

Zbornik srečanja

**5. mednarodni simpozij o tuberkulozi in  
respiratornih okužbah;**

**24. slovenski posvet o obravnavi in  
spremljanju bolnikov s tuberkulozo**

*5<sup>th</sup> International Conference on Tuberculosis  
and respiratory Infections;*

*24<sup>th</sup> Slovenian Meeting on Treatment and  
Monitoring of Patients with Tuberculosis*



**Bled, 28. in 29. marec 2019**

Podprto s strani:

**ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE**  
SLOVENIAN RESPIRATORY SOCIETY

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo

Golnik

Urednika zbornika

Petra Svetina, Robert Marčun

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Strokovno srečanje 5. mednarodni simpozij o  
tuberkulozi in respiratornih okužbah in  
24. slovenski posvet o obravnavi in spremljanju  
bolnikov s tuberkulozo,  
so omogočili:

**Betamed**

**Abbott**

**Boehringer Ingelheim  
Berlin Chemie Menarini**

**Chiesi**

**Krka**

**Mikro+Polo**



# Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019

2017 data

## Slovenia

Total population on 1 July 2017 by EUROSTAT: 2 061 871



### TB case notifications, 2017

Total number of cases	10
Notification rate per 100 000	1.4
New and relapses	10
New* and relapses notification rate per 100 000	1.4
Resistance	0
- culture microscopy positive	10 (100%)
- culture microscopy confirmed	10 (100%)
- laboratory-confirmed TB cases	10 (100%)
Mean age of new native TB cases	64.7 years
Mean age of new foreign TB cases	34.7 years
Foreign origin of all TB cases	40 (40%)
New (see previous report)	10 (100%)

\* Cases who without previous treatment history in new cases.

### Drug resistance surveillance and TB/HIV collection, 2017

Completeness of DR surveillance	Yes
Completeness of HIV test*	Yes
Case-incident case reporting	Yes
Coverage of TB cases	100 (100%)
Estimated HIV TB among studies participating cases	0-0-0
- (new and relaps)	
- Primary MDR TB cases notified	1 (10%)
- notified MDR TB cases	0 (0%)
- Notified MDR TB	1 (10%)
- notified MDR TB cases	0 (0%)
- TB cases tested for HIV	17 (100%)
- HIV positive TB cases of new or relaps	0 (0%)

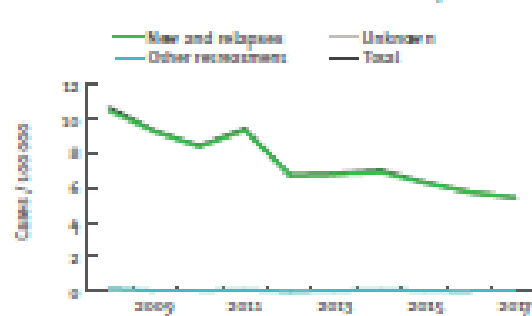
\* National coverage of HIV testing: 97%, 97%, 97% for TB cases (97%, 97%, 97% for C+, HIV, TB & TB).  
- Note that 100% of TB cases will require HIV tests.

### Treatment outcome monitoring

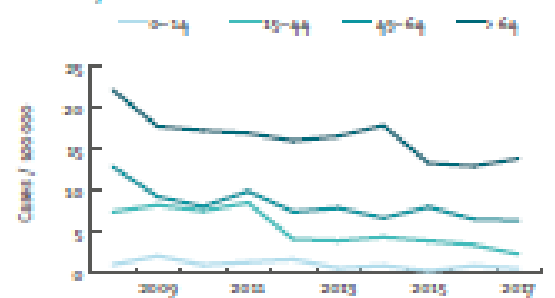
Geographical coverage	Native	
	New cases positive pulmonary TB cases notified in 2017*	All TB cases notified in 2017
Discrete cases		
Case-incident case reporting	Yes	
Cases notified	10	0
Success	10 (100%)	0
Drop	0 (0%)	0
Failed	0 (0%)	0
Lost to follow-up	0 (0%)	0
Still on treatment	0 (0%)	0
Not re-assessed	0 (0%)	0

\* Treatment success as previously & treatment success outcome after 4 months.  
\* Treatment success as previously & treatment success outcome after 4 months.

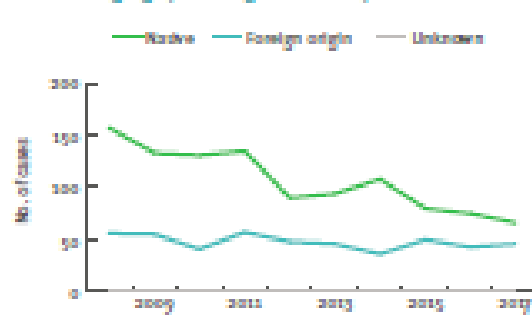
### TB notification rates by treatment history, 2008-2017



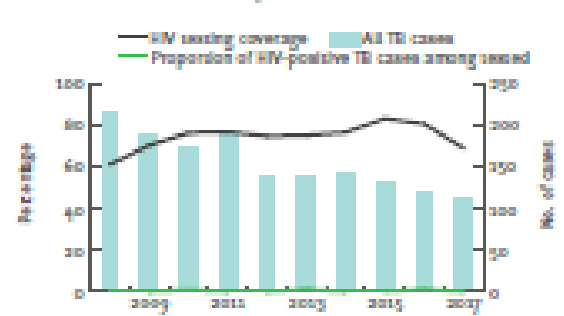
### New and relapsed TB cases – notification rates by age group, 2008-2017



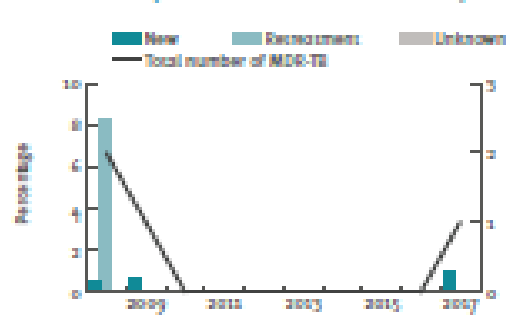
### TB cases by geographical origin, 2008-2017



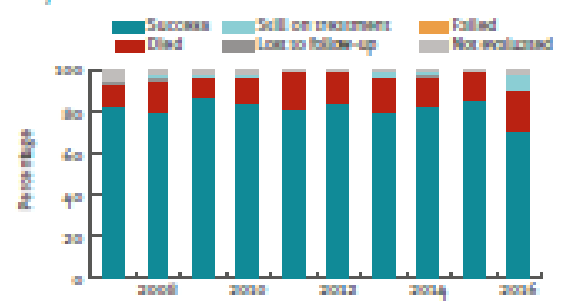
### TB/HIV collection, 2008-2017



### MDR-TB cases by previous treatment history, 2008-2017



### Treatment outcome, new culture-confirmed pulmonary TB cases, 2007-2017



# **Tuberkuloza v svetu in v Evropi v letu 2017**

## ***Tuberculosis globally, in Europe and in EU/EEA in 2017***

Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### **Povzetek**

#### **Tuberkuloza v svetu:**

Tuberkuloza, glede na njeno pojavljanje in njene posledice, ostaja glede na podatke Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) tudi po letu 2017 pomemben svetovni zdravstveni problem. Po podatkih SZO naj bi bilo leta 2017 v svetu 10 milijonov primerov bolezni, od tega je zbolelo 5.8 milijona moških, 3.2 milijona ženski in 1 milijon otrok. Kar dve tretjini primerov bolnikov s tuberkulozo prihaja iz 8 držav (Indija, Kitajska, Indonezija, Filipini, Pakistan, Južna afriška republika, Nigerija in Bangladeš). Med vsemi obolelimi je bilo 0.9 milijona sočasno okuženih z virusom HIV in le 84% med njimi je prejelo antiretrovirusna zdravila.

V letu 2017 se je pojavljanje neobčutljivih oblik tuberkuloze na protituberkulozna zdravila I. reda povečalo glede na predhodna leta. Tako je bilo 553 000 primerov bolezni povzročene s povzročiteljem neobčutljivim na zdravljenje z rifampicinom (rifampicin rezistentna tuberkuloza - RR-TB), od tega je bilo 82% vseh primerov, katerih povzročitelj je bil sočasno še neobčutljiv na izoniazid (multi drug resistand TB - MDR-TB). 8,6% MDR-TB je bilo razistentnih na večino protituberkuloznih zdravil (extensively drug-resistant XDR-TB). MDR-TB je predstavljala 3,6% vseh novih primerov tuberkuloze in 17% vse zdravljene bolezni. Samo 25% vseh bolnikov z RR-TB ali MDR-TB je prejelo protituberkulozna zdravila II. reda.

V letu 2017 je zaradi tuberkuloze ali posledic te bolezni umrlo 1.3 milijona bolnikov, od tega 300 000 bolnikov, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Tuberkuloza je najpogostejši vzrok smrti pri osebah okuženih z virusom HIV in najpogostejši vzrok smrti pri antimikrobni rezistenci.

#### **Tuberkuloza v Evropi (53 držav; 900 milijonov prebivalcev):**

Bolniki iz Evrope so predstavljali 3% delež vseh bolnikov (275 000 primerov). Vsak peti je imel MDR-TB, med njimi 19% XDR-TB. Vsak osmi bolnik (34 000) s bolnik s sočasno okužbo z virusom HIV in samo 67% bolnikov s TB in HIV okužbo je prejelo antiretrovirusna zdravila. V letu 2017 je v Evropi zaradi tuberkuloze ali njenih posledic umrlo 24 000 bolnikov.

#### **Tuberkuloza v območju EU/EEA (31 držav; 517 milijonov prebivalcev):**

V letu 2017 je bilo 55 337 primerov, kar znaša 10.7 primerov/100 000 prebivalcev; od tega je bilo 1 041 primerov MDR-TB (3,8%), med njimi je imelo 770 bolnikov opravljene ustrezne teste občutljivosti in med njimi je bila XDR-TB ugotovljena pri 187 bolnikih (24%). Uspešno se je zdravilo samo 45% vseh bolnikov z MDR-TB in samo 28% vseh bolnikov z XDR-TB.

## **Abstract**

### **Tuberculosis globally:**

According to WHO data tuberculosis (TB) remains due to its incidence and consequences a major healthcare problem. WHO data show that in 2017 10 million TB cases were detected, 5.8 million men, 3.2 million women and 1 million children. Two thirds of TB cases come from 8 countries (India, China, Indonesia, Phillipines, Pakistan, Republic of South Africa, Nigeria and Bangladesh). 0.9 million TB cases were also infected with HIV and only 84% of those patients were getting the antiretroviral treatment.

In 2017 number of TB cases resistant to first line antituberculous drugs increased in relation to previous years. Over half a million TB cases (553 000) were due to a pathogen resistant to rifampicin (rifampicin resistant TB - RR-TB), in 82% of these cases the pathogen was additionally resistant to isoniazid (multi-drug resistant TB - MDR-TB). In 8,6% MDR-TB cases resistance to majority of TB drugs was detected (extensively drug-resistant TB - XDR-TB). MDR-TB constituted 3,6% of all newly detected cases and 17% of all treated cases. Only 25% of all patients with RR-TB or MDR-TB were receiving II. line treatment drugs.

In 2017 1.6 million patients died of TB or consequences of TB and 300 000 of those patients were infected with HIV. TB is the most common cause of death in HIV infected patients and most common cause of death due to antimicrobial resistance

### **TB in Europe (53 countries; 900 million inhabitants):**

TB patients represent 3% of all patients (275 000 cases). MDR-TB was present in 20% of TB patients, 19% of those had XDR-TB. One in eight patients (34 000) had a concurrent HIV infection and only 67% patients with TB and HIV were receiving antiretroviral treatment. In Europe in 2017 TB or its consequences were caused death of 24 000 patients.

### **TB in EU/EEA (31 countries; 517 million inhabitants):**

55 337 cases were detected in 2017 which means 10.7 cases/100 000 inhabitants; 1 041 cases were MDR-TB (38%), out of those patients 770 patients had appropriate susceptibility tests performed and XDR-TB was detected in 187 patients (24%). Successful treatment was noted in only 45% of all patients with MDR-TB and only 28% of all patients with XDR-TB.

### ***Vir/ References:***

1. Global tuberculosis Report, 2018; WHO
2. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe; 2019, ECDC

# Pojav tuberkuloze pri migrantih

Sanja Grm Zupan, Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## Povzetek

Incidenca tuberkuloze (TB) v državah z nizko incidenco TB, med katere sodi tudi Slovenija, v zadnjih letih upada počasneje. Bolezni je več v posameznih skupinah prebivalstva. Ena od občutljivih skupin so priseljenci, zlasti priseljeni iz držav z visoko incidenco TB, prosilci za azil, begunci. TB pri priseljencih ima tako velik vpliv na epidemiološko situacijo v državah z nizko incidenco TB. Delež teh bolnikov narašča in ponekod predstavlja že več kot polovico vseh primerov. Zaradi seštevka več dejavnikov pride do reaktivacije latentne okužbe z *M. tuberculosis* (LTBO) pridobljene v matični državi in razvoja aktivne bolezni. S presejanjem oziroma iskanjem aktivne bolezni med priseljenci želimo bolezen čimprej diagnosticirati, pričeti zdravljenje in preprečiti širjenje. Če želimo doseči eliminacijo TB je potrebno iskanje LTBO in preventivno zdravljenje le-te.

**Ključne besede:** tuberkuloza, rizične skupine, priseljenci, dejavniki tveganja za obolevnost

## Abstract

TB incidence in low prevalence countries, is in last years dedeclining slowly. There are more cases in risk groups. One of risk group are migrants, especially from high incidence regions, refugees, asylum seekers. The TB epidemiology in low incidence countries is changing. In some low incidence countries there are more than half cases among migrants. A range of factors disproportionately affects migrants and leads to increase vulnerability to infection with MT and reactivation of latent infection brought from home country. With screening among migrants for active TB we diagnose active TB fast, start treating and reduce spreading of the disease. When we try to reach elimination of TB, screening for LTBI and kemoprofilaksis in urgent.

**Keywords:** tuberculosis, risk groups, migrants, risk factors for reactivation of LTBI

## Uvod

Incidenca tuberkuloze (TB) v državah z nizko incidenco TB, med katere sodi tudi Slovenija, v zadnjih desetletjih upada počasneje. Zaznali smo porast bolezni med posameznimi občutljivimi skupinami prebivalstva. Ena od teh skupin so priseljenci, zlasti priseljeni iz držav z visoko incidenco TB, prosilci za azil, begunci. TB pri priseljencih ima tako velik vpliv na epidemiološko situacijo v državah z nizko incidenco TB. Delež teh bolnikov narašča in ponekod predstavlja že več kot polovico vseh primerov. Skupni delež priseljencev je v letu 2016 prestavljal kar 33% vseh primerov TB v državah EU/EEA. Tudi v Sloveniji smo zaznali trend naraščanja TB med priseljenimi iz drugih držav. V zadnjem letu smo beležili 44 % primerov TB med priseljenimi iz drugih držav. Seštevka več dejavnikov pogosteje privede do reaktivacije latentne okužbe z *M. tuberculosis* (LTBO) pridobljene v matični državi in razvoja aktivne bolezni.



## Migracije

Migracije ali selitve so kompleksen pojav, ki se pojavlja po vsem svetu. Posameznik ali skupine ljudi se selijo začasno ali stalo na drugo lokacijo. Ocenjujejo, da je v letu 2017 257 milijonov ljudi živel izven matične države. Ljudje se selijo že od nekdaj z željo po boljših pogojih za življenje oziroma bežijo pred dramatičnimi situacijami v domačem okolju ( strah pred preganjanjem, kršitve človekovih pravic, nasilje, naravne katastrofe, politična in verska prepričanja..). Poznamo svobodne migracije (ekonomske migracije, izobraževanje, migracije zaradi združevanja družin), prisilne migracije (prosilci za azil, begunci) ter nezakonite migracije. Najpogostejše so selitve iz manj razvitih držav v bolj razvite države. Po navadi gre za zdrave osebe, ki s seboj prinašajo kronične latentne okužbe, ki se lahko kasneje reaktivirajo. Ena od takih je okužba z *M. tuberculosis* (MT).

## Epidemiologija TB med priseljenci

Bolezni je med priseljenci lahko več zaradi razvite aktivne bolezni ob prihodu v državo, reaktivacije latentne okužbe pridobljene v matični državi ali na poti, lahko pride do lokalnega prenosa bolezni v državi, v katero so se priselili.

Glede na opravljene metaanalize opravljenega presejanja priseljencev ob prihodu v EU/EEA ima le majhen delež priseljencev ob prihodu aktivno TB – 0,35%. V letih po prihodu imajo priseljenci z LTBO večjo verjetnost za razvoj aktivne bolezni, kar pripisujejo seštevku več faktorjev. Tudi lokalni prenos okužbe je verjetnejši med priseljenci ali znotraj etničnih manjšin. Živijo v gostejše naseljenih področjih, v razširjenih družinah, kar povečuje verjetnost za širjenje bolezni znotraj omenjenih skupin. Približno tretjina ožjih kontaktov v družini se bo okužila z MT. Z uporabo molekularne genotipizacije in drugo tipizacijo sevov so ugotovili, da je progres LTBO v bolezen precej verjetnejši kot lokalni prenos bolezni.

## Dejavniki tveganja za razvoj aktivne bolezni

Kompleksna povezava več dejavnikov tveganja vodi do večje občutljivosti za okužbo z MT in progres le-te v aktivno bolezen. Ti dejavniki so:

- Izpostavljenost aktivni TB: priseljenci iz držav z višjo incidenco TB (Subsaharska Afrika 275/100.000 v letu 2015, Azija 246/100.000) imajo večjo verjetnost, da bodo izpostavljeni aktivni TB in bodo razvili LTBO. Pogosto se kasneje tudi vračajo v matično domovino ali jih obiščejo sorodniki/prijatelji, ob čemer so ponovno lahko izpostavljeni aktivni TB. Tudi za drugo generacijo priseljencev je iz omenjenih razlogov ocenjena incidenca aktivne TB višja kot za nativno prebivalstvo.
- Pomembna so tudi razlike v genomu MT in s tem različna patogenost organizma, ki lahko prispeva k različnim fenotipom bolezni (npr. več zunapljučne TB med ne-belci).
- BCG cepivo je različno učinkovito glede na geografsko regijo. Hipoteze omenjeno povezujejo z izpostavljenostjo NTM (več ob ekvatorju) in zato manjšemu imunskemu odzivu na cepljenje z BCG.
- Genetska občutljivost prav tako verjetno igra pomembno vlogo (npr. afroameričani se okužijo 2x verjetneje kot kavkazijci, monzigotni dvojčki verjetneje kot dizigotni).
- Pomanjkanje vitamina D ali okvara VDR receptorja lahko poslabšata imunsko stanje in povzročita reaktivacijo LTBO.
- Pridružene bolezni: verjetnost napredovanja je povezana s pridruženimi boleznimi, ki oslabijo imunski sistem (SB več kot 3x poveča tveganje, več SB med priseljenci iz J Azije; HIV poveča tveganje za TB in razsoj bolezni zunaj pljuč, več sočasnih okužb v Afriki; KLB 10-15x verjetnejša TB).

- Socialno - ekonomski status: revščina, brezdomstvo, prenaseljenost, brezposelnost povečujejo verjetnost širjenja bolezni in obolevnost.
- Vpliv selitve: stres ob selitvi, oslABLJENA imunost, slabša prehrana, slabše zdravje, socialno ekonomska marginalizacija. Po dolgem potovanju so začasno naseljeni v prenaseljenih centrih. Prisotno je več anksioznosti.
- Iskanje pomoči: odvisno od kulturnih prepričanj in poznavanja bolezni. Verjamejo, da gre za zastrupitev, pljučnico, čarovništvo, kazen za pretekle grehe.. Pogosteje se obračajo na zdravilce kot na zdravstveni sistem. Še vedno je v določenih okoljih prisotna stigmatizacija ob bolezni (npr. med Somalci – stigmatizacija in socialna izolacija).
- Dostopnost do zdravstvenega sistema: Priseljenci ne poznajo zdravstvenega sistema in se zato v njem slabše znajdejo. Zaradi jezikovnih barier se težje sporazumevajo in izražajo svoje težave. V strahu pred izgubo zasebnosti odklanjajo prevajalce. Neurejen status priseljenca vodi še do dodatnih zamud pri postavitvi diagnoze in tako do večje verjetnosti širjenja bolezni.

### **Zaključek:**

V državah z nizko incidenco TB postajajo priseljenci najpomembnejša rizična skupina bolnikov s TB. Delež priseljencev s TB v teh državah narašča in v nekaterih državah presega polovico vseh primerov bolezni. Zaradi kompleksne povezave več dejavnikov pride do reaktivacije latentne okužbe pridobljene v matični državi. S presejanjem oziroma iskanjem aktivne bolezni med priseljenci želimo bolezen čimprej diagnosticirati, pričeti zdravljenje in preprečiti širjenje. Če želimo doseči eliminacijo TB je potrebno iskanje LTBO in preventivno zdravljenje le-te.

### **Literatura:**

- Hayward S, Harding MR, McShane H, Tanner R. Factors Influencing the higher incidence of TB among migrants and ethnic minorities in UK. (version 2; referees:2 approved) F1000Research 2018,7:461
- Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant TB screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. Eur Respir J 2009; 34:1180-1189
- Perek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high income countries: a review. BMC Medicine (2016) 14:48
- D'Ambrosio et al. European policies in management of tuberculosis among migrants. International Journal of Infectious Disease 56 (2017)85-89
- Odone A et al. Tuberculosis among migrant population in the EU and EEA. European Journal of Public Health. 25 (2014), 3: 506-512
- Castelli F. Driver of migration: Why do people move? Journal of Travel Medicine, 2018,1-7

# Praktične izkušnje pri obravnavi migrantov v povezavi s tuberkulozo

Barbara Zadnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[barbara.zadnik@klinika-golnik.si](mailto:barbara.zadnik@klinika-golnik.si)

## Uvod

V zadnjih nekaj letih se na oddelku za tuberkulozo in v ambulanti za mikobakterije srečujemo z begunci/migranti (tudi ekonomski migranti), ki prihajajo iz držav izven Evropske unije (EU) (npr. Eritreja), pa tudi držav znotraj EU (npr. Bolgarija). Trenutna situacija zahteva od zdravstvenega osebja drugačen način dela, novo znanje in inovativnejše pristope. Zaradi zagotavljanja kvalitetne zdravstvene oskrbe posameznega pacienta in skrbi za zdravje celotne populacije, je potrebno presegati ustaljene načine dela. Zaradi opisane situacije smo vzpostavili dobro komunikacijo in sodelovanje s Slovensko filantropijo.

## Občutljive skupine

European centre for disease and prevention control (ECDC) v svojih smernicah iz leta 2016 opredeljuje občutljive skupine, kot so brezdomci, uživalci prepovedanih drog ter alkohola, zaporniki, migranti in begunci, ter druge ranljive skupine, ki jim je potrebno nameniti posebno pozornost in priporoča pristop, ki je orientiran na posameznega pacienta oz. skupino.

Prav tako je v državah Evropske unije z nizko incidenco TB med migranti/begunci več TB na račun predhodne latentne okužbe s TB ( Greenaway C. in sodelavci, 2018).

Epidemiološko sliko v državah z nizko incidenco TB, kot je Slovenija, opredeljuje nizek odstotek prenosa v splošni populaciji, občasne mikroepidemije in pogostejša pojavnost med osebami iz občutljivih skupin, kamor spadajo tudi begunci in migranti (Knut L., 2015).

## Prikaz primera

V oktobru sprejet 2018 begunec iz Eritreje z diagnozo sum na tuberkulozo. Navajal je bolečine v trebuhu, kašelj s hemoptizami, dispnejo, hujšanje. Brez kroničnih bolezni. Zaradi jezikovnih ovir je bilo težje pridobiti anamnestične podatke. V Sloveniji živi zadnjih devet mesecev, najprej v azilnem domu, nato v svojem stanovanju. Potoval je eno leto preko Sudana, Libije in Italije. Nekadilec, brez kronične terapije.

Oddal je dva spontana izmečka na bacil tuberkuloze; izvid: direktno pozitiven +; AT visoko pozitiven; po mesecu je poraslo več kot 500 kolonij bacilov tuberkuloze.

Ob sprejemu gospoda namestimo v enoposteljno izolacijsko sobo s podtlakom, kasneje na oddelek za tuberkulozo. Ob prvem stiku zaznamo težave s komunikacijo, delno govori angleško, delno slovensko; v Sloveniji obiskuje jezikovno šolo. Prav tako na oddelku ni sobolnikov, ki bi vsaj delno govorili angleško. Pri prehrani posebnih želja in zahtev ne navaja. Zaradi nižjega ITM ima gospod dvakrat dnevno prehransko podporo z napitkom. Higiensko urejen. Problem nastaja ob odvzemih krvi, ne boji se bolečine, temveč ga skrbi količina odvzete krvi. Zaradi posebnega režima jemanja protituberkuloznih zdravil, gospodu narišemo slikovno shemo dnevnega poteka zdravljenja. Zdravstveno vzgojo na prilagojen način dnevno izvajajo diplomirane medicinske sestre. Ponudimo knjižico o tuberkulozi v angleškem jeziku. Tekom hospitalizacije gospod ne navaja težav v smislu slabosti in/ali bruhanja, ga pa srbi koža, zato prejema antihistaminik.

Po treh zaporednih mikroskopsko negativnih izmečkih je predviden za odpust in ambulantno vodenje. Zaradi zagotavljanja nadzorovanega zdravljenja in dokončanja celotnega režima zdravljenja, se že tekom hospitalizacije povežemo s Slovensko filantropijo, kamor bo gospod hodil na nadzorovano zdravljenje. Poskrbeli bodo tudi za redno obiskovanje ambulantnih pregledov in komunikacijo v primeru odklonov.

Ob odpustu mu v sodelovanju s kliničnim farmacevtom ponovno pojasnimo pomen rednega prejemanja zdravil in morebitne stranske učinke. Prejeme odpustno pismo, navodila za jemanje zdravil, evidenčno tabelo in zdravila.

Gospod bo z zdravljenjem s protituberkuloznimi zdravili zaključil v začetku aprila 2019. Od odpusta dalje poteka redna komunikacija s Slovensko filantropijo, kar ocenjujemo zelo pozitivno.

### **Zaključek**

Pri delu z migranti/begunci se moramo medicinske sestre znotraj kompetenc zdravstvene nege posluževati novih, drugačnih pristopov. Bolniki, ki prihajajo z drugačnih okolij predstavljajo izzive fleksibilnosti na področju zdravstvene nege in oskrbe. Če zmoremo presegati ustaljene poti, stigma in zakoreninjene načine dela nam bo uspelo.

### **Literatura**

European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016

Greenaway C. et al., 2018. The effectiveness and cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review. Euro Surveill.; 23(14): 17-00543

Lönnroth K., Battista Migliori G., Abubakar I., D'Ambrosio L., de Vries, Diel R.G., et al, 2015 Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. European Respiratory Journal ; 45: 928-952

# **Problematika migracije v povezavi s tuberkulozo**

## ***Problem of migration associated with tuberculosis***

Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### **Povzetek**

Slovenija, ki je država z nizko incidenco tuberkuloze, je obolenje za tuberkuloze vezano predvsem na osebe, ki imajo določene dejavnike tveganja ali sodijo med občutljive skupine prebivalstva.

V preteklosti, ko se je bolezen pojavljala množično v splošni populaciji, je bil najpomembnejši ukrep omejitev bolezni, kar pomeni zgodnja diagnostika in zdravljenje obolelih in preprečevanje širjenja okužbe na zdrave osebe. Z upadom incidence in dosegom, da je tuberkuloza v Sloveniji redka bolezen, je zelo pomembno pri nadzoru in ukrepanju, za vzdrževanje nizke pojavnosti bolezni, spremljanje in preprečevanje bolezni pri osebah iz ogroženih skupin prebivalstva, ki imajo latentno okužbo z *M. tuberculosis* (LTBO).

V zadnjih desetih letih smo uvedli testiranje na LTBO in preventivno zdravljenje oseb z LTBO v določeni skupinah, kot so osebe, ki so bile v kontaktu z bolnikom s tuberkulozo, osebe okužene z virusom HIV, osebe pred predvidenim zdravljenjem z inhibitorji TNF alfa osebe pred ali ob transplantaciji organa.

Ob rednih spremljanjih dejavnikov tveganja in bolezenskih stanj, katera so pogosteje prisotna pri bolnikih s tuberkulozo, imajo naši bolniki najpogosteje dejavnik tveganja: starost, nezaposlenost, ponovitev bolezni, prekomerno uživanje alkohola in priseljenost iz držav z višjo pojavnostjo tuberkuloze kot je v Sloveniji. V skupini priseljencev ugotavljamo porast, prav tako ugotavljamo povečano pojavljanje priseljencev iz območij, kjer je tuberkuloza pogosta, pogoste s rezistentne oblike in sočasne okužbe z virusom HIV.

V preteklosti smo imeli v Sloveniji migrante, kateri so prihajali v državo zaradi dela in so se pogosto vračali v matično državo. Kljub temu, da so bili ogrožena skupina prebivalstva, nismo imeli sistematičnega spremljanja ne pred prvim vstopom v državo, niti ne med bivanjem v okviru rednih zdravstvenih pregledov.

S pojavom prve migrantske krize, ko je bila Slovenija predvsem tranzitna država, saj se je večina migrantov zadrževala v državi le kratek čas, in je nadaljevala pot v druge evropske države, pa se je situacija v zadnjih letih spremenil, saj je vedno več migrantov, ki želijo ostati v Sloveniji, nekaj jih je že trajno naseljenih tukaj v okviru projekta EU. Praviloma gre za migrante, ki so pred vstopom v Slovenijo potovali dlje časa čez območja z višjo pojavnostjo tuberkuloze, bili nastanjenih v begunskih centrih in/ali v vojnih območjih, slabše prehranjeni, s pridruženimi drugimi boleznimi, ki so v povezavi s slabšo prehranjenostjo in ki lahko povečajo tveganje za razvoj tuberkuloze.

Da ima migracija pomembno vlogo pri pojavljanju tuberkuloze v državah z nizko incidenco, je razvidno v večini skandinavskih in večji del zahodnih evropskih državah, kjer delež migrantov iz držav Afrike, Azije in držav vzhodne Evrope predstavlja glavnino TB bolnikov.

Glede na to, da se v Sloveniji povečuje delež migrantov med bolniki s TB in smo dokazali višji delež LTBO pri zdravih migrantih, je smiselno, da pričnemo pri migrantih iz področij z višjim

pojavljanjem tuberkuloze (> 50 primerov/100 000) z rednimi pregledi in testiranjem ob prvem vstopu v državo ter s preventivnim zdravljenjem LTBO

Za uvedbo tega programa, je potrebno sodelovanje ne le zdravstvenih delavcev, temveč vseh, ki pri obravnavi migrantov sodelujejo, tako vladnih kot nevladnih organizacij.

## **Abstract**

In Slovenia as a low tuberculosis (TB) incidence country TB morbidity is associated with persons with certain risk factors or persons belonging to certain vulnerable population groups.

In the past when TB was still wide spread in general population, the most important preventive action was to control the spread of disease which was achieved by early diagnostics and treatment of persons with TB as well as by preventing the spread of TB to healthy persons. By achieving the low prevalence of TB in Slovenia monitoring, control and immediate action in risk groups with latent TB infection (LTBI) have become very important in prevention and control of TB in order to maintain low incidence of TB. In the past decade we introduced testing for LTBI and preventive treatment of persons with LTBI belonging to certain risk groups such as persons with known contact with TB patients, persons infected with HIV, patients expecting treatment with TNF alfa inhibitors and transplant patients.

The most prevalent risk factors and diseases in our TB patients are older age, unemployment, recurrence of disease, excessive consumption of alcohol and immigration from countries with higher incidence of TB as in Slovenia. We detected increased incidence of TB in immigrants as well as increase in number of immigrants from areas with high TB incidence associated with more resistant TB and higher HIV infection rates.

In the past majority of immigrant came to Slovenia in search of jobs and while they belonged to a risk group no systematic monitoring and control were in place at their first entry to Slovenia or during their stay in the country.

During the first immigration crisis Slovenia was more or less a transit country and most of the immigrants stayed in Slovenia for a brief period before continuing the journey to other European countries. This has changed now and more immigrants want to stay in Slovenia permanently. As a rule these immigrants were travelling through areas with high TB incidence, have been living in refugee camps and in war zones, are malnourished, with concomitant diseases, which can all lead to higher risk of acquiring TB.

Contribution of immigration to incidence of TB in low incidence countries can be observed in most of Scandinavian and Western European countries where immigrants from Africa, Asia and Eastern Europe represent the majority of TB patients.

In Slovenia the share of immigrants among TB patients is increasing and since we have detected a higher rate of LTBI in healthy immigrants it is wise to introduce regular controls and testing for LTBI at first entry to Slovenia in immigrants coming from areas with higher TB incidence (> 50 cases/100 000). A good cooperation of healthcare workers and governmental and non-governmental agencies and organisations is needed.

## **Vir/References:**

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016

# **Obravnava migrantov – kontaktov TB iz Eritreje**

Sanja Grm Zupan

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## **Povzetek:**

V zadnjih letih incidenca TB v Sloveniji upada. Beležimo po trend poraščanja bolezni med posameznimi rizičnimi skupinami prebivalstva. Najpomembnejša rizična skupina v zadnjih letih so priseljeni iz drugih držav, ki so v zadnjem letu predstavljali 44 % vseh primerov TB v Sloveniji. Nekaj primerov bolezni smo zaznali tudi med begunci iz države z višjo incidenco TB, ki so zlasti ogrožena. Glede na to, da v Sloveniji še nimamo priporočil za obravnavo beguncev s TB, smo se odločili natančneje proučiti skupino teh bolnikov in njihove kontakte.

V letih 2017 in 2018 smo v Bolnišnici Golnik zaradi TB zdravili tri bolnike, begunce, rojene v Eritreji.

## **Abstract:**

In last years the incidence of TB in Slovenia is declining. We found the trend of increasing numbers of TB among some risk groups. The most important risk group in last years are migrants. Migrants represented 44% of TB cases in Slovenia in 2018. We found some cases among refugees, who are endangered TB risk group. Because we don't have guidelines for systematic screening of those groups, we looked those cases and their contacts closer.

In University Clinic Golnik we treated three refugees born in Eritrea in years 2017 and 2018.

## **Kratko o Eritreji**

Eritreja je za obmorska država v severovzhodni Afriki, ki meji na Sudan, Etiopijo in Džibuti. Glavno mesto je Asmara. Ocenjeno število prebivalcev za leto 2017 je 5,1 milijona. Do leta 1993 je bila del Etiopije, od katere se je ločila po trideset letni vojni. Po osamosvojitvi je prišlo do ponovne vojne med državama, v kateri je umrlo več deset tisoč ljudi. V državi vlada strog vojaški režim. Zaradi spopadov je zdrsnila v mednarodni izolacijo, zato vanjo pride le malo informacij. Dodatno revščino povzroča suša. Bojevanje je sprožilo množično razseljevanje ljudi in ločevanje družin. V zadnjih letih so se mladi izseljevali preko Sredozemlja v Evropo. V letu 2018 sta državi sklenili premirje.

Glede na podatke spada med države z višjo incidenco TB, v letu 2017 je le-ta ocenjena na 67/100.000. V 59% je bila pljučna bolezen bakteriološko potrjena. Delež bolnikov s sočasno okužbo s HIV je le 4%. Zdravljenje je v letu 2016 uspešno zaključilo 91% bolnikov.

V letu 2005 je bila opravljena analiza, s katero so ocenili prevalenco mikroskopsko pozitivne pljučne TB v državi. Nekaj več kot 19.000 ljudi, starejših od 15 let, je oddalo dva izmečka ter v primeru, da sta bila dva izmečka mikroskopsko negativna, opravilo rentgenogram. Na podlagi rezultatov je bila prevalenca mikroskopsko pozitivne pljučne TB pri bolnikih nad 15 let ocenjena na 90/100.000.

## **Trije bolniki**

V letu 2017 smo obravnavali prvega bolnika, prosilca za azil. Navajal je povišano telesno temperaturo, mesec dni trajajoč kašelj, bolečine v trebuhu, inapetenco. Bolnik je bil brez pridruženih bolezní, brez redne terapije, nekadilec, ni užival alkohola. V somatskem statusi brez posebnosti razen nižje telesne teže (BMI 17). Laboratorijsko smo beležili le blago povišano vrednost CRP (32) ter blago mikrocitno anemijo s Hb 109. Na rentgenogramu infiltrat v LZPR. Glede na CT kavitacije v LZR s povečanimi centralno nekrotičnimi mediastinalnimi bezgavkami. Dokazali smo v kulturi pozitivno TB pljuč, občutljivo na PTZ 1. reda. Uspešno, brez sopojavov, je zaključil standardno nadzorovano 6 mesečno zdravljenje.

V letu 2018 smo obravnavali dva bolnika. Prvi je bil 31-letni begunec s tromesečno anamnezo povišane telesne temperature, kašlja, bolečin pod DRL zaradi česar je bil dva meseca pred sprejemom obravnavan pri abdominalnem kirurgu in od tam zaradi pljučnice v DSPR na infekcijski kliniki zdravljen z moksifloksacinom. Dva meseca kasneje se je pojavil plevralni izliv desno zaradi česar je bil napoten v našo ustanovo. Gre za bolnika brez kroničnih bolezní ali redne terapije, nekadilca, ni užival alkohola. Pozitivna pa družinska anamneza na TB - oče se je zdravil na Nizozemskem. Laboratorijsko smo beležili povišan CRP (94) ter blago normocitno anemijo s Hb 119. Plevralni izliv D je bil limfocitni eksudat, vendar TB plevritis nismo potrdili. Potrdili smo v kulturi pozitivno TB pljuč, občutljivo na PTZ 1. reda. Zaenkrat zdravljenje poteka brez sopojavov. Nadzorovano prejema nadaljevalni režim zdravljenja.

Drugi bolnik je bil 28-letni begunec z enomesečno anamnezo kašlja, hemoptiz, težke sape, bolečin v trebuhu. Bolnik je bil brez pridruženih bolezní ali redne terapije, nekadilec, ki ne uživa alkohola. Laboratorijsko smo beležili blago povišan CRP (34) brez drugih odstopov od normalnega. Na rentgenogramu je bil viden infiltrat v DSPR. Dokazali smo mikroskopsko pozitivno TB pljuč, občutljivo na PTZ 1. reda. Nadzorovano prejema nadaljevalni režim zdravljenja.

## **Kontakti naših bolnikov**

Pogledali smo 27 kontaktov naših bolnikov.

7 kontaktov je bilo v stiku z bolnikom na delovnem mestu ob delu z migranti. Šlo je za 3 ženske in 4 moške, stare med 28 in 59 let. Eden od njih z znanim gastritisom, drugi brez kroničnih bolezní. Trije so bili kadilci, brez anamneze prekomernega uživanja alkohola. Eden rojen v BIH, dva z anamnezo potovanja v manj razvite države v preteklosti. Vsi so zanikali simptome aktivne TB. RTG je bil v mejah normalnega. Latentne okužbe smo ugotovili pri eni osebi.

20 kontaktov je bilo v stiku z bolnikom v domačem okolju ali v jezikovni šoli. Šlo je za 2 ženski in 18 moških, starih med 21 in 36 let. 3 so bili rojeni v Etiopiji, ostali v Eritreji. Za pod do Slovenije so potrebovali od 6 mesecev do 5 let – povprečno 17 mesecev. Vsi so bili zdravi, brez znanega doseganja stika s TB. 3 kadilci, brez anamneze prekomernega uživanja alkohola. Vsi so zanikali simptome aktivne TB. Pri enem bolniku je bil rentgenogram ocenjen kot patološki in bo nadaljeval diagnostični postopek. Vsi so oddali spontane izmečke, ki so mikroskopsko in v kulturah negativni. Kontakte smo testirali takoj po stiku in testiranje pri QFT negativnih ponovili čez 2 meseca. LTBO smo zaznali pri 9 kontaktih. Pri enem se glede okužbe nismo uspeli opredeliti (nejasen izvid). Pri 10 (50% pregledanih) smo uvedli nadzorovano kemoprofilaktično zdravljenje, katerega bodo uspešno zaključili (zadnja dva v roku enega meseca). Le pri enem bolniku smo beležili prehoden porast jetrnih transaminaz. Ob ponovljenem pregledu konverzije QFT nismo beležili (dva bolnika se kontrolnemu pregledu



nista odzvala). Glede na opravljeno menimo, da gre za LTBO predhodno pridobljeno v matični državi ali v času migracije. Za pregled širšega kroga kontaktov se zato nismo odločili.

Dodatno smo testiranje na LTBO opravili še pri 23 beguncih, ki niso bili v stiku z našimi bolniki. Med njimi smo beležili še 6 primerov LTBO. Med 43 begunci je bil kar 36% tistih z LTBO in večjo verjetnostjo za progres v aktivno TB.

#### Literatura:

- Nacionalni register za TB
- Bolnišnična dokumentacije Klinike Golnik
- Van der Werf et al. Evaluating TB case detection in Eritrea. *Emerging Infectious Diseases*. 2007. vol 13. No 10. 1497-1499.

## Molekularne metode v diagnostiki TB – naše 25-letne izkušnje in kaj lahko pričakujemo v naslednjih letih

Sara Truden, Manca Žolnir-Dovč

Klinika Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Laboratorij za mikobakterije  
e-mail: sara.truden@klinika-golnik.si

### Povzetek

V 80. letih prejšnjega stoletja je prišlo do odkritja metode verižnega pomnoževanja DNA s polimerazo (metoda PCR) in sledil je razvoj diagnostičnih testov, ki temeljijo na detekciji DNA ali RNA molekul. Ti molekularni testi so postopno zamenjali klasične mikrobiološke metode za identifikacijo bacilov *Mycobacterium tuberculosis* (MT), saj so skrajšali čas diagnostike bacilov TB iz 2 tednov na dneve. Ker se bacili MT prenašajo na druge osebe preko aerosola, je hitra in učinkovita postavitev diagnoze TB ključni ukrep za znižanje incidence (1).

V Laboratoriju za mikobakterije Klinike Golnik smo že 1994 uvedli *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test (MTD, Gen-Probe, San Diego, CA), ki je temeljil na pomnoževanju molekul rRNA, ki so se izločale iz tarčnih celic s pomočjo sonifikacije. Leta 2009 je test MTD nadomestil test GeneXpert MTB/*rif* (Cepheid, Sunnyvale, CA), kjer poteka detekcija pomnožene mikobakterijske DNA v realnem času. Test je hiter (~2h), z visoko specifičnostjo in občutljivostjo, avtomatiziran in nam poleg detekcije bacilov iz sklopa MT omogoča še detekcijo mutacije v genu *rpoB*, ki posreduje odpornost proti rifampicinu. Molekularne metode so v zadnjih 25 letih zamenjale tudi klasične biokemijske teste za identifikacijo posameznih vrst mikobakterij.

Velik preskok na področju molekularnih metod se je zgodil leta 2007, ko je številnim laboratorijem postalo dostopno določanje celotnega nukleotidnega zaporedja genoma (WGS, angl.: *Whole Genome Sequencing*) bakterij - sekvenciranje. Mehanizem določanja nukleotidnega zaporedja je odvisen od tehnologije v analizatorju (sekvenatorju), ki jo določen proizvajalec uporablja. Končen rezultat je ne glede na tehnologijo enak - zaporedje nukleotidov v DNA. Sočasno z WGS se je razvilo področje bioinformatike, saj je rezultat sekvenatorja računalniška datoteka, kjer je zapis genoma, ki ga je potrebno z bioinformatičnimi orodji ustrezno obdelati in dobljen rezultat tudi ovrednotiti. Veliko raziskav se dela v zadnjem času na standardizaciji metode WGS za analizo genoma MT, ki bi nam dala primerljive rezultate med različnimi laboratoriji. Pri metodi WGS lahko dobimo informacije o mutacijah v genih, ki posredujejo odpornost proti protituberkuloznim zdravilom in hkrati lahko izvedemo primerjave genomov bacilov TB različnih bolnikov, ki nam pomagajo pri odkrivanju prenosov bacilov v populaciji (molekularna genotipizacija). Omogočajo nam ločevanje med nedavnimi oziroma starejšimi prenosi bacilov s katerimi lahko sledimo odkrivanju mikroepidemij. Prednost WGS je sočasna detekcija mutacij, ki so odgovorne za nizko stopnjo odpornosti bacilov, identifikacija mikobakterijske vrste, izvajanje epidemioloških študij in čas poročanja rezultatov se lahko skrajša na manj kot 1 teden (2,3).

Prav kmalu lahko pričakujemo, da bomo začeli postopno opuščati klasične metode za testiranje občutljivosti (najprej za občutljive izolate za protituberkulozna zdravila). Nadaljnji razvoj tehnologij gre v smeri izdelave testov, ki bodo omogočili prepoznavo bacilov z WGS že neposredno v kužnini. Tako bomo še dodatno skrajšali čas od sprejema kužnine do rezultatov testov občutljivosti in identifikacije organizma, a do takrat bo potrebno še nekaj let. Za sedaj

pa kultivacija še vedno ostaja zlati standard za dokazovanje aktivne TB (največja občutljivost metode) in spremljanje uspešnosti zdravljenja.

## Abstract

In the 1980s development of polymerase chain reaction (PCR) was a breakpoint in molecular biology and was followed by increased use of diagnostic test based on detection of DNA or RNA molecules. Molecular test replaced classical microbiological methods, which facilitated identification of *Mycobacterium tuberculosis* (MT) bacilli from clinical specimens and shortened time to detection from weeks to days. Bacilli MT are transmitted from person to person via aerosol. Therefore, fast and reliable diagnosis is key to successful management of disease (1).

Since 1994 in Laboratory for mycobacteria in Clinic Golnik *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test (MTD, Gen-Probe, San Diego, CA) was introduced. It was based on replication of rRNA molecules, which were extracted from target cells with sonication. MTD was replaced by GeneXpert MTB/*rif* (Cepheid, Sunnyvale, CA), which is also a molecular test, based on real-time PCR. This method detects DNA amplification in real time. Moreover, test is fast, with high specificity and sensitivity, automatized and individual. In the same test we get information whether bacilli from MTc are present in the specimen and if they have mutation in *rpoB* gene, which confers rifampicin resistance. In the last 25 years molecular methods also replaced classical biochemical tests for identification of mycobacterial species.

The latest breakpoint in molecular biology occurred in 2007 when whole genome sequencing (WGS) became used in many laboratories in the world. In principle, we get whole nucleotide sequence of DNA of MT bacilli. Mechanisms of WGS varies depending on sequencing machine of specific manufacturer. Results are despite the mechanism used the same – DNA sequence. Final result is data file on computer with raw sequence, which needs to be analysed with appropriate bioinformatics tools and results need to be evaluated correctly. Therefore, field of bioinformatics developed in the last decade and it is key for successful WGS. Lately a lot of research is being done on standardisation of WGS performed on MT genome. With standardisation, results from different laboratories will become comparable. Advantages of WGS are in getting many information with just one test. WGS of MT genome can give us insight in mutations in genes responsible for antibiotic resistance, species identification, lineage classification and comparison of many genomes from different isolates can be used for genotypization. It can also differentiate between recent or old transmissions. With WGS time of reporting results can be shortened to less than a week (2, 3).

It is expected that in the next few years classical drug susceptibility methods for sensitive strains will be replaced with WGS. Development of WGS technologies is trending towards assays, which will detect MT bacilli directly from specimen. This will shorten time from reception of specimen to MT detection even more. For now, cultivation is still a gold standard for confirming active TB disease and it helps to monitor treatment success.

## References

1. Soini H, Musser JM. 2001. Molecular Diagnosis of Mycobacteria. *Clinical Chemistry*, 47, 5: 809-814.
2. Kohl TA, Diel R, Harmsen D, Rothganger J, Walter Meywald K, Merker M, Weniger T, Niemann S. 2014. Whole-Genome-Based *Mycobacterium tuberculosis* Surveillance:

a Standardized, Portable, and Expendable Approach. *Journal of Clinical Microbiology*, 52, 7: 2479-2486.

3. Kohl TA, Harmsen D, Rothganger J, Walker T, Diel R, Niemann S. 2018. Harmonized Genome Wide Typing of Tubercle Bacilli Using a Web-Based Gene-by-Gene Nomenclature Sytem. *EBioMedicine*, 34: 131-138

## Kvantitativni rezultat testa QuantiFERON-TB Gold Plus

Manca Žolnir-Dovč, Uroš Kuzmič, Sara Truden, Eva Sodja  
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Laboratorij za mikobakterije,  
e-pošta: [manca.zolnir@klinika-golnik.si](mailto:manca.zolnir@klinika-golnik.si)

### Povzetek

Test QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) je četrta generacija testov IGRA (angl. Interferon Gamma Release Assays), ki meri izločanje interferona- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) po reakciji specifičnih peptidnih antigenov bacilov tuberkuloze (TB) in bolnikovih celic iz heparinizirane krvi. Test je namenjen odkrivanju okužbe z bacili, torej latentne TB infekcije (LTBI).

Od druge polovice leta 2015 dalje to verzijo testa uporabljamo tudi v Laboratoriju za mikobakterije Klinike Golnik. Ima 4 epruvete, poleg epruvete TB1 (stimulacija CD4+ celic) je dodana še epruveto TB 2, na stene katere so nanešeni antigeni, ki stimulirajo odgovor posameznika preko CD8+ in CD4+ limfocitov T. Ta dodatna epruveta bi naj povečala občutljivost testa predvsem pri TB bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV, ter pri mlajših otrocih s TB. Namen prispevka je podrobneje analizirati rezultate testa QFT-Plus pri slovenskih bolnikih s končno diagnozo TB v večletnem obdobju s poudarkom na kvantitativnem prikazu vrednosti IFN- $\gamma$ .

V raziskavo smo v obdobju 1.1.2017-15.3.2019 zajeli 236 bolnikov s končno diagnozo TB, pri katerih smo diagnozo uspeli dokazati tudi z osamitvijo bacilov TB na gojiščih. Pri 63 od njih (26,7%) je bil v postopku diagnoze narejen tudi test QFT-Plus. Pri 48 je bil rezultat pozitiven že po prvem testiranju, pri 2 dodatnih bolnikih pa po testiranju iz dodatnega vzorca krvi (pri prvi bolnici teden dni kasneje, pri drugi 9 tednov kasneje). Skupno je bil torej test pozitiven pri 50 osebah (79,4 %). Pri 2 bolnikih (2/63; 3,2 %) je bil rezultat nejasen, pri preostalih 11 bolnikih (11/63; 17,4 %) pa negativen (pri 5 osebah kljub večkratnemu odvzemu krvi). Kar 6 od teh 11 oseb (54,5 %) je bilo starejših od 75 let, medtem ko je bilo v skupini s pozitivnim rezultatom takšnih bolnikov le 12 (24,0 %). Kar 90 % bolnikov s pozitivnim testom QFT je imelo pozitivni tako epruveto TB 1 kot tudi TB 2, pri 4 bolnikih je bila pozitivna samo epruveta TB 2, pri 1 bolniku pa samo TB1 epruveta. Zanimivo je, da so bili med slednjimi bolniki, ki so odgovorili s pozitivno reakcijo v eni epruveti, kar 4 starejši od 75 let.

V letošnjem letu mineva že 15 let, ko smo začeli izvajati prve teste IGRA. Ti testi so zaradi večje specifičnosti in številnih drugih prednosti postopno zamenjali več kot 120 let star tuberkulinski test in jih za zdaj priporočamo prvenstveno za pregledovanje oseb, ki so bile v stiku z bolniki z aktivno TB (pregledovanje kontaktov), pri odkrivanju okužbe z bacili TB pred začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili, pred presaditvijo organov, pri pregledovanju zdravstvenih delavcev, kakor tudi pri otrocih s sumom na aktivno TB. Z leti so se testi izboljševali, vendar še danes ne razlikujejo med aktivno in latentno obliko bolezni. Kot je pokazala tudi naša raziskava, ima pozitiven test QFT-Plus še vedno samo približno 80% bolnikov z mikrobiološko dokazano TB. Med tistimi z aktivno TB in negativnim testom QFT izstopajo predvsem starejše osebe nad 75 let. Zato je v primeru uporabe testov QFT za potrjevanje ali izključevanje aktivne tuberkuloze obvezno vzporedno pošiljanje kužnin tudi za mikrobiološko in histološko diagnostiko tuberkuloze. Osamitev bacilov TB na gojiščih je še vedno edini pravi dokaz aktivne TB, ki istočasno omogoča tudi testiranje občutljivosti.

## Abstract

The QuantiFERON-TB Gold Plus test (QFT-Plus) is the fourth generation of interferon-gamma release assays (IGRAs) designed to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection (TB). This generation is using a specific peptide cocktail to stimulate cells in heparinized whole blood. We use detection of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) to identify in vitro response and to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection (latent tuberculosis, LTBI).

In the Laboratory for mycobacteria, University Clinic Golnik, we have been using the new generation of the test since the second half of 2015. The test comprises of four tubes; in addition to tube TB1 (stimulation of CD4+ cells), there is also TB2 tube which is coated with antigens stimulating the immune response via CD8+ lymphocytes T. This tube supposedly contributes to the increased sensitivity of the test, particularly in TB patients co-infected with HIV and in small children with TB. The aim of this study was an in-depth analysis of QFT-Plus results in Slovenian TB patients with the focus on quantitative presentation of IFN- $\gamma$  values.

Between 1.1.2017 and 15.3.2019, we studied a total of 236 patients with a definite diagnosis of TB which was confirmed also with the cultivation of TB bacilli on the growth media. QFT-Plus test was performed as a part of the diagnostic procedure in 63 (26.7%) patients. In 48 patients, the results were positive in the first test while in two patients additional blood samples were taken one and nine weeks later, respectively, and the test result was positive. Overall, the test was positive in 50 patients (79.4%). In 2/63 patients (3.2%), the results were ambiguous and in 11 (17.4%) patients the test resulted negative (despite testing several blood samples in five persons). Six out of 11 patients (54.5%) with the negative test results were older than 75 years; only 12 (24.0%) patients in this age group were QFT-Plus-positive. In the majority (90%) of QFT-Plus-positive patients, both TB1 and TB2 tubes were positive. TB2 tube alone was positive in four patients while only TB1 tube was positive in one patient. Interestingly, among these 5 patients whose cells responded to the interaction with TB bacilli antigens with positive reaction in one tube only, four were older than 75 years.

It has been 15 years since we first used the IGRA. These assays have, because of increased specificity and other advantages, slowly replaced the tuberculin skin test which had been in use for more than 120 years. IGRA is now recommended to test the persons who were in contact with patients with active TB, to detect the TB infection before commencing the treatment with biological drugs and before organ transplantations, to test healthcare workers and children suspected of having active TB. Despite the progress in the development, the tests still do not differentiate between active and latent TB. The results of this study showed that the test was positive in only about 80% of patients with microbiology-confirmed TB. Persons over 75 years were most prominent among patients with active TB and negative QFT-Plus test result. Therefore, when using the QFT-Plus test to confirm or exclude active TB, the specimens should be concurrently subjected to microbiology and histology. Cultivation of the TB bacilli remains the only definitive evidence of active TB and simultaneously enables the susceptibility testing.

## References

1. Takasaki J, Manabe T, Morino E, Muto Y, Hashimoto M, Iikura M, Izumi S, Sugiyama H, Kudo K. Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB on active tuberculosis in Japan. *J Infect Chemother*. 2018; 24(3):188-192. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.009.
2. 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.

3. Horne DJ, Jones BE, Kamada A, Fukushima K, Winthrop KL, Siegel SAR, Kovacs A, Anthony P, Meekin KA, Bhat S, Kerndt P, Chang A, Koelle DM, Narita M. Multicenter study of QuantiFERON®-TB Gold Plus in patients with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(6):617-621. doi: 10.5588/ijtld.17.0721.

# **Endobronchial tuberculosis**

*Spasoje Popević*

*University Hospital for*

*Pulmonary Diseases,*

*Belgrade, Serbia*

*spasapop@gmail.com*

## **SUMMARY**

Endobronchial tuberculosis (EBTB) is a chronic, progressive form of the infection with bronchial mucosal infiltration, characterized by hyperemia, oedema, formation of granulation tissue and potentially ulceration and bronchostenosis, as a result of scar tissue formation in the bronchial lumen.

EBTB is present in up to 40% of patients with active tuberculosis, frequently with a complicated clinical course. It's a differential diagnostic challenge with variable, non specific symptoms and radiographic picture at presentation. The diagnosis of EBTB is often delayed until after the onset of serious bronchial stenosis. Bronchoscopy plays critical role both in diagnosis and treatment of this form of tuberculosis.

## **REFERENCES**

1. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of evolution of endobronchial TB. *Chest.* 2000;117:385-92
2. Kashyap S, Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulm Med.* 2014
3. Samardzić N, Jovanović D, Marković-Denić L, Roksandić-Milenković M, Popević S, Skodrić-Trifunović V. Clinical features of endobronchial tuberculosis. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(2): 156–160



## Novosti pri obravnavi otroške tuberkuloze

### *Innovations in diagnosis and treatment of pediatric tuberculosis*

Malena Aldeco

Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

#### **Povzetek:**

Slovenija sodi med države z nizko pojavnostjo tuberkuloze (TB) (manj kot 10/100000 prebivalcev). S TB so leta 2016 zboleli 3 otroci mlajši od 15 let in 2 mladostika. V deželah z nizko pojavnostjo TB postane še pomembnejši stalni nadzor nad rizičnimi skupinami, med katere sodijo mlajši otroci in otroci, priseljeni iz držav z visoko pojavnostjo TB. Treba je izboljšati zgodnje odkrivanje primerov aktivne TB, saj so otroci nagnjeni k hudim oblikam bolezni in večji umrljivosti. Pomembno je tudi izboljšanje zgodnjega odkrivanja in zdravljenja primerov latentne tuberkulozne okužbe (LTBO). S tem preprečujemo, da bi otrok zbolel neposredno po okužbi ali kadarkoli kasneje in tudi sam postal vir okužbe.

Postavitev diagnoze in zdravljenje tuberkuloze pri otroku pogosto predstavljata velik izziv. Klinična slika tuberkuloze je pri otroku zelo nespecifična. Spremembe na rentgenogramu prsnih organov so pogosto subtilne. Občutljivost in specifičnost tuberkulinskega kožnega testa (TKT) in gama-interferonskih testov (IGRA), predstavljata omejitev pri postavitvi diagnoze aktivne TB ali LTBO. Mikrobiološka potrditev je tudi precej zahtevna, saj je pljučna oblika tuberkuloze v otroški dobi paucibacilarna bolezen. Poleg tega mlajši otroci niso sposobni izpljuniti ustreznih vzorcev izmečka.

Izzivni so tudi določeni vidiki zdravljenja tuberkuloze pri otroku. Farmakodinamika in farmakokinetika tuberkulostatikov sta pri različnih starostih precej različni. Mlajši otroci potrebujejo posebne formulacije zdravil (sirupe). Sodelovanje pri dolgotrajnem zdravljenju je včasih zelo zahtevno, predvsem pri najstnikih in malčkih.

V zadnjih letih je več novosti izboljšalo diagnozo in zdravljenje otroka z aktivno TB ali z LTBO:

1. IGRA testi: več podatkov je na voljo o delovanju IGRA testov pri otrocih vseh starosti. IGRA testi so bolj specifični kot TKT pri diagnozi LTBO in so posebej koristni pri otrocih, ki so bili cepljeni z BCG cepivom. Pri diagnozi aktivne TB IGRA testi in TKT niso dovolj občutljivi ali specifični za potrditev ali izključitev diagnoze. Pri diagnozi aktivne so sicer TB IGRA testi enako občutljivi kot TKT. Nove raziskave kažejo na podobno delovanje IGRA testov tudi pri otrocih mlajših od 5 let.
2. Slikovna diagnostika: Magnetna resonanca (MRI) prsnega koša je skoraj tako specifična in občutljiva pri ugotovitvi slikovnih sprememb značilnih za TB (mediastinalne in hilarne limfadenopatije, plevralnega izliva in kavitacije) kot CT. Velika prednost MRI je izogibanje sevanju.
3. Pridobivanje ustreznih vzorcev dihal za mikrobiološko potrditev: inducirani izmeček je neinvazivna in varna preiskava, ki jo lahko opravimo tudi pri mlajših otrocih. Donos kulture induciranežga izmečka je podoben kot donos kulture aspirata želodčnega soka.

4. Testi pomnoževanja nukleinskih kislin (amplifikacijski testi): test *Xpert MTB/RIF* je hitra in natančna metoda za mikrobiološki dokaz okužbe z *M. tuberculosis*. Z njim lahko dokažemo tudi odpornost na rifampicin. Kljub temu da je kultivacija še zmeraj bolj občutljiva metoda, je *Xpert MTB/RIF* precej hitrejša kot kultivacija in bolj občutljiva kot mikroskopija. Občutljivost je sicer nizka pri paucibacilarnih oblikah, ki predstavljajo večino primerov otroške tuberkuloze. Nova generacija testa *XpertMTB/RIF Ultra*, ima večjo občutljivost pri paucibacilarnih oblikah TB.
5. Zdravljenje: nedavne raziskave podpirajo krajše režime zdravljenja LTBO pri otrocih, kot je npr. 12 tedensko zdravljenje z izoniazidom in rifapentinom enkrat tedensko, kar naj bi omogočilo izboljšanje sodelovanja.

**Abstract:**

Slovenia belongs to the group of countries with low incidence of tuberculosis (TB) ( less than 10/100000). In 2016, 3 children under the age of 15 and 2 adolescents developed active TB. In countries with low TB incidence, permanent monitoring of risk groups, including younger children and children immigrated from countries with a high incidence of TB, becomes very important. It is necessary to improve the early detection of cases of active TB, as children are prone to severe illness and increased mortality. It is also important to improve the early detection and treatment of cases of latent tuberculosis infection (LTBI). This prevents the child from becoming ill immediately after infection or later at any time in life and also becoming a source of infection.

There are many challenges in the diagnosis and management of tuberculosis that are unique to children. The clinical picture of pediatric tuberculosis is very unspecific. Changes in the chest radiograph are often subtle. The sensitivity and specificity of the tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assays (IGRA) are limited in the diagnosis of active TB and LTBI. Microbiological confirmation is also quite demanding, since pulmonary TB during childhood is a paucibacillary disease. In addition, young children are unable to voluntarily expectorate sputum samples.

Some aspects of the treatment of pediatric tuberculosis are also challenging. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of tuberculosis medications are quite different at different ages. Young children need special formulations of medicines (syrups). Assuring compliance in long-term treatment is often very demanding, especially in teenagers and toddlers.

In recent years several innovations have improved the diagnosis and treatment of a childhood TB:

1. IGRA tests: more information is available on the functioning of the IGRA tests in children of all ages. IGRA tests are more specific than TST in LTBI diagnosis and are particularly useful in children who have been vaccinated with BCG. In the diagnosis of active TB IGRA tests and TSTs are not sensitive or specific enough to confirm or exclude the diagnosis; otherwise IGRA tests are as sensitive as TST in the diagnosis of active TB. New research suggests similar IGRA test performance also in children under 5 years of age.
2. Magnetic resonance (MRI) of the chest is almost as specific and sensitive in detecting abnormalities typical of TB (mediastinal and hilar lymphadenopathies, pleural effusion and cavitation) as CT. The great advantage of MRI is the avoids the risk of radiation.
3. Obtaining appropriate respiratory samples for microbiological confirmation: the induced sputum is a non-invasive and safe investigation that can be performed also in younger children. The yield of culture of induced sputum is similar to the yield of culture of gastric aspirate.
4. Nucleic acid multiplication tests (amplification tests): the *Xpert MTB / RIF* test is a rapid and accurate method for the microbiological evidence of *M. tuberculosis* infection. It can also prove resistance to

rifampicin. Although culturing is still a more sensitive method, Xpert MTB / RIF is much faster than culture and more sensitive than microscopy. Sensitivity is low in paucibacillary forms, which represent the majority of cases of childhood tuberculosis. The new generation XpertMTB / RIF Ultra test has a higher sensitivity in paucibacillary TB forms.

5. Treatment: Recent studies support shorter regimens of LTBO treatment in children, such as 12 weeks weekly treatment with isoniazid and rifapentin, which would help improve compliance.

# **Late complications and consequences after tuberculosis treatment**

Petra Svetina

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

Despite the fact that tuberculosis (TB) is not declining globally as predicted, the success of treatment of TB susceptible to first line antituberculous drugs increased. High share of successfully treated TB is not related only to antituberculous drugs but to some other factors such as higher share of microbiologically detected diseases, susceptibility testing, and antituberculous drugs being given according to combination regimen for prolonged time. Special place in successful TB treatment holds controlled taking of the drugs especially in certain risk group patients. Consequently disease recurrence and mortality decreased.

TB can affect various organs but most commonly affected are lungs where it causes structural and functional changes. These changes can be temporary or final but are usually irrelevant. Some patients experience complications and consequences which can be present already during treatment or appear shortly after end of treatment in a form of intermittent or continuous symptoms affecting the quality of life (cough, dispnoea, sputum production). After successful TB treatment patients are left with radiological changes and changes in pulmonary function. On rare occasion late consequence of TB arise in form of bronchiectasis, aspergillosis, lung fibrosis, pulmonary hypertension, deformities and stenosis of airways or COPD. Some experts think TB is a possible risk factor for lung cancer development.

Since various early and late consequences of successfully treated TB are possible, monitoring of these patients after treatment completion is necessary to avoid and prevent possible complications and adverse consequences. If complications and adverse consequences arise early detection and appropriate treatment is imperative.

## References:

1. Chakaya J. Long term complications after completion of pulmonary tuberculosis treatment: A quest for a public health approach; *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial diseases*; Vol 3(2016); pp.10-12
2. Shah M, Reed C. Complications of tuberculosis; *Curr Opin Infect Dis*; 27 (5) (2014), pp. 403-410
3. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, Drewyer G, Weis SE. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*, 131 (6) (2007), pp. 1817-1824

# **The relationship between Tuberculosis and Chronic Opstructive Pulmonary Disease**

Biljana Ilievska Poposka

Institute for lung diseases and tuberculosis Skopje, Macedonia

Tuberculosis (TB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) carry a significant burden in terms of morbidity and mortality worldwide (1). Although, smoking is the conventional risk factor for COPD, nonsmoking related risk factors such as biomass fuel exposure, childhood lower-respiratory tract infections, chronic asthma, outdoor air pollution, and prior history of pulmonary tuberculosis have become important risk factors of COPD.

Past history of TB as a risk factor of chronic airflow obstruction (CAO) has been reported in several studies (2). It may develop during the course of tuberculosis or after resistance. These include bronchiectasis, bronchiolar narrowing and bronchiolitis obliterans completion of tuberculosis treatment. The pathophysiology leading to the development of airflow obstruction in TB is multi-factorial in nature (3). Endobronchial involvement may result in localised and generalised bronchial obstruction, fibrosis and an increased airways and accelerated emphysematous changes.

The development and subsequent disease progression seen both in TB and COPD result in characteristic destructive parenchymal lung changes. A common link to the pathogenesis of both conditions may lie in the destruction of the pulmonary extra-cellular matrix (ECM) comprised of collagen and elastin which is key to the structural integrity of the lung. MMPs are a family of naturally occurring protease enzymes capable of degrading the ECM. In conditions where there is altered or unregulated activity of MMP enzymes, there exists the potential for re-modelling and subsequent damage to the lung architecture.

Parenchymal lung destruction may also affect pulmonary compliance resulting in an increased tendency for peripheral airways collapse and subsequent air trapping. This is worsened by abnormalities in the ventilation-perfusion relationships. Parenchymal and airway changes result in areas of decreased ventilation which may be adequately perfused.

Patients of COPD are also at increased risk of developing TB.

According to the results from the studies, there was a 3-fold higher risk of developing tuberculosis in COPD patients than controls and the incidence of tuberculosis was inversely related to FEV1 value. In addition, the risk of death was 2-fold higher within first year after the tuberculosis diagnosis in COPD patients with active tuberculosis compared to general population control subjects with tuberculosis. There is need of further research on this complex interaction to determine the exact clinical presentation, further course of TB in COPD and COPD in TB how adversely affects the disease progression, morbidity, and mortality.

## **References:**

1. van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(1):27–33.
2. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration.* 2013;86(1):76–85.
3. Chakrabarti B, MA Carveley P, DO Davies P. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2(3): 263–272.

# **Risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with tuberculosis-destroyed lungs**

Robert Marčun

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

Pulmonary hypertension (PH) is a disease characterized by increased pulmonary arterial pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR), progressively leading to right heart failure and death. PH is classified into five groups, each of them characterized by specific pathophysiological features. Group 3 PH is due to obstructive or restrictive lung diseases and/or hypoxemia. It is a common complication of severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), interstitial lung disease (ILD), and combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). When present, PH is associated with decreased exercise capacity and survival rates. In contrast with group 1 pulmonary arterial hypertension (PAH), specific treatments have not shown major beneficial effects in group 3 PH and are therefore not recommended.

Non-invasive modalities that might raise suspicion for the presence of PH in CLD include circulating biomarkers, pulmonary function testing, echocardiography and imaging. Plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-BNP are elevated in severe CLD-PH, but have less sensitivity and specificity for moderate PH and may be confounded by left heart abnormalities. In both ILD and COPD, PH is generally associated with a lower DLCO, diminished exercise capacity and more impaired gas exchange at rest or during exercise than expected based on ventilatory impairments. Echocardiography is considered the best non-invasive modality to screen for CLD-PH. However, the ability to determine peak tricuspid regurgitation velocity to estimate the right ventricular systolic pressure is limited in these patients. Alternate echocardiographic measures including right ventricular outflow tract diameter, tricuspid annular plane systolic excursion, and qualitative assessment of right chamber structure and function have been advocated in IPF and COPD.

The ratio of the main pulmonary artery to ascending aorta diameter on imaging may predict PH in both COPD and IPF, with a ratio  $>1$  (range 0.9–1.1) suggested as a threshold. Combining the pulmonary artery/aorta diameter ratio and other non-invasive measures (including echocardiographic and physiological variables) improves the accuracy of predicting PH. Right heart catheterisation (RHC) remains the gold standard for the diagnosis of CLD-PH. However, suspicion for underlying PH does not always mandate performance of RHC in patients with established lung disease if there is no therapeutic or management consequence.

Pulmonary tuberculosis (PTB) can result in tuberculosis-destroyed lung (TDL), which is caused when parenchyma is destroyed, lymph nodes become obstructed, the bronchi undergo necrosis, and a secondary infection occurs. Decreased lung and airway volume in patients with TDL is often characterized as a progressive airflow limitation and aggravated by recurrent exacerbation resembling chronic obstructive pulmonary disease (COPD), despite inherent pathophysiological properties. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is reported in 20%–40% of chronic respiratory disease and is related to the severity of underlying conditions. PAH with/without right heart dysfunction is closely linked to aggravation of chronic lung conditions and a poor prognosis. Although the precise mechanism of PAH in patients with chronic lung disease has not been identified, chronic hypoxemia may induce endothelial dysfunction and vascular remodeling during systemic inflammation, and is thought to contribute.

## References

1. Chebib N, Mornex FF, Traclet J, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. *Pulmonary Circulation* 2018; 8(2) 1–10.
2. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801914 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>].
3. Yong SJ, Hee P, Jung KL, Eun YH, Hee SC, Deog KK. Risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with tuberculosis-destroyed lungs and their clinical characteristics compared with patients with chronic obstructive pulmonary disease, *International Journal of COPD* 2017:12

# Radiološke spremembe po preboleli tuberkulozi pljuč

Igor Požek

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Slovenija

## Povzetek

Patološko / radiološka slika okužbe s pljučno tuberkulozo je odvisna od občutljivosti okuženega gostitelja in jo razdelimo na primarno in postprimarno. Primarna tuberkuloza se ponavadi kaže kot konsolidacija v spodnjem režnju, povečane hilarne in mediastinalne bezgavke, plevralni izliv ali miliarna bolezen. Postprimarna tuberkuloza se najpogosteje pojavlja kot konsolidacija, kavitacija in centrilobularni noduli v zgornjih delih pljuč, plevralni izliv in miliarna oblika sta manj pogosti.

V skladu z virulentnostjo organizma in obrambo gostitelja se lahko tuberkuloza pojavi v pljučih in v drugih zunajpljučnih organih. Pri zdravljenih ali nezdravljenih bolnikih se lahko pojavijo različne posledice in zapleti v pljučih in zunaj pljučnih delih prsnega koša. Te je mogoče razvrstiti v naslednje skupine: (1) parenhimske spremembe, ki vključujejo tuberkulom, kalciniran granulom, tankorobe kavitacije, brazgotinjenje z atelektazo, popolno uničenje dela pljuč, aspergilom in bronhogeni karcinom; (2) spremembe dihalnih poti, ki vključujejo bronhiektazije, traheobronhialno stenozo in bronholitiazio; (3) spremembe na žilah, ki vključujejo arteritis in trombozo bronhialne ali pljučne žile, dilatacijo bronhialnih arterij in Rasmussenovo aneurizmo; (4) mediastinalne spremembe, ki vključujejo kalcinirane bezgavke in ekстранodalno širjenje s prizadetostjo požiralnika z razvojem divertiklov, striktur ali fistul, konstriktivni perikarditis in fibrozni mediastinitis; (5) prizadetost plevre, ki se kaže kot kronični empiem, fibrotoraks, bronhopopleuralna fistula in pnevmotoraks; in (6) spremembe v steni prsnega koša, ki vključujejo tuberkulozo rebra, tuberkulozni spondilitis in malignom, povezan s kroničnim empijemom.

Za neaktivno tuberkulozo so značilne stabilne fibronodularne spremembe z bronhiektazijami in tudi s tankorobimi kavitacijami, ki se radiološko ne spreminjajo vsaj 6 mesecev. Ozdravljene tuberkulozne votline in bronhiektazije se lahko komplicirajo s hemoptizami, bakterijsko okužbo ali razvojem micetoma. Fibronodularne spremembe so povezane s precej večjim tveganjem za reaktivacijo tuberkuloze kot kalcinirani granulomi in kalcinirane bezgavke, kjer je možnost reaktivacije izredno majhna in se pogosto pojavljajo pri drugih granulomskih boleznih (endemske glivične okužbe, sarkoidoza, pneumokonioze).

## Abstract

The pathologic / radiologic form of the pulmonary TB infection depends on the sensitivity of the infected host and is classified as primary or postprimary. Primary tuberculosis typically appears as air-space consolidation in the lower lobes, hilar and mediastinal lymphadenopathy, pleural effusion, and miliary disease. Postprimary tuberculosis appears most commonly as consolidation, cavitation and centrilobular nodules at the lung apex, pleural effusion and miliary disease are less common.

In accordance with the virulence of the organism and the defenses of the host, tuberculosis can occur in the lungs and in extrapulmonary organs. A variety of sequelae and complications can occur in the pulmonary and extrapulmonary portions of the thorax in treated or untreated patients. These can be categorized as follows: (a) parenchymal lesions, which include tuberculoma, calcified granuloma, thin-walled cavity, scarring/atelectasis, end-stage lung destruction, aspergilloma, and bronchogenic carcinoma; (b) airway lesions, which include bronchiectasis, tracheobronchial stenosis, and broncholithiasis; (c) vascular lesions, which



include pulmonary or bronchial arteritis and thrombosis, bronchial artery dilatation, and Rasmussen aneurysm; (*d*) mediastinal lesions, which include lymph node calcification and extranodal extension with esophageal involvement and development of stricture, diverticula or fistula, constrictive pericarditis, and fibrosing mediastinitis; (*e*) pleural lesions, which include chronic empyema, fibrothorax, bronchopleural fistula, and pneumothorax; and (*f*) chest wall lesions, which include rib tuberculosis, tuberculous spondylitis, and malignancy associated with chronic empyema.

Inactive tuberculosis is characterized by stable fibronodular changes, including bronchiectasis and thin walled cavities that are radiologically stable for at least 6 months. Healed tuberculous cavities and bronchiectasis can be complicated by hemoptysis, bacterial infection or mycetoma. Fibronodular change is associated with a considerably higher risk of developing tuberculosis reactivation than calcified granulomas and calcified lymph nodes with an extremely low risk of reactivation and are commonly seen in other granulomatous diseases (endemic fungal infections, sarcoidosis, pneumoconioses).

#### Literatura:

1. Kim HY e tal. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. Radiographics 2001 Jul-Aug;21(4):839-58.
2. Nachiappan AC et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. Radiographics 2017 Jan-Feb;37(1):52-72.

# Microbiome in tuberculosis

Viktorija Tomič

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

For many decades we believed lower respiratory tract was sterile and there were no living microbes to be found beyond vocal cords. Historically the detection of microorganisms was based on conventional microbiological procedures which were culture-dependent. The ability to grow bacteria in pure culture formed the basic principle in linking specific infection to a particular disease-causing pathogen. Culture-dependent approach generally allows isolation and identification of only a fraction of bacteria present in the sample and is focused on detecting potential pathogenic bacteria. New technologies such as Sanger sequencing and later next-generation sequencing (NGS) are able to detect and identify microorganisms including some rare community members in complex samples.

NGS allowed us to realise that human body contains diverse microbial communities in different body sections like the gut, oral cavity, vagina, skin and also the lower respiratory tract. Microbial composition and abundance can be disrupted in health, resulting in dysbiosis with subsequent proliferation of pathogens implicated in pathological immune response and disease. Tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis* complex and when pathogen reaches lung alveoli it can either multiply and progress immediately to acute TB or persist in latency within macrophages for years. Our knowledge of relationship between microbiome and TB infection is still in the early stage but it seems that active TB infection causes alterations in the microbiota, although these changes differ between studies. Studies have also shown that TB treatment induces profound and long-lasting changes in gut microbiome. We might even speculate, according to the results of a recently published study, that host microbiota in addition to other factors contribute to the ability to control *M. tuberculosis* infection.

Getting the right perception of the role of microbiome in TB as well as other respiratory tract infections and lung diseases in general will definitely open the door for better diagnostic and treatment options for these diseases and probably enable more favourable outcomes.

## Reference:

- Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E, eds. The Lung Microbiome. ERS Monograph European Respiratory Society, 2019.
- Hong BY, Maulen NP, Adami AJ, Granados H, Balcells ME, Cervantes J. Microbiome changes during tuberculosis and antituberculous therapy. Clin Microbiol Rev 2016; 4:914-25.
- Namasivayam S, Sher A, Glickman MS, Wiperman MF. The microbiome and tuberculosis: early evidence for cross talk. Mbio 2018; 5: 1-11.
- Dumas A, Corral D, Colom A, Levillain F, Peixoto A, Hudrisier D, et al. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. Frontiers in Immunology 2018; 9: 2656

- Tarashi S, Ahadi Badi S, Moshiri A, Nasehi M, Fateh A, Vaziri F, et al. The human microbiota in pulmonary tuberculosis: not so innocent bystander. *Tuberculosis* 2018; 113: 215-21.
- Eshetie S, van Soolingen D. The respiratory microbiota: new insights into pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2019; 19:92.

## **Fibrotic Lung changes in people with a history of tuberculosis (TB)**

Katarina Osolnik

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

E-pošta:katarina.osolnik@klinika-golnik.si

The aim of TB treatment is to kill the causative mycobacteria with anti-mycobacterial agents. An understanding of the pathogenesis of pulmonary damage in TB is fundamental. The most important features of post TB changes leading to impaired lung function, are cavities, bronchiectasis, and fibrosis.

TB typically heals with persisting cavities, scarring, and pleural adhesions, as observed in autopsies of persons with previous TB who died of other causes. However, abnormal findings need not be present and viable TB can be found in both macroscopically normal and abnormal appearing lung tissue.

Chest X-rays of people with previous TB show abnormalities in 14–100%, including fibrosis, bronchiectasis, and persisting cavities, the latter occurring more often in re-treatment patients or those with multi-drug resistant TB (1).

High-resolution CT (HCRT) is extremely helpful in understanding sequential morphological change after antituberculous chemotherapy. Resolution of the tuberculous lesions occurs with antituberculous chemotherapy, resulting in varying degrees of fibrosis, bronchovascular distortion, emphysema, and bronchiectasis.

Fibrosis results from the excessive deposition of components of the extracellular matrix such as collagen and fibronectin in and around inflamed or damaged tissue by myofibroblasts. Its pathogenesis is complicated, with many innate and adaptive immune cells and cytokines playing a role.

Transforming growth factor (TGF- $\beta$ ), produced by macrophages, lung epithelial cells, and fibroblasts, is one of the key players. Higher levels of TGF- $\beta$  in serum and BAL correlate with an increase in fibrosis seen on high-resolution CT scan in patients with TB 6 months after the start of treatment (3).

Replacement fibrosis occurs in response to lung damage caused by infection.

Reported prevalence of cavitation (8.3–83.7%), fibrosis (25.0–70.4%) and bronchiectasis (4.3–11.2%) (X-ray), the CT-based studies generally reported a lower prevalence of cavitation (7.4–34.6%), and a higher prevalence of bronchiectasis (35.0–86.0%) and fibrosis (70.0–92.6%), than studies using X-ray imaging (1).

Pleural diseases TB sequelae was present in 19.6–46.0% of patients (1).

There may be a substantial burden of undetected lung damage among patients completing TB treatment.

Factors influencing the progression of lung damage may include modifiable exposures such as smoking, biomass fuel, and ongoing respiratory tract infections.

Because of the long duration of treatment, there are possibilities of drug toxicity for lung.

It is not to forget that various existing drugs that affect one or more of the immunological mediators of lung damage may be could play a role as host-directed therapy

Keywords: tuberculosis, lung damage, fibrosis

#### REFERENCES:

- 1) Meghji, J., Simpson, H., Squire, S. B., and Mortimer, K. (2016). A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *PLoS One* 11:e0161176. doi: 10.1371/journal.pone.0161176
- 2) Stek C, Allwood B, Walker NF, Wilkinson RJ, Lynen L and Meintjes G: The Immune Mechanisms of Lung Parenchymal Damage in Tuberculosis and the Role of Host-Directed Therapy.:*Front. Microbiol.* 9:2603. doi: 10.3389/fmicb.2018.02603.
- 3) Ameglio, F., Casarini, M., Capoluongo, E., Mattia, P., Puglisi, G., and Giosue, S. (2005). Post-treatment changes of six cytokines in active pulmonary tuberculosis: differences between patients with stable or increased fibrosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 9, 98–104.

# **Ali pljučna tuberkuloza povečuje tveganje za razvoj pljučnega raka?**

## *Is previous tuberculosis a risk factor for lung cancer?*

Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Slovenija

### **Povzetek**

Pljučna tuberkuloza in pljučni rak imata precej skupnih lastnosti, s klinično in radiološko sliko lahko posnemata drug drugega. Možen pa je tudi soobstoj pljučnega raka in tuberkuloze (pri 1 - 4%), oz. celo povezava med pojavom obeh bolezni. Imunski sistem bolnikov z rakom je oslabiljen zaradi vpliva osnovne bolezni, dodatno pa ga zavira zdravljenje s kemoterapijo, obsevanjem, kar lahko reaktivira latentno tuberkulozo ali pospeši primarno okužbo z mikobakterijami.

Bolniki po preboleli pljučni tuberkulozi imajo približno dvakrat večje tveganje za razvoj pljučnega raka, kar je primerljivo s tveganjem pri nekaterih ostalih kroničnih pljučnih boleznih (KOPB, IPF, pnevmokonioze). Tveganje je neodvisno od kajenja in časa od prebolele tuberkuloze (povečano ostaja tudi 20 let po preboleli tuberkulozi). Vzrok za povečano tveganje pripisujemo kroničnemu vnetju. Pljučna tuberkuloza je pri večini imunokompetentnih ljudi proces kronične okužbe (oblikovanje granulomov z mikobakterijami in aktiviranimi limfociti T, makrofagi, NK celicami), ki je povezan tudi z izločanjem citokinov  $TNF\alpha$ ,  $TGF\beta$ , IL6 in ustvarjanjem mikrookolja, ki omogoča in pospešuje vse faze razvoja in širjenja tumorskih celic. Neprestano izločanje dušikov oksid sintaze (NOS) iz aktiviranih makrofagov povzroča poškodbe DNA. Zaradi povečane celične proliferacije in angiogeneze je epitelij bolj nagnjen k metaplaziji, dodatno pa se tudi karcinogeni bolj kopičijo v hiperaktivnih področjih, kar vse omogoča nastanek neoplastičnih sprememb. Rak se tako lahko razvije iz metaplazije epitelija v kavernah, v brazgotinah ali v kalciniranih bezgavkah.

Pri bolnikih s pljučnim rakom je pomembno, da ob netipični prezentaciji pomislimo tudi na morebiten soobstoj tuberkuloze, saj rak z oslavitvijo imunskega sistema lahko vpliva na reaktivacijo tuberkuloze. Zdravljenje tuberkuloze je za končni izhod zelo pomembno vključiti v plan zdravljenja pljučnega raka. Bolniki po preboleli tuberkulozi imajo večje tveganje za razvoj pljučnega raka v brazgotini, kaverni, redkeje bezgavki. Pomembno je, da se osebe po preboleli tuberkulozi izogibajo dodatnim dejavnikom tveganja za razvoj pljučnega raka (predvsem kajenju cigaret). Ob pojavu morebitnih kliničnih ali radioloških sprememb pri teh bolnikih pa moramo še bolj skrbno izvesti ustrezne slikovne in po potrebi invazivne preiskave za ugotavljanje morebitnega pojava raka.

### **Abstract**

Pulmonary tuberculosis and lung cancer have common properties, they can clinically or radiologically imitate each other. Co-existence of lung cancer and tuberculosis, and even the connection between the occurrence of both diseases is also described. The immune system of cancer patients is weakened by the impact of the malignant disease, and is further inhibited by treatment with chemotherapy, irradiation, which can reactivate latent tuberculosis or accelerate primary mycobacterial infection. Patients, who were treated for pulmonary tuberculosis have

approximately twofold higher risk of developing lung cancer, which is comparable to that of some other chronic lung disease (COPD, IPF, pneumoconiosis). The risk is independent of smoking and the time of overgrowth of tuberculosis (increased also 20 years after tuberculosis). The cause of the increased risk is attributed to chronic inflammation. Pulmonary tuberculosis is a chronic infection process in the majority of immunocompetent people (the formation of granulomas with mycobacteria and activated T lymphocytes, macrophages, NK cells), which is also associated with the secretion of  $TNF\alpha$ ,  $TGF\beta$ , IL6 cytokines, and the creation of a microenvironment that enables and promotes all stages of development and the spread of tumor cells. Continuous secretion of nitric oxide synthase (NOS) from activated macrophages causes DNA damage. Due to increased cell proliferation and angiogenesis, epithelium is more prone to metaplasia, and in addition, carcinogens accumulate more in hyperactive areas, which allows the development of neoplastic changes. Cancer can thus develop from epithelium metaplasia in cavities, in scars, or in calcified lymph nodes. In patients with lung cancer, it is important to consider the possible coexistence of tuberculosis in the atypical presentation, as cancer with impairment of the immune system can affect the reactivation of tuberculosis. Treatment of tuberculosis is very important to involve in the treatment plan for lung cancer for the ultimate outcome. Patients after tuberculosis have a higher risk of developing lung cancer in scars, cavities, less common lymph nodes. It is important to avoid additional risk factors for the development of lung cancer (especially cigarette smoking). However, in the case of clinical or radiological changes in these patients, even more careful imaging and if necessary, invasive tests to determine the possible occurrence of cancer should be performed.

# Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

**Vloga medpoklicnega tima v zdravstveni oskrbi bolnika s tuberkulozo**  
v okviru 5. mednarodnega simpozija o tuberkulozi in respiratornih okužbah in  
24. slovenskega posveta o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo

## Program za medicinske sestre

Hotel Astoria Bled, petek 29. marec 2019

9.00 – 9.10	Pozdravni govor	asist. Katja Vrankar, mag. zdr. nege
9.10-9.40	TB pri občutljivih skupinah v Sloveniji	Sanja Grm Zupan, dr.med.
9.40 – 10.10	Testiranje občutljivosti mikobakterij – kam gremo?	Dr. Eva Sodja, univ.dipl.mikr.
10.10 – 10.30	Izzivi pri obravnavi bolnikov s TB rojenih izven Slovenije	Barbara Zadnik, dipl.m.s.
10.30 – 10.50	Obravnava kontaktov iz občutljivih skupin	Maruša Ahačič, mag.zdr.nege
10.50 – 11.00	Razprava	
11.00 – 11.15	Sponzorirano predavanje: Quantiferon TB Gold	Betamed: Andrea Kern, mag. pharm.
11.15 – 12.00	<b><i>Kosilo</i></b>	
2.00 – 12.20	Pomen prehranske obravnave bolnikov s TB	Tatjana Rogelj, dipl.m.s.
12.20 – 12.40	Bolnik s TB, kaj pa zdaj?	Eva Bučan dipl.m.s.
12.40 – 13.00	Medsebojni vpliv hrane in protituberkuloznih zdravil	Matej Dobravc Verbič, mag. farm.
13.00 – 13.20	Zakaj koordinator odpusta pri bolniku s TB?	Barbara Zadnik, dipl.m.s.
13.20 – 13.50	Odvzem kužnin za diagnostiko mikobakterij (delavnica)	Eva Bučan, dipl.m.s., Tatjana Rogelj, dipl.m.s.
13.50 – 14.00	Razprava	
14.00	Povzetek in Zaključek srečanja	





## Tuberkuloza pri občutljivih skupinah v Sloveniji

Sanja Grm Zupan, Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

e-naslov: [sanja.grm@klinika-golnik.si](mailto:sanja.grm@klinika-golnik.si)

**Uvod:** Tuberkuloza je pogosta nalezljiva bolezen, ki jo povzročajo bacili *Mycobacterium tuberculosis complex* (MT) in je še vedno svetovni zdravstveni problem. V Sloveniji je bolezen redka, vendar se v zadnjih letih pogosteje pojavlja pri občutljivih skupinah prebivalstva. Največjo rizično skupino so v zadnjih letih predstavljali priseljeni bolniki s TB.

### **Občutljive skupine prebivalstva:**

Incidenca tuberkuloze (TB) v državah z nizko incidenco TB, med katere sodi tudi Slovenija, v zadnjih desetletjih upada počasneje. Ob upadu incidence TB, se bolezen prične pogosteje pojavljati med občutljivimi skupinami prebivalstva.

V zadnjih letih beležimo porast bolezni med **priseljenci**. Najbolj rizični med njimi so priseljeni iz držav z visoko incidence TB, prosilci za azil in begunci.

Delež teh bolnikov v državah z nizko incidence TB narašča in v nekaterih državah predstavlja že več kot polovico vseh primerov TB. V državah EU/EEA je skupni delež priseljencev v letu 2016 predstavljal kar četrtno vseh primerov TB. V zadnjih letih smo tudi v Sloveniji beležili trend porasta priseljenih bolnikov s TB (v letu 2018 kar 44%, v letu 2000 le 21%). Zaradi seštevka več dejavnikov pride do reaktivacije LTBO pridobljene v matični državi in razvoja aktivne bolezni. S presejanjem oziroma iskanjem aktivne bolezni med priseljenci želimo bolezen čimprej diagnosticirati, pričeti zdravljenje in preprečiti širjenje. Če želimo doseči eliminacijo TB je potrebno iskanje LTBO in preventivno zdravljenje le-te.

Ostali dejavniki tveganja oz. občutljive skupine so bili v zadnjih letih prisotni v približno enakih deležih.

V zadnjih letih smo beležili porast TB **pri starejših (nad 65 let)**, zlasti med ženskami, rojenimi v Sloveniji. Poleg daljše življenske dobe prebivalcev in bivanja starih v negovalnih ustanovah (pogostejše mikroepidemije), je pomemben razlog za obolevnost pešanje imunskega sistema. Prisotne so pridružene bolezni (sladkorna bolezen, KLB, silikoza, malignomi) in zdravila (sistemski steroid, zaviralci TNF alfa), ki dodatno slabijo imunski sistem. V večini primerov gre za postprimarno TB, ki nastane zaradi reaktivacije LTBO. Umrljivost zaradi TB je večja v tej starostni skupini zaradi stranskih učinkov zdravljenja, pridruženih bolezni in interakcij med zdravili.

Naslednji pomemben dejavnik tveganja za obolevnost v Sloveniji je **nezaposlenost** (15% bolnikov). Brezposelnost je povezana z revščino, slabimi pogoji za življenje, prenaseljenostjo, slabšo prehrano, stresom, slabšo dostopnostjo do zdravstvenega sistema. Pogosto je povezana z nižjo izobrazbo. Brezposelnost je pogosteje povezana z rizičnim obnašanjem – kajenje, prekomerno uživanje alkohola, brezdorstvom.

12 % naših bolnikov je **prekomernih uživalcev alkohola**. Prekomerno uživanje alkohola ali motnja nastala zaradi prekomernega alkohola (alkoholna ciroza jeter, alkoholna polinevropatija) vsaj 3x povečata obolevnost za TB. Pri takem bolniku je 7x večja verjetnost, da zdravljenja bolezni ne bo uspešno zaključil in se bo bolezen ponovila.

Pri 5% je šlo za **relaps** bolezni. Relaps pomeni, da po zaključenem zdravljenju bolnik ponovno zboli oziroma postanejo izmečki pozitivni. Do relapsa lahko pride zaradi ponovne aktivacije iste okužbe. Dejavniki tveganja predstavljajo na rentgenogramu vidne kavitacije, pozitivni izmečki po dveh mesecih zdravljenja. Pogosteje se bolezen ponovi ob diseminirani, miliarni TB, TB CŽS in spinalni TB. Najverjetneje v teh primerih zdravljenje ni zadostno. V območjih, kjer je TB endemična oziroma ob izpostavljenosti v določenim občutljivih skupinah, kjer je incidence TB večja (zapori, brezdomstvo, škodljivo uživanje alkohola/drog..), je pogostejša ponovna infekcija z drugim sevom MT. Do ponovne infekcije pogosteje pride pri bolnikih z okvaro imunskega sistema (npr. okužba s HIV).

Naslednja rizična skupina so **kontakti bolnikov z aktivno TB**, ki so v zadnjih letih predstavljali 5% bolnikov s TB. To skupino bolnikov želimo najti zgodaj oziroma preprečit razvoj aktivne bolezni - s pregledom kontaktov. Gre za proces, s katerim želimo odkriti osebe, ki so bile izpostavljene kužnemu bolniku. Med njimi želimo odkriti osebe z aktivno TB in osebe, ki so visoko rizične za razvoj TB po okužbi. Pri nas pregledujemo tesne kontakte, ki so bili v stiku z bolnikom s pljučno TB več kot 4-6 ur dnevno, več dni v tednu. Pozorni smo tudi na osebe, ki so bile v stiku z bolnikom le kratek čas, a so bile izpostavljene kužnemu aerosol – enkratni kontakt (zdravstveni delavci ob posegu: odvzem inducirane ga izmečka, bronhoskopija, zobozdravstveni pregled, ORL pregled..) V primeru ugotovljene LTBO, se odločimo za preventivno zdravljenje, saj vemo da LTBO v 10% lahko napreduje v aktivno TB.

Večji delež naših bolnikov je imel sočasno več dejavnikov tveganja oz. so sodili v več občutljivih skupin.

Ostali dejavniki tveganja so bili pri naših bolnikih manj pogosti. Beležimo zelo nizek delež bolnikov z naslednjimi DT: oskrbovanci negovalnih ustanov, brezdomci, zdravstveni delavci, uživalci drog, ljudje v korekcijskih zavodih. Letno zdravimo 0-2 bolnika na terapiji z inhibitorji TNF alfa. Zelo majhen delež naših bolnikov ima pridruženo okužbo s HIV.

### **Zaključek:**

Incidenca tuberkuloze (TB) v državah z nizko incidenco TB, med katere sodi tudi Slovenija, v zadnjih desetletjih upada počasneje. Ob upadu incidence TB, se bolezen prične pogosteje pojavljati med občutljivimi skupinami prebivalstva. V zadnjih letih beležimo porast bolezni med **priseljenci**. Ostali dejavniki tveganja so bili v zadnjih letih prisotni v približno enakih deležih .

### **Viri:**

1. Nacionalni register za tuberkulozo
2. Perek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology nad control in high income countries: a review. BMC Medicine (2016) 14:48
3. Zbornik sestanka: 20. redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s TB v Sloveniji: P.Svetina, K.Pivk, J. Toni, M. Košnik: Pregled kontaktov in vodenje kemoprofilaktičnega zdravljenja, Golnik 2015
4. Svetina P. at all: Priporočila za preprečevanje prenosa okužbe z M.tuberculosis v zdravstvenih ustanovah, Golnik 2012
5. Svetina P: Obravnava starostnika s TB, Infektološki simpozij 2010, 181- 185

## Testiranje občutljivosti mikobakterij - kam gremo?

Eva Sodja, Manca Žolnir-Dovč

Univerzitetna klinika Golnik, Laboratorij za mikobakterije, Golnik 36, 4240 Golnik

e-mail: [eva.sodja@gmail.com](mailto:eva.sodja@gmail.com)

**Povzetek:** Z odkritjem antibiotikov v 40 letih prejšnjega stoletja smo pomembno spremenili zdravljenje tuberkuloze (TB). Nekaj desetletij kasneje za svet velja ocena, da imamo okoli 450 000 primerov TB, ki je multiplo rezistentna (MDR; multidrug resistant). Od teh primerov bi naj imelo okoli 10% bolnikov TB, ki je odporna na obsežen nabor antibiotikov (t.i. XDR; angl. extensively drug-resistant). Globalno gledano število primerov TB odporne na antibiotike še vedno raste, kar pomembno vpliva na javni zdravstveni sistem in hkrati pospešeno spodbuja odkrivanje mutacij v genih, ki so odgovorni za odpornost bacilov TB. V Sloveniji v istem času opazamo upad incidence primerov TB. Prav tako je odstotek TB odporne na antibiotike zelo nizek s sporadičnimi primeri MDR TB. Zadnja dva primera MDR TB smo opazili v letih 2009 in 2017. Odpornost bacilov TB je povezana s slabšim izidom zdravljenja bolnikov s TB, zato ima laboratorij kritično vlogo pri prepoznavanju odpornosti proti antibiotikom.

Če je še pred kratkim veljalo, da je fenotipsko določanje občutljivosti v tekočih gojiščih referenčna metoda testiranja odpornosti proti antibiotikom bacilov TB, se dandanes vsaj v razvitem svetu zahteva upoštevanje rezultatov fenotipskega in molekularnega testiranja občutljivosti. Tak kombiniran pristop je še zlasti pomemben v primerih tuberkuloznih bolnikov s povišanim sumom na odpornost proti antibiotikom.

Ker mikobakterije rastejo počasneje, je fenotipsko določanje občutljivosti zamudno, saj lahko traja od nekaj dni pa vse do nekaj tednov. Poleg tega je fenotipska metoda tehnično zahtevna in zahteva rokovanje z viabilnimi in potencialno kužnimi kulturami bacilov TB. Na drugi strani, je napredek molekularnih metod omogočil večjo dostopnost testiranja občutljivosti, skrajšal je čas do rezultata in vsaj v nekaterih primerih (npr. pirazinamid) omogočil zanesljivejše določanje občutljivosti oz. odpornosti. Na voljo so številni molekularni testi, ki omogočajo hitro zaznavanje nekaterih pogostih mutacij, ki so povezane z odpornostjo proti izoniazidu, rifampicinu in nekaterim antibiotikom drugega reda. Test GeneXpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, CA, ZDA) je PCR v realnem času, ki zaznava odpornost proti rifampicinu direktno v vzorcih sputuma. Dostopni so tudi drugi testi pomnoževanja DNA, ki jih priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (WHO); mednje sodijo testi GenoType MTBDRplus, MTBDRsl (Hain Lifescience, Nehren, Nemčija) in Nipro NTM + MDRTB II (Nipro Corporation, Osaka, Japonska). Glavna omejitev slednjih molekularnih testov je, da zaznavajo odpornost proti omejenemu številu antibiotikov in prav tako vrednotijo omejeno število genetskih mutacij povezanih z odpornostjo pri TB. V zadnjih letih, je pomemben in stalen tehnološki napredek v določanju nukleotidnega zaporedja (sekvenciranje naslednje generacije - NGS; angl. next-generation sequencing, sekvenciranje celotnega genoma - WGS; whole genome sequencing) skupaj z zniževanjem stroškov omogočil dostopnost omenjene moderne tehnologije za celovito analizo genetskih mutacij, ki so povezane z odpornostjo proti antibiotikom. Poleg znanih mutacij, omenjena tehnologija omogoča odkrivanje novih mutacij v celotni kodirajoči regiji genov povezanih z odpornostjo pri TB. Številne raziskave kažejo na zelo dobro povezavo med rezultati fenotipskega določanja občutljivosti in WGS za prvi red antituberkulotivov, pri čemer je bila pomembna prednost metodologije WGS predvsem v hitrosti.

Literatura:

- CLSI. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes. 3<sup>rd</sup> ed. CLSI standard M24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
- Koch A, Mizrahi V in Warner DF. The impact of drug resistance on Mycobacterium tuberculosis physiology: what can we learn from rifampicin? *Emerging Microbes and Infections* (2014) 3, e17.

## **Izzivi pri obravnavi bolnikov s TB rojenih izven Slovenije**

Barbara Zadnik, dipl. med.sestra

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[barbara.zadnik@klinika-golnik.si](mailto:barbara.zadnik@klinika-golnik.si)

### **Uvod**

Tuberkuloza (TB) je ena izmed najpogostejših kužnih bolezni v svetu. Ocenjuje se, da je z bacilom TB okužena tretjina svetovnega prebivalstva, v letu 2017 je bilo 10 milijonov bolnikov s tuberkulozo in 1.6 milijonov smrti zaradi TB (WHO 2017 ). Po podatkih Nacionalnega registra za tuberkulozo je bila incidenca TB v Sloveniji za leto 2017 5.4 primere/ 100 000 prebivalcev in je v stalnem rahlem upadanju.

Vsled geopolitični situaciji v svetu v zadnjih desetletjih v Sloveniji zaradi TB zdravimo tudi osebe iz republik bivše skupne države, vendar nas trenutna situacija postavlja pred izziv zdravstvene obravnave beguncev in migrantov izven Evropske unije.

### **Izzivi za prihodnost**

Do konca leta 2014 je bilo v svetu razseljenih več kot 60 milijonov ljudi, v letu 2015 pa smo v Evropski Uniji zabeležili kar 1,5 milijona beguncev, kar kaže na 80% porast glede na leto 2014. Vse večje število beguncev ne predstavlja težav le pri njihovi namestitvi in ostali logistiki, temveč predstavlja izzive delovanju zdravstvenega sistema v ciljnih deželah (Bloch-Infanger in sodelavci, 2017).

Medicinske sestre, ki obravnavamo slednje paciente s TB se najpogosteje srečujemo s težavami pri komunikaciji, z drugačnim socialnim okoljem, vrednotami in prepričanji pacienta.

Komunikacijo s pacientom lahko razumemo kot ključen element za zagotavljanje visoke ravni kakovosti zdravstvene oskrbe, ki vodi k zadovoljstvu in zdravju pacienta. Je večdimenzionalen, dinamičen in kompleksen proces, ki je tesno povezan z okoljem, v katerem je oseba pridobivala izkušnje. Kvalitetna komunikacija pozitivno vpliva na zadovoljstvo pacientov, sprejetje bolezni, compliance in sodelovanje z zdravstvenim osebjem. Prav tako pozitivno vpliva na psihofizično počutje pacienta (Norouzinia in sodelavci, 2016).

Po drugi strani pa »slaba komunikacija in nerazumevanje« predstavlja življenjsko ogrožujočo situacijo. Kadar pacient in zdravstveno osebje ne govorita v svojem prvotnem jeziku, je verjetnost opozorilnih nevarnih dogodkov in/ali napak bistveno večja ( Meuter in sodelavci, 2015).

### **Problemi- kaj pa sedaj?**

Medicinske sestre, ki obravnavamo paciente s TB, se pri svojem srečujemo s številnimi izzivi, še posebej takrat kadar se srečujemo s pacienti (npr. begunci, migranti), ki ne govorijo slovenskega jezika, prihajajo iz drugačnega sociokulturnega okolja, ekonomskih razmer ipd.

Najpogostejši izzivi:

- nerazumevanje jezika
- pretekle izkušnje
- strah/stigma
- drugačne prehranjevalne navade
- težave pri izvajanju medicinsko tehničnih postopkov
- orientacija, nepoznavanje kraja
- neurejeno zdravstveno zavarovanje
- koordinacija odpusta
- nadzorovano zdravljenje
- vodenje po odpustu

### **Zaključek**

Spreminjajoči populaciji pacientov s TB moramo s svojim znanjem slediti tudi medicinske sestre. Potrebno je skreniti iz ustaljenih tirnic in se zavedati širšega okolja posameznega pacienta. Fokus našega dela se mora razširiti preko meja zdravstvenih ustanov. Zaradi novonastalih razmer je potrebno navezovati stike tudi z nevladnimi organizacijami in posameznimi organi v državi, ki nam lahko (in nam že) pomagajo pri obvladovanju TB.

### **Literatura:**

1. Constantine Bloch-Infanger C., Bättig V., Kremo J., Widmer A.F., Egli A., Bingisser R. et al, 2017. Increasing prevalence of infectious diseases in asylum seekers at a tertiary care hospital in Switzerland, PLoS One; 12(6)
2. Epidemiology of Tuberculosis. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination, 2014. Atlanta, Georgia: CDC.
3. Meuter R. F. I., Gallois C., Segalowitz N. S., Ryder A.G., Hocking J. 2015. Overcoming language barriers in healthcare: A protocol for investigating safe and effective communication when patients or clinicians use a second language, BMC Health Serv Res; 15:371
4. Norouzinia R., Aghabarari M., Shiri M., Karimi M., Samami E., 2016. Communication Barriers Perceived by Nurses and Patients. Glob J Health Sci. Jun; 8(6): 65–74.

## **Obravnava kontaktov iz občutljivih skupin**

Maruša Ahačič, mag. zdr. nege

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[marusa.ahacic@klinika-golnik.si](mailto:marusa.ahacic@klinika-golnik.si)

### **Uvod:**

Slovenija spada med države z nizko incidenco tuberkuloze (TB), vendar je še zelo prisotna med občutljivimi skupinami, kamor spadajo brezdomci, uporabniki nedovoljenih drog, alkoholiki in priseljenci. Če TB pri teh ranljivih skupinah ne bomo zdravili, je ne bo mogoče obvladovati ter se bo bolezen razširila na širšo populacijo. Prišlo bo do več primerov odpornosti bakterije na zdravljenje, kar vodi k pojavu težjih ali celo neozdravljivih oblik z visokimi stroški za zdravstveni sistem in družbo.

### **Občutljive skupine:**

Ekonomsko revne in ranljive skupine prebivalstva, kulturne / etnične manjšine, migrantske populacije, Romi? in potniki, brezdomci in uporabniki snovi so bolj izpostavljeni tveganju za okužbo in bolezen TB ter imajo verjetno slabše rezultate zdravljenja kot splošno prebivalstvo. Njihove kompleksne potrebe so pogosto spregledane in doživljajo ovire za dostop do rutinskega zdravstvenega varstva (Abubaler et al., 2018)

Za doseganje razvojnih ciljev obvladovanje TB je potrebno identificirati ranljive skupine v bogatih mestih, oceniti njihove potrebe, razpoložljive storitve in ovire za dostop (Gueroa-Munoz & Ramon-Pardo, 2008). Potrebno je poskrbeti za čimprejšnjo diagnostiko bolezni in zdravljenje. Za preprečevanje in obvladovanje TB pri teh skupinah je treba razviti ukrepe, prilagojene specifični situaciji. Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) je opredelil vrsto ukrepov, ki učinkovito izboljšajo zgodnje odkrivanje bolezni in dokončanje zdravljenja. Vsak izvajalec ukrepe lahko prilagodi svojim potrebam in jih izvaja ob upoštevanju lastnih posebnosti in virov (ECDC, 2016).

V državah z nizko incidenco trendi pojavnosti TB v veliki meri temeljijo na mednarodni migracijski dinamiki, stopnja pojavnosti TB med osebami, rojenimi v tujini, pa je običajno večkrat večja kot pri osebah, ki niso rojene v tujini. Gre za prednostno nalogo boja proti TB pri migrantih (Abubaker et al., 2018)

Pomembne ranljive skupine prebivalstva v zahodni Evropi vključujejo prosilce za azil in druge migrante, ki pridejo prek poti, ki preprečujejo predhodni pregled TB. Zgodnje odkrivanje tistih, ki prihajajo s simptomi, je glavna prednostna naloga, saj je zgodnja diagnoza pomembna za začetek ustreznega zdravljenja in preprečevanje prenosa. Pomembno je odkrivanje in zdravljenje latentne okužbe s TB, ki predstavlja glavni vir primerov TB pri priseljencih (Abubaker et al., 2018)

Za večjo obvladljivost med migranti je izrednega pomena sodelovanje zdravstvenih delavcev z različnimi skupnostmi, nevladnimi organizacijami, ki povečuje ozaveščenost o TB. Pomembno je povečati ozaveščenost o TB med zdravstvenim osebjem, socialnimi službami, javnimi službami, nevladnih organizacij in širšo javnostjo. Veljalo bi pripraviti izobraževalno gradivo



v različnih jezikih, ki bi mora biti kulturno ustrezno. Zdravstvene službe bi morale vključevati poklicne tolmače in organizirati ustrezna izobraževanja ter pripraviti informacijska in komunikacijska gradiva za potrebe različnih manjšinskih skupin.

## **Literatura**

Abubakar I., Matteelli A., de Vries G., Zenner D., M. Cirillo D., Lönnroth K., 2018. European Respiratory Journal, 51, pp. 1702604.

Figuroa-Munoz J. & Ramon-Pardo P., 2008. Tuberculosis control in vulnerable groups. Bulletin of the World Health Organisation, 86 (9), pp.733-5.

European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016

# **Pomen prehranske obravnave bolnikov s tuberkulozo**

Tatjana Rogelj, dipl.m.s.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## **Uvod:**

Bogata in raznolika prehrana je bila v preteklosti, ko še ni bilo zdravil za zdravljenje TB, eden od pomembnih dejavnikov pri zdravljenju bolnikov s TB. Tudi danes je ustrezna prehrana poleg zdravil pomembna pri zdravljenju TB. Izguba apetita in zmanjšanje telesne teže lahko vodi celo v podhranjenost, posledično slabšanje bolezni in težje zdravljenje.

## **Bolniki s TB in hujšanje**

Domači imeni za tuberkulozo jetika in sušica že kažeta, kaj ta bolezen dejansko povzroča navzven vidnega. To je izguba telesne teže.

*Bil sem mlad, pred sabo sem imel še vse življenje, zato sem si želel ozdraveti. Veliko razkošje je bilo, da je bila v bolnišnici izredno dobra hrana, tragika pa v tem, da jetični nismo imeli nobenega apetita. Vsak dan nas je zdravstveno osebje spodbujalo k hrani. Tuberkuloza je v tistih časih veljala za gosposko bolezen, saj ni bolela, pitali so te in počivati si moral.*

*Zdravniki so bili izjemno požrtvovalni. Zdravil je bilo malo, hrana in počitek sta bili osrednja terapija. (Henrik Krnec, Spomini ozdravljenega jetičnega bolnika.)*

Pred odkritjem antituberkulotikov je terapijska nemoč pri zdravljenju tuberkuloze poskušala iz zakladnice narave črpati vse tisto, kar bi lahko bolnikom pomagalo k ozdravitvi. Skrb dietetika je bila kakovostna, pestra in energijsko bogata prehrana. Pičel apetit bolnikov pa je izničil ves dietetikov trud. Z odkritjem antituberkulotikov je bolezen postala obvladljiva. Kljub temu pravilna prehrana še vedno pomembno vpliva k boljšemu zdravljenju.

Podhranjenost je eden izmed dejavnikov, ki povzročijo padec telesne odpornosti in obolevanje za tuberkulozo ob predhodni okuženosti z bacilom.

Ob sprejemu bolnikov s tuberkulozo ali sumom na tuberkulozo, večina od njih v anamnezi navaja slab apetit in hujšanje v zadnjih mesecih. Nekateri izmed bolnikov navajajo celo izgubo telesne teže ob enakem prehranjevanju. To nam kaže na povezavo med boleznijo in spremenjenim metabolizmom. Bolniki s tuberkulozo imajo za 20-30% višji bazalni metabolizem kot enako stari zdravi ljudje. Eden izmed spremljevalcev bolezni je tudi febrilno stanje in ob tem povišane energijske potrebe. Pogosto bolezen spremlja tudi slabost, kar še dodatno negativno vpliva na uživanje hrane.

## **Prehrana pri TB**

Pri bolnikih je ob začetku zdravljenja pomembno odkriti prehranjevalne navade pred boleznijo. V obravnavo vključimo kliničnega dietetika. Za bolnike, pri katerih ugotovimo povečano tveganje za podhranjenost, takoj ob začetku zdravljenja uvedemo prehranske ukrepe. Ukrep mora biti učinkovit. Pri sestavljanju jedilnika upoštevamo načela zdrave prehrane. Če bolnik ni prehransko ogrožen, dobi prehrano prilagojeno bolnikom s TB, ki ima 5 obrokov in je energijsko in beljakovinsko obogatena ter vsebuje zadostno količino maščob, ogljikovih hidratov, vitaminov in mineralov. Shujševalna dieta ali vegetarijanska hrana nista priporočljivi, ker pride do pomanjkanja ustreznih gradbenih elementov za tvorbo obrambnih celic organizma. Bolnik mora uživati tudi zadostno količino tekočin, da se zmanjša toksični učinek zdravil.

Omogočimo jim individualno prilagojeno prehrano z vključitvijo hrane po želji. Bolj ogroženim bolnikom zdravnik predpiše enteralne pripravke, s katerimi se dodatno poveča energijski vnos. Redno spremljamo vnos hrane in vsakih 5 dni telesno težo. V kolikor bolnik ne zaužije zadostne količine hrane in se telesna masa še vedno niža, se zdravnik odloči tudi za hranjenje po NGS in po potrebi tudi za parenteralno prehrano.

Zaradi pomanjkanja apetita je pomembno, da pri bolniku vzpostavimo dobro prehranjevalno rutino z rednimi manjšimi okusnimi obroki in rednim počitkom po obrokih. Zagotovimo jim vsaj 5 obrokov v enakomernih časovnih intervalih.

### **Prehranjenost, obolevanje za TB in preživetje**

Preživetje je ob rednem uživanju zdravil in upoštevanju navodil značilno boljše pri bolnikih, ki so dobro prehranjeni. Ljudje z višjim ITM tudi manj zbolevalo za TB.

### **Ob odpustu iz bolnišnice**

V času hospitalizacije v sodelovanju s socialno službo in svojci ugotavljamo razmere doma in kako je s prehrano doma. Bolnike in svojce v šoli za TB poučimo o pomembnosti pravilne in redne prehrane, dobre prehranjenosti in režima prehranjevanja. Razložimo jim, kako je to pomembno za boljše zdravljenje in preprečevanja recidiva bolezni. Priporočimo jim spremljanje telesne teže vsaj 1x tedensko. Omogočimo jim tudi tehtanje ob ambulantnih kontrolah. Zdravnik bolniku lahko za doma predpiše prehranski dodatek. Opozorimo jih, da sami ne smejo kupovati nobenih prehranskih dodatkov, ampak samo predpisane od zdravnika, ki je seznanjen s tem, da bolnik jemlje protituberkulozna zdravila, saj lahko pomembno negativno vplivajo na njihovo delovanje. Prav tako ne smejo uživati zdravil skupaj s hrano, oz. šele dve uri po jedi in nato še eno uro ne smejo jesti.

### **Zaključek:**

*Fantje smo na zdravljenju pogosto modrovali, da nam, ko ozdravimo, ne bo nikoli več tako dobro kot tukaj, kjer ni treba delat, si za to plačan, pa še gostijo te in ti ukazujejo počitek. (Spomini z zdravljenja v Sanatoriju Golnik)*

Prehranska podpora bolnikom s TB ima velik pomen pri zdravljenju bolezni, dobremu izidu zdravljenja in preprečevanju recidivov ter posledično odpornih sevov na zdravila. Zato moramo ves čas zdravljenja, tudi po odpustu, zagotoviti ugodne prehranske razmere. Pri tem je pomembna timska obravnava in aktivno vključevanje bolnikov ter njihovih svojcev. Kot tudi izobraževanje zdravstvenih delavcev, ki spremljajo in vodijo bolnike s tuberkulozo do konca zdravljenja.

### **Viri:**

- Zupančič Slavec, Z, 2009. Tuberkuloza kuga 19. in 20. stoletja na Slovenskem na primeru sanatorija Golnik 1921-1998. Ljubljana, Inštitut za zgodovino medicine Medicinske fakultete v Ljubljani. ISBN 978-961-6676-03-8
- Zbornik srečanja: 4. mednarodni simpozij o tuberkulozi in respiratornih okužbah; 23. slovenski posvet o obravnavi bolnikov in spremljanju bolnikov s tuberkulozo, Golnik, 2018.
- Miyata, S., Tanaka, M, Ihaku, D., 2011. Subjective global assessment in patients with pulmonary tuberculosis. Nutrition in Clinical Practice.

## **Bolnik s tuberkulozo, kaj pa zdaj?**

Eva Bučan, dipl.m.s

Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

E-pošta: [eva.bucan@klinika-golnik.si](mailto:eva.bucan@klinika-golnik.si)

### **Izvleček**

Tuberkuloza predstavlja velik javno zdravstveni problem. V bolnišnicah predstavlja tveganje za zdravstvene delavce in paciente. Velikokrat je vzrok povezan s prepozno izvajanjem zaščitnih ukrepov.

Ključne besede: ukrepi, preprečevanje, zaščita

### **Uvod**

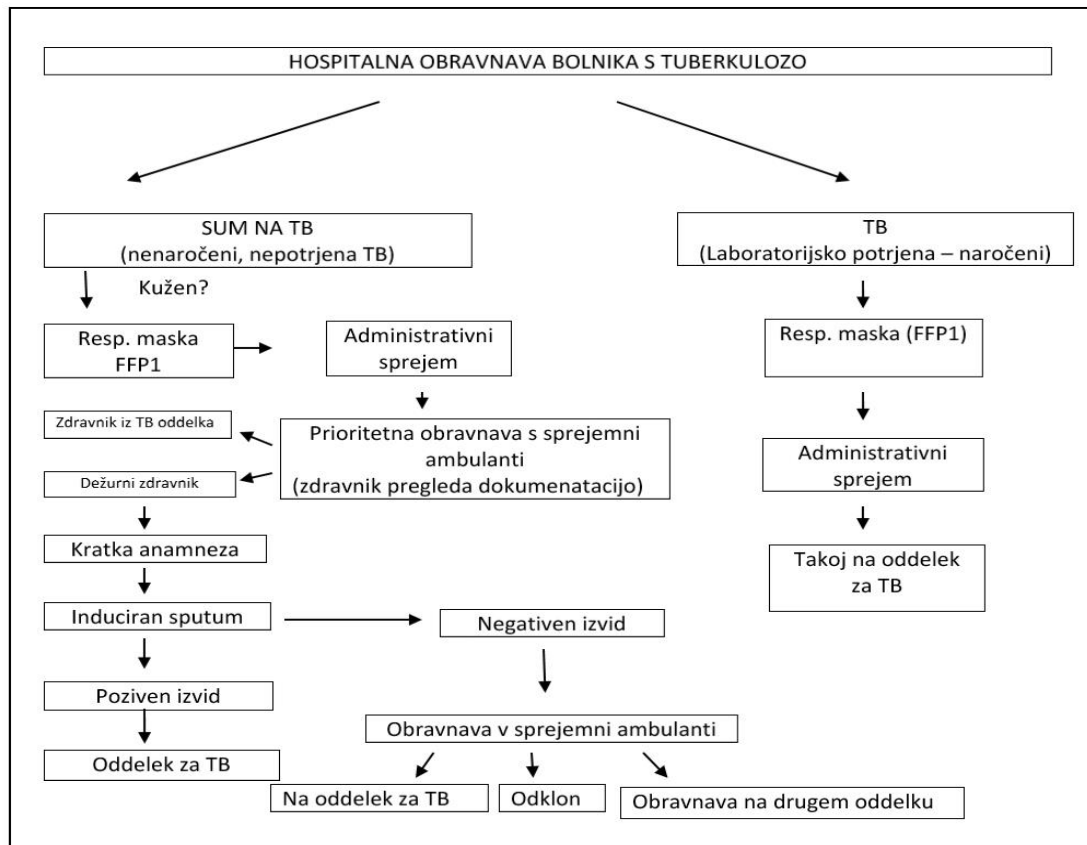
Tuberkuloza (TB) se z osebe na osebo prenaša s kužnim aerosolom (Svetina, 2011). Tveganje za prenos bolezni s kužnih pacientov na druge paciente in s kužnih pacientov na zdravstveno osebje je veliko. V zdravstvenih ustanovah je tveganje za prenos okužbe odvisno od vrste bolnišnice, oddelka, od prevalece bolezni v državi, od populacije pacientov, ki jo ustanova obravnava, od hitrosti postavitve diagnoze TB, ter upoštevanja uporabe respiratorne zaščite med zaposlenimi (Grm Zupan, 2011).

Cilji preprečevanja prenosa okužbe MT (*Mycobacterium tuberculosis*) v zdravstvenih ustanovah so: zgodnje odkrivanje bolnikov, izvajanje ukrepov osamitve, ustrezno zdravljenje kužnih bolnikov in nadzor nad zdravstvenim stanjem zaposlenih (Svetina, 2011).

Da bi dosegli učinkovito preprečevanje prenosa okužbe v bolnišnici so pomembni trije nivoji ukrepov:

**Administrativni ukrepi** so nabor navodil, ki zmanjšajo možnost izpostavljenosti zdravstvenih delavcev, sodelavcev in pacientov, ki nimajo TB. Izdelane so ustrezne smernice, ki temeljijo na nacionalni strategiji in jih je izdelala skupina za preprečevanje bolnišničnih okužb. Gre za trižiranje pacientov ob sumu na TB, ustrezno osamitev pacientov s TB in sumom na TB, higieno kašlja, izobraževanje zdravstvenega osebja, ki se ukvarja s pacienti s TB, zdravstvene preglede zdravstvenih delavcev in obvestila za obvezno uporabo mask s katerimi se preprečuje širjenje kužnih delcev v prostoru (Zadnik, 2012). Klinika Golnik ima izdelan algoritem sprejema pacienta z tuberkulozo, ki ga bomo v nadaljevanju predstavili (Prestor, 2011).

**Tehnološki ukrepi** so tisti s katerimi preprečujemo širjenje kužnega aerosola ter znižujemo koncentracijo kužnih delcev v prostoru. Ti ukrepe izvajamo v prostorih kjer se nahajajo tuberkulozni bolniki. Ventilacija s podtlakom je najučinkovitejši sistem. Za pravilno delovanje morajo biti okna sobe zaprta. Pomembni so tudi hepa filtri, ki zadržijo delce večje od 1 mikrona in s tem kužni aerosol. Prisotnost kužnih delcev v zraku zmanjšuje tudi baktericidna svetilka (Zadnik, 2012).



**Osebna zaščita zdravstvenih delavcev** – uporabljajo se posebna respiratorna zaščita (zaščitni respirator). Zagotavljati mora nad 90% filtracijo, tesnjenje in ustrezati mora varnostnemu standardu FFP3. Pomembna je pravilna namestitev ter pravilna uporaba zaščitnega respiratorja (vedno, ko smo v stiku s kužnim TB pacientom ali s pacientom s sumom na TB). Pacienti s sumom na TB ali kužni TB pacient uporablja zaščitni respirator varnostnega standarda FFP1, ki preprečuje širjenje kužnega aerosola v okolje (Zadnik, 2012).

Grm Zupan (2011) navaja, da je tveganje za prenos med pacienti ter posledično na zdravstveno osebje veliko. Temu prisostvujejo mnogi dejavniki med njimi predvsem učinkovitost ukrepov za zmanjšanje in s tem preprečevanje prenosa okužbe v bolnišnici. Wook M.D (2016) pravi, da je hitra identifikacija bolnikov s simptomi TB ključna, poleg tega pa je pomembno, da take bolnike namestimo v ustrezno sobo oz. ločimo od drugih ljudi.

Vse redkeje se zdravstveni delavci srečujemo s TB ter jo vse večkrat tudi prezremo. Ko smo v stiku z bolnikom ali možnim bolnikom s TB je pomembno, da izvajamo zgoraj omenjene ukrepe pravilno. Le tako bomo uspešno preprečevali širjenje prenosa okužbe.

#### Literatura:

- Grm- Zupan, S. Kako varno zdraviti tuberkulozo. V: Svetina- Šorli, P, Zadnik, B. Šola za vodenje bolnikov s TB. Zbornik predavanj. Golnik, 2011.
  
- Prestor, L. Sprejem pacienta s tuberkulozo v Bolnišnico Golnik. In: Prestor L. Tuberkuloza in okužbe dihal pri imunokompromitiranih pacientih. Zbornik predavanj, 14 in 15. maj Kranjska Gora, 2010. Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije.
  
- Svetina P., Eržen D., Košnik, M.,2011. Preprečevanje prenosa okužbe z MT v zdravstvenih ustanovah in pregledovanje zdravstvenih delavcev. In: Košnik M. 16. Redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji. Ljubljana, 24. marec 2011. Klinika za pljučne bolezni in Alergijo Golnik, 2011.
  
- Zadnik B., 2012. Ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe z M. tuberculosis. In: Svetina P. & Žolnir Dovč M., eds. Priporočila za preprečevanje prenosa okužb z M. tuberculosis v zdravstvenih ustanovah. Golnik, 23. oktober 2012. Golniški simpozij, pp 14-15.
  
- Wook Jo.M.D. Preventing the transmission of tuberculosis in health care settings: Administrative Control. 2016. TRD: Tuberculosis & Respiratory diseases.

## **Medsebojni vpliv hrane in protituberkuloznih zdravil**

Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Pri zdravljenju s protituberkuloznimi zdravili (PTZ) je ključnega pomena pravilno jemanje zdravil. To velja tako za zdravljenje aktivne oblike bolezni kot latentne tuberkulozne okužbe. Pri tem je pomembno, da bolniki in zdravstveni delavci upoštevajo določena pravila glede hrane za preprečitev vpliva na biološko uporabnost in posledično učinkovitost PTZ.

Vsa peroralna zdravila v prvi liniji zdravljenja (izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol) je potrebno vzeti sočasno, na prazen želodec – to pomeni vsaj 2 uri po zadnjem obroku in vsaj pol ure pred naslednjim obrokom, s kozarcem vode. Zdravila je potrebno jemati vsak dan ob istem času. V praksi se največkrat svetuje jemanje zjutraj pol ure pred zajtrkom.

Namesto vode se za lažje zaužitje velikega števila tablet lahko uporabi čaj, ne smemo pa uporabiti multivitaminskih napitkov ali mleka oz. mlečnih napitkov. Po dogovoru z zdravnikom se lahko v določenih primerih, npr. ob težjem požiranju velikega števila tablet, dopusti, da bolnik prejema PTZ skupaj z manjšim obrokom, ob čemer se je potrebno izogibati mlečnim izdelkom.

Nekatera zdravila, ki so v uporabi v drugi liniji za zdravljenje rezistentnih oblik tuberkuloze, se lahko jemljejo neodvisno od hrane, potrebno pa jih je jemati vsak dan ob istem času. To velja npr. za fluorokinolone (moksifloksacin, levofloksacin), protionamid in cikloserin.

Jemanje para-aminosalicilne kisline se zaradi lažjega zaužitja (zdravilo je v obliki zrnc) priporoča v kozarcu pomarančnega ali paradižnikovega soka, v jabolčni čežani ali v jogurtu. Mešanico je potrebno popiti naenkrat, tako da zrnca z učinkovino ne ostanejo v kozarcu. Zrnc se ne sme drobiti ali žvečiti, saj se s tem poškoduje njihova gastrozistentna obloga.

Uživanje alkohola v času zdravljenja je prepovedano pri jemanju cikloserina zaradi tveganja za pojav epileptičnih napadov in pri jemanju protionamida, saj je ob sočasnem jemanju zmanjšana toleranca za alkohol. Pri drugih PTZ velja previdnost oziroma zmernost ob uživanju alkohola.

Izoniazid vpliva na zaviranje monoaminooksidaze in diaminooksidaze, zato se lahko pojavijo interakcije pri hrani, ki vsebuje tiramin (sir, vino) ali histamin (npr. črtasti tun, tuna, druge tropske ribe). Ob sočasnem uživanju se lahko pojavijo glavobol, znojenje, palpitacije, vročinski oblivi, hipotenzija.

Poleg hrane se je potrebno izogibati tudi sočasnemu jemanju določenih zdravil in prehranskih dopolnil, zlasti antacidov ter pripravkov z dvovalentnimi kationi – kalcijem, magnezijem, železom ali cinkom. Ti lahko vežejo številna zdravila in zmanjšajo njihovo absorpcijo. Interakcije na nivoju absorpcije so za PTZ prve linije manj značilne kot za fluorokinolone in nekatere druge antibiotike. Kljub temu je smiselna časovna ločitev odmerkov pripravkov s kalcijem ali drugimi kationi od vseh PTZ vsaj za 2 uri.

Za zagotovitev ustrezne učinkovitosti PTZ je torej potrebno biti pozoren na možne interakcije s hrano, prehranskimi dopolnili ali drugimi zdravili. Splošno pravilo pri običajnih režimih zdravljenja s PTZ je jemanje zdravil zjutraj pol ure pred zajtrkom, vsak dan ob istem času, s kozarcem vode, ločeno od prehranskih dopolnil ali zdravil, ki lahko vplivajo na njihovo absorpcijo.

VIRI:

Capstick T, Whitaker P. Tuberculosis. V: Whittlesea C, Hodson K: Clinical Pharmacy and Therapeutics, 6. izdaja, Elsevier, 2019: 673-87.

[www.cbz.si](http://www.cbz.si)



## **Zakaj koordinator odpusta pri bolniku s tuberkulozo**

Barbara Zadnik, dipl. med.sestra

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[barbara.zadnik@klinika-golnik.si](mailto:barbara.zadnik@klinika-golnik.si)

### **Uvod**

V Sloveniji smo v zadnjem desetletju priča stalnemu upadanju incidence tuberkuloze (TB). Trenutna situacija je plod dela zdravstvenih strokovnjakov na vseh nivojih, tudi medicinskih sester. Zaradi specifične situacije v slovenskem prostoru, ki predstavlja izzive pri obravnavi bolnikov s TB iz občutljivih skupin, kot so starostniki, alkoholiki, odvisniki od prepovedanih substanc in begunci ter migranti, zahteva od medicinskih sester individualen pristop, ki postavlja v središče obravnave bolnika. Individualen pristop pri obravnavi bolnikov s tuberkulozo najlažje opredelimo z vlogo koordinatorja odpusta, ki je ključna naloga medicinske sestre.

Najbolj zanesljiva strategija, ki pripomore, da bolniki uspešno zaključijo zdravljenje in strategija, s katero zmanjšamo možnost pojava rezistentnih oblik TB je DOT (Ditactly Observed Therapy) oziroma strategija nadzorovanega zdravljenja (Svetina, 2016). Z namenom zagotavljanja čim boljših izidov zdravljenja vključujemo vse bolnike z dokazano obliko TB v modul koordiniranega odpusta bolnika s TB (Zadnik, 2016).

### **Nadzorovano zdravljenje in vloga medicinske sestre koordinatorja odpusta**

Za uspešno zdravljenje TB so v prvi vrsti odgovorni zdravstveni delavci. Za doseganje kontinuitete zdravstvene obravnave je primarna odgovornost medicinske sestre koordinatorja odpusta, ki koordinira zdravstvene delavce na klinikah, delavce na terenu, zdravstvene vzgojitelje, medicinske sestre, zdravnike, farmacevte, zdravnike in socialne delavce (CDC, 2014). V zadnjem času se vse več povezujemo z nevladnimi organizacijami.

Medicinske sestre predstavljajo največjo profesionalno skupino v zdravstvenem sistemu po vseh regijah in s tem nosijo tudi veliko odgovornost pri obravnavi, organiziranju in izvajanju nadzorovanega zdravljenja bolnikov s TB (Williams, 2015). Eden od pomembnejših ciljev dela koordinatorja odpusta oziroma organizatorja in izvajalca nadzorovanega zdravljenja je pomoč bolniku, da dokonča zdravljenje. Za uspešno izvedeno delo koordinatorja je zelo pomembno poznavanje bolnika. Z bolnikom je potrebno razvijati dober odnos, ki temelji na zaupanju. Posebno težavo predstavljajo jezikovne ovire med bolnikom in zdravstvenimi delavci (CDC, 2014).

Glavni namen dela medicinske sestre- koordinatorja odpusta bolnikov s TB je (Zadnik, 2016):

- ✓ podpora in pomoč bolniku, da uspešno zaključi celoten režim zdravljenja,
- ✓ omejevanje širjenja TB

- ✓ **individualna in fleksibilna ureditev nadzorovanega zdravljenja za vse bolnike s TB (DOT),**
- ✓ sodelovanje s terenom (zdravstveni delavci, svojci, ipd.),
- ✓ preskrba z zdravili, sodelovanje z zdravnikom in farmacevtom,
- ✓ zdravstveno vzgojno delo
- ✓ sodelovanje v ambulantni obravnavi bolnikov s TB in latentno okužbo s tuberkulozo (LOTB) in
- ✓ **prepoznavanje zapletov**

Izvajanje DOT-a zagotavlja ozdravitev in zaključek celotnega režima zdravljenja, daje možnost za prepoznavanje eventuelnega pojava neželenih učinkov ali neprenašanja protituberkuloznih zdravil (PTZ) ter daje priložnost za pravočasno reševanje težav, zaradi katerih pacienti prekinejo protituberkulozno zdravljenje (Svetina, 2016).

Williamsova (2015) opredeljuje naslednje vsebine preko katerih medicinska sestra, kot koordinator odpusta oziroma organizator ter izvajalec nadzorovanega zdravljenja implementira DOT na področje vodenja bolnika s TB (tabela 1):

Tabela 1: Vloga medicinske sestre

Elementi	Načrt	vloga medicinske sestre
politična podpora	delovanje na lokalni in nacionalni ravni	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zagovorništvo</li> <li>✓ izkušnja dela z bolniki in širšim okoljem pripomore pri strateških odločitvah in njihovi implementaciji</li> </ul>
detekcija primerov	detekcija kužnih bolnikov (ekonomski vidik)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ detekcija sumov na TB</li> <li>✓ podpora</li> <li>✓ oddaja kužnin</li> <li>✓ dokumentiranje</li> </ul>
standardiziran režim zdravljenja +DOT	zagotavlja ustrezen režim zdravljenja in dobro kompatibilnost  izvajalec nadzora: poučen in odgovoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ individualni načrt</li> <li>✓ zdravstvena vzgoja bolnika in svojcev</li> <li>✓ opazovanje in dokumentiranje</li> <li>✓ podpora bolniku, svojcem in okolju</li> </ul>
zbiranje podatkov	sistematično ocenjevanje napredka/ zaključka	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ jasno, natančno in takojšnje dokumentiranje</li> </ul>
preskrba z zdravili	zmanjševanje možnosti za prekinitev terapije	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zagotavljanje preskrbe zdravil</li> </ul>
logistična podpora (usposabljanje in nadzor)	zagotavlja kvalitetno obravnavo aktualnih in potencialnih bolnikov	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pridobivanje znanja in veščin-profesionalni razvoj</li> <li>✓ podpora bolniku, svojcem, sodelavcem</li> </ul>
fleksibilnost	upošteva okolje, kulturne navade in posebnosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ključna vloga koordinatorja odpusta: za zagotavljanje fleksibilnosti z individualnim pristopom</li> </ul>

## Razprava

Ne glede na to, da je hospitalizacija bolnikov s TB praviloma daljša, je potrebno odpust pacienta načrtovati že ob samem sprejemu bolnika v bolnišnico. Tekom hospitalizacije ima koordinator odpusta, ki izhaja iz bolnišničnega okolja čas za pridobitev informacij o življenju bolnika v domačem okolju (Zadnik, 2016). Predpogoj za uspešno zaključeno zdravljenje je na prvem mestu sodelovanje med medicinsko sestro ter bolnikom s TB oz. njegovimi svojci.

### **Zaključek**

Medicinske sestre, ki obravnavajo bolnike s TB, se morajo zavedati širše slike bolezni in posledic, ki jih pušča neustrezno vodenje in spremljanje teh bolnikov. Vsak bolnik, ki ni voden skozi celoten režim zdravljenja predstavlja potencialno nevarnost, da bo prenehal z jemanjem terapije, da bo zdravila nepravilno jemal, kar bo imelo za posledico relaps, ponovno kužnost in eventualno rezistenco.

S pomočjo koordiniranega odpusta ter komunikacijo med bolnišničnim okoljem in terenom, zagotavlja medicinska sestra podporo tako bolniku in njegovim svojcem kot tudi medicinskim sestram, ki vodijo bolnike v domačem okolju.

### **Literatura**

Managing Tuberculosis Patients and Improving Adherence. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination, 2014. Atlanta, Georgia: CDC.

Svetina, P., 2016. TUBERKULOZA – razširjenost, odpornost. In: Kadivec S, ed. Timska obravnava bolnika s pljučno boleznijo : zbornik predavanj : program za zdravstveno nego / 6. slovenski pnevmološki in alergološki kongres. Bled, 7. in 8. oktober 2016. Golnik : Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, pp. 25-7.

Williams, G., 2015. TB guidelines for nurses in the Care and Control of Tuberculosis and Multidrug resistant Tuberculosis. 3rd Edition, International Council of Nurses; p.p., 53-61.

Zadnik, B., 2016. Zdravstvena oskrba bolnika s TB. In: Svetina P, Košnik M, Marčun R, eds. 2.Slovenski in 2. mednarodni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo: zbornik srečanja. Golnik, 23.-24.Marec 2016. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo.

## **Odvzem kužnin za diagnostiko mikobakterij**

Tatjana Rogelj, dipl.m.s., Eva Bučan, dipl.m.s.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### **Uvod**

Za uspešno diagnostiko tuberkuloze je najprej pomembno, da zdravnik pomisli na tuberkulozo in naroči preiskavo vzorca. Zelo pomemben je v nadaljevanju odvzem kakovostnega in pravilnega vzorca, odvzem na pravilen način, pravi čas in seveda mora biti zadostna količina. Vzorec mora biti pravilno shranjen ter pravočasno poslan v laboratorij. Za to poskrbi medicinska sestra, ki mora poznati pravilne načine za različne vzorce, ki jih zdravnik naroči.

### **Kužnine, ki se najpogosteje analizirajo v Laboratoriju za mikobakterije**

Najkvalitetnejše so jutranje kužnine. Čas od vzema do transporta v laboratorij naj bo čimkrajši. Do transporta jih hranimo v hladilniku. Vzorec mora biti dobro zaprt, da se kužnina ne polije.

Najpogosteje se dokazuje pljučna TB. Pri tem ima medicinska sestra zelo pomembno vlogo, da pridobi bolnikovo sodelovanje, ga nauči kako se pravilno izkašljati, in da je dovolj vzorca. Najboljši vzorec je induciran sputum, če zaradi kontraindikacij induciran sputum ni možen, se bolnik sam izkašlja ali se naredi aspirat zgornjih dihal. Pred izkašljevanjem ali aspiracijo naj bolnik eno uro ne je, naj si ne umiva zob z zobno pasto ali ima šminko na ustih. Bolnik se zaradi preprečevanja prenosa okužbe ne sme izkašljevati v zaprtih prostorih in ob direktni prisotnosti ostalih bolnikov ali medicinskega osebja.

1. **IZMEČEK:** Za čimprejšnji dokaz bolezni je dober izpljunek bistvenega pomena. Pred izkašljevanjem naj si bolnik očisti zobe in ustno votlino, nato kašlja tako dolgo, da čuti, da izkašlja iz pljuč. Slina in sekret iz nosu nista primerna za preiskavo. Bolnik izkašlja v za to primernem prostoru. Potrebna količina je najmanj 3ml, takoj zjutraj, ko se bolnik zbudi je najkvalitetnejši vzorec. Medicinska sestra bolnika poduči, kako se pravilno izkašljati. Običajno bolnik odda spontan izmeček, ko obstaja kontraindikacija za induciran izmeček. Bolnik mora imeti dovolj časa, da se pravilno izkašlja in je dovolj vzorca.
2. **INDUCIRAN IZMEČEK:** je najboljša kužnina za dokazovanje pljučne TB. Najboljši vzorec je zjutraj, minimalna količina 3ml. Izvaja jo izključno usposobljeno osebje, ki uporablja ustrezno zaščito. Izvaja se v posebni komori za izkašljevanje, kjer so HEPA filtri in podtlak, da zdravstveno osebje ni izpostavljeno bacilom. Pred postopkom se medicinska sestra pogovori s pacientom, če ne obstajajo morebitne kontraindikacije za induciran odvzem sputuma. To so: hemoptize, astma, bolnik na kisikovi terapiji, nedaven nepojasnjen kolaps, bolniki z akutnimi dihalnimi težavami ter nepokretni oz. delno pokretni bolniki. Bolnika poučimo, kaj mora narediti, kako pravilno vdihovati raztopino natrijevega klorida, kako se pravilno izkašljati in pospraviti prostor za seboj. Zato mora zelo dobro razumeti navodila. Ko je enkrat potrjena TB, bolnik naprej oddaja spontane sputume.

3. ASPIRAT ZGORNJIH DIHAL, ASPIRAT IZ TUBUSA: aspiriramo zgornja dihala z aspiratorjem skozi nos v posebno epruveto, ki jo vstavimo med cevko za aspiracijo in aspiratorjem. Cevko lahko splaknemo samo z 0,9% NaCl.
4. ŽELODČNI SOK, IZPIREK ŽELODCA: Takoj zjutraj vstavimo NGS, po njej damo bolniku približno 100ml 0,9%NaCl. Počakamo, da se tekočina v želodcu premeša in potem nazaj aspiriramo v sterilni lonček. Kužnini dodamo za noževno konico sode bikarbone, da se nevtralizira pH in takoj dostavimo v laboratorij.
5. RAZLIČNI IZLIVI: čim večja količina, najmanj 10-15ml. Priporočljivo odvzeti v epruvete s sredstvom proti strjevanju, da se bacili ne skrijejo v strdek.
6. KRI: 10ml v epruveto s sredstvom proti strjevanju ali v posebne epruvete Isolar tube.
7. RANA: čim večja količina biopsije tkiva ali aspirat tekočine iz rane. Moker bris rane samo v primeru, da ni možen odvoz biopsije tkiva ali aspirata tekočine.
8. URIN: potrebna količina je 40-300ml jutranjega urina, srednji curek, urin odzvet s katetrom ali suprapubična aspiracija. Čim hitreje mora biti vzorec dostavljen v laboratorij.
9. BLATO: Vzorca mora biti 1- 5g, čim prej dostavimo v laboratorij.
10. PUNKTAT BEZGAVKE: čim večja količina. Punktat damo v sterilno epruveto, brigalko lahko speremo s fiziološko raztopino. Dodajati ne smemo nobenih drugih preparatov, kot samo fiziološko raztopino.
11. ODVZEM KRVI ZA QUANTIFERONSKI TEST: Vzorec venske krvi se odvzame v 4 za to namenjene posebne epruvete. Vrtni red ni pomemben. V vsako od 4 epruвет ogrelih na sobno temperaturo (17-25 °C) se odvzame po 1ml venozne krvi (do črne oznaka na epruveti - največja dovoljena odstopanja so lahko med 0,8 in 1,2 ml). Takoj po odvzemu se epruvete premeša tako, da jih zavrtimo okoli daljše osi 10x in postavimo pokonci. Čas od odvzema do prihoda epruвет v laboratorij mora biti čim krajši, max v 16h, na sobni temperaturi.

## **Zaključek**

Predanalitski dejavniki zelo vplivajo na pravilno postavitve diagnoze, kot tudi omejevanje bolezni, saj se le tako lahko bolnika dovolj pravočasno izolira in tako omejuje širjenje tuberkuloze.

Količina poslane kužnine naj bo čim večja in njena kakovost naj bo čim boljše. Večja kot je količina in boljše kot je kakovost poslane kužnine, večja je verjetnost, da se uspešno potrdi tuberkuloza, oz. večja je verjetnost, da ob negativnem izvidu preiskav pri bolniku resnično ne gre za tuberkulozo. Vsi, ki jemljemo vzorce in jih pripravljamo za transport smo odgovorni, da je to opravljeno pravilno. Zato se moramo o tem poučiti.

