepatotoksičnosti, dokazala: višjo starost, obsežno tuberkulozo in višje začetne laboratorijske vrednosti AST. Mediana pojava hepatotoksičnosti je bila 7 dni (1-131dni). Neželeni učinki zdravljenja s PTZ se lahko pojavijo tudi več mesecev po uvedbi zdravljenja! V Sloveniji večina bolnikov danes sodi v skupine rizične za razvoj neželenih učinkov zdravljenja, zato ob kliničnem spremljanju pri večini kontroliramo tudi laboratorijske preiskave krvi.

Rizične skupine bolnikov za razvoj stranskih učinkov PTZ:

- starost (posebej ženske);
- slaba prehranjenost (zamaščena jetra, hipoalbuminemija);
- nosečnost in dojenje;
- odvisnost od alkohola;
- odvisnost od i.v. drog;
- kronične bolezni: kronična jetrna bolezen, kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen;
- diseminirana in obsežna tuberkuloza;
- anemija
- družinska anamneza neprenašanja PTZ
- prilagojeni oziroma nestandardni režimi protituberkuloznega zdravljenja

- komorbidnosti in ob PTZ sočasno prejemanje drugih zdravil (npr. hepatotoksičnih
- zdravil, Marevan, ščitnični hormoni);
- okužba s HIV in AIDS.

Ob vsakem ambulantnem pregledu bolnika napravimo anamnezo ter klinični pregled. Povprašamo o prisotnosti simptomov in znakov tuberkuloze, kot so: kašelj, povišana telesna temperatura, hujšanje, potenje, splošno počutje. Prav tako vedno povprašamo o simptomih in znakih, ki se pojavili zaradi neželenih učinkov PTZ (neješčost, bolečine v trebuhu, slabost, zlatenica, letargija, izpuščaj po telesu, bolečine v sklepih, sprememba ostrine vida ali spremembe razločevanja barv, spremenjen občutek po okončinah, mravljinčenje..).

Posebej pomembno je, da bolnika ob pričetku jemanja PTZ naučimo prepoznati neželene učinke zdravljenja in ga nanje vsakič ponovno opozorimo. Ob vsakem ambulantnem pregledu moramo oceniti rednost prejemanja terapije. Telesna teža, na katero večkrat pozabimo, je pomembne kliničen kazalec uspešnosti zdravljenja. Ob spremembi teže je potreba prilagoditev odmerkov PTZ.

Pri bolnikih, ki niso v rizičnih skupinah, se za laboratorijske kontrole krvi odločamo na podlagi ugotovljenih simptomov in znakov. Kontrole v začetni fazi zdravljenja svetujemo na 1-2 tedna, v nadaljevalni fazi zdravljenja enkrat mesečno. V primeru težav s prenašanjem PTZ, so potrebne pogostejše laboratorijske preiskave krvi (odločamo se individualno).

Laboratorijske preiskave krvi

Bolniki, ki se zdravijo zaradi mikroskopsko pozitivne pljučne tuberkuloze, se v povprečju negativizirajo v mesecu in pol. V kolikor pride do negativizacije izmečka prej, so znotraj prvega meseca zdravljenja potrebne tedenske kontrole KKS in hepatograma (AST, ALT, AF, bilirubin dir, cel.), kontrole dušičnih retentov vsakih 14 dni. V nadaljevanju začetne faze zdravljenja, laboratorijske kontrole krvi zadostujejo na vsakih 14 dni (KKS, hepatogram, dušični retenti).

Prehodno prenehanje protituberkuloznega zdravljenja

Terapijo s PTZ je potrebno ukiniti takoj ob klinični sliki hepatitisa s trikratnim porastom jetrnih transaminaz oziroma ob petkratnem porastu brez klinične slike hepatitisa.

Terapijo prekinemo tudi ob pojavu kožnega izpuščaja. V primeru srbečice kože (ob normalnem hepatogramu) s terapijo nadaljujemo in dodamo simptomatsko terapijo (antihistaminik, vlaženje kože).

Ob vsakem resnejšem zapletu zdravljenja s PTZ, je potrebno ugotoviti razlog oziroma zdravilno učinkovino, ki je neželeni učinek sprožila in ob normalizaciji

oziroma stabilizaciji hepatograma, ponovna postopno uvesti PTZ (praviloma v bolnišnici).

Laboratorijske kontrole izmečka

Kontrola izmečka je potrebna pri bolnikih s pljučno TB in pri bolnikih s pljučno in zunaj pljučno TB konec 2. oziroma konec 3. meseca zdravljenja (če je bil izmeček konec 2. meseca še vedno mikroskopsko pozitiven ter če gre za relaps ob predvidenem trajanju zdravljenja 8 mesecev).

V primeru, da je izmeček mikroskopsko pozitiven konec tretjega meseca, je potrebna ponovitev testa občutljivosti (DST).

Izmeček ponovno kontroliramo v 5. mesecu ter ob koncu zdravljenja (6.mesec oziroma 8. mesec).

Rentgenogram prsnih organov

Bolezni ne spremljamo z rentgenogramom prsnih organov. Izhodiščni rentgenogram p.c. napravimo pri vseh bolnikih, ne glede na lokalizacijo bolezni.

Kontrolo RTG slikanje prsnih organov je svetovano na 3 do 6 mesecev in ob zaključenem zdravljenju s PTZ. Rentgenogram prsnih organov napravljen ob zaključku zdravljenja nam predstavlja osnovo za vse kasnejše rentgenske primerjave. V primerjavi z rentgenogramom prsnih organov sta klinični status bolnika in kultura izmečka veliko boljše kazalca uspešnosti zdravljenja pri bolnikih s TB pljuč.

Okulitični pregled

Pri bolnikih, ki prejemajo etambutol v dnevni odmerku, ki je višji od 25mg/kg tt in je predvideno večmesečno zdravljenje, je pred uvedbo potrebna kontrola ostrine vida ter barvnega vida. Tekom zdravljenja so potrebne redne mesečne kontrole. V primeru, da bolnik prejema nižje odmerke etambutola (15mg/kg tt) le v času začetne faze protituberkuloznega zdravljenja, se za oceno ostrine vida ter oceno barvnega vida odločamo le ob pojavu simptomatike (spremembe ostrine vida in zaznavanja barv, dvojni vid).

Ob koncu zdravljenja ne pozabimo na obrazce! Dokončamo obrazec DEL-2 (karton zdravljenja tuberkuloze) ter izpolnimo še obrazec DEL-3 (končno poročilo o uspehu zdravljenja tuberkuloze) in ju posredujemo Registru za tuberkulozo.

ZAKLJUČEK

V okviru ambulantnega vodenja bolnikov s tuberkulozo v začetni fazi zdravljenja svetujemo klinične kontrole na 1 do 2 tedna. Ob tem so potrebne tudi kontrole

laboratorijskih preiskav krvi, saj so stranski učinki zdravljenja v tem času pogostejši. V nadaljevalni fazi zdravljenja svetujemo ambulantne kontrole enkrat mesečno. Če gre za bolnika iz rizične skupine za razvoj neželenih učinkov protituberkuloznega zdravljenja, je ob kliničnem spremljanju nujna tudi kontrola laboratorijskih preiskav krvi. Pri bolnikih, ki ne sodijo v rizične skupine, pa se za kontrole laboratorijskih preiskav krvi odločamo le na podlagi simptomov in znakov, ki se pojavijo zaradi morebitnih neželenih učinkov zdravljenja. Izmeček kontroliramo po koncu začetne faze zdravljenja, v 5. mesecu in ob zaključku zdravljenja. Rentgenogram prsnih organov napravimo na koncu začetne faze zdravljenja ter po zaključku zdravljenja tuberkuloze. Ob koncu zdravljenja ne pozabimo poslati izpolnjenih obrazcev v Register za tuberkulozo (DEL-2 karton zdravljenja, DEL-3 končno poročilo o uspehu zdravljenja tuberkuloze).

Literatura:

1. Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition, WHO 2010
2. Tuberculosis, Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, NICE guidelines 2011
3. Register za tuberkulozo
4. Saukkonen JL, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordon FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR: An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. American Journal of Respiratory and Critical care Medicine 2006; 174: 935-952.
5. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national programmes, 3rd edition, WHO, Geneva 2005.
6. Dobravec Verbič M.: Analiza hepatotoksičnosti tuberkulostatikov pri bolnikih z aktivno obliko tuberkuloze, zdravljenih v Bolnišnici Golnik; Diplomaska naloga, Ljubljana 2010.

TESTIRANJE OBČUTLJIVOSTI ZA PROTITUBERKULOZNA ZDRAVILA – KJE SMO DANES

Manca Žolnir–Dovč, Nada Šorli Peranovič, Urška Bidovec Stojkovič, Petra Svetina Šorli

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
manca.zolnir@klinika-golnik.si

Uvod

Tuberkuloza (TB) ostaja vodilna bolezen, ki še vedno povzroči največ smrti v svetu. Največji problem predstavlja proti zdravilom odporna oblika bolezni. Dokazano je, da je odpornost na zdravila strogo povezana s predhodnim zdravljenjem za TB (1). V svetu je dokazano, da obstaja pri takšnih bolnikih 10x večja verjetnost, da se je tekom prve hospitalizacije bolnik okužil z bacili, ki so istočasno odporni na izoniazid (INH) in rifampicin (RMP). V takšnem primeru govorimo o multiplo odporni bolezni (MDR TB, angl. multidrug resistant tuberculosis). Ti dve protimikrobni sredstvi sta poleg pirazinamida (PZA) in /ali etambutola (EMB) običajna kombinacija najmanj 6-mesečnega režima zdravljenja z več zdravili v primeru občutljive oblike bolezni. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (2) bi naj imelo v letu 2008 kar 440.000 bolnikov MDR TB, kar predstavlja 3,6% vseh bolnikov. MDR TB najdemo v vseh delih sveta. Še posebno pogosta pa je na Kitajskem in Indiji (velik relativni delež) in v državah nekdanje Sovjetske zveze, kot so Belarusija, Azerbajdžan, Moldavija, Rusija in Baltske države (3). Razlogov za to je več, v vseh teh državah pa gre v prvi vrsti za slab nacionalni program za TB (NTP). Običajne pomanjkljivosti takšnih programov so slaba diagnostika bolezni brez predhodne osamitve povzročitelja in brez testiranja občutljivosti v laboratoriju, neurejena preskrba z zdravili, slaba kakovost zdravil in posledično neustrezno zdravljenje, ter prenos proti zdravilom odporne TB med bolniki. Zato ne preseneča dejstvo, da je WHO z drugimi mednarodnimi organizacijami v zadnjih dveh desetletjih postregla s kupom sprememb za zmanjšanje odporne TB. Med ključne ukrepe štejemo uvedbo neposredno nadzorovanega zdravljenja, standardiziranega načina zdravljenja z uporabo kombiniranih tablet, zagotavljanje stalne preskrbe kakovostnih zdravil za revne države, kakor tudi zbiranje podatkov o odpornosti na zdravila. Poseben pomen je namenila laboratorijem za TB, ki so postali ključni element uspešnega NTP (4, 5). Prav na pobudo WHO je bila ustanovljena mednarodna mreža supranacionalnih laboratorijev v vseh delih sveta, ki skrbi za standardizacijo in nadzor kakovosti nad nacionalnimi in/ali regijskimi referenčnimi laboratoriji. S tem želijo, da bi v čim več državah sveta empirično diagnostiko in zdravljenje izboljšali z mikrobiološko diagnostiko (osamitev povzročitelja na gojiščih in testiranje občutljivosti), kakor tudi propagiranje uporabe molekularnih testov za hitro odkrivanje bolnikov s MDR TB. Vse to pa je že dolga leta stalna praksa v Sloveniji in nekaterh drugih razvitih državah. Na žalost pa so takšne države v svetu še vedno v manjšini (2).

Tuberkuloza v Sloveniji še naprej pospešeno upada, kar je posledica kakovostega dela v preteklosti in v prvi vrsti dobrega NTP. Če se je v letu 2000 naša država z incidenco 19,1 /100.000 prvič uvrstila med države z nizko stopnjo bolezni, pa smo v letu 2009 prvič presegli neverjetno mejo 10 (incidenca je znašala 9.3/100.000 prebivalcev) (6). V letu 2010 je bila incidenca TB po uradnih podatkih Registra za TB še nižja (8,4/100.000), kar pomeni, da smo registrirali samo 172 bolnikov z aktivno obliko bolezni.

Namen današnjega prispevka je podrobno poročati o odpornosti bacilov TB v Sloveniji v enajstletnem obdobju 2000 – 2010, opredeliti ključne dejavnike za nizek delež proti zdravilom odporne TB, kakor tudi seznaniti s prednostmi in pomanjkljivostmi molekularno-bioloških testov za hitro odkrivanje odpornosti na zdravila.

Material in metode

Protituberkulozna zdravila in definicije odpornosti bacilov tuberkuloze:

Glede na učinkovitost in uporabnost delimo protituberkulozna zdravila v dve skupini. Med protituberkulozna zdravila prvega reda spadajo INH, RMP, PZA, EMB in streptomycin (SM), medtem ko med protituberkulozna zdravila drugega reda štejemo amikacin, kanamicin, kapreomicin, etionamid, protionamid, cikloserin, para-aminosalicilna kislina, ter novejša zdravila moksifloksacin, ciprofloksacin, ofloksacin in linezolid. Zdravila drugega reda so slabše učinkovita in/ali bolj toksična in jih zato praviloma uporabljamo samo v primeru odpornosti na zdravila prvega reda.

O odpornem sevu / izolatu bacilov *Mycobacterium tuberculosis* (MT) govorimo v primeru odpornosti najmanj na eno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze. V takšnem primeru govorimo o **monorezistentnem izolatu**, medtem ko v primeru istočasne odpornosti na več zdravil govorimo o **polirezistentnem izolatu**. Če gre pri istem izolatu za istočasno odpornost na INH in RMP govorimo po mednarodnih dogovorih o **multiplerezistentnih (MDR) bacilih**, ki povzročajo MDR TB. O **ekstremno odpornih (XDR) bacilih** MT pa govorimo v primeru, ko je istočasno prisotna odpornost na INH, RMP in na vsaj eno protimikrobno sredstvo iz skupine fluorokinolonov in vsaj eno iz skupine aminoglikozidov. Takšni bacili povzročajo tako imenovano izredno odporno obliko bolezni (angl. extensively drug resistant tuberculosis, XDR TB).

Razlikujemo lahko tudi primarno in pridobljeno obliko TB. O **primarno odpornem sevu** (na eno ali več zdravil) lahko po mednarodnih dogovorih govorimo samo v primeru izolacije bacilov tuberkuloze pri bolniku, ki se še nikoli prej ni zdravil za tuberkulozo in tudi tokrat ni prejel protituberkuloznih zdravil več kot mesec dni pred odvzemom kužnine, iz katere smo naredili test občutljivosti. V primeru, ko se je bolnik okužil in zbolel za občutljivim sevom MT, ki je med zdravljenjem postal odporen na eno ali več zdravil, pa govorimo o **pridobljeni ali sekundarni odpornosti**.

Zbiranje izolatov:

V letu 2000 je v Sloveniji opravljalo primarno laboratorijsko diagnostiko tuberkuloze 7 laboratorijev. Zaradi izrazitega upada bolnikov se je postopno zmanjševalo tudi število laboratorijev. Tako so v letu 2010 diagnostiko TB opravljali samo še 3 laboratoriji v državi. Vsi so izvajali mikroskopski pregled in kultivacijo na gojiščih, a samo Laboratorij za mikobakterije Bolnišnice Golnik je izvajal testiranje občutljivosti bacilov TB za vse novo registrirane izolate bacilov v državi. V primeru osamitve bacilov TB v ostalih laboratorijih po Sloveniji velja namreč pravilo, da mora ta laboratorij izolacijo bacilov čim prej poročati Registru za TB Slovenije na Golniku. Leta 1998 smo v Nacionalni program za TB sprejeli tudi dogovor, da je potrebno pri vsakem novo registriranem bolniku praviloma iz prvega izolata narediti tudi test občutljivosti na vseh 5 antituberkulotikov prvega reda. Vsi testi občutljivosti so bili tako narejeni v Laboratorij Golnik, kjer izvajamo enotno testiranje občutljivosti za celotno državo.

Metode testiranja občutljivosti:

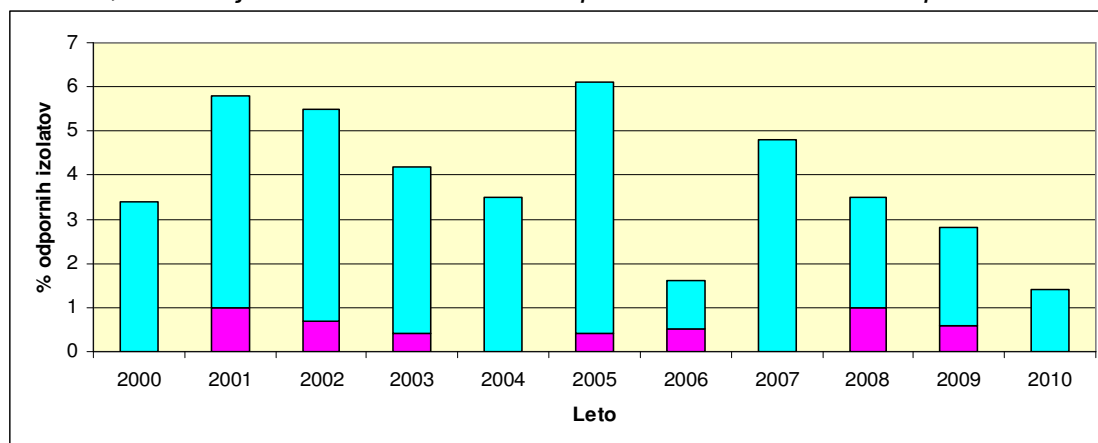
Kot standardno metodo testiranja občutljivosti smo v celotnem obdobju uporabili fluorescentno metodo BACTEC MGIT 960 (BD, ZDA), ki je korenito pospešila

testiranje občutljivosti s proporcionalno metodo, ki smo jo uporabljali kot edino metodo do leta 1997 (7). Pri vsakem bolniku smo testirali občutljivost na pet protituberkuloznih zdravil: INH, RMP, EMB, SM in PZA. Metodo smo izvajali v skladu z navodili proizvajalca. Kritične koncentracije za tekoča gojišča BACTEC MGIT so znašale 0,1µg/ml za INH, 1µg/ml za RMP, 5µg/ml.EMB, 1µg/ml za SM in 100µg/ml za PZA. Test GenoType MTBDR*plus* (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Nemčija), ali krajše GTM DR*plus* je molekularni test, s katerim odkrivamo najpogostejše mutacije v genih *rpoB*, *katG* in *inhA*. Na ta način lahko odkrivamo odpornost bodisi iz mikobakterijskih izolatov ali mikroskopsko pozitivnih kužnin. Test ima štiri stopnje: ekstrakcija DNK iz vzorca, verižna reakcija s polimerazo (multiplex PCR), reverzna hibridizacija in detekcija na posebnih lističih. Sledi odčitavanje rezultatov ob pomoči priložene tabele. Test smo izvajali v skladu z navodili proizvajalca.

Rezultati in razprava

V enajstletnem obdobju 2000-2010 je bilo v Sloveniji po uradnih podatkih Registra za TB KOPA Golnik registriranih skupno 2950 bolnikov z aktivno TB katerega koli organa. Pri 2548 od njih je bil narejen tudi test občutljivosti na pet protituberkuloznih zdravil prvega reda. Pri 106 (4,2%) osebah smo našli izolat MT, ki je bil odporen najmanj na eno protimikrobno zdravilo (*Graf 1*). Najnižji delež odpornih izolatov smo zabeležili v letu 2010, ko smo registrirali samo 2 bolnika (1,4%) z odpornim izolatom in v obeh primerih je šlo za primarno odpornost samo na 1 protimikrobno zdravilo, to je streptomycin. Najvišji delež odpornih izolatov pa smo našli v letu 2005, ko je zbolelo za odporno TB 6,1% oseb (15 bolnikov) in v letu 2001 z 5,8% , ko smo odporen sev našli pri 18 bolnikih in kar pri 3 osebah je šlo za MDR TB. Pri 2 bolnikih od njih je šlo istočasno na polirezistenten sev, ki je bil odporen na vseh 5 antituberkulotikov prvega reda (*Graf 1*, *Tabela 1*).

Graf 1: Delež proti zdravilom odpornih izolatov bacilov TB med leti 2000 in 2010 v Sloveniji – s temnejšo roza barvo je označen delež mutiplo rezistentnih (MDR) izolatov, s svetlejšo modro-zeleno barvo pa delež vseh ostalih odpornih izolatov.



V obdobju 2000-2010 smo v Sloveniji odkrili skupno 11 bolnikov (0,43%) z MDR TB in pri 5 bolnikih je šlo za zelo nevaren sev, ki je bil odporen na vseh 5 protituberkuloznih zdravil prvega reda. Kar pri 9 od 11 bolnikih z MDR TB je šlo za primarno odpornost, kar pomeni, da se je bolnik že okužil z odpornim sevom (*Tabela 1*). V 2 primerih pa je šlo za pridobljeno odpornost tekom zdravljenja bolnika. Z molekularno genotipizacijo smo dokazali, da je najmanj v 2 primerih z veliko verjetnostjo šlo za nozokomialen prenos MDR TB.

Tabela 1: Multiplo rezistentni (MDR) izolati bacilov TB v Sloveniji v obdobju 2000-2010 po profilu odpornosti in vrsti odpornosti: p=primarna odpornost, s=pridobljena ali sekundarna odpornost.

Odpornost ^(R) proti protituberkuloznim zdravilom	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Število odpornih sevov 2000-2010	
INH ^R +RMP ^R		1s	1s									2s	
INH ^R +RMP ^R +SM ^R						1s				1p		1p+1s	
INH ^R +RMP ^R +PZA ^R +SM ^R									1p			1p	
INH ^R +RMP ^R +EMB ^R +SM ^R							1p					1p	
INH ^R +RMP ^R +PZA ^R +EMB ^R +SM ^R		2p	1p	1p					1p			5p	
Skupaj izolati MDR	število	0	3	2	1	0	1	1	0	2	1	0	11
	%	0	1,0	1	0	0	0	1	0	1,0	0,6	0	0,43

V enajstletnem obdobju smo pri testiranju občutljivosti najpogosteje naleteli na odpornost na SM in to kar pri 64 bolnikih (2,5%), kar sploh ni presenetljivo, če vemo, da je bil SM prvo zdravilo (odkrit leta 1943), ki se je uporabljalo v 50-ih letih kot edino sredstvo.

Tabela 2: Odpornost proti posameznim zdravilom za TB v Sloveniji v obdobju 2000-2010.

Odpornost ^(R) proti zdravilom za TB	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	SKUPAJ		Vrsta odpornosti	
	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Število testov občutljivosti (n=2548)	Štev	%	Primarna	Pridobljena
INH ^R	9	12	11	3	4	9	1	3	3	4	0	59	2,3	43	16
RMP ^R	0	4	2	1	1	2	1	0	2	1	0	14	0,5	9	5
PZA ^R	0	4	3	2	2	1	1	1	3	1	0	18	0,7	17	1
EMB ^R	1	3	1	1	0	0	1	0	1	0	0	8	0,3	7	1
SM ^R	5	8	9	9	4	6	3	8	5	5	2	64	2,5	56	8

Podobno sliko lahko najdemo tudi v nekaterih drugih evropskih državah. Po deležu odpornosti sledi INH pri 59 bolnikih (2,3%), PZA pri 18 bolnikih (0,7%) in na RMP pri 14 osebah (0,5%). Najredkeje smo odkrili odpornost na EMB, ki jo je imelo samo 8 bolnikov v enajstletnem obdobju (0,3%) in samo v enem primeru je šlo za pridobljeno odpornost (Tabela 2).

Slovenija je glede TB lahko ponosna tako na velik upad bolezni v zadnjih 15 letih, kakor tudi na zavidanja vredno nizko stopnjo odpornih izolatov (2, 6). Razloge za to lahko pripišemo številnim dejavnikom, vse pa lahko strnemo pod okrilje dobrega nacionalnega programa. Hitra in kakovostna diagnostika bolezni, ki je že od nekdaj v čim večji meri temeljila na laboratorijskem dokazu povzročitelja, kontinuirana preskrba s kakovostnimi zdravili, dober nadzor nad zdravljenjem, relativno majhen delež bolnikov okuženih z virusom HIV, majhnost države in posledično lažje uvajanje novosti (standardizirano zdravljenje s kombiniranimi zdravili, neposredno nadzorovano zdravljenje) so zanesljivo samo nekateri od ključnih dejavnikov. Nekatero izboljšavo smo vključili v NTP celo prej, preden jih je priporočila WHO. Kot primer naj navedemo avtomatsko testiranje občutljivosti iz prvega izolata bacilov TB pri vseh novo registriranih bolnikih v državi, kar smo na predlog nacionalnega TB koordinatorja uvedli že leta 1998, to je kar 8 let prej, kot pa jih je uradno priporočila WHO. Pomembno vlogo je odigrala tudi vključitev rezultatov molekularne epidemiologije (izvajanje RFLP *IS6110* na nacionalnem nivoju od leta 2000), saj smo na ta način odkrili nekatere pomanjkljivosti NTP (8). Tako smo spoznali in nemudoma udeležili v praksi, da je zdravljenje TB bolnikov na ločenih oddelkih nujno (še boljše pa na oddelkih z negativnim tlakom), poostri smo nadzorovano zdravljenje po odpustu iz bolnišnice, razširili pregledovanje kontaktov ob novo odkritem bolniku (gostilne) in sprejeli še vrsto drugih ukrepov za odpravo ostalih pomanjkljivosti (9). Prepričani smo, da imamo tudi zato zelo malo primerov MDR TB, ki so bili v preteklosti v slovenskih bolnišnicah precej bolj pogosti in za katere so tudi v svetu dokazali, da so glavni vir zanje prav bolnišnice.

Za opredelitev uporabne vrednosti testa GTM DRplus na slovenskih sevih smo iz naše zbirke odpornih izolatov izločili 55 INH in/ali RMP odpornih izolatov. Kot prikazuje *Tabela 3*, je bilo 26 izolatov odpornih na RMP tako s klasičnimi metodami kot tudi z molekularnim testom GTM DRplus in 29 od njih občutljivih z obema metoda (100% občutljivost in zanesljivost).

Tabela 3: Rezultati retrospektivne analize 55 odpornih slovenskih izolatov na rifampicin in izoniazid z molekularnim testom GenoType MTBDRplus in klasično metodo BACTEC MGIT 960.

		Fluorescenčna metoda BACTEC MGIT 960			
		Rifampicin (RMP)		Izoniazid (INH)	
		odporen (rezistenten) R	občutljiv (senzibilen) S	odporen (rezistenten) R	občutljiv (senzibilen) S
Molekularna metoda GenoType MTBDRplus	odporen (rezistenten) R	26	0	41	0
	občutljiv (senzibilen) S	0	29	10	4

Drugače pa je bilo s INH odpornimi sevi (n=51), kjer smo odpornost na izoniazid lahko z molekularnimi testi dokazali samo pri 41 izolatih (pri 31 izolatih je šlo za mutacijo v genu *katG* in v 10 primerih za mutacijo v genu *inhA*, kar pri 10 izolatih pa s

testom GTM DR $plus$ nismo zaznali odpornosti (80,4% občutljivost). Razloge za to lahko najdemo bodisi v mutaciji na drugih genih, ki jih uporabljeni test ne vsebuje (npr. gen *ndh*, *ahpC-oxyR regulon* ali še neznani geni), ali pa v napačni opredelitvi testiranja občutljivosti s klasičnimi metodami. V vsakem primeru pa so naši rezultati skladni s podatki iz literature, po katerih ima molekularni test GTM DR $plus$ zanesljivost med 34,6 in 94,6% pri odkrivanju odpornosti na INH in med 91,7 in 100% pri odkrivanju odpornosti na RMP (10).

Zaključek

Čeprav TB v Sloveniji ni v porastu in je delež proti zdravilom odporne TB zavidanja vredno nizek, nas to ne sme uspavati. Hitro poročanje rezultatov testiranja občutljivosti je ključno za uspešno ozdravitev posameznika, kakor tudi za preprečevanje širjenja proti zdravilom odpornih bacilov med bolniki, bodisi v bolnišnici ali v domačem okolju. Molekularno-biološke metode za odkrivanje odpornosti imajo pred klasičnimi metodami pomembno prednost, to je hitrost. Njihova občutljivost je za sedaj še slabša od mikrobioloških metod, vendar pa se iz leta v leto izboljšuje, saj raziskovalci odkrivajo vedno nove gene odgovorne za odpornost. Za sedaj WHO priporoča uporabo obeh metod, to je klasičnih in molekularnih. Prav zato smo v letu 2009 v Laboratoriju za mikobakterije KOPA Golnik uvedli v vsakdanje rutinsko delo tudi zelo občutljiv test GenExpert (Cepheid, Sunnyvale, ZDA), ki neposredno v kužnini odkriva prisotnost nukleinskih kislin bacilov TB in istočasno tudi odpornost na rifampicin. Prav prisotnost odpornosti na RMP je zelo pogosto pokazatelj najbolj nevarnih oblik TB kot je MDR in XDR TB. Pri bolnikih rojenih v Sloveniji se takšni primeri pojavljajo sporadično, drugače pa je lahko, če prihaja bolnik iz drugih delov sveta, kjer še posebno izstopata Kitajska in Indija, ter skoraj vse države bivše Sovjetske zveze.

Viri:

1. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the global project on antituberculosis drug resistance surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006; 368: 2142-54.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO, Geneve. 2011. WHO/HTM/TB/2011.16
3. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global report on surveillance and response. WHO, Geneve. 2010. WHO/HTM/TB/2010.3
4. Drobniowski FA, Hoffner S, Ruesch-Gerdes S, Skender G, Thomsen V, WHO European Laboratory Strengthening Task Force. Recommended standards for modern laboratory services in Europe. *Eur Respir J* 2006; 28: 903-9.
5. Drobniowski FA, Nikolayevskyy V, Hoffner S, Pogoryelova O, Manissero D, Ozin AJ. The added value of the European Union tuberculosis reference laboratory network – analysis of the national reference laboratory activities. *Euro Surveill*.2008; 13(12): pii=8076.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
7. Žolnir-Dovč M, Eržen D, Šorli J. How rapid is laboratory diagnosis of tuberculosis in different laboratories in Slovenia? In: Mlinarić-Galinović G, Katalinić-Jankovič V, Gjenero-Margan I, et al, editors. *Respiratorne infekcije: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija tuberkuloze i mikrobakterioza*. 3. poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije; 2006 tra 20-21; Zagreb. Zagreb: Medicinska naklada, 2006; 7-8.
8. Žolnir-Dovč M. Molekularno epidemiološka raziskava izolatov bakterije *Mycobacterium tuberculosis* v Sloveniji [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2004: 3-95.
9. Eržen D, Zalokar P, Žolnir-Dovč M, Šorli J. [Ukrepi za preprečevanje prenosa tuberkuloze v bolnišnici](#). In: Musič D, editor. Zbornik predavanj 1. strokovni seminar Bolnišnične okužbe; 2003 mar 10-11; Novo mesto. Ljubljana: Slovensko društvo za bolnišnično higieno, 2003; 61-6.
10. Huang WL, Chen HJ, Kuo YM, Jou R. Performance Assessment of the GenoType MTBDRplus test and DNA sequencing in detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2520-24.

OKUŽBE Z NETUBERKULOZNIMI MIKOBAKTERIJAMI PRI OTROCIH: pregled literature in prikaz primerov

Malena Aldeco, Marina Praprotnik, Mirjana Maslar in Uroš Krivec

Služba za pljučne bolezni Pediatrična klinika Ljubljana

Uvod:

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) spadajo v isto družino bakterij kot *Mycobacterium tuberculosis* in *Mycobacterium leprae*, ki povzročata tuberkulozo in gobavost. Za razliko od omenjenih mikroorganizmov, so NTM široko razširjene v našem okolju, zelo raznolike v svoji sposobnosti povzročanja bolezni in se ne širijo iz človeka na človeka (1).

V zadnjem času poročajo o vse pogostejših okužbah z NTM, ki lahko okužijo in povzročajo bolezni tako pri imunskompetentnih kot pri imunsko oslabljenih pacientih. Pri imunsko kompetentnih posameznikih lahko klinične manifestacije okužbe z NTM razdelimo v tri skupine: limfadenitis, okužbe pljuč in okužbe kože ter mehkih tkiv. Pri otrocih NTM najpogosteje povzročajo limfadenitis, okužbe pljuč in kože/mehkih tkiv pa so pogoste pri odraslih (2). Pogostost bolezni, povezanih z NTM, se v različnih delih sveta zelo razlikuje, na splošno pa so mikobakterioze v zadnjih letih vse pogostejše.

Ocenjena letna pojavnost limfadenitisa, ki ga povzročajo NTM, je pri otrocih 1,21 primerov na 100 000, pri otrocih, mlajših od 4 let pa več kot 3 primeri na 100 000 (3, 4). V zadnjih letih se pojavnost te bolezni povečuje, medtem ko se število pacientov s tuberkuloznim limfadenitisom zmanjšuje. Vzrok za večjo pogostost še ni znan, nekateri raziskovalci pa menijo, da gre za posledico prenehanja cepljenja z BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) v razvitih državah (1), saj cepljenje z BCG omogoča zaščito pred mnogimi vrstami NTM. To hipotezo podpirajo tudi leta 2011 objavljeni podatki o kliničnih izolacijah NMT v Sloveniji. Ti podatki kažejo na pogostejšo izolacijo teh bakterij v obdobju 2000-2010, čeprav je njihova pojavnost še vedno nizka. V tem obdobju so bolezni, ki jih povzročajo NMT, diagnosticirali pri najmanj 115 pacientih. Od teh je bilo 8 otrok starih od 1,5 do 4 leta. Pri vseh otrocih je bil diagnosticiran limfadenitis, ki ga je povzročil *Mycobacterium avium complex*. Pri vseh otrocih so diagnozo postavili v obdobju 2006-2010, po ukinitvi cepljenja z BCG cepivom (5).

Povzročitelji:

Vrste NTM, ki povzročajo limfadenitis pri otrocih, so se v zadnjem času bistveno spremenile. Do 70-ih let je bil najpogostejši izolirani povzročitelj *Mycobacterium scrofulaceum*. V zadnjih letih pa je bil v 80% kliničnih izolatov NTM identificiran ***M. avium-intracellulare complex*** (3). Poleg tega v nedavnih raziskavah poročajo tudi o pogostejši izolaciji *Mycobacterium haemophilum* (6). Razlog za vse pogostejše pojavljanje *M. haemophilum* kot pomembnega patogena je verjetno povezan tudi z boljšimi laboratorijskimi postopki. V manjšem številu iz kliničnih vzorcev izolirajo tudi

mnoge druge vrste NTM, s čedalje boljšo tehnologijo pa redno odkrivajo nove, prej nepoznane seve.

Klinična slika:

Limfadenitis, ki ga povzročajo NMT, najpogosteje prizadene otroke stare od 1 do 5 let in se le redko pojavi po 12 letih. Pokaže se kot neboleča oteklina vratnih, submandibularnih ali preavrikularnih bezgavk, ponavadi ene ali dveh bezgavk unilateralno in le redko bilateralno (5%). Manj pogosto so lahko prizadete bezgavke v drugih lokacijah (aksilarne, ingvinalne, mediastinalne). Koža nad bezgavko lahko spremeni barvo, običajno postane vijoličasta. Možna je spontana regresija, vendar je potek pogostejše kroničen s ponavljajočimi se fistulami. Sistemski znaki so v večini primerov odsotni (2,3,6).

Diagnostične preiskave:

Tuberkulinski test je pomembno orodje pri diagnostiki limfadenitisa, ki ga povzročajo NTM. Glede na različne raziskave ima 25 do 75% pacientov, okuženih z NTM, pozitiven rezultat tuberkulinskega testa (4, 8). Priporočila za interpretacijo rezultatov testa ob sumu na NMT limfadenitis se v zadnjih letih spreminjajo. V 80-ih let je veljalo, da je ob premeru infiltrata ≥ 15 mm verjetnejša okužba z *M. tuberculosis*, ob premeru 5-9 mm pa verjetnejša okužba z NTM. Novejše študije pa kažejo, da so pri otrocih z NTM limfadenitisom pogosti tudi premeri ≥ 15 mm (13-59%) oziroma ≥ 10 mm (55-76 %) (8, 9). Pri interpretaciji rezultatov tuberkulinskega testa je zato ključni dejavnik verjetnost okužbe z *M. tuberculosis*. Čeprav so NTM najpogostejši povzročitelji mikobakterijskega adenitisa, morajo biti za postavitve diagnoze poleg pozitivnega tuberkulinskega testa izpolnjeni še določeni pogoji, kot so nizka pojavnost tuberkuloze, neizpostavljenost odraslim s tuberkulozo in normalen rentgenogram pljuč.

Gama interferonski test (Quantiferon- TB Gold In Tube), je novejša metoda za diagnostiko okužbe z *M. tuberculosis*, ki temelji na meritvi izločenega interferona gama iz limfocitov pacienta, ki jih *in vitro* izpostavimo antigenom, specifičnim za *M. tuberculosis*. Uporabljeni antigeni niso prisotni v večini netuberkuloznih mikobakterij, zato je rezultat pri pacientih okuženi z NMT načeloma negativen, kar lahko pomaga pri razlikovanju okužbe z NMT od okužb, ki jih povzroča *M. tuberculosis* (10).

Slikovna diagnostika: za izključitev pljučne tuberkuloze je treba posneti **rentgenogram prsnih organov**. Z **ultrazvokom** lahko ugotovimo zmanjšano ehohenost pri zgodnji boleznih in kolikvuirane bezgavke pri napredovani bolezni, vendar spremembe niso popolnoma specifične (11).

Aspiracijska biopsija oz citologija s tanko iglo, incizijska biopsija, ekscizijska biopsija: Barvanje odvzetega materiala s Ziehl-Nielsonovo metodo v približno 50% primerov pokaže acidorezistentne bacile (12). Čas, potreben za kultivacijo NTM, je zelo različen in odvisen od posamezne vrste in znaša od 3 dni do nekaj tednov. Glede na različna poročila so

mikroorganizme uspeli kultivirati v 31 do 88% primerov (3, 12). Uspešnost kultivacije po aspiraciji s tanko iglo se je v zadnjem času izboljšala, tako da v zadnjih raziskavah poročajo o 64-80% pozitivnih kultur (3,13). Za hitro diagnozo in diferenciacijo z limfadenitisi, ki jih povzroča *M. tuberculosis*, lahko uporabimo tudi amplifikacijske metode (PCR).

Histopatologija običajno kaže granulome ali kombinacijo degenerativnih granulocitov, limfocitov in epitelioidnih histiocitov. Histološki pregled omogoča tudi izključevanje malignih bolezni.

Za NTM limfadenitisa so značilne kazeozne granulome z ali brez acidorezistentnih bacilov in sklado klinično sliko. Dokončno diagnozo NTM limfadenitisa lahko postavimo po izolaciji povzročitelja iz bezgavke.

Aspiracijska biopsija s tanko iglo in incizijska biopsija ter drenaža prizadetih bezgavk lahko povzročata nastanek fistul s kroničnim izcejanjem (2).

Diferencialna diagnoza:

Glavna diferencialna diagnoza je **tuberkulozni limfadenitis**, ki se ponavadi pojavi pri starejših otrocih, ki imajo poleg adenopatije tudi sistemske simptome. Pogosto imamo tudi podatek o izpostavljenosti tuberkulozi. Tuberkulinski test in gama interferonski test sta v tem primeru pozitivna. Rentgentenogram prsnih organov pokaže spremembe v skladu s tuberkulozo.

Pomembno je tudi izključiti maligno bolezen, pri čemer je poleg klinične slike in laboratorijskih preiskav v veliko pomoč aspiracijska biopsija s tanko iglo.

V poštev pride tudi okužba z bakterijo *Bartonella*, ki lahko povzroča granulomatozni supurativni limfadenitis, prav tako pa tudi okužba z virusom Epstein-Barr, citomegalovirusom in *Toxoplasma gondii*.

Zdravljenje:

Kirurško: zdravljenje NTM limfadenitisa pri otrocih temelji na popolni ekscizijski biopsiji okuženih bezgavk. Ekscizija bezgavke zagotavlja dovolj tkiva za kultivacijo in histopatologijo, omejuje širjenje okužbe na kožo in sosednja tkiva ter tako preprečuje slabe kozmetične rezultate in zmanjšuje potrebo po dodatnih kirurških posegih s slabšo verjetnostjo ozdravitve. Ta postopek je uspešen v 95% primerov (2, 12, 13). Po drugi strani pa se je treba izogibati delni eksciziji z drenažo, saj se pri večini otrok po takšnem posegu pojavi kronična supuracija. Slabosti operativne ekscizije so potreba po splošni anesteziji, nastanek brazgotine in morebitni zapleti, kot so na primer okužbe rane in pareza obraznega živca (2% trajna poškodba).

Antibiotično: za zdravljenje NMT limfadenitisa so uporabljali tudi antibiotike, bodisi same ali pa v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem. Kljub temu pa še niso bile objavljeni rezultati kontroliranih kliničnih poizkusov, ki bi dokazovali učinkovitost zdravljenja v primerjavi s placebom. Pred kratkim so objavili rezultate randomizirane kontrolirane študije, v kateri so primerjali kirurško in antibiotično zdravljenje (13).

Izkazalo se je, da ja kirurška ekscizija učinkovitejša kot antibiotična terapija s klaritromicinom in rifabutinom, saj je bila uspešna v 96% primerov v primerjavi s 66% uspešnostjo antibiotične terapije. Antibiotično zdravljenje zato predstavlja alternative v primerih ponavljajoče bolezni ali pri otrocih z velikim kirurškim tveganjem (na primer tveganje poškodbe obraznega živca pri perivavrikularnih bezgavkah). Priporočajo 3-6-mesečno uporabo makrolida v kombinaciji z etambutolom, rifampicinom ali rifabutinom, vendar pa optimalni terapevtski režim in trajanje še nista natančno določena (2, 13, 7).

Opazovanje in sledenje: Pred kratkim so objavili študijo, ki opisuje obravnavo cervikalnega NTM limfadenitisa pri 92 imunokompetentnih otrocih (katerih starši zavračajo zdravljenje) in vključuje samo opazovanje (13). V večini primerov je prišlo do vijoličnih sprememb na koži nad bezgavkami in izločanja purulentnega materiala v času 3 do 8 tednov. V 6 mesecih je prišlo do popolne ozdravitve pri 71% otrok, v 9-12 mesecih pa so ozdraveli tudi ostali. Komplikacij niso opazili, v dvoletnem spremljanju pa so na mestu izpusta opazili plosko brazgotino kožne barve. Do podobnih rezultatov je prišla tudi druga študija (14), v kateri so primerjali čas zdravljenja napredujočega NTM limfadenitisa med skupino, ki so jo samo spremljali, in skupino, ki je prejela trimesečno zdravljenje s klaritromicinom in rifabutinom.

Naše izkušnje: Od leta 2006 do marca 2012 smo na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana zaradi NTM limfadenitisa na vratu obravnavali 4 otroke. Stari so bili od 1 do 2,5 let, samo eden od otrok pa je bil ob rojstvu cepljen z BCG cepivom. Bolezen se je pojavila kot neboleča, pordela, unilateralna, povečana bezgavka (velika 2-3 cm), lokalizirana submandibularno ali preavrikularno. Eden od otrok je istočasno preboleval akutno okužbo dihal, pri ostalih otrocih pa drugih znakov bolezni ni bilo. Nobeden od otrok ni imel znane izpostavljenosti tuberkulozi.

Sprva so sumili na akutni limfadenitis in jih zdravili z antibiotiki (dobili so vsaj 2 različna antibiotika). Zaradi slabega odgovora na terapijo so bili 2-3 tedne po začetku zdravljenja vsi napoteni na nadaljnje zdravljenje, v sklopu katerega jih je pregledal tudi ORL specialist. S serološkimi preiskavami so bile izključene okužbe z Bartonello, EBV, CMV in Toxoplasmo, vsi otroci pa so imeli tudi normalen rentgenogram prsnih organov. Pri treh otrocih so opravili aspiracijsko biopsijo oz citologijo s tanko iglo (ATI), pri enem pa incizijo in drenažo. Pri večini otrok so preiskavo oz poseg ponovili. Dva otroka, ki sta imela opravljeno ATI in otrok, ki je imel opravljeno incizijo in drenažo, so nato razvili fistule. Material iz bezgavk je bil poslan na direktni pregled in kultivacijo mikobakterij ob drugem oz. četrtem posegu (1-4 mesece po začetku bolezni).

Tuberkulinski test je bil opravljen pri treh otrocih in je bil pri dveh pozitiven (17 in 11 mm). Ta dva otroka sta imela negativen gama interferonski test.

Citopatološki izvid je pri vseh otrocih pokazal granulomsko vnetje.

V treh primerih so bile iz kultur izolirane NTM, dvakrat *M. avium* enkrat pa *Mycobacterium intracelulare*. Pri otroku, pri katerem iz bezgavke nismo izolirali mikobakterij, smo naredili še PCR na *M. tuberculosis*, ki pa je bil prav tako negativen. Pri vseh je bila opravljena ekscizija bezgavk (1,5 do 6 mesecev po začetku bolezni). Otroci doslej niso imeli zapletov oz. se bolezen pri njih ni ponovila.

V tem obdobju smo obravnavali tudi osemmesečnega otroka zaradi endobronhialne lezije in mediastinalnega limfadenitisa, pri katerem smo iz endobronhialne lezije

izolirali *Mycobacterium kansasii*. Zdravili smo ga s klaritromicinom in rifampicinom eno leto, ob čemer je prišlo do popolne regresije bolezni.

Zaključek: Limfadenitis, ki ga povzročajo NTM, je pogost vzrok subakutne/kronične oteklina vratne bezgavke pri otrocih. Diagnostika temelji na klinični sliki, tuberkulinskem testu in kultivaciji povzročitelja iz materiala bezgavke. V državah z nizko stopnjo tuberkuloze večino primerov mikobakterijskega limfadenitisa povzročajo NTM.

Najboljši postopki za zdravljenje še niso dorečeni, vendar pa kaže, da je kirurška ekscizija prizadete bezgavke najprimernejša oblika zdravljenja za NTM limfadenitisa. Če se okužba nahaja na mestu z velikim tveganjem za poškodbe obraznega živca ali kozmetične posledice (brazgotina), se lahko odločimo tudi za antibiotično terapijo oziroma samo opazovanje.

Večje zavedanje te bolezni je pomembno za ustrezno in pravočasno obravnavo.

Literatura:

1. Schraufnager, D.E. Breathing in America: Diseases, Progress, and Hope, chapter 12. ATS, 2010
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot BA, et al. American Thoracic Society: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
3. Amir J. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children: diagnosis and management. *Isr Med Assoc J.* 2010 Jan;12(1):49-52.
4. Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, Hartwig NG, van Dissel JT. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a 2-year prospective surveillance study in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 450-6.
5. ŽOLNIR-DOVČ, Marija, FAJFAR, Nataša, PLESEC, Irena, PETROVIČ, Živa, ŠORLI PERANOVIČ, Nada. A nation-wide study of nontuberculous mycobacteria in Slovenia. V: KERN, Izidor (ur.), BIDOVEC, Urška (ur.). Congress : book of abstracts. Golnik: University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, 2011, str. 50-51.
6. Cohen YH, Amir J, Ashkenazi S, Eidlitz-Markus T, Samra Z, Kaufmann L, Zeharia A. *Mycobacterium haemophilum* and lymphadenitis in immunocompetent children, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2008 Sep;14(9):1437-9.
7. Méndez Echevarría A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, Romero Gómez MP, Alves Ferreira F, Del Castillo Martín F. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis. *An Pediatr (Barc).* 2007 Mar;66(3):254-9.
8. Lindeboom JA, Kuijper EJ, Prins JM, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R. Tuberculin skin testing is useful in screening for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1547-51.
9. Haimi-Cohen Y, Zeharia A, Mimouni M, Soukhman M, Amir J. Skin indurations in response to tuberculin testing in patients with nontuberculous mycobacterial lymphadenitis. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 15;33(10):1786-8. Epub 2001 Oct 5.
10. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007 Aug 1;45(3):322-8. Epub 2007 Jun 15.
11. Lindeboom JA, Smets AM, Kuijper EJ, van Rijn RR, Prins JM. The sonographic characteristics of nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Pediatr Radiol.* 2006 Oct;36(10):1063-7. Epub 2006 Aug 12.
12. Albright JT, Pransky SM. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Pediatr Clin North Am.* 2003 Apr;50(2):503-14.
13. Zeharia A. Management of nontuberculous mycobacteria-induced cervical lymphadenitis with observation alone. *Pediatr Infect Dis J - 01-OCT-2008;* 27(10): 920-2
14. Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Prins JM. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 15;44(8):1057-64. Epub 2007 Mar 2

PREDSTAVITEV KNJIŽICE TB BOLNIKA

Katja Pivk, dipl.m.s.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Kontakt: katja.pivk@klinika-golnik.si

Uvod

Zdravstvena vzgoja je tisti pristop, ki osvešča, izobražuje in vzgaja ljudi za zdravo življenje. Pripravlja jih na pravočasno in pravilno ravnanje, ko se bolezen pojavi, da jo lahko sami ali s pomočjo strokovnjakov odpravijo in čim prej vzpostavijo prejšnje stanje ali se naučijo znova živeti v spremenjenih razmerah. Zdravstvena vzgoja je uspešna le tedaj, če ji sledi sprememba stališč in vedenja. Je potrebna in prisotna v celotnem življenju posameznika. Cilj zdravstvene vzgoje mora biti zdravstveno osveščen posameznik, saj le zdrav, produktiven in zadovoljen posameznik lahko veliko prispeva k svojemu in skupnemu razvoju.

Zdravstvena vzgoja pacientov s tuberkulozo (TB)

Za zdravljenje TB je zelo pomembno, da pacient sodeluje pri zdravljenju, da spozna svojo bolezen in nevarnosti širjenja okužbe. Pacient mora tekom zdravljenja spoznati vse zdravstveno vzgojne vsebine. Medicinska sestra te vsebine pri bolniku redno preverja in dopolnjuje. Zato mora biti zdravstvena vzgoja vedno: načrtovana, kontinuirana, individualna, skupinska, prilagojena, dokumentirana, v ustni in pisni oblik.

Organiziranost zdravstvene vzgoje za paciente s TB v Bolnišnici Golnik:

»Šola TB« praviloma poteka enkrat tedensko (torek) v skupinski obliki v skupnem prostoru na našem oddelku. Šola je obvezna za vse paciente, ki jim zdravstveno stanje udeležbo dopušča. Pri ostalih pacientih šolo izvajamo individualno. Na šoli se izmenjuje medicinska sestra, laboratorijski tehnik, klinični dietetik in klinični farmacevt. Na naša srečanja povabimo tudi zdravnika.

Obenem zdravstvena vzgoja poteka kontinuirano od sprejema do odpusta med vsemi aktivnostmi, ki se vršijo na oddelku (deljenje zdravil: farmacevt - ob sprejemu in odpustu, medicinska sestra - ob vsakodnevnem dajanju zdravil), osebna higiena, prostočasne aktivnosti,...).

Pacienti imajo na voljo tudi zdravstveno vzgojno gradivo, ki jim je dostopno v njihovem lastnem jeziku (slovenščina, srbohrvaščina, albanščina, angleščina,...).

Pomembno: Zdravstvena vzgoja pacientov s TB se mora obvezno nadaljevati tudi po odpustu v domače okolje. Zdravstvena vzgoja v bolnišnici podaja pacientu osnovne usmeritve, ki se jih nauči uporabljati, doma pa ta znanja utrjuje. Medicinske sestre, ki obravnavajo pacienta po odpustu iz bolnišnice morajo natančno poznati vsebine s področja TB, poznati pristope v zdravstveni vzgoji.

Da bi bil bolnik tudi po odpustu seznanjen o tuberkulozi, smo pripravili knjižico vodenja TB bolnika, ki bolnika vodi od začetka do konca bolezni. Knjižica je namenjena predvsem bolniku, pulmologu in ostalim osebam, ki sodelujejo pri obravnavi TB bolnika, pa kot vodilo pri preverjanju rednega jemanja zdravil.

NAMEN KNJIŽICE:

ZA PACIENTA:

- seznanjenost pacienta o tuberkulozi (TB), zdravljenju, jemanju proti tuberkuloznih zdravil, pregledu oseb, ki so bile s TB pacientom v stiku,
- knjižica bo vodila bolnika od začetka do konca zdravljenja. V njej si bo vsakodnevno beležil prejeta zdravila in pojav nezaželenih učinkov zdravil,
- beleženje datuma pregleda pri pulmologu – na pregled bo bolnik prinesel knjižico, ki jo bo pokazal pulmologu.

ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE:

1. nadzorovano zdravljenje – spremljanje jemanja zdravil in stranskih učinkov, s tem želimo preprečiti, da bi bolnik prekinil zdravljenje – beleženje nadzorovanega zdravljenja
2. pulmolog bo imel pregled nad jemanjem PTZ.

Naš cilj: zaradi rednega jemanja zdravil, ne bo prišlo do nastanka rezistentnih sevov, katere se zdravi dalj časa z močnejšimi zdravili, ki imajo več stranskih učinkov,

Knjižico bolnik dobi bodisi ob uvedbi PTZ (ambulantno zdravljeni) ali ob odpustu iz bolnišnice. Po odpustu iz bolnišnice vsakemu bolniku organiziramo nadzorovano zdravljenje in datum pri pulmologu, pri katerem se bolnik vodi do konca zdravljenja. Vsi te podatki so napisani v odpustnem pismu. Do sedaj ni potekalo sprotne beleženje nadzorovanega zdravljenja in beleženje zaužitega zdravila s strani bolnika. Zato smo v ta namen pripravili knjižico, v kateri je na začetku opisan režim zdravljenja (katera zdravila mora jemati, na kakšen način in do kdaj), nato sledi tabela vpisovanja prejetega zdravila. Poleg prejetega zdravila si zabeleži morebiten pojav stranskih učinkov zdravil. V razpredelnico vpisuje tako bolnik kot oseba, ki bolnika v določenih dneh nadzoruje pri jemanju PBZ.

Na koncu knjižice sledi še tabela za vpisovanje datumov, za obisk bolnika v pulmološki ambulanti.

Zaključek

Zdravstvena vzgoja je ena pomembnejših nalog medicinske sestre pri obravnavi pacienta s TB. Pacient si z znanjem pridobi večjo samostojnost, krepi si samozavest in občutek varnosti. Kakovostna zdravstvena vzgoja pacienta s TB pripomore k njegovi večji ozaveščenosti in samooskrbi.

Trdimo lahko da kontinuirana zdravstvena vzgoja, ki poteka od sprejema, preko odpusta do ozdravitve in zaključka zdravljenja omogoča boljši izid zdravljenja, rehabilitacijo ter vrnitev v domače okolje. S poznavanjem bolezni se pri pacientu zmanjša nevarnost opustitve terapije, ponovne kužnosti, razvoja rezistence na zdravila in njenih posledic. Prav s tem namenom, želimo zdravstveno vzgojo nadgraditi z uporabo priročne knjižice, ki je v dokončni izdelavi. **Da bi bila še boljša, vas pozivamo k predlogom, ki jih lahko sporočite do 31.3.2012 na e-mail: katja.pivk@klinika-golnik.si**

Literatura:

1. Zadnik B. Šola za vodenje bolnikov s tuberkulozo, Zbornik predavanj, Bolnišnica Golnik KOPA, 2011.

KONTAKTNI PODATKI

Nacionalni program za tuberkulozo

Nacionalni koordinator
Prof. Mitja Košnik, dr. med., spec.
e-naslov: mitja.kosnik@klinika-golnik.si

KLINIKA GOLNIK

Oddelek za tuberkulozo, Register za tuberkulozo, vodja nacionalnega programa
Petra Svetina Šorli, dr. med., spec.
telefon: 04 25 69 287, GSM 051 332 633
e-naslov: petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

Oddelek za tuberkulozo in Register za tuberkulozo
Katja Pivk, dipl. m. s.
Telefon: 04 25 69 287 (362)
e-naslov: katja.pivk@klinika-golnik.si

Oddelek za tuberkulozo in Register za tuberkulozo
Barbara Zadnik, dipl. m. s.
Telefon: 04 25 69 287
e-naslov: barbara.zadnik@klinika-golnik.si

Register za tuberkulozo
Urška Hribar
Telefon: 04 25 69 363
e-naslov: urska.hribar@klinika-golnik.si

Register za tuberkulozo
Mag .Andraž Jakelj, dipl. upr. org.
Telefon: 04 25 69 362
e-naslov: andraz.jakelj@klinika-golnik.si

Register za tuberkulozo
Jože Delimar
Telefon: 04 25 69 364
e-naslov: joze.delimar@klinika-golnik.si

Laboratorij za mikobakterije
Dr. Manca Žolnir Dovč, univ. dipl. biol.
Telefon: 04 25 69 408
e-naslov: manca.zolnir@klinika-golnik.si

Lekarna
Janez Toni, mag. farm.
Telefon: 04 25 69 358
e-naslov: janez.toni@klinika-golnik.si

PEDIATRIČNA KLINIKA UKC LJUBLJANA

Tuberkuloza pri otrocih
Uroš Krivec, dr. med., spec.
Telefon: 01 522 9292
e-naslov: uros.krivec@kclj.si