

} UNIVERZITETNA KLINIKA ZA PLJUČNE  
BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK

# **Zbornik**

## **sestanka:**

20. redni posvet o

obravnavi in

spremljanju bolnikov s

tuberkulozo (TB) v

Sloveniji

Golnik  
20. marec 2015

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo  
Golnik

Uredniki zbornika

Matjaž Fležar, Robert Marčun, Petra Svetina

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Strokovno srečanje **20. redni letni posvet o  
obravnavi in spremljanju bolnikov s  
tuberkulozo (TB) v Sloveniji** so omogočili:

Abbot  
Betamed  
Boehringer Ingelheim  
Glaxo SmithKline  
Medias International  
Micro Polo  
3M

# Program

11.00 - 11.30	Registracija	
11.30 - 11.40	Pozdrav	<i>Matjaž Fležar</i>
11.40 - 11.55	Uvod	<i>Mitja Košnik</i>
	<b>Tuberkuloza v regiji in nadzor nad njo</b>	
11.55 - 12.15	NPTB - Slovenija	<i>Petra Svetina</i>
12.15 - 12.35	NPTB - Hrvaška	<i>Vera Katalinić Janković</i>
12.35 - 12.55	NPTB - Bosna in Hercegovina	<i>Hasan Žutić, Mladen Duronjić</i>
12.55 - 13.15	NPTB - Srbija	<i>Violeta Vučinić</i>
13.15 - 13.35	NPTB - Črna Gora	<i>Olivera Bojović</i>
13.35 - 13.55	NPTB - Kosovo	<i>Ksenija Turković</i>
13.55 - 14.15	NPTB - Makedonija	<i>Biljana Ilievska Poposka</i>
14.15 - 15.00	<b>Odmor</b>	
	<b>Latentna okužba z <i>M. tuberculosis</i></b>	
15.00 - 15.30	IGRA testi in vloga laboratorija v diagnostiki latentne okužbe	<i>M. Žolnir-Dovč</i>
15.30 - 16.00	Slovenska priporočila za obravnavo latentne okužbe	<i>P.Svetina</i>
16.00 - 16.30	Hrvatski nacionalni program za latentno TB in izkušnje s testom Quantiferon	<i>V. Katalinić-Janković</i>
16.30 - 17.00	Izkušnje s testom Quantiferon v Sloveniji (2004 - 2014)	<i>S. Grm Zupan</i>
17.00 - 17.30	<b>Razprava in zaključek srečanja</b>	

# **SLOVENSKI NACIONALNI PROGRAM ZA TB SKOZI ČAS**

***Mitja Košnik***

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[mitja.kosnik@klinika-golnik.si](mailto:mitja.kosnik@klinika-golnik.si)

V zadnjih 5 letih smo v Sloveniji kar precej naredili pri prilagajanju epidemiološki situaciji tuberkuloze in smernicam WHO in ECDC.

Kot država z nizko incidenco smo leta 2005 prenehali z besežiranjem in pozornost od aktivnega iskanja bolnikov preusmerili k preprečevanju okužbe oziroma zboletja. Malo občutljiv in specifičen tuberkulinski test smo nadomestili s testom in-vitro. Izdelali smo ukrepe za zmanjšanje možnosti prenosa okužbe na zdravstvene delavce, vključno z opremo izolacijskih oddelkov na katerih se ti bolniki zdravijo, dokler so kužni. Aktivno iščemo latentno okužbo pri osebah, ki so nagnjene k reaktivaciji bolezni.

Na strani zdravljenja striktno izvajamo DOT. Sploh aktivno se ukvarjamo z bolniki, pri katerih je zavzetost za zdravljenje majhna. Skrbimo, da ne bi vzgojili proti antituberkulotikom odpornih sevov.

S prilagoditvijo mreže zdravnikov in ustanov pogostosti tuberkuloze v državi vzdržujemo visok standard izvajanja diagnostike. Zdravimo le bolnike s potrjeno diagnozo, v glavnem bakteriološko. Vedno preverimo, ali je bacil tuberkuloze občutljiv za predpisana zdravila.

Velik izziv je obvladovanje neugodnih učinkov antituberkulotikov oziroma interakcije med njimi in drugimi zdravili, ki jih prejemajo bolniki. Zato pri obravnavi kompleksnega bolnika sodeluje klinični farmacevt. Drug z zdravili povezan izziv pa je preskrba z monokomponentnimi zdravili in zdravili drugega reda. Tudi tukaj so farmacevti izdelali sistem, da se redkim bolnikom, ki to potrebujejo, ta zdravila redno dostavljajo.

Z izobraževanjem smo uspeli motivirati zdravnike drugih specialnosti k odkrivanju izvenpljučnih oblik bolezni.

Ker je svet majhen, meje pa odprte, je za nadzor nad epidemijo tuberkuloze potrebno sodelovanje in prilagajanje. Temu je namenjen letošnji jubilejni posvet o tuberkulozi. S predstavniki nacionalnih programov za tuberkulozo iz držav s področja naše bivše skupne države se bomo pogovorili o izzivih s katerimi se srečujemo in o dobrih praksah, ki so se razvile v posameznih državah. Sodelovanje med nacionalnimi programi teh držav je še posebej pomembno, saj je znotraj tega področja velika migracija.

# **NACIONALNI PROGRAM TA TUBERKULOZO; TUBERKULOZA V SLOVENIJI V LETIH OD 2002 DO 2013**

**Petra Svetina**

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[petra.svetina@klinika-golnik.si](mailto:petra.svetina@klinika-golnik.si)

Pojavnost tuberkuloze v Sloveniji v zadnjih 20 letih upada. Pred dvajsetimi leti je bila incidenca bolezni nad 28 primerov/100 000 prebivalcev, v zadnjih treh letih je incidenca bolezni pod 7/100 000 prebivalcev. Slovenija tako sodi med 33 držav z nizko incidenco TB (pod 10/100 000).

Kljub stalnemu upadu pojava TB v državi, je potrebno stalno in skrbno izvajanje vseh ukrepov za preprečevanje širjenja okužbe z *M. tuberculosis*, pravočasno odkrivanje novih primerov bolezni, pravilno zdravljenje v zato ustrezno usposobljenih in opremljenih ustanovah, kjer se izvajajo vsi ukrepi aerogene izolacije, redno prijavljanje in spremljanje širjenja bolezni in ugotavljanje ter zamejevanje mikroepidemij, nemotena preskrba s proti-tuberkuloznimi zdravili in preprečevanje pojava odpornosti na ta zdravila ter redno izobraževanje zdravstvenih in laboratorijskih delavcev. V zadnjih desetih letih smo pričeli z aktivnim ugotavljanjem in zdravljenjem latentne okužbe z *M. tuberculosis* (LTBO) v ogroženih skupinah prebivalstva. Za izvajanje vseh teh nalog so odgovorni Nacionalni program za tuberkulozo (NTBP), Nacionalni referenčni laboratorij za mikobakterije (NRL) in Register za tuberkulozo ter vsi zdravstveni in laboratorijski delavci, ki sodelujejo pri obravnavi bolnikov s tuberkulozo ali skrbijo za zdravstveno stanje oseb iz ogroženih skupin prebivalstva.

Slovenija, z incidenco 6.8 primerov/100000 prebivalcev (let 2013) sodi v skupino držav, kjer je za vzdrževanje dobrega nadzora nad boleznijo, potrebno poleg izvajanja vseh dosedanjih ukrepov, tudi preprečevanje obolevnosti pri osebah, ki sodijo v ogrožene skupine prebivalstva, z ugotavljanjem latentne okužbe z *M. tuberculosis* pri teh osebah ter preventivnim zdravljenjem okuženih oseb. V Sloveniji redno testiramo na LOTB osebe, ki so bile v stiku z bolniki s tuberkulozo (kontakti); osebe, katere bodo zdravljenje z inhibitorji TNF alfa ali drugimi imunosupresivnimi zdravili; testiramo osebe pred transplantacijami organov ter osebe okužene z virusom HIV. Pričeli smo z rednimi testiranjem na LTBO pri zdravstvenih delavcih, v prihodnje pa želimo testiranja na LTBO razširiti tudi na osebe iz drugih ogroženih skupin prebivalstva (npr.: osebe v zavetiščih, narkomani, osebe v korekcijskih ustanovah, priseljenci,...).

## **Tuberkuloza v Sloveniji od 2004 do 2013:**

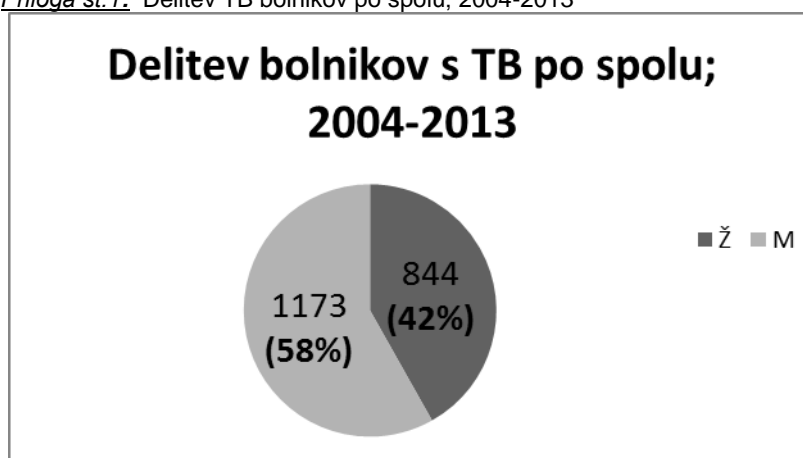
Od leta 2004 do konca leta 2013 smo v Sloveniji registrirali 2017 bolnikov s TB, med njimi je bilo več moških ( 58% vseh bolnikov) (*priloga št. 1*). Med moškimi bolniki smo obravnavali največ bolnikov v starostnem obdobju od 25 do 64 let; ženske bolnice so starejše, tako da jih je največ v starostnih skupinah nad 65 let. Tudi vsako leto smo med bolniki s TB zabeležili nekoliko več moških kot žensk. V tem obdobju smo zdravili 122 otrok s tuberkulozo starih do 18 let (6% vseh bolnikov s TB).

Incidenca TB se je v zadnjih desetih letih znižala in je bila leta 2013 6.8 primerov/100 000 prebivalcev, kar je najnižja incidenca TB v Sloveniji. (*priloga št.2*). Najpogosteje osebe zbolijo zaradi pljučne TB (70% vseh bolnikov s TB) (*priloga št.3*). Med zunaj-pljučnimi oblikami sta najpogostejša TB plevritis in TB bezgavk Slovenija, se od večine drugih držav z nizko incidenco, loči po dejavnikih tveganja pri bolnikih s TB. Med našimi bolniki je še vedno veliko bolnikov, ki prekomerno uživajo alkohol; za razliko od drugih držav imamo relativno malo bolnikov, ki so odvisni od i.v. drog ali ki so okuženi z virusom HIV, prav tako imamo malo brezdomcev in zapornikov med bolniki, ki zbolijo za TB. Vsako leto ugotovimo nekaj bolnikov iz pregleda kontaktov, tako da je pregledovanje in testiranje oseb, ki so bile v stiku z bolniki s TB eden od pomembnih ukrepov za nadzor okužbe. Tako v svetu kot pri nas je trend pojavljanja TB pri sladkornih bolnikih in v prihodnje se pričakuje še dodatni porast, tako da bo potrebna dodatna skrb za to ogrožajočo skupino prebivalstva. V okviru NPTB in NRL se redno nadzira pojav rezistence na proti-tuberkulozna zdravila, poleg tega smo s stalnim nadzorom nad preskrbo s proti-tuberkuloznimi zdravili ter izvajanjem DOT-a preprečili pojavljanje sekundarne rezistence. V zadnjih desetih letih smo obravnavali 7 bolnikov (0,3% vseh bolnikov) z multirezistentnimi sevi *M.tuberculosis* (MDR-TB), zadnjega bolnika leta 2009. Delež rezistentnih sevov v desetih letih je znašal 3,5% vseh sevov, v zadnjih letih se pojavlja predvsem rezistenca na streptomycin, katerega praviloma ne uporabljamo pri zdravljenju TB. Sodimo med države, ki imajo najvišji delež bakteriološko potrjene bolezni. V zadnjih letih smo ob rednem sodelovanju in izobraževanju specialistov drugih strok, dosegli tudi višji delež bakteriološko potrjenih zunaj-pljučnih oblik TB. (*priloga št.4*). Uspešno zaključi zdravljenje večina bolnikov. Umrljivost bolnikov s TB v zadnjih desetih letih je bila nekoliko večja v skupini bolnikov, ki so umrli zaradi drugega vzroka (7,4%) glede na umrljivost pri bolnikih s TB, ki so umrli zaradi TB oz. njenih posledic (5,5%). (*priloga št. 5*).

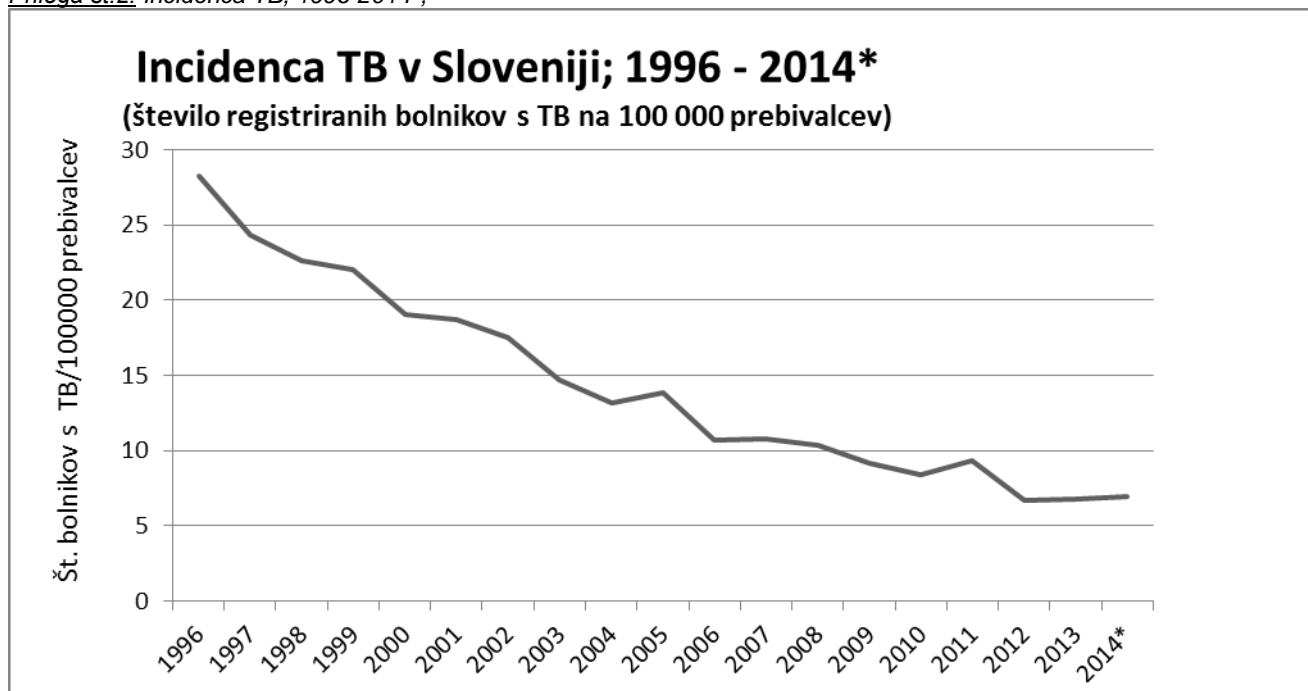
Priloge:

**Vir podatkov: Register za tuberkulozo**

*Priloga št.1: Delitev TB bolnikov po spolu; 2004-2013*

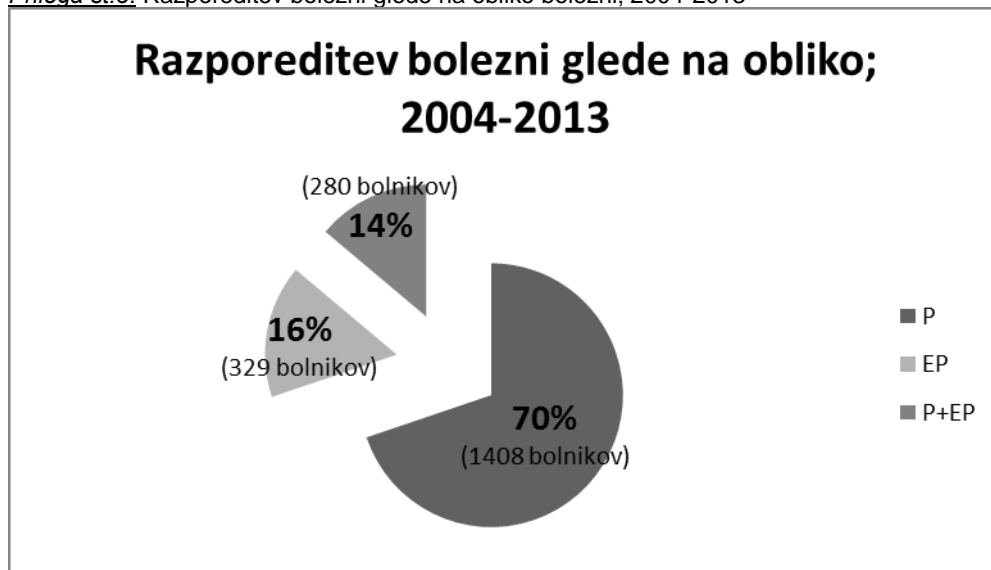


Priloga št.2: Incidenca TB; 1996-2014\*,



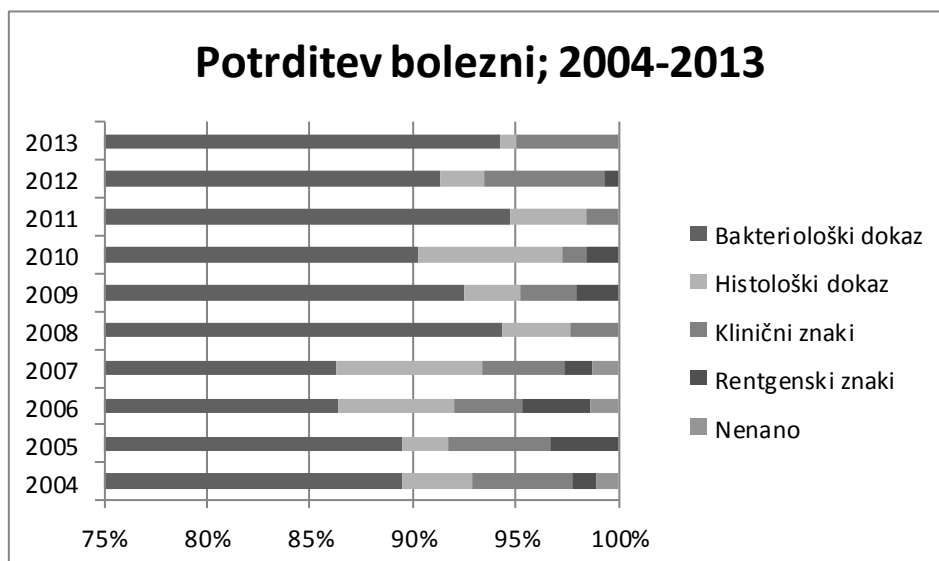
\*preliminarni podatki

Priloga št.3: Razporeditev bolezni glede na obliko bolezni; 2004-2013

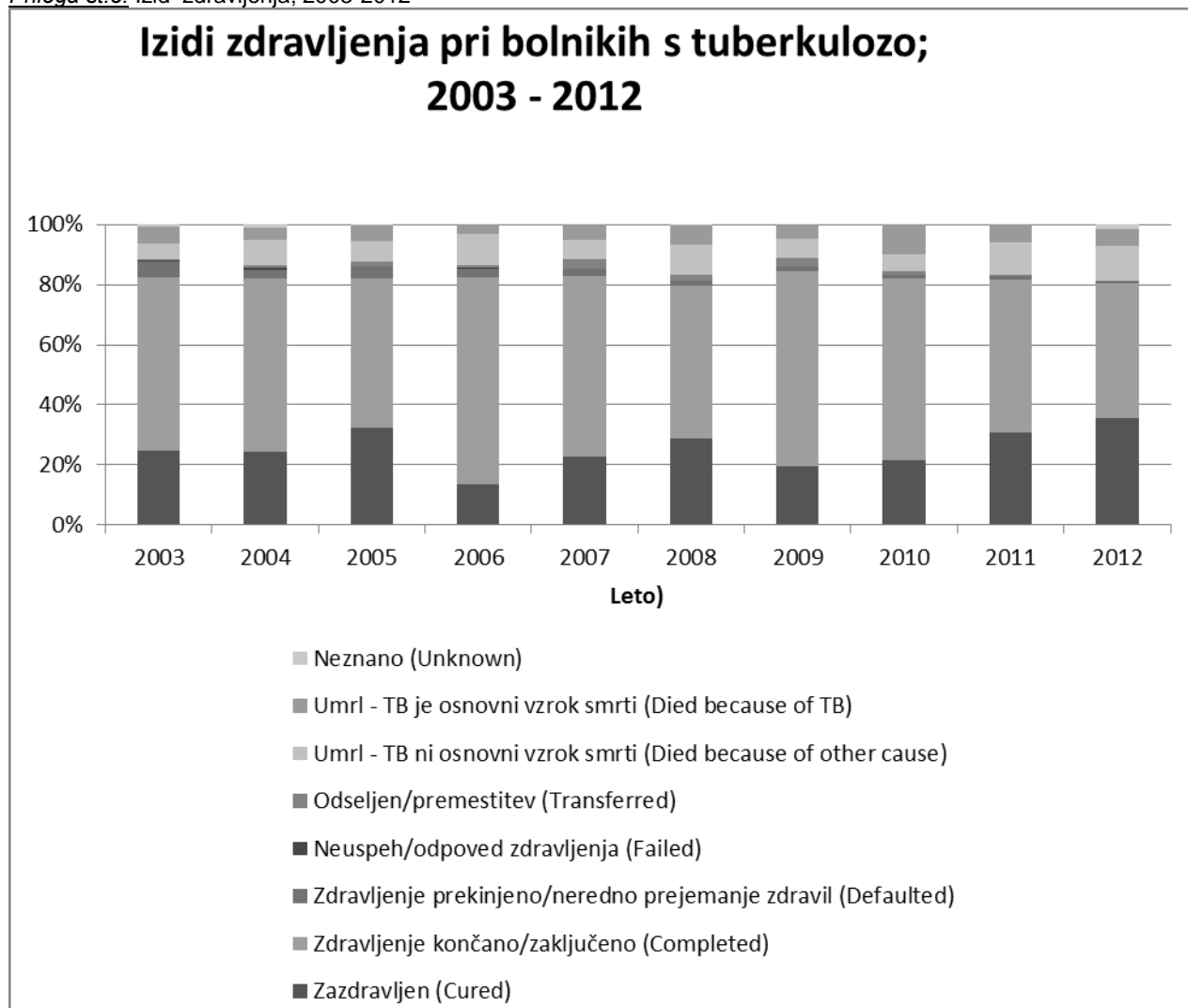




Priloga št.4: Potrditev bolezni; 2004-2013



Priloga št.5: Izid zdravljenja; 2003-2012



## TUBERKULOZA U HRVATSKOJ

**Ljiljana Žmak, Mihaela Obrovac, Vera Katalinić-Janković**

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb, Hrvatska

[v.katalinic-jankovic@hzjz.hr](mailto:v.katalinic-jankovic@hzjz.hr)

U odnosu na Svijet, s incidencijom od 12,0 oboljelih na 100 000 stanovnika u 2013. godini, Hrvatska spada u zemlje s niskom incidencijom tuberkuloze. Međutim, situacija je bila znatno drugačija u prošlosti pa smo primjerice sredinom prošloga stoljeća imali oko 20 000 novootkrivenih bolesnika godišnje te incidenciju od 445/100 000 stanovnika. Ovakav pad nije došao preko noći, već je rezultat višegodišnje sustavne borbe protiv ove bolesti. Premda su današnji rezultati ohrabrujući, donose i nove izazove. Tako manje iskustvo kliničara u području tuberkuloze, i posljedično kasnije postavljanje dijagnoze, dovode do visokog postotka bolesnika koji su direktno mikroskopski pozitivni te zarazniji za okolinu. Dijagnostika tuberkuloze u Hrvatskoj provodi se unutar dobro definirane mreže od 14 laboratorija koji godišnje obrade oko 40 000 uzoraka. Među izoliranim mikobakterijama još uvijek je najčešći *M. tuberculosis* (81.2%). U većini slučajeva radilo se o plućnoj tuberkulozi, dok je izvanplućna tuberkuloza otkrivena u 10% oboljelih, a najčešća su sijela bili pleura, limfni čvorovi i urinarni trakt. Premda je postotak izoliranih netuberkuloznih mikobakterija manji nego u većini razvijenih zemalja, ipak je svake godine sve veći te je unazad 10 godina porastao za četiri puta. Od ukupnog broja prijavljenih bolesnika prosječno je oko, 75% i bakteriološki potvrđeno, a kod svih izolata učinjen je i test osjetljivosti na antituberkulotike. Za razliku od nekih dijelova Svijeta gdje je rezistentna tuberkuloza značajan problem, u Hrvatskoj je udio tih bolesnika nizak te u 2013. godini nismo imali niti jednog bolesnika s primarno multiplo rezistentnom tuberkulozom. Uvriježeno je mišljenje kako tuberkuloza u Hrvatskoj pogađa većinom stariju populaciju, međutim statistika pokazuje drugačije. Premda je zabilježen mali broj tuberkuloza u djece do 14 godina (1,9%), još uvijek zabrinjava broj oboljelih u kategoriji radno sposobnog stanovništva. Vođeni trendom pada incidencije tuberkuloze u Hrvatskoj, Nacionalno vijeće za provedbu Napatka za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze planira raspravu o ukidanju BCG cijepljenja u Hrvatskoj.

# TUBERKULOZA U BOSNI I HERCEGOVINI U POSLEDNJIH 10 GODINA

## Tuberculosis in Bosnia and Herzegovina in the last 10 years

**Hasan Žutić<sup>1</sup>, Mladen Duronjić<sup>2</sup>, Velimir Bereš<sup>3</sup>**

Adresa autora: Sarajevo, NTP jedinica FBiH, Klinika za plućne bolesti UKC Sarajevo, Bardakčije 90

[h\\_zutic@bih.net.ba](mailto:h_zutic@bih.net.ba)

1-NTP FBiH; 2.-NTP RS; 3.-NTP DB

### Abstrakt

Tuberkuloza u BiH ima najveću incidencu u regionu. Tek od 2013. god. incidence se smanjila sa visoke na srednju incidencu.

**Cilj:** Prezentirani pokazatelje profila tuberkuloze u BiH sa prikazom trendova u posljednjih 10 godina.

**Materijal i metod:** Analizirani su zvanični podaci profila tuberkuloze u BiH objavljeni od strane "WHO TB report" u periodu 2004.-2013. godine, te podaci Jedinica za kontrolu tuberkuloze u BiH.

**Rezultati:** U analiziranom periodu broj notificiranih slučajeva tuberkuloze svih lokalizacija smanjio se od 2652 u 2004., na 1261 u 2013. godini, tj. za 52,45%. U istom periodu izračunata prevalenca bila je 70 (2004.) i 50 (2013.), a incidenca 63 (2004.) i 46 (2013). Stopa notifikacije bila je 60 u 2004., a 34 u 2013. godini. Stopa mortaliteta tuberkuloze varirala je do 7,5 uz prosječnu vrijednost 4,02. Udio novootkrivenih : ponovno liječenim tuberkuloznim slučajevima bio je 93,15:6,85. U istom periodu stopa otkrivanja slučajeva (Case detection rate) bila je od 72-98. Prosječan procenat razmaz pozitivnih tuberkuloza među novootkrivenim slučajevima bio je 60,6, a među ponovno liječenim 82,6. Uspješnost liječenja novootkrivenih bila je u prosjeku 92,35, a ponovno liječenih slučajeva 82,6. Broj HIV pozitivnih osoba koje boluju od tuberkuloze je veoma mali zbog prisutnog sporadičnog testiranja na HIV. Procenat novootkrivenih tuberkuloznih slučajeva sa MDR-TB je bio ispod 1% u navedenom periodu, a kod ponovno liječenih 5,88 u prosjeku, uz napomenu da se od 2010. godine provodi kontinuirano liječenje MDR tuberkuloze.

Za DST testiranje koriste se i tečne podloge (MGIT), te HAIN, moduli sa INH i RF. U 2013. Pomoću GFATM projekta započeta je izgradnja MDR odjeljenja za liječenje rezistentne tuberkuloze, koji su dijelom u funkciji, a očekuje se da će u 2015. godini biti u potpunoj upotrebi.

**Zaključak:** Tuberkuloza u BiH ima trend smanjenja sa prosječnom stopom pada od 2,5% godišnje. Posljednjih godina značajan podsticaj ukupnoj kontroli tuberkuloze u BiH dao je GFATM projekt, koji je u dvije runde, počev od 2007. godine (R6 i R9 GFATM) unaprijedio kontrolu tuberkuloze u BiH u pogledu infrastrukture, opreme za dijagnostiku, R&R, kako u štampanoj, tako i u elektronskoj formi izgradnjom WEB orijentiranog softvera.

Ključne riječi: Tuberkuloza-BiH-deset godina.

## **TUBERKULOZA U SRBIJI U POSLEDNJIH DESET GODINA**

***Vesna Škodric Trifunovic, Dragana Jovanović, Violeta Vučinić***

Klinika za pulmologiju Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

Kontrola tuberkuloze je 2003. godine proglašena za jedan od javno zdravstvenih prioriteta. Počevši od 2004. godine, program kontrole tuberkuloze u Republici Srbiji je usklađen sa strategijama Svetske zdravstvene organizacije – DOTS (direktno opservirana terapija kratim režimima) i Strategijom za zaustavljanje tuberkuloze, a sprovodi se uz finansijsku pomoć Globalnog fonda za borbu protiv side, tuberkuloze i malarije. Obezbeđeni su oprema i sredstva za rad pulmoloških službi i laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze, visoko-kvalitetni antituberkulotici prve i druge linije, kontinuirana medicinska edukacija za lekare i medicinske sestre-tehničare na svim nivoima zdravstvene zaštite, uspostavljen je elektronski sistem za prikupljanje i obradu podataka o dijagnostici i obolevanju od tuberkuloze u Srbiji i kontrola kvaliteta rada službi za dijagnostiku, lečenje i praćenje tuberkuloze. Uspostavljeni su sistemi za: dijagnostiku i lečenje rezistentne tuberkuloze i ko-infekcije HIV-om i tuberkulozom u skladu sa preporukama SZO i saradnja sa resorom vojnog zdravstva, kazneno-popravnim sistemom i organizacijama civilnog društva u aktivnom otkrivanju obolelih od tuberkuloze, prevenciji, lečenju i praćenju u rizičnim populacijama: zatvorenici, izbegla i interno raseljena lica, migranti, stanovnici romskih nehigijenskih naselja, korisnici narodnih kuhinja, injektirajući korisnici droga i seksualni radnici.

Broj slučajeva i notifikaciona stopa tuberkuloze (stopa prijavljivanja tuberkuloze) se kontinuirano smanjuju od 2003. godine, kada je stopa iznosila 37/100.000, do 17/100.000 koliko je iznosila vrednost stope u 2013 godini. Bakteriološka potvrda slučajeva plućne tuberkuloze je značajno poboljšana: za godine 2005 - 2007. stopa bakteriološke potvrđenosti je bila 58%, 67%, 72%, dostižući 75% u 2012. godini.

Od ukupnog broja obolelih od tuberkuloze u Srbiji u 2013. godini, 89% su činili novooboleli, a 11% ranije lečeni. Ukupna bakteriološka potvrđenost je bila 71%. Plućnu lokalizaciju bolesti je imalo 86% obolelih, od kojih je 79% bilo kulturom potvrđeno, dok je 58% obolelih od tuberkuloze imalo pozitivan nalaz mikroskopije sputuma. Od vanplućnih lokalizacija, tuberkuloze je bila najčešće lokalizovana na pleuri (41%) i ekstratorakalnim limfnim žlezdama (23%). Kada se posmatraju svi oboleli, najviša uzrasno specifična notifikaciona stopa tuberkuloze je registrovana u dobnoj grupi od 65 i više godina (30/100.000).

Ishodi lečenja za sve obolele od tuberkuloze prijavljene u 2012. godini pokazuju stopu od 80% uspešnog lečenja. Od 31 osobe umrle od tuberkuloze, (90%) su činili novooboleli. Najviše umrlih (55%) je zabeleženo u dobnoj grupi od 65 i više godina.

U toku 2013. godine, prijavljeno je 12 obolelih od multirezistentne tuberkuloze.

Broj registrovanih obolelih od tuberkuloze u zavodima za izvršenje krivičnih sankcija u 2013. godini je iznosio je 22 što je višestruko veća incidenca nego u opštoj populaciji. U populaciji koja živi sa HIV-om, u 2013. godini je prijavljeno 20 obolelih od tuberkuloze.

Kao značajnoj preventivnoj meri za smanjivanje stope oboljevanja i eliminaciji tuberkuloze, započeta je dijagnostika latentne TB infekcije (LTBI) primenom IGRA testova, kod rizičnih populacija: dece koja su bila u bliskom kontaktu sa obolelim, HIV pozitivnih osoba, osoba kod kojih treba da se započne lečenje anti TNF-alfa terapija, pacijenata koji se pripremaju za transplantaciju, pacijenata na hemodijalizi i dr. Planira se sistematizovani pristup ovom problemu i tumačenja rezultata od strane određenog pulmologa, jer se radi o BCG vakcinisanoj populaciji. Pretpostavlja se da veliki broj osoba ima latentnu tb infekciju.

Planovi za budući petogodisnji period: neophodno da se kontrola tuberkuloze i u narednom periodu zadrži kao javno-zdravstveni prioritet i da se do 2020. godine stopa incidencije smanji na 13 na 100.000 stanovnika.

U programu prevencije i kontrole tuberkuloze u Srbiji planira se formiranje Nacionalnog centra za kontrolu TB i okružnih-regionalnih centara za kontrolu TB.

# EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE TUBERKULOZE U CRNOJ GORI U PERIODU OD 2004 DO 2014.GODINE

*Olivera Bojović<sup>1</sup>, Božidarka Rakocević<sup>2</sup>, Mirjana Nedović-Vuković<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Specijalna bolnica za plućne bolesti "Dr J.Bulajić" Brezovik, Nikšić, Crna Gora

<sup>2</sup>Institut za javno zdravlje, Podgorica, Crna Gora

**Uvod:** Tuberkuloza ostaje i dalje veliki javno zdravstveni problem kako u razvijenom dijelu svijeta tako i u zemljama u razvoju obzirom da je jedna trećina svjetske populacije inficirana M. tuberculosis.

**Cilj:** Sagledavanje osnovnih deskriptivno-epidemioloških karakteristika tuberkuloze u Crnoj Gori u periodu 2004-2014. godina

**Materijal i metod:** Izvori podataka su Nacionalni TB Registar i Zavod za statistiku Crne Gore- popis stanovništva. U analizi podataka korišćene su sirove stope i deskriptivna statistika

**Rezultati:** u Crnoj Gori u periodu od 2004.-2014.godine registruje se trend pada stope incidence tuberkuloze sa prosječnim godišnjim opadanjem od -1,1. Najveća stopa incidence registrovana je u 2006.godini- 27,5/100000 a najniža u 2012.godini - 17,2/100000 stanovnika. U istom periodu stopa incidence u muškaraca opala je od 36,8 /100000 do 20,5/100000 muškaraca sa prosječnim godišnjim padom od -1,5. Odgovarajuća stopa u žena opala je od 22,1 do 13,0/100000 žena, prosječno godišnje -0,7. Najveće prosječne stope incidence zabilježene su u starosnoj dobi 45-54godine i iznad 65 godina starosti (37,6 i 35,8/100000 stanovnika). U posmatranom periodu udio extrapulmonalne tuberkuloze iznosio je od 6- 14% svih slučajeva. Postotak novooboljelih se kretao od 84-92%, recidiva 6- 14% a liječenih posle prekida i neuspjeha bilo je manje od 3%. Bakteriološku potvrđjenost bolesti imalo je 55 do 75% slučajeva, što je na nezadovoljavajućem nivou. Od 2005.g. kod ukupno 13(≈ 1%) slučajeva je laboratorijski potvrđjena multirezistentna tuberkuloza, od kojih 11(8,2%) pripada kategoriji prethodno liječenih. U dva slučaja je testom senzitivnosti potvrđjena extenzivno rezistentna tuberkuloza (XDR/TB). Uspjeh liječenja u grupi multirezistentnih slučajeva je nizak (< 30%) dok je postotak uspješno liječenih kod senzitivnih tuberkuloza na visokom nivou i kreće se od 84-92%. Među rizičnim grupama koje se sistemski prate, prema raspoloživim podacima, prosjecna stopa obolijevanja od 36,3/100000 registrovana je kod izbjeglih i raseljenih lica dok je kod zatvorenika u 2007.godini registrovana dva puta veća stopa obolijevanja od stope u opštoj populaciji (60,9 vs 25,9/100000).

Sistemska testiranje(TST) i liječenje latentne tuberkulozne infekcije(LTBI) prema Programu kontrole tuberkuloze u Crnoj Gori sprovodi se Isoniazidom kod djece do 5 godina starosti iz kontakta sa oboljelim od aktivne tuberkuloze, zdravstvenih radnika u povećanom riziku od TB infekcije, kod HIV pozitivnih osoba i kod pacijenata prije početka anti- TNF tretmana. Nažalost evidencija nije na zadovoljavajućem nivou.

**Zaključak:** Uprkos značajnom smanjenju TB incidence u Crnoj Gori, ima još mnogo izazova u kontroli ove bolesti u pogledu rane dijagnostike, tretmana i primjene preventivnih mjera.

**Ključne riječi:** tuberkuloza, epidemiologija, incidenca, LTBI

# TUBERKULOZA NA KOSOVU I METOHIJI U PERIODU OD 2005 DO 2014.GODINE

*Ksenija Turković, spec.pneumoftizilog*

Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Pneumoftiziološka služba

## **Apstrakt:**

Na teritoriji severnog dela Kosova i Metohije i tzv. enklava na ostalom delu Kosova i Metohije, gde živi nealbansko stanovništvo, za period od 2005. do 2014.godine od tuberkuloze je lečen 231 pacijent, od toga 158 muškaraca i 73 žene. Najviše je bilo muškaraca između 45 i 54 godine života. Najzastupljenija je bila tuberkuloza pluća u 86% slučajeva, a vanplućna u 14% slučajeva gde se radilo o tuberkulozi pleure, limfnih čvorova, genitourinarnog trakta i koštanog sistema. Najčešće se radilo o novoobolelim pacijentima u 87%, a predhodno lečenih je bilo 13%. U posmatranom periodu imali smo i 2 slučaja MDR TB, i to 1 predhodno lečen u više navrata i 1 novooboleli. Kada se govori o plućnoj tuberkulozi u 2005.godini kultura sputuma na LOW podlozi je bila pozitivna kod 59% obolelih od plućne tuberkuloze, a 2014.godine kultura sputuma na LOW podlozi je bila pozitivna kod 85% obolelih od plućne tuberkuloze. U periodu od 2005. do 2009.godine kod K<sup>+</sup> pacijenata rađena je rezistencija M.tuberculosis na antituberkolotike prve linije kod 15% bolesnika, a u periodu od 2010. do 2014.godine kod 89% K<sup>+</sup> pacijenata. Za desetogodišnji period 44 % bolesnika je izlečeno, završilo lečenje 32%, što znači da je uspešno lečenje sprovedeno kod 76% obolelih.

U periodu od 2005. do 2014.godine, Pneumoftiziološka služba Zdravstvenog centra Kosovska Mitrovica bila je uključena u sprovođenje Projekta Ministarstva zdravlja RSrbije „Kontrola tuberkuloze u Srbiji“, uz finansijsku pomoć Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije.

# EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA SA TUBERKULOZOM U MAKEDONIJI 2007-2014

**Biljana Ilievska-Poposka**

[biljana.ilievska@yahoo.com](mailto:biljana.ilievska@yahoo.com)

Makedonija je mala zemlja na jugu Balkanskog poluostrva sa površinom od 25 713 km<sup>2</sup> i ukupnom populacijom od 2.055.004 ljudi. U ovom radu prikazani su epidemiološki podatci o tuberkulozi (TB) u Makedoniji u periodu od 2007 do 2014 godine. Podatci su dobijeni iz elektronske baze podataka iz Centralne TB jedinice Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu. Sve aktivnosti koje se odnose na dijagnostiku, lečenje i prevenciju tuberkuloze su sastavni deo Nacionalne strategije za kontrolu tuberkuloze, koja je poslednji put ažurirana za period 2013-2017.

Zahvaljujući usaglašenim aktivnostima i merama kontrole TB u našoj zemlji, od 2007 godine do danas belezimo kontinuirano i postepeno smanjenje ukupnog broja novih slučajeva tuberkuloze. Ako je u 2007 godini registrirano 563 novih slučajeva TB sa stopom od 27,8/100 000 stanovnika, u 2014 godini taj broj je smanjen na 285 registriranih slučajeva TB sa stopom od 13,8/100.000 stanovnika. U toku poslednje četiri godine Makedonija se ubraja u zemlje sa svetski niskom stopom incidence. Stopa smrtnosti je promenljiva sa umerenim varijacijama od 0.8-1.8/100 000 stanovnika, sa tendencijom smanjivanja u poslednje tri godine. U pogledu polove distribucije bolesnika sa TB, dominira muška populacija sa više od 60%. TB u Makedoniji se obično javlja kod mlađe populacije, iako pokazuje umerenu tendenciju za povećanjem broja pacijenata starijih od 65 godina. Vidljivo je smanjen procenat TB kod dece do 14 godina, koji je u 2007 godini iznosio 9,8% ili 56 bolesne dece, a u 2014 smanjen je na 19 dece ili 6,6% od ukupnog broja registrovanih. Broj pacijenata koje pate od plućnog oblika tuberkuloze gotovo je konstantan tokom poslednjih godina i kreće se od 74 do 78%, a preostali su pacijenti sa vanplućnim oblikom TB, medju kojima dominiraju oni sa pleuralnim izlivom i TB limfnim čvorovima. Od 2010 godine došlo je do blagog pada vanplućnog oblika tuberkuloze: 2010- 24,0%, 2011- 23,2%, 2012- 23,1% i u 2013- 21,4%, da bi u 2014 godini opet porastao na 23,9%. Postepeno se smanjuje broj pacijenata koji su ponovo oboleli od TB i njihova procentualna zastupljenost od 15,2 u 2011 smanjena je na 8,1% u 2014. godini. Bakteriološka mikroskopska potvrđenost kod novih pacijenata sa plućnom TB u 2014 je dobijena u 70,9% slučajeva, a na Löwenstein–Jensen kulturi pozitivan nalaz je dobijen u 80,5% slučajeva. Kod prethodno tretiranih pacijenata mikroskopska potvrđenost je dobijena u 80% slučajeva, a potvrđenost na kulturi u 85% slučajeva. Pojava rezistentnih oblika TB kao i MDR-TB u Makedoniji je pod kontrolom. U 2014 otkriveno je devet pacijenata sa rezistentnim izolatima od kojih 2 sa MDR TB i 1 sa PP (rifampicin rezistentnom TB). Prema ishodu lečenja, postizemo visok % uspešno lečenih slučajeva tuberkuloze koji u 2013 iznosi 92,1%. Među pacijentima sa TB, testiranje na HIV infekciju u poslednje dve godine se sprovodi kod oko 60% pacijenata, a od 2007 godine do danas registrovano je ukupno 4 slučajeva HIV+ obolelih od TB. TB je bolest povezana sa društvenim odrednicama, lošim životnim uslovima i stoga posebna pažnja se posvećuje kontroli bolesti kod rizicnih grupa. Od 2010 godine, kada je stopa iznosila 70,5 ili 38 TB pacijenata kod romske populacije, broj kontinuirano pada do 2014 godine kada je otkriveno 17 pacijenata sa stopom 31/100 000 stanovnika. U psihijatrijskim bolnicama godišnje se otkrije od 2 do 5 pacijenata sa TB. Broj otkrivenih slučajeva TB u zatvorima varira od 0 do 10 u toku jedne godine, a u 2014 otkriveno je četiri slučajeva TB sa stopom od 153/100 000



stanovništva. U 2014 godini uveden je Kvantiferon test u dijagnozi latentne tuberkulozne infekcije. Indikacije za upotrebu ovog testa su porodični kontakti, posebno deca, a kod odraslih indikacije su rizicne grupe (HIV + osobe, osobe koje primaju imunosupresivnu ili biološku terapiju, stanja posle operacije, malapsorpcije, itd).

# TESTI IGRA IN VLOGA LABORATORIJA V DIAGNOSTIKI LATENTNE TUBERKULOZE

**Manca Žolnir-Dovč**

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 GOLNIK,  
SLOVENIJA

[manca.zolnir@klinika-golnik.si](mailto:manca.zolnir@klinika-golnik.si)

## Uvod

Vse od leta 1907 pa do pojava prvih testov IGRA (*angl.* Interferon Gama Release Assays) na začetku tega tisočletja (v letu 2001) je bil tuberkulinski kožni test (TST) primarni presejalni test za diagnostiko latentne tuberkuloze (TB), to je okužbe z bacili TB. Testi IGRA merijo *in vitro* sproščanje interferona gama iz bolnikovih levkocitov kot odgovor na dva oz. tri precej specifične antigene bacilov iz skopa *Mycobacterium (M.) tuberculosis (M. tuberculosis, M. bovis in M. africanum)*. Testi imajo višjo specifičnost kot test TST, saj cepljenje z BCG ne vpliva na rezultat testa IGRA, kakor tudi ne morebitna okužba z večino vrst netuberkuloznih mikobakterij. Največja pomanjkljivosti testov IGRA sta nemoč razlikovanja med latentno in aktivno TB in sorazmerno nizka občutljivost testov pri bolnikih z mikrobiološko dokazano aktivno TB, ki se v večini objavljenih študijah suče med 65-100%, pri nas pa je ta vrednost okoli 80%. Tudi zato se v večini primerov testi IGRA uporabljajo le za diagnostiko latentne oblike bolezni in ne nadomeščajo obstoječih standardnih diagnostičnih metod za diagnostiko aktivne TB (vključno mikrobiološko, histološko in molekularno diagnostiko). V nekaterih primerih lahko testi IGRA pomagajo pri diagnostiki aktivne TB (npr. TB pri otrocih, zunajpljučna TB, nekateri primeri pljučne TB pri odraslih, ali ob sumu na mikobakteriozo povzročeno z netuberkuloznimi mikobakterijami).

Danes sta na svetovnem tržišču dosegljiva dva testa IGRA: QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Carnegie, Avstralija) in T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Velika Britanija). Oba testa se izvajata *in vitro*, to je v laboratorijih, medtem ko se test TST izvaja *in vivo*. Prvi test se izvaja iz polne krvi, drugi pa iz mononuklearnih celic periferne krvi. Ostale prednosti testov IGRA pred testom TST so še enkratni obisk bolnika pri zdravniku in v večini primerov relativno enostavnejša interpretacija rezultata.

V Laboratoriju za mikobakterije Univerzitetna klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik imamo več kot 10-letne izkušnje s testom QuantiFERON TB Gold In tube (QFT). Kljub temu, da je test QFT na prvi pogled enostaven, se je sčasoma pokazalo, da obstajajo številni dejavniki, ki lahko pomembno vplivajo na rezultat preiskave v laboratoriju. Namen našega prispevka je opozoriti na pomembno vlogo laboratorija pri diagnostiki latentne tuberkuloze in opozoriti na dejavnike, ki se lahko odražajo na napačnih rezultat testa QFT.

## Dejavniki, ki vplivajo na rezultat testa QFT

Dejavniki, ki se dogodijo že pred vstopom kužnine v laboratorij, strokovno rečemo predanalitski dejavniki. Laboratorij na njih v večini primerov nima direktnega, to je neposrednega vpliva, ima pa posreden vpliv. V primeru testa QFT so ključni predanalitski dejavniki odvzem, shranjevanje in transport krvi do laboratorija, ki pomembno vplivajo na rezultat preiskave. Od laboratorija pa je odvisno kako bo o teh

ključnih predanalitskih dejavnikov podučil uporabnike svojih storitev, to je zdravstvene delavce in jih kasneje tudi nadziral.

V nadaljevanju bomo najprej obnovili priporočila proizvajalca testa, ki jih je potrebno pri odvzemu krvi dosledno upoštevati:

Za testiranje bolnika moramo trenutno odvzeti 3 posebne epruvete krvi za test QuantiFERON TB GOLD in Tube (QFT), ki naj bodo pred odvzemom obvezno segrete na sobno temperaturo. Mesto odvzema dobro razkužimo (kot pri odvzemu krvi za druge preiskave) in kri odvajamo v naslednje epruvete:

- ✓ epruveto z rdečim zamaškom, ki vsebuje TB specifični antigen (TB specific Ag),
- ✓ epruveto s sivim zamaškom, ki služi kot ničelna kontrola (Nil Control),
- ✓ epruveta z vijoličnim zamaškom, ki služi kot kontrola imunskega odziva bolnika (Mitogen Control).

Pred odvzemom krvi označimo vse tri epruvete s podatki o bolniku in o času odvzema krvi (datum in ura). Neposredno iz vene bolnika odvajamo v vsako od treh epruvet 1 ml krvi (črna oznaka na epruveti – dovoljena odstopanja so 0,8-1,2 ml). Takoj po odvzemu prve epruvete kri rahlo premešamo z obračanjem epruvete, da preprečimo spontano koagulacijo. Enako je potrebno postopati tudi pri odvzemu ostalih dveh epruvet. Ko bolniku odstranimo iglo, primemo ponovno vse 3 epruvete hkrati in jih 8-10x zavrtimo okoli daljše osi epruvete, ali 5 sekund nesunkovito mešamo, da kri prekrije celotno notranjo površino epruvete in tako spere iz stene epruvet antigene. **Transport epruvet v laboratorij mora biti čim hitrejši. Do transporta in med samim transportom kri čaka na sobni temperaturi** (nikakor je ne smemo postaviti v hladilnik ali zamrzovalnik), transport pa nikakor ne sme biti daljši od 16 ur. Na podlagi naših 10-letnih izkušenj in nekaj objavljenih člankov v literaturi lahko trdimo, da je rezultat preiskave najboljši, če **kri čim hitreje dostavimo v laboratorij (naša priporočila vsaj v 4 urah)**.

Ob neupoštevanju zgornjih navodil je možno, da dobimo vse variante lažnih rezultatov, kot na primer:

- ✓ količina odvzete krvi večja ali manjša od predpisane - lažno negativen ali nejasen rezultat;
- ✓ mesta odvzema krvi ni ustrezno razkuženo – lažno pozitiven rezultat;
- ✓ čas od odvzema kužnine do laboratorija je daljši od 6 ur – lažno negativen ali nejasen rezultat;
- ✓ hranjenje vzorca do transporta in med transportom v hladilniku – lažno negativen ali nejasen rezultat;
- ✓ nezadostno/različno mešanje epruvet - lažno negativen.

Možnost zadnje od naštetih napake je sedaj tako rekoč odpravljena, saj je proizvajalec testov pri drugi generaciji testa (test z tremi epruvetami) zadolžil laboratorij, da s ponovnim mešanjem krvi minimalizira to napako (prej je imel laboratorij za mešanje epruvet celo prepoved).

Pomemben korak naprej predstavlja druga generacija testa, ki smo jo začeli uporabljati v naši kliniki v letu 2007 in je pomenila dopolnitev testa z vijolično epruveto, ki je kontrola imunskega statusa bolnika, kakor tudi indikator najpomembnejšega dejavnika, to je transporta krvi do laboratorija. Še v letošnjem letu pa se obeta tretja generacija testa QFT (4 epruvete), ki bo še bolj izpopolnjena in bo dajala še boljše rezultate kot sedanja, vendar tudi ta še ne bo ločevala med latentno in aktivno TB.

Po odvzemu na napotnici oz. sprejemnem listu obvezno označimo poleg običajnih podatkov o bolniku, vrste preiskave, tudi natančnejše podatke o odvzemu krvi: dan in uro odvzema krvi, odgovorno osebo za odvzem krvi (če sta pri odvzemu krvi

sodelovali dve osebi, označi na napotnici obe osebi). Popolnemu naslovu naročnika preiskave pa je potrebno obvezno dodati še telefonsko številko, kamor lahko pokličemo v primeru napake pri odvzemu ali nepopolnih podatkov. Vse to so priporočila proizvajalca diagnostičnih kompletov Cellestis, ki jih velja zaradi zgoraj opisanih posledic tudi resno upoštevati.

O testih IGRA in testu QFT je v zadnjih letih objavljenih na stotine člankov iz najrazličnejših vidikov, to je epidemiološkega, kliničnega ali finančnega. Še vedno so relativno redki članki, ki se dotikajo analize dejavnikov, ki vplivajo na rezultate teh testov. Eden prvih takšnih je bil članek V. Herrere in sodelavcev iz ZDA (2010), ki so dokazali, da zakasnitev inkubacije epruвет QFT poveča število nejasnih rezultatov. Zato je eno od njihovih priporočil, da je potrebno čas od odvzema epruвет do začetka inkubacije čim bolj skrajšati. Torej je pomen zgornjih naših priporočil več kot na mestu. Drugi raziskovalci so dokazali, da lahko mikroorganizmi iz kože, ki se vnesejo ob odvzemu krvi zaradi slabega razkuževanja na mestu vboda, povzročijo celo lažno pozitiven rezultat. Dokazano pomemben vzrok za neustrezne rezultate testiranja so lahko tudi razlike v mešanju epruвет, in pa celo slaba kakovost TB specifičnih epruвет z antigeni. Upamo, da bodo vsaj nekatere možne napake odpravljene z novo generacijo testov QFT-Plus, ki prihaja na tržišče to pomlad.

### **Slovenske izkušnje z izvajanjem testa QFT**

Kot smo že omenili smo test QFT začeli preizkušati v Laboratoriju za mikobakterije Klinike Golnik že koncem leta 2004 in smo ga skoraj leto dni preizkušali na zaposlenih zdravstvenih delavcih. V uporabo za zunanje naročnike preiskav smo ga dali v januarju 2006. Do sredine leta 2007 smo uporabljali različico testov QFT, ki je imela samo 2 epruветi, to je ničelno in antigensko. Od druge polovice leta 2007 dalje pa uporabljamo naslednjo generacijo testa QFT, to je test s tremi epruветami, torej dodano mitogensko epruветo. Zaradi primerljivosti rezultatov smo v našo analizo zajeli samo testiranja med leti 2008-2014. V tem sedemletnem obdobju smo v naš laboratorij prejeli 14.087 vzorcev krvi. V 174 primerih (1,2%) smo kri zaradi različnih nepravilnosti pri odvzemu krvi zavrnil. 11.170 vzorcev (79,3%) je bilo QFT negativnih in 2167 (15,4%) QFT pozitivnih. V sedemletnem obdobju je bilo 576 (4,1%) vzorcev nejasnih. Delež nejasnih rezultatov je bil najvišji v letu 2008 (11,2%), kar je bilo zanesljivo povezano z neustreznim transportom krvi v laboratorij, na kar nas je opozorila šele dodana mitogenska epruвета v letu 2007. S stalnim nadzorom, klicanjem odgovornih sester, beleženjem datuma in ure odvzema kužnine, ter izobraževanjem zdravstvenih delavcev, ki so odgovorni za odvzem krvi in transport epruвет, kakor tudi z natančnim pregledovanjem epruвет, smo delež nejasnih rezultatov uspeli znižati na zavidljivih 2,4% v letu 2011. Od tega leta dalje pa se je delež nejasnih rezultatov postopoma dvigoval in je v lanskem letu dosegel približno 4%.

Če je bil v obdobju 2008-2011 pomemben vzrok za nejasne rezultate napačen transport krvi (kri velikokrat pred ali med transportom postavljena v hladilnik), pa je danes najpomembnejši vzrok za ponovno naraščanje deleža nejasnih rezultatov v drugačni strukturi bolnikov, katerih kri dobimo na testiranje. V zadnjih letih med bolniki z nejasnimi rezultati prevladujejo namreč bolniki iz gastroenteroloških, revmatoloških in infekcijskih oddelkov, katerih kri pošljejo na preiskavo pred uvedbo bioloških zdravil. Večina teh bolnikov je v času odvzema ali nedavno tega prejela imunosupresivna zdravila kot npr. kortikosteroide ali metotreksat, ki so pri takšnih bolnikih najpogostejši vzrok za nejasen rezultat. Zagotovo pa se med temi nejasnimi

rezultati skriva tudi danes manjši delež nejasnih rezultatov, ki so posledica napake pri hranjenju epruвет pred oz. tekom transporta vzorca do laboratorija.

## **Zaključek**

V Sloveniji za zdaj test QFT priporočamo prvenstveno za pregledovanje oseb, ki so bile v stiku z bolniki z aktivno tuberkulozo (pregledovanje kontaktov), pri odkrivanju okužbe z bacili TB pred začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili, pred presaditvijo organov ali pri pregledovanju zdravstvenih delavcev, kakor tudi pri otrocih s sumom na aktivno TB. V primeru uporabe testov za potrjevanje ali izključevanje aktivne tuberkuloze je potrebno obvezno vzporedno pošiljanje kužnin tudi za mikrobiološko in histološko diagnostiko tuberkuloze, saj je pozitivna kultura bacilov TB še vedno edini pravi dokaz aktivne TB, ki omogoča hkrati tudi testiranje občutljivosti.

Generacija testa QFT, ki ima dodano mitogensko epruветo, je pomembno izboljšala kakovost testiranja, saj je ta epruвета istočasni pokazatelj imunskega statusa bolnika na eni strani, kakor tudi ustreznosti transporta epruвет do laboratorija. Prav ustrezen odvzem krvi, hranjenje in transport krvi do laboratorija so ključni predanalitski dejavniki, ki pomembno vplivajo na rezultat testiranja. Natančna navodila o odvzemu in transportu krvi, izobraževanje zdravstvenih delavcev, ki skrbijo za odvzem, hranjenje in transport krvi do laboratorija, pomoč pri organizaciji transporta krvi iz oddaljenih krajev, natančno pregledovanje prispelih epruвет v laboratoriju, nadzor nad beleženjem datuma in ure odvzema, natančno testiranje, ter sprotno analiziranje rezultatov testiranja, so samo nekateri od dejavniki, kjer se pokaže, kako pomembno vlogo ima laboratorij pri diagnostiki latentne TB.

Še v letošnjem letu prihaja na tržišče že četrta generacija testov QFT s štirimi epruветami (QFT-Plus), ki ima več antigenov in bi naj imel večjo občutljivost, ter boljšo učinkovitost predvsem pri imunsko kompromitiranih osebah. Še vedno pa ne bo razlikoval med aktivno in latentno TB. Zato najmanj še v prihodnjih nekaj letih testi IGRA nikakor ne smejo služiti kot zamenjava za mikrobiološko in histološko diagnostiko v primeru suma na aktivno tuberkulozo.

## Literatura:

1. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, Metcalfe J, Dowdy D, van Zyl Smit R, Dendukuri N, Pai M, Denkinger C. Reproducibility of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) release Assays. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 1267-76. doi: 10.1513/AnnalsATS.201405-188OC.
2. Pai M, Minion J, Sohn H, Zwerling A, Perkins MD. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med*. 2009; 30: 701-16.
3. Žolnir-Dovč M. Vpliv predanalitskih dejavnikov na rezultate preiskav v laboratorijih za mikobakterije. In: Zbornik sestanka 16. redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji; 2011 mar 24; Ljubljana. Ljubljana: Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2011; 17-9.
4. Gaur RL, Banaei N. Inoculation of QuantiFERON-TB tubes with skin microbiota causes false-positive results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190: 834-7.
5. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 69-73.
6. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole-blood IFN- $\gamma$  assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-70.
7. Pai M, Dowdy D. Tuberculosis: progress and challenges in product development and delivery. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 25-7. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70256-X.

# REGLED KONTAKTOV IN VODENJE KEMOPROFILAKTIČNEGA ZDRAVLJENJA

## Povzeto po slovenskih priporočilih

**Petra Svetina, Katja Pivk, Janez Toni, Mitja Košnik**

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Najpomembnejši ukrep za omejitev širjenja tuberkuloze (TB) je preprečevanje prenosa okužbe iz bolnika s kužno obliko, na neokužene osebe. Pomemben ukrep pri tem je zgodnje odkrivanje oseb s kužno obliko in pričetek ustreznega zdravljenja. Drugi zelo pomemben ukrep je preprečevanje razvoja TB po okužbi. Zato je pomembno izvajanje dodatnih ukrepov in sicer pregled kontaktov, ugotavljanje in izvajanje zdravljenja latentne okužbe s tuberkulozo (LTBO).

**Pregled kontaktov** je proces dela, s katerim želimo odkriti osebe, ki so bile izpostavljene kužnemu TB bolniku. S pregledom kontaktov želimo odkriti visoko rizične osebe za razvoj TB po okužbi in sekundarne primere TB.

Kontakti so tiste osebe, ki so bile od domnevnega začetka bolezni v stiku z bolnikom:

- (A) doma,
- (B) na delavnem mestu oz. pri otrocih vrtec, šola,
- (C) v drugih okoliščinah:

- ✓ sorodniki, znanci, sosedje prijatelji,
- ✓ patronažna medicinska sestra, negovalka,
- ✓ ob premestitvi iz druge bolnišnice na TB oddelek: sobolniki, ki so bili v bolnišnici OZ. zdravstveni ustanovi v isti sobi z bolnikom s TB pred odkritjem TB, socialni delavec, fizioterapevt, zdravstveni delavci, ki so bili v tesnem stiku z bolnikom,
- ✓ zapor, gostinski lokali, športni klubi,
- ✓ varovanci doma za ostarele in osebje, ki so bili v tesnem kontaktu z bolnikom,...

Kontakte razdelimo na visoko in nizko rizične kontakte za razvoj bolezni po okužbi. Med visoko rizične kontakte spadajo: otroci, osebe odvisne od alkohola, narkomani, brezdomci, ljudje z nizko telesno težo, osebe okužene z virusom HIV, imunsko slabo odporni, ljudje, ki imajo različne kronične bolezni (sladkorni bolniki, bolniki z malignomom, bolniki z astmo, silikozo, ...).

### Za pridobitev kvalitetnih kontaktov so potrebni sledeči koraki:

1. ocena **kužnosti** indeksnega primera (bolnika s TB);
2. **ocena okolja**, kjer je prišlo do kontakta;
3. ugotovitev najbolj izpostavljenih in dovzetnih oseb (**tesni kontakti-prvi krog**);
4. ocena potrebe po razširitvi pregleda na (drugi in tretji krog) in o eventualni pomoči širše skupnosti in Zavoda za zdravstveno varstvo.

### Kontakte delimo na:

- ✓ **Tesne kontakte: več kot 4-6 ur, več dni v tednu (prvi krog);**
- ✓ Občasni kontakti: manj kot 4 ure, vsaj 1x na teden (drugi krog);
- ✓ Naključni kontakti: enkratna, ne ponavljajoča, občasna, kratkotrajna srečanja manj kot 15 minut (tretji krog).

Zbiranje kontaktov se prične takoj po potrditvi diagnoze TB. Pri tem se oziramo na izvid mikroskopskega pregleda izmečka in delimo TB bolnike na visoko rizične in nizko rizične za prenos TB.

### **1. Visoko rizični TB bolniki za prenos TB na druge osebe:**

**BK pozitivni** - mikroskopski razmaz izmečka je mikroskopsko pozitiven, kar pomeni, da bacile TB prenašajo s kašljanjem, glasnim govorjenjem ali petjem; rentgenske spremembe na pljučih, vidne kaverne.

### **2. Nizko rizični TB bolniki za prenos TB na druge osebe:**

**BK negativni**, v primeru, ko je mikroskopski izvid izmečka 3x negativen oz. ima bolnik samo v kulturi pozitivno TB, se o pregledovanju kontaktov odločamo individualno glede na rentgensko sliko prsnih organov, morebitne kaverne. Običajno se odločamo za pregled le oseb, ki živijo z TB bolnikom v skupnem gospodinjstvu. A kljub temu je pomembno preveriti morebitne visoko rizične osebe za razvoj TB po okužbi (otroci, osebe odvisne od alkohola, narkomani, brezdomci, ljudje z nizko telesno težo, osebe okužene z virusom HIV, imunsko slabo odporni, ljudje, ki imajo različne kronične bolezni (diabetes, Ca,...) in osebe, ki imajo značilne znake za TB (sekundarni primeri TB). Te osebe je nujno potrebno čim prej pregledati.

**Pregled kontaktov ni potreben:** pri osebah z zunaj pljučno TB in pri osebah obolelih za netuberkuloznimi mikobakterijami (npr.: M. Avium complex), saj se v tem primeru bolezen ne prenaša. Kljub temu, da pregled kontakta ni potreben, bolnika s TB povprašamo po osebah, ki imajo značilne znake za TB (iskanje sekundarnih primerov TB).

**Izjema so otroci**, ki so oboleli za zunaj pljučno TB ali pljučno obliko TB in niso kužni. Pri njih se izvaja pregled kontaktov z namenom, da se odkrije vir okužbe.

### **Kdo spada na seznam oseb, ki jih predvidimo za pregled kontakta?**

1. Pri nas pregledujemo pretežno tesne kontakte. To pomeni, da smo pozorni na osebe, ki so bile z bolnikom v stiku vsaj 4-6 ur večkrat na teden doma, na delavnem mestu in v drugih okoliščinah.
2. Poleg tega smo pozorni na osebe, ki so bile v stiku z bolnikom manj kot 4-6 ur, a so bile zelo izpostavljene kužnemu aerosolu. To so: zdravstveni delavci pri izvajanju določenih posegov in postopkov (odvzem inducirane izmečka, bronhoskopija, ORL pregled, okulistični pregled, zobozdravstveni pregled,.. in podobni posegi).
3. Ob premestitvi na novo odkritega bolnika s TB iz druge zdravstvene ustanove, je pomembno, da zabeležimo osebe, s katerimi je bil bolnik v sobi, katere preiskave je opravil pred ugotovljeno diagnozo, npr.: inducirani izmeček, bronhoskopija, in predvideti za pregled tudi osebe, ki so bile ob tem najbolj izpostavljene.
4. Pomembno je povprašati po osebah, s katerimi se je pogosto vozil skupaj v avtomobilu (oz. kako in s kom se je vozil na delavno mesto).
5. Ali je bil pred kratkim na potovanju? S kom je sedel?
6. Še posebej pozorni smo pri težje bolnih, kjer nas zanima, kdo je bolnika doma negoval, ali je imel morda negovalko, patronažno medicinsko sestro, fizioterapevta,..
7. Prav tako smo pozorni na socialne delavce pri socialno ogroženih, brezdomcih, narkomanih, osebah odvisnih od alkohola,..

**Pregled kontakta** je običajno opravljen v 4-8 tednih od prijave TB bolnika. Pregled kontakta opravi specialistična pulmološka ambulanta, ki je zadolžena za pregled

kontakta. Na pregledu je zelo pomembno, da zdravnik in medicinska sestra osebi razložita o TB, kako se prenaša, kaj pomeni latentna okužba in kdaj govorimo, da okužba napreduje v aktivno bolezen. Zelo pomembno je, da bolnika poučimo o značilnih znakih za pljučno TB in znakih izven pljučne TB. Poleg tega ga poučimo, da je potreben takojšen obisk zdravnika v primeru, ko se mu omenjeni znaki pojavijo.

Ob pregledu kontakta je potrebno opraviti usmerjeno anamnezo, klinični pregled, rentgenogram prsnih organov. V kolikor oseba ima simptome/znake značilne za TB ali ima na rentgenogramu prsnih organov spremembe, ki so sumljive za TB, je potrebna nadaljnja diagnostika za potrditev oz. izključitev bolezni.

V kolikor oseba nima simptomov/znakov značilnih za TB in ima rentgenogram prsnih organov normalen in je kandidat za kemoprofilaktično zdravljenje (ni kontraindikacij, oseba se z kemoprofilaktičnim zdravljenjem strinja), je potrebno opraviti testiranje za potrditev oz. izključitev latentne okužbe z *M. tuberculosis* (LTBO). Do nedavnega se je uporabljal kožni tuberkulinski test (TST), zadnja leta ga vse bolj nadomeščajo IGRA testi (v Sloveniji uporabljamo gama interferonski test - Quantiferon TB Gold), ki so bolj specifični in senzitivni od TST.

Nacionalni program za tuberkulozo v Sloveniji priporoča uporabo QFT testa in priporoča začetek kemoprofilaktičnega zdravljenja le v primeru pozitivnega QFT (dokazana LTBO). V kolikor se pulmolog odloči za kožni tuberkulinski test, je pred uvedbo kemoprofilaktičnega zdravljenja potrebno v primeru pozitivnega kožnega tuberkulinskega testa, opraviti še QFT.

V primeru, da z QFT testom dokažemo LTBO, osebi predpišemo kemoprofilaktično zdravljenje. Uporabljamo shemo - rifampicin in izoniazid 3 mesece. Redko se odločimo za 9 mesečni režim z izoniazidom. Izjemoma v primeru neprenašanja izoniazida, lahko kemoprofilaksa traja 2 meseca z rifampicinom in pirazinamidom.

Med kemoprofilaktičnim zdravljenjem so potrebne redne laboratorijske kontrole krvi (hemogram, hepatogram), spremljanje možnih stranskih ali škodljivih učinkov zdravil in nadzorovati rednost prejemanja zdravil.

Ob pregledu kontakta mora pulmolog izpolniti obrazec DEL 6 in po zaključenem kemoprofilaktičnem zdravljenjem obrazec DEL 6a, ter ju poslati v Register za tuberkulozo.

V kolikor oseba nima simptomov/znakov značilnih za TB in ima normalen rentgenogram prsnih organov, vendar ni kandidat za kemoprofilaktično zdravljenje ali pa se z zdravljenjem ne strinja, potrebuje kontrolno spremljanje (vključno z rentgenogramom prsnih organov) pri pulmologu; prvi pregled s priporoča 6 mesecev po zadnjem nezaščitenem kontaktu s TB bolnikom oziroma prej, v primeru simptomatike značilne za TB. Kontrolni pregledi pri pulmologu so potrebni kasneje, za katere se odloča pulmolog individualno oz. v primeru simptomatike.

Ob pregledu kontakta brez kemoprofilaktičnega zdravljenja je pulmolog dolžan poslati v

Register za tuberkulozo obrazec DEL 6.

### **Redni kontrolni pregledi oseb, ki prejemajo zdravljenje zaradi LTBO:**

1. ob pričetku kemoprofilaktičnega zdravljenja: anamneza, klinični pregled, lab. preiskave: hemogram, elektroliti, dušični retenti, hepatogram, DEL 6;
2. po 2-ih tednih zdravljenja: usmerjena anamneza (prisotnost simptomov, ki nakazujejo pojav stranskih ali škodljivih učinkov, oceniti sodelovanje), klinični pregled, lab. preiskave: hemogram in hepatogram;



3. po 4-ih tednih zdravljenja: usmerjena anamneza (prisotnost simptomov, ki nakazujejo pojav stranskih ali škodljivih učinkov, oceniti sodelovanje), klinični pregled, lab. preiskave: hemogram in hepatogram;
4. po 8-ih tednih zdravljenja: usmerjena anamneza (prisotnost simptomov, ki nakazujejo pojav stranskih ali škodljivih učinkov, oceniti sodelovanje), klinični pregled, lab. preiskave: hemogram in hepatogram;
5. po 12-ih tednih zdravljenja: usmerjena anamneza (prisotnost simptomov, ki nakazujejo pojav stranskih ali škodljivih učinkov, oceniti sodelovanje), klinični pregled, lab. preiskave: hepatogram, DEL 6a.

Pri osebah, ki prejemajo kemoprofilaktično zdravljenje samo z izoniazdom, se izvajajo kontrole od 12-tega tedna 1x mesečno do zaključka zdravljenja.

#### **Kontraindikacije za kemoprofilaktično zdravljenje:**

- ✓ aktivni hepatitis;
- ✓ napredovala jetrna ciroza;
- ✓ možnost nesodelovanja oz. opustitev zdravljenja;
- ✓ nestrinjanje osebe s kemoprofilaktičnim zdravljenjem.

#### **Posebnosti pri preventivnem zdravljenju:**

- ✓ nosečnost in laktacija (začetek kemoprofilakse je smiselen po porodu oz. po zaključku laktacije);
- ✓ okužbe z virusom HIV (tako osebo napotite v TB ambulanto Klinike Golnik);
- ✓ osebe v kontaktu z osebo z MDR-TB (tako osebo napotite v TB ambulanto Klinike Golnik)
- ✓ brezdomci, starejši v DSO, zaporniki,.. (vsem je potrebno urediti DOT-vsakodnevno) .

#### **KEMOPROFILAKTIČNA ZDRAVILA (izoniazid, rifampicin):**

##### **1.Stranski učinki kemoprofilaktičnih zdravil:**

**Hepatotoksičnost:** v začetku zdravljenja 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 neželenega učinka zdravila zmanjša, vendar ne izgine, dokle bolnik prejema kemoprofilaktična zdravila.

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 normalizaciji jetrnih encimom in prenehanju simptomov toksičnega hepatitisa, se lahko v nekaterih primerih odločimo za ponovni poskus kemoprofilaktičnega zdravljenja. V večini primerov pa s kemoprofilaktičnim zdravljenjem zaključimo in

osebo, ki ni dokončala tro-mesečnega kemoprofilaktičnega zdravljenja spremljamo enako kot osebo, ki ni prejela kemoprofilakse ima pa ugotovljeno LTBO.

**Periferna neuropatija:** izoniazid 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.

**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 obrokom (npr. kos kruha).

**Kožne spremembe:** makulopapulozni izpuščaj in srbež se pogosto pojavita ob začetku zdravljenja. Težave so navadno zelo blage in ne potrebujejo zdravljenja oziroma prekinitve terapije. V primeru hujših težav je potrebno prekiniti s terapijo.

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.

**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.

**2. Interakcije z drugimi zdravili:** 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.

**3. Vpliv hrane na kemoprofilaktična zdravila:** osebe 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.

#### Literatura:

1. Nacionalni program za tuberkulozo
2. 16. Redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s TB, marec 2011, Golnik
3. Eržen D et al: Osnove tuberkuloze, I. šola za obravnavo bolnikov s tuberkulozo in pregledovanja kontaktov, 2006
4. Contact Investigation for Tuberculosis. V: CDC Self Study modules on Tuberculosis. Division of Tuberculosis Elimination, Atlanta Georgia. Oktober, 1999.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and

CDC, and Guidelines for using QuantiFERON –TB Gold test for detecting M. tuberculosis infection, United states. MMWR 2005; 6-13.

6. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A Guide for Low-Income Countries, 2007; 34-37.
7. International Council of Nurses. TB Guidelines for Nurses in the Care and Control of Tuberculosis and Multi-drug Resistant Tuberculosis, 2004; 18.
8. 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).
9. Brennan PJ, Young DB, Rbertson BD et al: Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (2008); 88(2): 85-170.
10. Williams DA, Lemke TL: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.

# OBRAVNAVA OSEB PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA Z INHIBITORJI TNF alfa

**Petra Svetina**

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Inhibitorji TNF–alfa za 25% povečajo tveganje za pojav TB . TNF–alfa namreč sodeluje pri spodbujanju makrofagov in naravnih celic ubijalk k uničenju antigenov in ima ključno vlogo pri posredovanju kasne preobčutljivosti in preprečevanju tako reaktivacije latentne okužbe z *M. tuberculosis* (LTBO) kot pri progresiji nove okužbe v bolezen.

Tveganje za pojav TB pri osebah, ki so zdravljeni z inhibitorji TNF alfa, je odvisno od vrste in trajanja zdravljenja z inhibitorjem TNF alfa, od izpostavljenosti bacilom ter sočasnega prejemanja drugih imunosupresivnih zdravil (npr.: glukokortikoidi).

TB se najpogosteje razvije nekaj mesecev po začetku zdravljenja z inhibitorji TNF alfa, lahko pa se razvije tudi več mesecev po prekinitvi zdravljenja z inhibitorji TNF alfa. Bolezen je v več kot 50% zunaj pljučna, velikokrat diseminirana (prizadeta sta vsaj dva organa), z neznačilno klinično sliko in praviloma so odvzete kužnine pri mikroskopskem pregledu negativne. Neprizadetost pljuč v začetku bolezni, neznačilni simptomi in negativna mikroskopija odvzetih kužnin podaljšajo postavitev diagnoze in poslabšajo prognozo.

TB ob zdravljenju z inhibitorji TNF alfa ima hujši potek, s številnimi stranskimi učinki proti-tuberkuloznih zdravil (PTZ), tako da je pogosto med zdravljenjem potrebno začasno prekiniti PTZ ali uvesti zdravila, ki so manj učinkovita. Smrtnost pri teh bolnikih je večja.

S pravnimi ukrepi pred predvidenim začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z inhibitorji TNF alfa lahko tveganje za pojav TB pri teh bolnikih močno zmanjšamo. Pred pričetkom zdravljenja je potreben pulmološki pregled, s katerim izključimo aktivno TB in opravimo testiranje na LTBO. V sklopu tega pregleda se opravi usmerjena anamneza (povpraševanje o simptomih in znakih, ki so značilni za TB, država rojstva, čas bivanja v Sloveniji, prejemanje imunosupresivnih zdravil in hepatotoksičnih zdravil, predhodna zdravljenja TB ali LTBO, dejavniki in okoliščine, ki povečajo tveganje za okužbo z MT, cepljenje z BCG cepivom), klinični pregled (iskanje znakov TB), rentgenogram prsnih organov (iskanje sprememb, ki so značilne za TB ali iskanje postspecifičnih sprememb) in testiranje na latentno okužbo z bakterijo *M. tuberculosis* (IGRA test – pri nas se izvaja gamainterferonski test Quantiferon – TB Gold (QFT)).

Pri bolniku, ki navaja simptome in znake TB in/ali ima na rentgenogramu spremembe, ki so sumljive za TB, je najprej potrebno opraviti preiskave na TB (odvzem kužnin). V primeru, da bolezen dokažemo, je potrebno zdraviti TB in po zaključenem začetnem režimu zdravljenja bolezni (2 oz. 3 mesece), oseba lahko začne zdravljenje z inhibitorji TNF alfa.

V kolikor smo pri osebi izključili TB, opravimo testiranje na LTBO.

Če bolnik ne navaja simptomov in znakov, ki so značilni za TB in ima rentgenogram prsnih organov normalen, se opravi testiranje na LTBO z gamainterferonskim testom. Zaradi nizke specifičnosti in senzitivnosti TST ni dovolj za testiranje na LTBO pri bolnikih, ki so predvideni za zdravljenje z inhibitorji TNF alfa. V kolikor dokažemo LTBO je potrebno tro – mesečno kemoprofilaktično zdravljenje z izoniazidom in

rifampicinom. V primeru da ne dokažemo LTBO, lahko oseba takoj začne zdravljenje z inhibitorji TNF alfa.

Med prejemanjem inhibitorjev TNF alfa je potreben skrben nadzor in v primeru pojava simptomov, ki se na-novo pojavijo (dolgotrajen kašelj, povišana telesna temperatura, nočno znojenje, izguba apetita, hujšanje, plevritična bolečina, povečane periferne bezgavke, znaki ascitesa, ...), je potrebno s preiskavami (vključno z odvzemom ustreznih kužnin) izključiti TB.

Prvi redni kontrolni pregled pri pulmologu se svetuje leto dni po začetku zdravljenja z inhibitorji TNF alfa, nato vsako leto in pol.

Pulmolog je dolžan vsakega bolnika, ki ga pregleda pred začetkom zdravljenja z inhibitorji TNF alfa, prijaviti v register za tuberkulozo z obrazcem DEL 9. Za vsakega bolnika, ki je prejemal kemoprofilaktično zdravljenje, je potrebno po zaključenem tromesečnem zdravljenju poslati izpolnjen obrazec DEL 9a v Register za tuberkulozo.

#### Literatura:

1. 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.
2. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:2122–7.
3. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinc EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
4. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon  $\gamma$  release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2012 [Epub ahead of print].
5. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:1766–72.

# NAŠE IZKUŠNJE Z UPORABO QUANTIFERONSKEGA TESTA V SLOVENIJI V LETIH 2004-2014

**Sanja Grm Zupan**

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 GOLNIK, SLOVENIJA

## UVOD

V Laboratoriju za diagnostiko mikobakterij Bolnišnice Golnik se od leta 2006 gama-interferonski test QuantiFERON TB Gold In-Tube (QFT) izvaja rutinsko.

Uporabljamo ga za ugotavljanje latentne okužbe z *Mycobacterium tuberculosis*: za pregledovanje kontaktov bolnikov s TB, pred uvedbo bioloških zdravil, pri bolnikih z ugotovljeno okužbo s HIV, pred presaditvijo organov, za serijsko pregledovanje zdravstvenih delavcev. Pomembno je, da poznamo največji pomanjkljivost IGRA – nezmožnost ločiti med latentno in aktivno boleznijo ter sorazmerno nizko občutljivost testa pri bolnikih z mikroskopsko dokazano TB. Test ne smejo nadomeščati standardnih diagnostičnih metod za diagnostiko aktivne TB.

## REZULTATI

Predstavila bom podatke pridobljene iz Registra za tuberkulozo o uporabi QFT v Sloveniji v zadnjih 10 letih, od leta 2004 – 2014. Podatki so bil v Register posredovani z obrazci DEL-6 ( Pregled kontakta in zdravljenje latentne TB) in DEL-9 ( Pregled osebe pred uvedbo bioloških zdravil). Za leto 2014 so podatki še nepopolni.

Pregled kontaktov bolnikov z aktivno TB

Na preventivni pregled je bilo v zadnjih 10 letih vabljenih 24305 ljudi, ki so bili v stiku z aktivno tuberkulozo (kontakti). Odzvalo se je 17606 ljudi, kar predstavlja 72.4% vabljenih. Pri 3817 (21,6%) pregledanih kontaktih je bil za ugotavljanje LTBO (latentna okužba z *Mycobacterium tuberculosis*) napravljen QFT, pri 11609 (65,94%) pregledanih pa TST (tuberkulinski test). Za 3535 (20,07%) ni podatka ali ni bil opravljen nobeden od testov. Pri 1355 (7,69%) pa sta bila opravljena oba testa (Graf 1). V skupini bolnikov, ki so imeli opravljena testa za ugotavljanje LTBO je bilo 54,9% kontaktov TST pozitivnih. Pri kar 405 (46%) teh je bil opravljen QFT negativen. Med TST negativnimi kontakti pa smo zabeležili 49 (8%) QFT pozitivnih. Iz spodnjega grafa (Graf 2) lahko vidimo, da delež pregledanih, pri katerih je bil za ugotavljanje LTBO napravljen TST v zadnjih leti upada. Porašča pa delež bolnikov, pri katerih smo opravili QFT. V zadnjem letu smo ga se kar pri 75,6% o eventuelni LTBO odločali na podlagi QFT. 813 kontaktov je imelo pozitiven QFT test (21,3% ). Pri 583 (71,7%) pa smo na podlagi poz QFT testa uvedli kemoprofilaktično zdravljenje in ga zaključili pri 59,17%.

Pregled bolnikov pred uvedbo bioloških zdravil

Poročila o pregledih bolnikov pred uvedbo biološki zdravil na Register prihajajo od leta 2009. V zadnjih 5 letih je bilo po prispelih podatkih pregledanih 838 bolnikov. Večina bolnikov je bila obravnavana v TB ambulanti Bolnišnice Golnik in UKC Maribor. Bolnike na pregled napotijo zdravniki različnih specialnosti. Po pogostosti napotitev si sledijo: revmatolog, gastroenterolog, dermatolog , in drugi (onkolog, hematolog..). Pri 333 (39,73%) bolnikih smo opravili oba testa za ugotavljanje LTBO (Graf 4). Med TST pozitivnimi je bilo kar 151 (66%) bolnikov QFT negativnih. Med TST negativnimi pa smo našli 3 (6%) QFT pozitivne bolnike. Pri 209 (24,94%)

bolnikih smo na podlagi QFT ugotavljali LTBO. Pri 92,34% je bilo uvedeno kemoprofilaktično zdravljenje in zaključeno pri 59,58% (Graf 5).

## ZAKLJUČEK

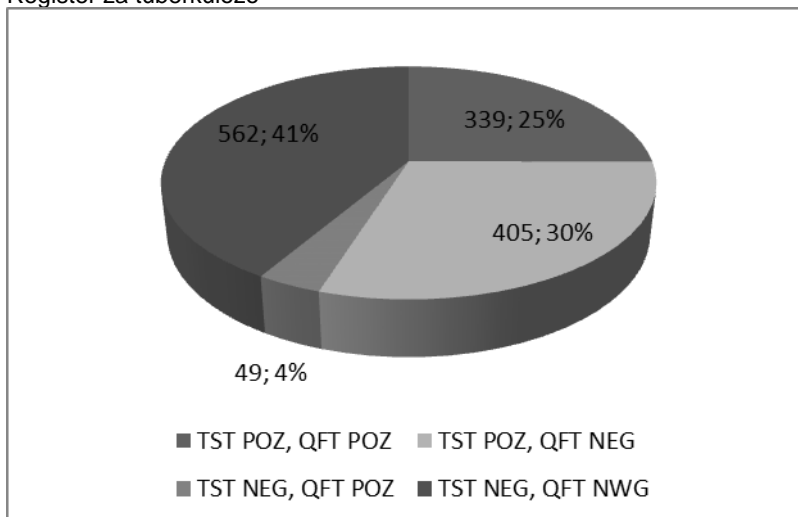
QFT smo najpogosteje uporabljali za ugotavljanje latentne okužbe z *Mycobacterium tuberculosis* pri kontaktih bolnikov z aktivno tuberkulozo in pri bolnikih pred uvedbo bioloških zdravil.

Majhen del bolnikov (333 pred uvedbo BZ, 1355 pri pregledu kontaktov), ki je imel opravljena oba testa nam da misliti, da je ob testiranju le s TST delež lažno pozitivnih velik (151 bolnikov 66%, 339 kontaktov 46%). Bolnike bi le na podlagi obravnave s TST izpostavljali nepotrebnemu kemoprofilaktičnemu zdravljenju. Med TST negativnimi pa bi zgrešili majhno skupino bolnikov z LTBO (3 bolniki 6%, 49 kontaktov 8%).

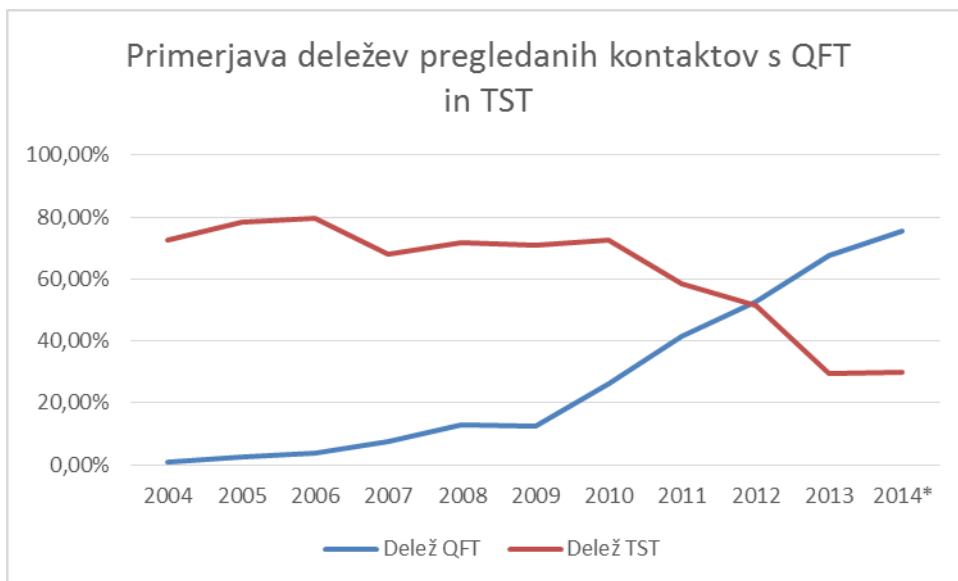
Pri obravnavi bolnikov, ki jih obravnavamo v Bolnišnici Golnik, je QFT povsem zamenjal tuberkulinski test (TST), ki v bolnišnici že nekaj let ni dostopen. Povsod po Sloveniji še ni tako, vendar menimo, da smo na dobri poti. Delež bolnikov, pri katerih se odločamo o LTBO s QFT, narašča.

### VIRI:

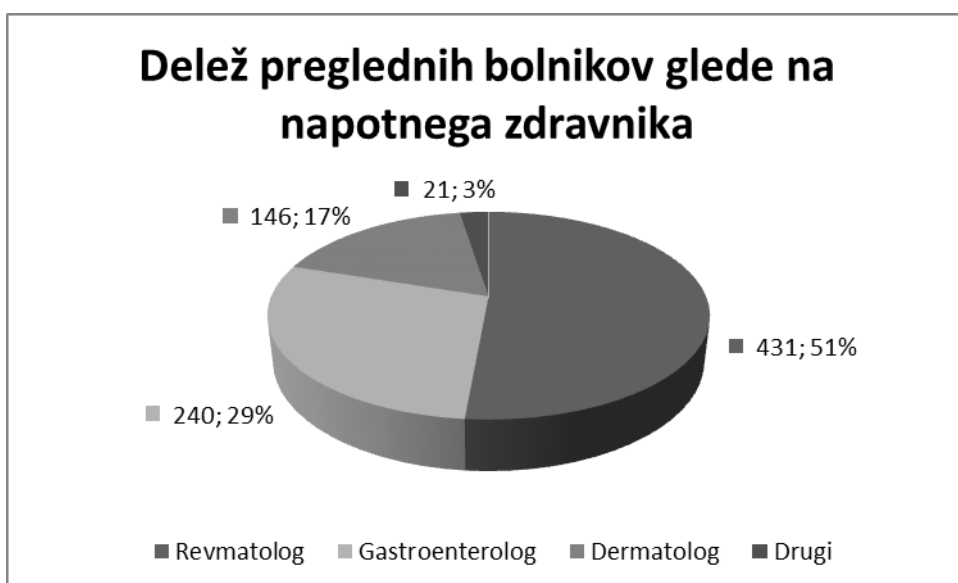
Register za tuberkulozo



Graf 1: Kontakti bolnikov z aktivno TB z opravljenima obema testoma po deležih



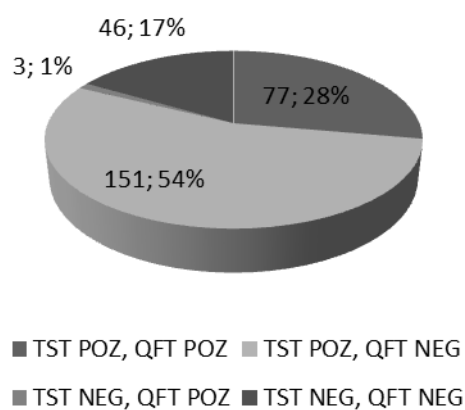
Graf 2: Primerjava deležev pregledanih kontaktov s QFT in TST v letih 2004-2014



Graf 3: Delež pregledanih bolnikov pred uvedbo BZ glede na napotnega zdravnika v letih 2009-2014

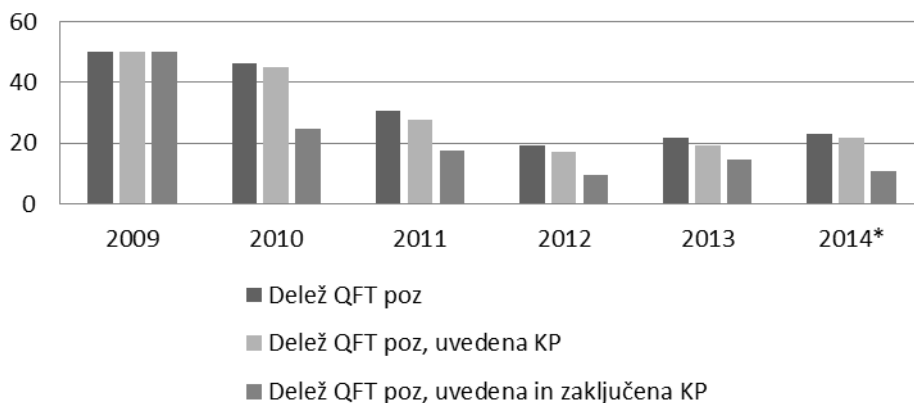


### Bolniki pred uvedbo BZ z opravljenima obema testoma



Graf 4: Bolnik pred uvedbo BZ obravnavni z obema testoma po deležih

### Delež QFT poz, uvedene KP in zaključene KP



Graf 5: Delež QFT poz bolnikov, uvedenih in zaključenih KP pri bolnikih pred uvedbo BZ v letih 2009-2014