**PROGRAMSKE SMJERNICE**

**ZA SUZBIJANJE I SPRJEČAVANJE TUBERKULOZE**

**1. UVOD**

Tuberkuloza još uvijek predstavlja važnu prijetnju javnom zdravlju u svijetu te je vodeći uzrok smrti među svim zaraznim bolestima. U posljednjih dvadeset godina uloženi su veliki napori kako bi se breme tuberkuloze smanjilo te zaustavila epidemija koja godišnje ubija više od milijun ljudi. Tako se procjenjuje da je u razdoblju od 2000. do 2017. pravodobnom dijagnostikom i liječenjem tuberkuloze spašeno 54 milijuna ljudi.

Taj kompleksni javnozdravstveni problem ne može se riješiti isključivo unutar zdravstvenog sustava, nego zahtijeva uključivanje i koordinirani odgovor različitih sudionika u naporima koji se ulažu u njezinoj eliminaciji na globalnoj razini. Procjenjuje se da je u svijetu u 2017. godini bilo 10 milijuna bolesnika s tuberkulozom, od kojih je 12 % imalo koinfekciju s HIV-om. Ukupno je umrlo 1,3 milijuna bolesnika, uključujući 0,4 milijuna bolesnika s HIV-om te 230 000 djece. Za ove zastrašujuće brojke djelomično je odgovorna i mogućnost da *M. tuberculosis* razvije rezistenciju na antituberkulotike. Više od pola milijuna ljudi godišnje razvija tuberkulozu koja je rezistentna na rifampicin, najučinkovitiji lijek prve linije, od kojih 82 % ima multirezistentnu tuberkulozu. Važno je napomenuti da pušenje znatno povećava rizik od razvoja tuberkuloze te da je gotovo 8 % globalnih slučajeva povezano s uživanjem duhana.

Svjetska zdravstvena organizacija u 2014. godini pokrenula je strategiju END TB Strategy koja obuhvaća razdoblje od 2016. do 2035. godine. Ciljevi i vizija te Strategije iznimno su ambiciozni te se na globalnoj razini priželjkuje završetak epidemije tuberkuloze do 2035. godine. Strateški ciljevi Strategije uključivali su smanjenje broja umrlih od tuberkuloze za 95 % te stope incidencije za 90 % u odnosu na pokazatelje u 2015. godini. Vrlo brzo postalo je očito da ciljevi strategije neće biti ostvareni jer u većini država svijeta stagnacija pada incidencije tuberkuloze izravno onemogućuje postizanje globalnog cilja, eliminaciju tuberkuloze. Nažalost, pad incidencije na globalnoj razini spor je te iznosi 2 % godišnje, dvostruko manje od potrebnih 4 – 5 % za dostizanje ciljeva zadanih strategijom END TB do 2020. godine.

Od 2000. godine doneseno je šest deklaracija o kontroli i eliminaciji tuberkuloze. Među njima su Amsterdamska deklaracija (2000.), Berlinska deklaracija (2007.) te Deklaracija iz Rige (2015.). Kako bi se osigurao multisektorski pristup te senzibilizirali svi uključeni u kontrolu tuberkuloze, u Moskvi je 2017. godine održana prva Globalna ministarska konferencija Svjetske zdravstvene organizacije o zaustavljanju tuberkuloze. To je rezultiralo Ministarskom deklaracijom o suzbijanju tuberkuloze. Na konferenciji je sudjelovalo više od tisuću predstavnika iz 114 država. Predstavnici država obvezali su se poduzeti aktivne mjere u borbi protiv tuberkuloze kako bi se ispunila vizija Svjetske zdravstvene organizacije o kraju epidemije tuberkuloze do 2030. godine. U Moskvi je odlučeno da to bude i primarna tema 73. Opće skupštine Ujedinjenih naroda koja se održala u rujnu 2018. u New Yorku.

U okviru zasjedanja 73. Opće skupštine Ujedinjenih naroda održan je prvi globalni sastanak UN-a o borbi protiv tuberkuloze pod naslovom „Ujedinjeni prema zaustavljanju tuberkuloze: hitan globalni odgovor za globalnu epidemiju“.

Svjetski čelnici obvezali su se osigurati potrebno liječenje i skrb za četrdeset milijuna ljudi koji boluju od tuberkuloze do kraja 2022. godine. Također složili su se da će se osigurati preventivno liječenje za trideset milijuna ljudi koji imaju latentnu infekciju bakterijom *M. tuberculosis*.

Postignut je i dogovor da se mobilizira trinaest milijardi dolara godišnje do 2022. godine za liječenje i prevenciju tuberkuloze i dvije milijarde dolara za istraživanje. Obvezali su se poduzeti čvrste mjere kako bi se spriječio razvoj rezistentne tuberkuloze te upozorili na prioritet rada na ljudskim pravima kako bi se utjecalo na negativnu stigmu te bolesti koja još uvijek prevladava u mnogim dijelovima svijeta.

U Hrvatskoj nadzor nad tuberkulozom ima stoljetnu povijest. Postojala su posebna lječilišta za tuberkulozu kada antituberkulozni lijekovi još nisu ni bili otkriveni. Od sredine 1993. godine protutuberkulozna skrb počela se provoditi na razini primarne zdravstvene zaštite i specijalističko-konzilijarne pulmološke djelatnosti. Gašenjem djelatnosti tadašnjih dispanzera, kada nadzor nad tuberkulozom preuzima primarna zdravstvena zaštita, pokazalo se da je potreban nacionalni program za borbu protiv tuberkuloze. Izradbi nacionalnog programa za borbu protiv tuberkuloze pristupilo se 1998. godine te je način njegova provođenja i evaluacije objavljen kao „Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze“. Tijekom godina Naputak je revidiran i izmijenjen 2010. godine te dopunjen 2012. godine. Ove Programske smjernice jesu potpuno aktualizirano i dopunjeno izdanje dosadašnjih preporuka u kojima su sadržani najvažniji segmenti domene suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze. Osnovne mjere podrazumijevaju rano otkrivanje i liječenje oboljelih od tuberkuloze, prijavu i nadzor u sklopu sustava pojačanog nadzora svih oboljelih, uključujući praćenje ishoda njihova liječenja, prevenciju pobola provođenjem zdravstvenog nadzora nad kontaktima oboljelih s povećanim rizikom od obolijevanja i njihovim preventivnim liječenjem, provedbu cijepljenja protiv tuberkuloze, evaluaciju provedenih mjera i nadzor nad njihovim provođenjem.

Od prvog izdanja Naputka 1998. pa do zadnjih službenih podataka o broju oboljelih od tuberkuloze u Republici Hrvatskoj u 2017. godini incidencija te bolesti znatno je pala, od 44/100 000 stanovnika do 9,2/100 000 stanovnika. U 2017. godini registrirano je 377 novooboljelih od tuberkuloze i prvi je put incidencija te bolesti pala na manje od 10/100 000 stanovnika. Premda su ovi podaci obećavajući, još je dalek put pred nama u borbi protiv tuberkuloze. Ako Republika Hrvatska želi pratiti ciljeve Svjetske zdravstvene organizacije i pridonijeti eradikaciji tuberkuloze, broj bolesnika idućih će godina i dalje morati padati. Stop TB Partnership prema podatcima o incidenciji tuberkuloze Svjetske zdravstvene organizacije izradio je procjenu o tome za koliko se broj novooboljelih mora smanjiti u pojedinoj državi kako bi se ispunili ciljevi strategije END TB. Za Republiku Hrvatsku bi prema toj procjeni broj novooboljelih do 2021./2022. godine trebao pasti na 300. Premda nas do tog roka dijeli kratko razdoblje, vjerujem da zajedničkim radom i aktivnim pristupom možemo učiniti mnogo, a bitan je korak prema tom cilju i objava naših Programskih smjernica za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA TUBERKULOZE

#### 2.1. Opća obilježja

Tuberkuloza je zarazna bolest uzrokovana jednom od mikobakterija iz *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa, koji obuhvaća: *M. tuberculosis, M. africanum, M. canettii, M. bovis, M. caprae, M. pinnipedii, M. microti, M. mungi, M. orygisi* i *M. suricattae*. Iako tipično zahvaća pluća (plućna tuberkuloza), tuberkuloza može zahvatiti bilo koji organ (izvanplućna tuberkuloza).

U epidemiologiji tuberkuloze važna je činjenica da se bolest prenosi od osobe oboljele od plućne tuberkuloze na zdravu osobu kapljičnim putem. Zdrava osoba zarazi se udisanjem aerosola stvorenog najčešće kašljanjem oboljeloga koji tim putem izlučuje bacile tuberkuloze i predstavlja izvor infekcije. Infekcija *M. tuberculosis* ne rezultira nužno oboljenjem, što ovisi o infektivnoj dozi i obrambenim mehanizmima inficirane osobe. U pravilu samo mali udio osoba zaraženih *M. tuberculosis* (oko 10 %) razvije tuberkulozu tijekom života, pri čemu je vjerojatnost obolijevanja znatno veća u imunokompromitiranih osoba, npr. osoba s HIV infekcijom (engl. *Human immunodeficiency virus*), osoba na imunosupresivnoj terapiji i dr.

Latentna tuberkulozna infekcija može godinama perzistirati u zdravoj osobi kod koje odgovarajuća imunost onemogućuje razvoj aktivne tuberkuloze. Međutim, ako obrambeni mehanizmi oslabe (starija životna dob, dijabetes, zloćudne bolesti i druge kronične bolesti, imunosupresivna terapija, alkoholizam, zlouporaba droga, HIV/AIDS), može doći do razvoja bolesti. Učestalost tuberkuloze u starijoj populaciji djelomično ovisi i o izloženosti infekciji u mlađoj dobi, a ne samo o aktualnoj epidemiološkoj situaciji.

Sve je veći izazov svjetskih razmjera multirezistentna tuberkuloza jer je liječenje takvih pacijenata vrlo skupo i u velikom broju slučajeva neuspješno. Kontakti takvih pacijenata mogu se primarno inficirati rezistentnim sojem, a problem je nepostojanje jedinstvenog algoritma postupanja s kontaktima kako bi se pravodobno otkrilo njihovo obolijevanje. Razvoj rezistentnih sojeva rezultat su pogreške i propusta liječnika odnosno zdravstvenog sustava koji se očituju u lošem izboru lijekova, pogrešnoj dozi, prekratkom liječenju, lijekovima loše kvalitete, problemima u dostupnosti lijekova i loše organiziranoj kontroli infekcije te nesuradljivosti bolesnika. U zemljama u razvoju česte su nestašice lijekova pa se tuberkuloza liječi samo jednim lijekom ili se započeto liječenje prerano prekida. Stoga je raširenost multirezistentnih sojeva u populaciji jedan od indikatora slabosti programa nadzora nad tuberkulozom.

Važan je javnozdravstveni problem i velik udio tuberkuloze među osobama s HIV infekcijom u kojih je tuberkuloza jedna od glavnih indikatorskih bolesti.

#### 2.2. Epidemiološka situacija u Europi i svijetu

Pojavnost tuberkuloze u svijetu znatno varira, i među državama i unutar pojedinih rizičnih skupina. Ta je bolest i dalje među deset vodećih uzroka smrti globalno, glavni uzrok smrti među zaraznim bolestima i smrti povezanih s antimikrobnom rezistencijom te vodeći uzrok umiranja u osoba s HIV infekcijom.

Prema procjeni SZO-a od tuberkuloze godišnje u **svijetu** oboli oko deset milijuna ljudi, što odgovara incidenciji od 133 oboljela na 100 000 stanovnika. Većina oboljelih bilježi se u Aziji (regija Jugoistočne Azije 44 %, Zapadnog Pacifika 18 % te Istočnomediteranska regija SZO-a 7 %) i Africi (25 %), a oboljeli na europskom odnosno američkom području čine po 3 % sveukupno oboljelih. Većina oboljelih (87 %) dolazi iz trideset država. Pojavnost tuberkuloze znatno se razlikuje među državama, od manje od 10 oboljelih na 100 000 u većini visokorazvijenih država, između 150 – 400/100 000 u većini država najjače zahvaćenih tuberkulozom, a u nekoliko država (npr. Mozambiku, Filipinima i Južnoj Africi) stopa incidencije tuberkuloze je veća od 500. Globalno se incidencija tuberkuloze smanjuje za 2 % godišnje, pri čemu najviše u Europskoj i Afričkoj regiji SZO-a (5 % odnosno 4 %).

Procjenjuje se da je u 2017. godini bilo 558 000 novooboljelih s rezistentnom tuberkulozom, s incidencijom od 7,4/100 000, pri čemu je prevladavao multirezistentni oblik bolesti (82 %). Multirezistentna tuberkuloza bilježi se u 3,5 % novooboljelih i 18 % prethodno već liječenih zbog tuberkuloze, pri čemu je u državama bivšeg Sovjetskog Saveza taj udio multirezistentne bolesti među prethodno već liječenima veći od 50 %.

Godišnje u svijetu od tuberkuloze umre više od milijun osoba, pa je tako u 2017. umrlo 1,3 milijuna, čemu treba dodati još 300 000 umrlih osoba s HIV infekcijom. Smatra se da je u 2017. godini zbog multirezistentne tuberkuloze umrlo oko 230 000 osoba.

Procjenjuje se da je u 2017. godini na području Europske regije**[[1]](#footnote-1)** SZO-a bilo ukupno 273 000 novooboljelih i recidiva, s prosječnom incidencijom tuberkuloze od 30/100 000. U toj regiji incidencija tuberkuloze smanjuje se za oko 5 % godišnje. Većina oboljelih (oko 83 %) na području Europske regije dolazi iz 18 visokoprioritetnih država[[2]](#footnote-2), u kojima je procijenjena incidencija od 56,3/100 000, što je otprilike četiri puta više od prosječne incidencije područja EU-a/EEA-a. Prevladava plućna tuberkuloza (83 %), koja je u 65 % slučajeva bakteriološki potvrđena.

Prema procjeni SZO-a, u Europskoj regiji u 2017. godini bilo je 109 000 slučajeva rezistentne tuberkuloze, s incidencijom od 12/100 000, od kojih je većina (84 %) bila multirezistentna. Procijenjeni udio rezistentnih sojeva tuberkuloze među novooboljelima i prethodno već liječenima zbog tuberkuloze jest 17 % odnosno 53 %, što je znatno više od prosjeka na globalnoj razini (3,5 % odnosno 18 %).

Uspješnost liječenja u Europskoj regiji iznosila je 77,2 % za osjetljivu tuberkulozu odnosno 57,2 % za rezistentnu, što je znatno manje od postavljenih ciljeva od 85 % i 75 % izliječenih slučajeva osjetljive odnosno rezistentne tuberkuloze.

U 2017. godini procijenjena prevalencija HIV infekcije u incidentnih slučajeva tuberkuloze u Europskoj regiji bila je jednaka kao i u 2016. godini (12 %), čime je prekinut trend rasta s 3 % na 12 % tijekom razdoblja od 2007. do 2016. godine. Procijenjeno je ukupno 34 000 slučajeva tuberkuloze s HIV koinfekcijom, s najvećim udjelom koinfekcije u Ruskoj Federaciji (55 %) i Ukrajini (24 %).

Procjenjuje se da je u Europskoj regiji u 2017. godini zbog tuberkuloze umrlo 24 000 HIV negativnih osoba, sa stopom od 2,6/100 000. Unutar same regije postoje znatne razlike u mortalitetu, od manje od jedne smrti na 100 000 stanovnika u zapadnoeuropskim zemljama pa do više od 9/100 000 u visokoprioritetnim zemljama, pri čemu se više od 90 % umrlih od tuberkuloze odnosi na visokoprioritetne države. Usporede li se epidemiološki pokazatelji na globalnoj razini, Europska regija zauzima posljednje mjesto po broju oboljelih od tuberkuloze i ima najveći godišnji pad stope mortaliteta (6 %).

U 2017. godini na području EU/EEA prijavljeno je 55 337 slučajeva tuberkuloze, s incidencijom 10,7/100 000 stanovnika (raspon 2,6 – 66,2). Oko 45 % svih oboljelih dolazi iz triju država (Poljske, Rumunjske i Ujedinjenog Kraljevstva), pri čemu samo iz Rumunjske 23,1 %. Plućna tuberkuloza čini 68,8 % ukupno oboljelih, pri čemu ih je 68,1 % bakteriološki potvrđeno. U većini država EU-a/EEA-a incidencija tuberkuloze je niska, s manje od 10 oboljelih na 100 000 stanovnika te uglavnom pogađa vulnerabilnu populaciju kao što su migranti, zatvorenici ili osobe s HIV koinfekcijom. Postojeći trend smanjenja učestalosti tuberkuloze na razini EU-a/EEA-a još uvijek nije dovoljan za postizanje incidencije od 2,4/100 000 do 2030. godine, odnosno eliminacije tuberkuloze u državama niske incidencije do 2050. godine. Gotovo neograničene mogućnosti putovanja te izraziti migracijski procesi kojima svjedočimo posljednjih godina utječu i na epidemiologiju tuberkuloze na području Europe.

Multirezistentna tuberkuloza u državama EU-a/EEA-a zabilježena je u 3,8 % (1041/27 339) oboljelih s poznatim rezultatima testa rezistencije, s incidencijom od 0,2/100 000, pri čemu je najveći udio multirezistentne tuberkuloze u trima baltičkim državama (10,6 % – 25,4 %). Udio rezistentne plućne tuberkuloze u novooboljelih i onih prethodno već liječenih iznosi 2,4 % odnosno 15 %, što znači da je rizik rezistencije u bolesnika prethodno već liječenih zbog tuberkuloze šest puta veći nego u novooboljelih. Među oboljelima od tuberkuloze s poznatim HIV statusom zabilježeno je 3,9 % (1006/25 583) oboljelih s HIV koinfekcijom. Za istaknuti je, međutim, da je podatak o HIV statusu dostupan za manje od polovine ukupno prijavljenih slučajeva tuberkuloze na razini EU-a/EEA-a, što ograničava donošenje zaključaka o razmjerima HIV koinfekcije u populaciji oboljelih s tuberkulozom. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je udio HIV koinfekcije među novooboljelima od tuberkuloze 5,9 % (3600 osoba).

Prema izvještaju Europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti (ECDC, *European Center for Disease Prevention and Control*, sa sjedištem u Stockholmu) iz 2017. godine, udio uspješno liječenih među bolesnicima s osjetljivom tuberkulozom (oboljeli u 2016. godini) iznosio je 75,6 % odnosno 47,3 % u oboljelih s multirezistentnom tuberkulozom (oboljeli u 2015. godini). Prema procjeni SZO-a u 2017. godini tuberkuloza je na području EU-a/EEA-a odnijela 4000 života, u usporedbi sa 6700 smrtnih ishoda procijenjenih za 2008. godinu.

#### 2.3. Epidemiološka situacija u Republici Hrvatskoj

Epidemiološka situacija tuberkuloze u Republici Hrvatskoj prati se putem epidemiološkog informacijskog sustava Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od 1950. godine. Za razliku od većine zaraznih bolesti koje zakonski podliježu obveznoj prijavi putem definiranog obrasca zarazne bolesti, tuberkuloza podliježe pojačanom nadzoru koji, uz spomenutu prijavu zarazne bolesti, podrazumijeva i prikupljanje dodatnih podataka (npr. o lokalizaciji bolesti, rizičnim čimbenicima, dijagnostici, liječenju i ishodu liječenja).

Sadašnju epidemiološku situaciju u Republici Hrvatskoj određuje činjenica da se u Hrvatskoj epidemija tuberkuloze pojavila na početku 19. stoljeća, što je oko sto godina kasnije nego u zapadnoj Europi, tj. nakon što u zapadnoj Europi započinje silazni krak epidemije. Vrhunac epidemije zabilježen je na prijelazu iz 19. u 20. stoljeće. Godine 1911. mortalitet od tuberkuloze iznosio je 431 na 100 000 stanovnika, kada je tuberkuloza bila vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj. Nakon što je sredinom 1950-ih u Hrvatskoj registrirano oko 20 000 novih slučajeva tuberkuloze godišnje, broj oboljelih kontinuirano se smanjivao do 1991. godine. Zatim je došlo do stagnacije u daljnjem padu broja oboljelih uslijed ratnih zbivanja, s nešto više od 2000 oboljelih godišnje i s prosječnom incidencijom od 45 oboljelih na 100 000 stanovnika. Nakon toga bilježi se daljnje smanjivanje broja oboljelih te je 2017. godine registrirano 377 oboljelih, što je najmanji broj oboljelih u povijesti epidemiološkog praćenja tuberkuloze u Republici Hrvatskoj. Prema podatcima Nacionalnog registra za tuberkulozu za 2017. godinu, među ukupno 377 oboljelih s tuberkulozom uzročnik je kultivacijom potvrđen u 85,9 % oboljelih (u 2016. 80,8 %) (tablica 2.1.).

*Tablica 2.1. Broj i stopa incidencije oboljelih i umrlih od tuberkuloze u Republici Hrvatskoj*

*od 2008. do 2017. godine*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Godina | Novo-  oboljeli | Incidencija  na 100.000 | Pozitivna kultura | | Umrli\* | Mortalitet  na 100.000 |
| (n) | (%) |
| 2008. | 1.016 | 23 | 747 | 73,5 | 101 | 2,3 |
| 2009. | 864 | 20 | 574 | 66,4 | 120 | 2,8 |
| 2010. | 768 | 17 | 502 | 65,4 | 82 | 1,9 |
| 2011. | 679 | 15 | 406 | 74,6 | 65 | 1,5 |
| 2012. | 556 | 13 | 259 | 79 | 59 | 1,4 |
| 2013. | 501 | 12 | 331 | 66 | 53 | 1,2 |
| 2014. | 449 | 10 | 207 | 46,1 | 40 | 0,9 |
| 2015. | 448 | 10 | 337 | 75,2 | 46 | 1,1 |
| 2016. | 464 | 11,1 | 375 | 80,8 | 58 | 1,4 |
| 2017. | 377 | 9,2 | 324 | 85,9 | 68\*\* | 1,7 |

*\* Registar umrlih osoba, HZJZ*

*\*\* Registar za tuberkulozu, HZJZ*

Incidencija oboljelih od tuberkuloze u 2017. godini iznosi 9,2 na 100 000 stanovnika na nacionalnoj razini, ali se znatno razlikuje među pojedinim županijama. Najniža incidencija tuberkuloze u 2017. godini zabilježena je u Šibenskoj-kninskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji s 3,0 odnosno 4,9 oboljelih na 100 000 stanovnika. Najviša stopa oboljelih od tuberkuloze registrirana je u Vukovarsko-srijemskoj (20,4/100 000) i Sisačko-moslavačkoj (19,9/100 000) županiji (tablica 2.2.).

*Tablica 2.2. Stopa incidencije oboljelih od tuberkuloze po županijama u Republici Hrvatskoj*

*od 2008. do 2017. godine*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Županija | Stopa TBC incidencije/100 000 po županijama i ukupno | | | | | | | | | |
| 2008. | 2009. | 2010. | 2011. | 2012. | 2013. | 2014. | 2015. | 2016. | 2017. |
| Bjelovarsko-bilogorska | 34,6 | 22,5 | 19,5 | 15,8 | 17,3 | 14,2 | 13,4 | 19,2 | 17,0 | 6,4 |
| Brodsko-posavska | 33,4 | 30,5 | 27,2 | 22,6 | 15,3 | 18,9 | 22,1 | 4,4 | 16,2 | 7,8 |
| Dubrovačko-neretvanska | 9,8 | 9,8 | 3,3 | 7,3 | 6,5 | 7,3 | 3,3 | 4 | 4,1 | 4,9 |
| Grad Zagreb | 15,9 | 15,4 | 16,2 | 9,2 | 8,9 | 10,1 | 7,2 | 7,5 | 9,5 | 7,3 |
| Istarska | 27,6 | 21,3 | 17,4 | 19,4 | 13,6 | 12,5 | 11 | 10 | 12,0 | 9,6 |
| Karlovačka | 34,6 | 27,5 | 19 | 22,6 | 17,6 | 17,8 | 14,7 | 14,7 | 10,0 | 10,2 |
| Koprivničko-križevačka | 23,3 | 14,5 | 17,7 | 21,7 | 9,6 | 13 | 11,2 | 10,4 | 8,1 | 7,4 |
| Krapinsko-zagorska | 30,2 | 16,9 | 21,1 | 15,4 | 11,2 | 12 | 17,3 | 9,8 | 8,6 | 7,9 |
| Ličko-senjska | 18,7 | 22,4 | 11,2 | 16,8 | 16,8 | 13,7 | 5,9 | 5,9 | 10,7 | 6,6 |
| Međimurska | 23,6 | 22 | 14,4 | 17,7 | 14,4 | 14,9 | 13,2 | 13,1 | 12,5 | 7,2 |
| Osječko-baranjska | 26,3 | 17,9 | 16 | 19,7 | 13,9 | 12,5 | 13,1 | 14,1 | 14,5 | 12,5 |
| Požeško-slavonska | 37,3 | 33,8 | 33,8 | 17,5 | 16,3 | 20,5 | 19,2 | 9 | 22,2 | 11,6 |
| Primorsko-goranska | 18 | 22,6 | 13,4 | 17,3 | 18,3 | 15,9 | 7,8 | 9,8 | 8,3 | 8,4 |
| Sisačko-moslavačka | 38,8 | 39,9 | 38,8 | 18,9 | 27,3 | 20,9 | 24,4 | 23,2 | 21,6 | 19,9 |
| Splitsko-dalmatinska | 17,7 | 11,9 | 11,9 | 8,4 | 4,3 | 7 | 10,8 | 9,7 | 8,8 | 6,0 |
| Šibensko-kninska | 16,8 | 15,9 | 16,8 | 16,8 | 12,4 | 14,6 | 12,8 | 9,1 | 11,6 | 3,0 |
| Varaždinska | 26,5 | 21,1 | 20 | 17,9 | 14,1 | 15,3 | 16,5 | 11,9 | 10,0 | 13,1 |
| Virovitičko-podravska | 18,2 | 19,3 | 12,8 | 19,3 | 3,2 | 7,1 | 7,1 | 16,5 | 5,1 | 9,2 |
| Vukovarsko-srijemska | 29,3 | 22 | 19 | 17,1 | 15,6 | 10,6 | 15,6 | 12,3 | 15,1 | 20,4 |
| Zadarska | 18,5 | 16 | 13 | 13,6 | 14,2 | 10 | 5,3 | 7,1 | 11,2 | 11,3 |
| Zagrebačka | 18,1 | 17,1 | 15,5 | 16,8 | 12,3 | 9,1 | 12 | 12 | 9,9 | 8,0 |
| Hrvatska | 22,9 | 19,5 | 17,3 | 15,3 | 12,5 | 12,2 | 11,7 | 10,7 | 11,1 | 9,2 |

Dobno specifična incidencija tuberkuloze najniža je u najmlađim dobnim skupinama, a najviša u osoba starije životne dobi (70 godina i stariji) u kojih je u 2017. godini zabilježeno 114 oboljelih i stopa incidencija 20,1 (u 2016. godini 134 oboljelih i incidencija 24,0/100 000) (tablica 2.3).

*Tablica 2.3. Broj oboljelih i stopa\* incidencije tuberkuloze prema dobnim skupinama*

*u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2017. godine*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Dob | 2013. | | 2014. | | 2015. | | 2016. | | 2017. | |
| n | stopa | n | stopa | n | stopa | n | stopa | n | stopa |
| 0-4 | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 5-9 | 3 | 1,5 | 0 | 0 | 3 | 1,5 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 |
| 10-14 | 1 | 0,4 | 2 | 0,8 | 4 | 1,7 | 5 | 2,5 | 2 | 1,0 |
| 15-19 | 11 | 4,5 | 13 | 5,3 | 8 | 3,3 | 6 | 2,6 | 6 | 2,8 |
| 20-24 | 19 | 7,3 | 17 | 6,5 | 14 | 5,4 | 14 | 5,8 | 15 | 6,2 |
| 25-29 | 19 | 6,6 | 14 | 4,8 | 16 | 5,5 | 22 | 8,6 | 7 | 2,9 |
| 30-34 | 29 | 9,8 | 38 | 12,9 | 23 | 7,8 | 23 | 8,1 | 19 | 7,1 |
| 35-39 | 25 | 9,1 | 34 | 11,9 | 25 | 8,8 | 23 | 8,0 | 23 | 8,1 |
| 40-44 | 25 | 8,7 | 22 | 7,7 | 29 | 10,1 | 28 | 10,1 | 15 | 5,5 |
| 45-49 | 42 | 13,7 | 45 | 14,6 | 37 | 12 | 40 | 14,4 | 24 | 8,9 |
| 50-54 | 57 | 17,8 | 41 | 12,8 | 44 | 13,7 | 40 | 13,5 | 46 | 15,9 |
| 55-59 | 55 | 17,6 | 54 | 17,3 | 42 | 13,5 | 46 | 15,0 | 40 | 13,3 |
| 60-64 | 47 | 17,2 | 40 | 14,7 | 43 | 15,8 | 51 | 17,2 | 36 | 12,1 |
| 65-69 | 30 | 14,9 | 33 | 16,3 | 39 | 19,3 | 32 | 12,7 | 29 | 11,3 |
| 70+ | 159 | 28,6 | 144 | 25,9 | 149 | 26,8 | 134 | 24,0 | 114 | 20,1 |

*\* na 100 000 stanovnika*

S obzirom na sijelo bolesti najčešća je plućna tuberkuloza (334 prijava), koja predstavlja oko 89 % ukupno prijavljene tuberkuloze u 2017. godini (tablica 2.4.). Bakteriološki je potvrđeno gotovo 88 % slučajeva plućne tuberkuloze. Više od polovine ukupno oboljelih s plućnom tuberkulozom bilo je i izravno mikroskopski pozitivno (178 bolesnika, 53 %). U 2017. godini zabilježena su dva slučaja tuberkuloze kostiju i zglobova, tri slučaja tuberkuloznog meningitisa i jedan slučaj diseminirane tuberkuloze. Posljednji slučaj tuberkuloznog meningitisa u dobnoj skupini 0 – 19 godina zabilježen je u 2004. godini.

*Tablica 2.4. Tuberkuloza prema sijelu i rezultatu kultivacije u Republici Hrvatskoj u 2017. godini*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tuberkuloza prema sijelu | Rezultat kultivacije | | | | | | Ukupno | |
| Pozitivan | | Negativan | | Nepoznat | |
| n | % | n | % | n | % | n | % |
| Plućna | 293 | 87,7 | 34 | 10,2 | 7 | 2,1 | 334 | 100,0 |
| Pleura | 4 | 36,4 | 5 | 45,5 | 2 | 18,2 | 11 | 100,0 |
| Limfatička intratorakalna | 1 | 100,0 |  | 0,0 |  | 0,0 | 1 | 100,0 |
| Limfatička ekstratorakalna | 15 | 93,8 | 1 | 6,3 |  | 0,0 | 16 | 100,0 |
| Meningitis | 3 | 100,0 |  | 0,0 |  | 0,0 | 3 | 100,0 |
| Diseminirana | 1 | 100,0 |  | 0,0 |  | 0,0 | 1 | 100,0 |
| Genitourinarna | 2 | 66,7 |  | 0,0 | 1 | 33,3 | 3 | 100,0 |
| Kosti/zglobovi (osim kralježnice) | 2 | 100,0 |  | 0,0 |  | 0,0 | 2 | 100,0 |
| Peritoneum / probavni trakt | 2 | 100,0 |  | 0,0 |  | 0,0 | 2 | 100,0 |
| Ostalo | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 |  | 0,0 | 2 | 100,0 |
| Nepoznato |  | 0,0 |  | 0,0 | 2 | 100,0 | 2 | 100,0 |
| Ukupno | 324 | 85,9 | 41 | 10,9 | 12 | 3,2 | 377 | 100,0 |

Većina oboljelih od tuberkuloze otkriva se pasivnim putem, tj. kada oboljela osoba zbog svojih zdravstvenih tegoba sama odlazi liječniku kako bi joj se pružila odgovarajuća zdravstvena zaštita u obliku dijagnostičke obrade i liječenja.

Pojava rezistentnih sojeva *M. tuberculosis* epidemiološka je kategorija koja se godinama pomno prati u Republici Hrvatskoj. Prosječno se registrira dvadesetak oboljelih s rezistentnom tuberkulozom od čega je većinom riječ o monorezistenciji na streptomicin ili izoniazid. Multirezistentni sojevi pojavljuju se iznimno rijetko i posljednje tri godine zabilježena su samo dva slučaja. Tako povoljno stanje po pitanju rezistencije nužno je održati i dalje, uz sustavno, kontinuirano i koordinirano provođenje svih aktivnosti i mjera definiranih Programskim smjernicama.

Prema podatcima Registra za HIV/AIDS HZJZ-a posljednjih se godina u Republici Hrvatskoj bilježi oko 100 novodijagnosticiranih slučajeva infekcije HIV-om godišnje, što sa stopom od 21 na milijun stanovnika Republiku Hrvatsku svrstava među zemlje s niskom učestalošću HIV infekcije. S obzirom na to da je tuberkuloza jedan od glavnih indikatorskih bolesti i stanja AIDS-a, jedan od važnih ciljeva Nacionalnog programa prevencije HIV/AIDS-a i ovih Programskih smjernica jest pratiti i smanjiti učestalost koinfekcije TBC-a i HIV-a. No postojeće praćenje HIV koinfekcije u tuberkuloznih bolesnika u sklopu sustava pojačanog praćenja tuberkuloze nezadovoljavajuće je, tako da sustavni podatci o učestalosti tuberkuloze u osoba s HIV infekcijom u Hrvatskoj nedostaju. Stoga je jedan od prioriteta unaprijediti praćenje koinfekcije HIV-a i TBC-a u Republici Hrvatskoj.

# 3. USTROJSTVO PROTUTUBERKULOZNE DJELATNOSTI

Ustrojstveni dio Sustava za sprječavanje i suzbijanje tuberkuloze definira razine i mjesta provođenja protutuberkulozne djelatnosti te njezine izvršitelje, zadaće i odgovornosti.

#### 3.1. Primarna razina – primarna zdravstvena zaštita

3.1.1**.** Zadatciprve razine:

* provođenje protutuberkuloznih preventivnih mjera;
* provođenje programa obveznog BCG cijepljenja;
* otkrivanje oboljelih na temelju simptoma i znakova bolesti te dijagnostika i liječenje u suradnji s polikliničko-konzilijarnom službom;
* otkrivanje osoba s povećanim rizikom od tuberkuloze, epidemiološka obrada, procjena rizika i dijagnostika u svrhu ranog otkrivanja tuberkuloze, u suradnji s polikliničko-konzilijarnom zaštitom (kontakti oboljelih od aktivne tuberkuloze, migranti koji dolaze iz područja visoke incidencije tuberkuloze, socijalno ugrožene osobe, osobe s latentnom tuberkuloznom infekcijom i pridruženim rizičnim čimbenicima):

a) epidemiološki izvid, utvrđivanje i obrada kontakata te zdravstveni nadzor nad kontaktima oboljelih od tuberkuloze

b) provođenje BCG cijepljenja

c) provođenje kemoprofilakse

d) provođenje drugih protuepidemijskih mjera

e) zdravstveni odgoj i prosvjećivanje zajednice i oboljelih o tuberkulozi

f) sudjelovanje u izobrazbi zdravstvenih djelatnika;

* obvezno pravodobno prijavljivanje epidemiološki relevantnih podataka epidemiološkoj službi (higijensko-epidemiološka ispostava županijskih zavoda za javno zdravstvo) koja omogućuje protuepidemijsku intervenciju i evaluaciju provođenja programa suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze;
* obvezno pravodobno prijavljivanje oboljelih i umrlih od tuberkuloze od strane liječnika primarne zdravstvene zaštite higijensko-epidemiološkoj službi, što omogućuje promptnu epidemiološku terensku intervenciju;
* provođenje i nadzor nad liječenjem tuberkuloznih bolesnika antituberkuloticima u stabilizacijskoj fazi liječenja (iznimno u inicijalnoj fazi ako su za to ispunjeni uvjeti) prema uputama liječnika druge razine protutuberkulozne djelatnosti;
* sudjelovanje u organiziranim edukacijama o sprječavanju i suzbijanju tuberkuloze.

3.1.2. Nositelji programa na prvoj razini:

* zdravstveni radnici primarne zdravstvene zaštite, ponajprije liječnici obiteljske/opće medicine, pedijatri i epidemiolozi u higijensko-epidemiološkim ispostavama, u suradnji s medicinom rada, školskom medicinom, zaštitom žena i patronažnom službom te ljekarničkom službom;
* suradnici na lokalnoj razini mogu biti centri za socijalnu skrb, društva Crvenog križa, civilne udruge, pripadnici vjerskih zajednica, pojedinci-dobrovoljci.

#### 3.2. Sekundarna razina – specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita

3.2.1. Zadatci druge razine:

* organizacija i nadzor nad provođenjem mjera protutuberkuloznog programa na prvoj razini;
* suradnja s prvom razinom u provođenju mjera i postupaka prevencije tuberkuloze:

a) epidemiološki izvid, utvrđivanje i obrada kontakata te zdravstveni nadzor nad kontaktima oboljelih od tuberkuloze

b) provođenje programa obveznog BCG cijepljenja

c) provođenje kemoprofilakse

d) zdravstveni odgoj i prosvjećivanje zajednice i oboljelih o tuberkulozi

e) sudjelovanje u izobrazbi liječnika, medicinskih sestara i drugih zdravstvenih djelatnika prve razine;

* suradnja s prvom razinom u provođenju mjera i postupaka otkrivanja tuberkuloze:

a) otkrivanje bolesnika pasivnim i aktivnim traženjem

b) otkrivanje latentne tuberkulozne infekcije u visokorizičnih skupina

c) klinički, laboratorijski, bakteriološki i rendgenološki postupci u dijagnostici tuberkuloze;

* suradnja s prvom razinom u provođenju mjera i postupaka u liječenju tuberkuloze:

a) određivanje režima liječenja i nadzor nad njegovim provođenjem

b) trijaža bolesnika za ambulantno ili bolničko liječenje (osim hitnih slučajeva) te obvezni nadzor nad liječenjem nakon hospitalizacije;

* obvezno pravodobno prijavljivanje oboljelih i umrlih od tuberkuloze od strane liječnika polikliničko-konzilijarne zaštite higijensko-epidemiološkoj službi, što omogućuje promptnu epidemiološku terensku intervenciju;
* evidentiranje i registriranje oboljelih od tuberkuloze te izvještavanje o njima obavljaju, u suradnji s primarnom zdravstvenom zaštitom, službe za epidemiologiju županijskih zavoda za javno zdravstvo, koje prikupljene podatke nakon sistematiziranja i obrade dostavljaju na tercijarnu, nacionalnu razinu – Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

3.2.2. Nositelji programa na drugoj razini:

* specijalističko-konzilijarna internistička pulmološka djelatnost koja osigurava:

a) liječenje oboljelih od tuberkuloze odgovarajućim i nadziranim terapijskim režimom

b) provođenje dijagnostičkih postupaka

c) sudjeluje u trijaži kontakata, propisuje i nadzire provođenje kemoprofilakse kod kontakata te obavještava nadležne epidemiologe o provedenoj kemoprofilaksi (obrazac 4. u Prilogu 1.)

d) obvezno izvještavanje o rezultatima protutuberkulozne aktivnosti na svojoj razini, uključujući i rezultate obrade kontakata i broj kontakata kojima je propisana kemoprofilaksa;

* Služba za epidemiologiju županijskog Zavoda za javno zdravstvo obavlja sljedeće:

a) planira provođenje protuepidemijskih i preventivnih aktivnosti za područje županije / Grada Zagreba

b) u suradnji s higijensko-epidemiološkim ispostavama provodi mjere ranog otkrivanja tuberkuloze i protuepidemijske intervencije

c) distribuira cjepivo i nadzire provođenje obveznog programa cijepljenja protiv tuberkuloze

d) provodi BCG cijepljenje prema epidemiološkoj indikaciji

e) vodi evidenciju o provedenoj kemoprofilaksi na temelju zaprimljenih obrazaca o provedenoj kemoprofilaksi (obrazac 4 u Prilogu 1.) od polikliničko-konzilijarne pulmološke službe i dostavlja godišnje izvješće o provedenoj kemoprofilaksi na području županije (spol, dob, indikacija za provođenje kemoprofilakse, vrsta i trajanje kemoprofilakse) Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

f) obrađuje i analizira epidemiološke podatke sa svojeg područja i šalje izvještaje Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo;

* Laboratorij za dijagnostiku mikobakterija županijskog Zavoda za javno zdravstvo i bolničkih ustanova u suradnji s Nacionalnim referentnim laboratorijem:

a) provodi mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze

b) surađuje s epidemiološkom službom i liječnicima koji liječe tuberkulozu na primarnoj i sekundarnoj razini

c) obvezno promptno prijavljuje bakteriološki potvrđenu tuberkulozu u pacijenta teritorijalno nadležnoj epidemiološkoj službi.

3.2.3. Organizacija na drugoj razini:

* specijalističko-konzilijarna internistička pulmološka služba;
* pulmološke poliklinike i specijalističke ordinacije koje stručno surađuju i u svojem se radu oslanjaju na bolničke odjele ili odsjeke za liječenje tuberkuloze;
* stacionarne bolničke ustanove koje obavljaju bolničko liječenje tuberkuloze i surađuju u provođenju programa suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze s ostalim sudionicima na sekundarnoj razini, a iz područja svoje djelatnosti;
* Služba za epidemiologiju županijskog Zavoda za javno zdravstvo;
* Služba za bakteriološku dijagnostiku mikobakterija u županijskom Zavodu za javno zdravstvo i bolničkih ustanova, koja je usko povezana s Nacionalnim referentnim laboratorijem za bakteriološku dijagnostiku tuberkuloze u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo.

#### 3.3. Tercijarna – državna razina

3.3.1. Zadatcitreće razine:

* praćenje epidemiološke situacije u zemlji, provođenje analitičkih epidemioloških istraživanja koja omogućuju procjenu rizika od tuberkuloze te provedba koordiniranih protuepidemijskih i preventivnih mjera na razini države;
* međunarodna suradnja na suzbijanju i sprječavanju tuberkuloze (poslovi protuepidemijske i preventivne zaštite na europskoj razini putem epidemiološkog sustava ranog uzbunjivanja i sustava nadziranja tuberkuloze) sa suradničkim ustanovama, ECDC-ovim i SZO-ovim Europskim uredom u Kopenhagenu;
* izradba programa obveznog cijepljenja protiv tuberkuloze i evaluacija njegova provođenja;
* praćenje i evaluacija provođenja Programskih smjernica za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze;
* izradba Programa mjera zdravstvene zaštite Republike Hrvatske za područje suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze;
* konzilijarna epidemiološka djelatnost i protuepidemijska intervencija u posebno složenim situacijama;
* koordinacija rada svih epidemioloških službi na poslovima suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze;
* stručni nadzor i potpora nižim razinama;
* suradnja s drugim programima (HIV/AIDS i dr.);
* savjetodavna uloga u pogledu liječenja i dijagnostike;
* osiguravanje kontinuirane stručne edukacije zdravstvenih djelatnika;
* liječenje tuberkuloze u kliničkim bolnicama.

3.3.2. Nositelji programa na trećoj razini

1. Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (Referentni centar za epidemiologiju Ministarstva zdravstva) nositelj je programa na trećoj razini i njezin je zadatak:

* pratiti epidemiološku situaciju u zemlji te provoditi analitička epidemiološka istraživanja koja omogućuju procjenu rizika od tuberkuloze te provedbu koordiniranih protuepidemijskih i preventivnih mjera na razini države;
* voditi Registar oboljelih od tuberkuloze u Republici Hrvatskoj;
* prikupljati godišnje izvještaje o provedenoj kemoprofilaksi;
* izraditi Program obveznog cijepljenja protiv tuberkuloze i obavljati evaluaciju provođenja tog programa;
* pratiti i evaluirati provođenje Programskih smjernica za suzbijanje i sprječavanja tuberkuloze;
* izraditi Program mjera zdravstvene zaštite Republike Hrvatske za područje suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze;
* voditi konzilijarnu epidemiološku djelatnost;
* koordinirati rad svih epidemioloških službi na poslovima suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze;
* izraditi program zdravstvenog odgoja za Republiku Hrvatsku iz područja suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze;
* koordinirati suradnju s drugim programima (HIV/AIDS i dr.);
* organizirati stručne edukacije zdravstvenih djelatnika;
* provoditi terenske protuepidemijske intervencije u posebno složenim situacijama;
* na europskoj razini sudjelovati u suzbijanju i sprječavanju tuberkuloze (članovi Službe su Nacionalna kontaktna točka ECDC-a za tuberkulozu te nacionalni predstavnik za tuberkulozu u SZO-u).

2. Klinika za plućne bolesti Jordanovac u Kliničkom bolničkom centru Zagreb:

* predlaže i evaluira standardizirane postupke u dijagnostici i liječenju tuberkuloze;
* provodi edukaciju zdravstvenih djelatnika iz područja kliničkog zbrinjavanja tuberkuloznih bolesnika;
* surađuje sa Službom za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na poslovima nacionalnog koordiniranog rada u suzbijanju tuberkuloze iz područja svoje djelatnosti;
* konzilijarna je djelatnost za područje liječenja tuberkuloze.

3. Nacionalni referentni laboratorij za dijagnostiku tuberkuloze u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo:

* koordinira i stručno nadzire rad laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze u Republici Hrvatskoj;
* donosi smjernice za mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze;
* prati mikrobiološke pokazatelje relevantne za praćenje tuberkuloze u Republici Hrvatskoj;
* sudjeluje u izradbi mjera za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze na nacionalnoj razini;
* provodi referentnu mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze;
* konfirmira nalaze rezistencije *M. tuberculosis* na antituberkulotike u Republici Hrvatskoj.

**3.4. Povjerenstvo za praćenje provedbe Programskih smjernica**

Povjerenstvo za praćenje provedbe Programskih smjernica imenuje ministar zdravstva, a u svojem sastavu ima najmanje tri člana: internista pulmologa s dugogodišnjim iskustvom na području tuberkuloze, epidemiologa Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo i mikrobiologa Referentnog nacionalnog laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Povjerenstvo se sastaje na poziv ravnatelja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo najmanje jednom godišnje, razmatra sve aktualne probleme u vezi s tuberkulozom i o njima daje meritorno mišljenje.

Rad Povjerenstva za praćenje provedbe Programskih smjernica, u smislu pripreme i stručne obrade materijala potrebnih za djelovanje te administrativnih poslova, prati Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

## 4. KLASIFIKACIJA TUBERKULOZE

#### 4.1. Međunarodna klasifikacija tuberkuloze prema kategorizaciji MKB-10\*

\*Vidi Prilog 2. U privitku se objavljuje skupina A15-A19 „TUBERKULOZA“ iz Međunarodne klasifikacije bolesti (X. revizija – drugo izdanje). SZO je 2018. godine objavio XI. Reviziju koja u vrijeme izradbe Programskih smjernica nije bila u primjeni u Republici Hrvatskoj.

#### 4.2. Klasifikacija tuberkuloze prema lokalizaciji

S obzirom na sijelo tuberkuloze razlikujemo plućnu i izvanplućnu tuberkulozu:

1. **plućna tuberkuloza** – tuberkuloza plućnog parenhima i/ili dušnika i bronha (uključujući larinks);
2. **izvanplućna tuberkuloza** – tuberkuloza koja zahvaća bilo koji drugi organ osim pluća.

Tuberkulozna intratorakalna limfadenopatija (medijastinalna i/ili hilarna) ili tuberkulozni pleuralni izljev, bez znakova radioloških abnormalnosti u plućima, klasificiraju se kao izvanplućna tuberkuloza.

Pacijent kojem je dijagnosticirana plućna i izvanplućna tuberkuloza klasificira se kao oboljeli od plućne tuberkuloze. Diseminirana tuberkuloza obuhvaća tuberkulozu više od dvaju organskih sustava, milijarnu tuberkulozu te tuberkulozu kod koje je uzročnik *M. tuberculosis* kompleksa izoliran iz krvi.

U svrhu izvještavanja u ECDC-u putem sustava TESSy (engl. *The European Surveillance System*), uz glavno sijelo navodi se i sporedno sijelo bolesti, ako je primjenjivo.

#### 4.3. Klasifikacija tuberkuloze prema definiciji

Za potrebe praćenja tuberkuloze u sklopu Nacionalnog registra te izvještavanja u ECDC-u primjenjuju se klinički i laboratorijski kriteriji i definicije slučaja sukladno odredbama Provedbene odluke komisije (EU) 2018/945 (*Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions*):

Klinički kriteriji:

Ispunjena sljedeća dva kriterija:

1. znakovi, simptomi i/ili radiološki nalazi konzistentni s aktivnom tuberkulozom bilo kojeg sijela;

2. liječnikova odluka da osobu liječi antituberkuloticima prema uobičajenoj ATL shemi ili postmortalno utvrđen patološki nalaz konzistentan s aktivnom tuberkulozom na temelju kojeg bi u osobe bilo indicirano liječenje antituberkuloticima da je utvrđen prije njezine smrti.

Laboratorijski kriteriji

1. Laboratorijski kriteriji za potvrđeni slučaj – barem jedan od sljedećih dvaju:

a. izolacija člana *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa (osim *Mycobacterium bovis BCG*);

b. detekcija nukleinske kiseline člana *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa i pozitivan mikroskopski nalaz acidorezistentnih bacila ili odgovarajuće fluorescentno bojenje bacila.

2. Laboratorijski kriteriji za vjerojatan slučaj – jedan od sljedećih triju:

a. pozitivan mikroskopski nalaz acidorezistentnih bacila ili odgovarajuće fluorescentno bojenje bacila

b. detekcija nukleinske kiseline člana *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa

c. histološki nalaz granuloma.

Klasifikacija slučaja

1. **Moguć** slučaj – ispunjeni klinički kriteriji.

2. **Vjerojatan** slučaj – ispunjeni klinički kriteriji i laboratorijski kriteriji za vjerojatan slučaj.

3. **Potvrđen** slučaj – ispunjeni klinički kriteriji i laboratorijski kriteriji za potvrđeni slučaj.

#### 4.4. Klasifikacija plućne tuberkuloze prema bakteriološkom nalazu

4.4.1. Plućna tuberkuloza mikroskopski pozitivna

* tuberkuloza u pacijenta s najmanje dvjema inicijalnim pretragama sputuma (izravna mikroskopija) pozitivne na acidorezistentne bacile (*vjerojatna* tuberkuloza), ili
* tuberkuloza u pacijenta s jednom pretragom sputuma pozitivnom u izravnoj mikroskopiji na acidorezistentne bacile i s radiografskim promjenama koje ukazuju na aktivnu plućnu tuberkulozu prema mišljenju liječnika ordinariusa (*vjerojatna* tuberkuloza), ili
* tuberkuloza u pacijenta s jednim uzorkom sputuma pozitivnim u izravnoj mikroskopiji na acidorezistentne bacile i s pozitivnom kulturom (*potvrđena* tuberkuloza).

4.4.2. Plućna tuberkuloza mikroskopski negativna

* simptomi koji ukazuju na tuberkulozu s barem dvama uzorcima sputuma negativnim na acidorezistentne bacile te s radiografskim promjenama koje ukazuju na aktivnu plućnu tuberkulozu prema mišljenju liječnika ordinariusa, nakon čega slijedi odluka da se započne s antituberkuloznom terapijom (*moguća* tuberkuloza), ili
* dijagnoza koja se temelji na pozitivnim kulturama, ali negativnim nalazima acidorezistentnih bacila u izravnoj mikroskopiji (*potvrđena* tuberkuloza).

Ta kategorija uključuje i pacijente bez rezultata razmaza sputuma, što je iznimno rijetko u odraslih osoba, ali relativno često u djece koja ne mogu dati sputum.

#### 4.5. Klasifikacija tuberkuloze s obzirom na prethodno antituberkulozno liječenje

Pacijenti koji boluju od aktivne tuberkuloze mogu biti:

1. **novooboljeli** – pacijenti koji nikad prije nisu liječeni zbog tuberkuloze ili su liječeni antituberkuloznim lijekovima kraće od mjesec dana;
2. **prethodno liječeni** – pacijenti koji su u prošlosti liječeni zbog tuberkuloze mjesec dana ili dulje (isključuje kemoprofilaksu latentne tuberkuloze); oni se klasificiraju u četiri skupine prema ishodu liječenja prethodne tuberkuloze, koji može biti:

***a) završeno liječenje*** – postoji podatak da je pacijent izliječen, odnosno da je njegovo liječenje završeno, a sada mu je ponovo dijagnosticirana tuberkuloza (bilo da je riječ o pravom recidivu ili novoj epizodi tuberkuloze uzrokovanoj reinfekcijom);

***b) neuspješno liječenje***  – neuspješno liječenje osjetljive tuberkuloze podrazumijeva da je bolesnik bakteriološki ostao pozitivan cijelo vrijeme ili je ponovo postao pozitivan nakon pet ili više mjeseci liječenja; neuspješno je liječenje multirezistentne tuberkuloze ono kod kojeg su pozitivna dva ili više nalaza kultivacije od pet nalaza kulture tijekom završnih 12 mjeseci liječenja ili je pozitivan bilo koji od triju završnih nalaza kulture;

***c) prekinuto liječenje*** – praćenje liječenja oboljelog prekinuto je tijekom dva uzastopna mjeseca ili više;

***d) nepoznat ishod*** – pacijent je prethodno liječen zbog tuberkuloze, ali je ishod njegova liječenja nepoznat ili nedokumentiran („izgubljeni iz praćenja“);

1. **pacijenti s nepoznatim podatkom o prethodnom liječenju zbog tuberkuloze** – ne pripadaju nijednoj od prethodno navedenih kategorija.

Novooboljeli i recidivi tuberkuloze incidentni su slučajevi tuberkuloze.

U pacijenata koji su uzimali ATL terapiju tijekom mjesec ili više dana, bilo kada tijekom života, postoji povećan rizik za nastanak rezistentne tuberkuloze. Zbog toga je važno pažljivo ispitati svakog pacijenta o prethodnom liječenju, evaluirati prethodne režime liječenja te obvezno napraviti mikrobiološki test osjetljivosti na antituberkulozne lijekove kako bi se moglo započeti odgovarajuće liječenje.

#### 4.6. Kategorije pacijenata prema ishodu liječenja

S obzirom na ishod liječenja oboljele osobe mogu pripadati jednoj od sljedećih kategorija:

1. **izliječen** – pacijent koji je završio kompletno liječenje i s negativnim nalazom mikroskopskog razmaza iskašljaja i/ili kulture u posljednjem mjesecu liječenja te najmanje jednom prije toga;

2. **liječenje završeno** – pacijent koji je završio kompletno standardno liječenje i na kraju liječenja nema radiološke i/ili kliničke znakove tuberkuloze, ali nedostaju podatci o nalazu izravne mikroskopije i/ili nalazu kulture na temelju kojih ispunjava kriterije izliječenosti ili neuspješnog liječenja;

3. **neuspješno liječenje** – pacijent čiji je bakteriološki nalaz iskašljaja (mikroskop i/ili kultura) pozitivan tijekom petog mjeseca liječenja ili nakon njega; neuspješno liječenje multirezistentne tuberkuloze ono je kod kojeg se liječenje prekinulo ili postoji potreba za trajnom promjenom režima liječenja za najmanje dva antituberkulozna lijeka zbog:

- izostanka negativizacije pozitivnog nalaza na kraju intenzivne faze liječenja, ili

- ponovnog pozitivnog bakteriološkog nalaza tijekom faze stabilizacije nakon inicijalno postignute negativizacije, ili

- dokaza dodatno stečene rezistencije na fluorokinolone ili parenteralne lijekove drugog reda, ili

- nuspojava antituberkuloznih lijekova;

4. **smrt** – pacijent koji je umro prije početka ili tijekom liječenja od tuberkuloze:

a) smrt zbog tuberkuloze

b) smrt zbog druge bolesti

c) uzrok smrti nepoznat;

5. **prekid liječenja** – pacijent čije je liječenje prekinuto tijekom dva uzastopna mjeseca ili više;

6. **premještaj** – pacijent koji je premješten u drugu županiju ili državu i za kojeg je ishod liječenja nepoznat;

7. **i dalje na liječenju** – pacijent koji se nakon 12 mjeseci još uvijek liječi bez podatka o bilo kakvom drugom ishodu tijekom liječenja, ili pacijent koji je bio liječen nakon 12 mjeseci i još je uvijek na liječenju nakon 24 mjeseci bez bilo kojeg drugog poznatog ishoda;

8. **nepoznato** – pacijent za kojeg nema nikakvog podatka o ishodu liječenja.

Kategorije se izražavaju u postotku u odnosu na broj pacijenata u kohorti koja se prati, a zbroj prvih dviju kategorija čini ukupan uspjeh liječenja i važan je u evaluaciji programa za suzbijanje, sprječavanje i nadzor tuberkuloze.

Cilj koji SZO preporučuje jest uspješno izliječiti najmanje 85 % oboljelih od tuberkuloze.

**5. OTKRIVANJE OBOLJELIH OD TUBERKULOZE**

Najvažniji je zadatak liječnika rano otkrivanje i odgovarajuće kvalitetno liječenje tuberkuloze. Konačna dijagnoza uvijek se postavlja na osnovi nalaza bacila tuberkuloze u iskašljaju ili drugom biološkom materijalu dobivenog mikroskopskim pregledom i kultivacijom na odgovarajućoj podlozi, ili na osnovi histološke potvrde u biološkom materijalu dobivene biopsijom i nalazom uzročnika tuberkuloze u histološkom preparatu. Razlikuju se dva pristupa u otkrivanju bolesnika s tuberkulozom.

#### 5.1. Pasivno otkrivanje

Pasivno otkrivanje zasniva se na liječničkom pregledu osoba koje su se same javile liječniku primarne zdravstvene zaštite zbog narušenog zdravlja. Liječniku su na raspolaganju pretrage koje su danas dostupne u dijagnostici tuberkuloze i koje su izložene u sljedećem poglavlju.

Učinkovitost toga načina otkrivanja ovisi o:

* sposobnosti pacijenta i osoba u njegovoj okolini da prepoznaju simptome i znakove bolesti te o pripravnosti da se zbog njih jave liječniku;
* dostupnosti liječnika primarne zdravstvene zaštite;
* sposobnosti liječnika primarne zdravstvene zaštite da dijagnostičkim postupcima dokaže ili isključi tuberkulozu.

Vrijeme proteklo od pojave simptoma do potvrdne liječničke dijagnoze iznimno je važno u epidemiologiji sprječavanja i suzbijanja tuberkuloze jer pacijentovo kasno javljanje liječniku kao posljedica zanemarivanja simptoma i liječničko kašnjenje u donošenju konačne dijagnoze tuberkuloze pridonose širenju zaraze.

#### 5.2. Aktivno otkrivanje

Aktivno otkrivanje slučajeva tuberkuloze jest aktivno traženje oboljelih, odnosno osoba sa simptomima tuberkuloze koje zbog različitih razloga nisu imale priliku javiti se svojem liječniku. Svrha je takvih aktivnih otkrivanja na terenu probir oboljelih u skupinama za koje se procjenjuje da imaju veći rizik od tuberkuloze. Takvo rano otkrivanje slučajeva tuberkuloze epidemiološki znatno pridonosi sprječavanju daljnjeg širenja zaraze.

Postupak traženja oboljelih od tuberkuloze i izvora infekcije među kontaktima oboljelih opisan je u poglavlju 9. Ciljano aktivno traženje oboljelih provodi se i u određenim skupinama s povećanim rizikom za obolijevanje i/ili prema epidemiološkim indikacijama. Tako se pregledi na aktivnu tuberkulozu provode kod tražitelja međunarodne zaštite i stranca pod privremenom zaštitom ako dolaze iz država s povećanom prevalencijom tuberkuloze, ali i kod drugih ako se tijekom osnovnog pregleda posumnja na tuberkulozu.

Zbog bliske povezanosti tuberkuloze i HIV infekcije u svih bolesnika s HIV infekcijom trebalo bi provesti pažljivu kliničku evaluaciju prisutnosti aktivne tuberkuloze. Nakon isključenja aktivne bolesti potrebno je razmotriti mogućnost prisutnosti latentne TB infekcije te ponuditi preventivno liječenje. Isto tako, u svih bolesnika s aktivnom tuberkulozom treba provesti testiranje na HIV infekciju. Druga stanja koja također povećavaju rizik od tuberkuloze uključuju različite vrste imunosupresivnog liječenja kao što su dugotrajna terapija kortikosteroidima, liječenje biološkom terapijom (npr. inhibitorima faktora tumorske nekroze (TNF) alfa) ili imunosupresivno liječenje u sklopu transplantacije organa. U navedenih bolesnika nakon isključivanja aktivne bolesti treba provesti testiranje na latentnu tuberkuloznu infekciju te ponuditi preventivno liječenje.

Tijekom zdravstvenog pregleda osobe pod zdravstvenim nadzorom upućuju se na pulmološku obradu ako se na temelju specijalističkog liječničkog pregleda ili epidemiološke indikacije posumnja na tuberkulozu pluća. Prema Pravilniku o načinu obavljanja zdravstvenih pregleda osoba pod zdravstvenim nadzorom („Narodne novine“, broj 116/2018) zdravstveni nadzor provodi se nad osobama:

* koje obavljaju poslove ili sudjeluju u proizvodnji, prometu i usluživanju hrane ili opskrbi stanovništva vodom za ljudsku potrošnju, a koje na svojim radnim mjestima dolaze u izravan doticaj s hranom odnosno vodom za ljudsku potrošnju;
* koje obavljaju poslove ili sudjeluju u proizvodnji i prometu kozmetičkih proizvoda, a koje na svojim radnim mjestima dolaze u izravan doticaj s kozmetičkim proizvodima;
* koje obavljaju poslove ili sudjeluju u obavljanju poslova smještaja, njege i odgoja dojenčadi i predškolske djece;
* koje rade na porođajnim i dječjim odjelima zdravstvenih ustanova;
* koje se u pravnim osobama, odnosno kod fizičkih osoba koje samostalno obavljaju djelatnost pružanjem higijenske njege pučanstvu (javna kupališta, *wellness*-centri, kozmetički saloni, brijačnice, frizerski saloni, saloni za masažu, saloni za manikuru, pedikuru i sl.), kao i osobe koje rade na poslovima unosa boja i stranih tijela u kožu i sluznice.

Zdravstveni pregled obavlja se prije stupanja u radni odnos i jedanput godišnje tijekom zaposlenja.

## 6. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI I METODE

Tuberkulozu u ljudi uzrokuju članovi *M. tuberculosis* kompleksa koji danas čini deset vrsta unutar roda *Mycobacterium*: *M. tuberculosis, M. africanum, M. canettii, M. bovis, M. caprae, M. microti, M. pinnipedii, M. orygis, M. suricattae* i *M. mungi*. Premda svi oni mogu uzrokovati tuberkulozu, najvažniji uzročnik je *M. tuberculosis*. Sama infekcija obično započinje udisanjem bacila koji strujom zraka dolaze do pluća. Od svih inficiranih osoba samo oko 10 % razvije bolest tijekom života, i to 5 % tijekom prvih dviju godina nakon infekcije, a drugih 5 % najčešće u starijoj životnoj dobi.

**6.1. Obrada bolesnika sa sumnjom na tuberkulozu**

**Dijagnostika tuberkuloze započinje kliničkom sumnjom.**

**Anamneza i fizikalni pregled** prvi su koraci pri obradi bolesnika sa sumnjom na tuberkulozu. Anamneza je važna zbog dobivanja informacija o općim i specifičnim znakovima koji upozoravaju na mogući tuberkulozni proces. Spoznaje o ostalim pridruženim bolestima i stanjima za koje znamo da pridonose nastanku tuberkuloze vrlo su važne u procjeni. U anamnezi se navode i činjenice o zdravstvenom stanju ostalih ukućana i/ili bliskih osoba od kojih bi netko mogao biti potencijalni izvor zaraze. Podatci o socijalnom statusu, zanimanju i poslu oboljeloga također mogu biti od koristi.

Premda najčešće zahvaća pluća, tuberkuloza može zahvatiti bilo koji organ u tijelu, tako da i simptomi mogu biti različiti. Plućna prezentacija bolesti započinje nespecifičnim simptomima koji lako mogu biti zamijenjeni za druge infektivne bolesti. Najčešće se pojavljuje gubitak tjelesne mase, umor, popodnevna povišena temperatura, noćno znojenje i kašalj. Na početku kašalj ne mora biti produktivan, no progresijom bolesti razvija se iskašljaj koji može biti purulentan ili s primjesama krvi. Premda se bolesnik najčešće javlja liječniku zbog općeg lošeg stanja uz kašalj koji traje nekoliko tjedana, istraživanja su pokazala da čak 10 – 25 % bolesnika s plućnom tuberkulozom ne opisuje kašalj prilikom posjeta liječniku. Zato treba obratiti pozornost i na prateće simptome plućne tuberkuloze.

**Glavni simptomi plućne tuberkuloze u odraslih:**

1. kašalj koji traje dulje od dva tjedna

2. povišena tjelesna temperatura

3. smanjenje apetita te gubitak na težini

4. noćno znojenje

5. umor.

Hematogenim rasapom bacila iz plućnog žarišta stvaraju se izvanplućni oblici bolesti. *M. tuberculosis* tako može uzrokovati tuberkulozu pleure, urinarnog trakta, limfnih čvorova, meninga, kosti i drugo. Izvanplućne manifestacije osobito su česte kod HIV pozitivnih bolesnika u kojih se češće viđaju diseminirani i neuobičajeni klinički oblici bolesti. Osvrt na simptome tuberkuloze kod HIV pozitivnih osoba prikazan je u posebnom odlomku.

Simptomi izvanplućne tuberkuloze ovise o sijelu infekcije te reflektiraju zahvaćenost pojedinih organskih sustava uz prisutnost nespecifičnih simptoma koji se pojavljuju i kod plućnog oblika. Tako kod tuberkuloze pleure bolesnik osjeća bol u predjelu prsnog koša prilikom dubokog udaha ili kašlja te osjeća zaduhu. U početnom stadiju pleuritisa nad bolnim mjestom čuje se pleuralno trenje, a kad se pojavi izljev, karakteristična je perkutorna muklina. Kod zahvaćenosti limfnih čvorova prisutna je limfadenopatija uz moguću pojavu fistula, a simptomi urinarne infekcije prisutni su kod tuberkuloze bubrega. Potrebno je naglasiti da su simptomi većine sijela tuberkuloze nespecifični pa se mogu vrlo lako previdjeti. Zato klinički pregled treba biti detaljan i sveobuhvatan, a osim najčešće pogođenog donjeg dijela respiratornog sustava potrebno je ispitati sve ostale regije i organske sustave.

**Hematološke i biokemijske pretrage** najčešće se provode prilikom ispitivanja funkcije jetre, bubrega i gušterače, najčešće u slučaju komplikacija tuberkuloze te su važne pri uvođenju i provođenju antituberkulozne terapije. Prilikom nekih komplikacija, odnosno sumnji na hemoragičnu dijatezu, obvezno se utvrđuje krvna skupina, Rh faktor, broj trombocita, VK, VZ, PV, odnosno veliki koagulogram. Kontrola KKS-a i hepatograma provodi se svakih petnaest dana u inicijalnoj fazi liječenja, a kasnije jednom mjesečno.

**6.2. Mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze**

Mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze temeljni je i obvezni dio svakog nacionalnog programa za suzbijanje tuberkuloze. Bitna je u potvrdi kliničke sumnje, otkrivanju novooboljelih, odabiru terapije i praćenju uspješnosti liječenja.

Osnovni algoritam laboratorijske dijagnostike u pacijenta s kliničkim znakovima sumnjivim na tuberkulozu prikazan je na shemi 6.1.

*Shema 6.1. Osnovni algoritam mikrobiološke dijagnostike kod sumnje na tuberkulozu pluća*

**Klinički znakovi tuberkuloze**

**Mikroskopija i kultivacija**

**2 uzorka iskašljaja\***

**Xpert MTB/RIF Ultra°**

**Reevaluacija kliničke slike; provedba dodatnih testova (npr. RTG); alternativna dijagnoza**

**Testiranje osjetljivosti na tekućim podlogama**

**Individualizirani terapijski režim**

**POZITIVAN NALAZ**

**NEGATIVAN NALAZ**

**\*ako Xpert test nije dostupan poslati oba uzorka na klasičnu dijagnostiku**

**° Mogu se koristiti i drugi molekularni testovi podržani od strane SZO**

**Genotipizacija**

6.2.1. Uzorci za mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze

Vrste uzoraka

Budući da tuberkuloza najčešće zahvaća pluća, u mikrobiološki laboratorij najčešće se šalju uzorci iskašljaja. Osim iskašljaja za dijagnostiku se mogu poslati i mnogi drugi uzorci s mjesta tuberkuloznog žarišta (tablica 6.1.)

*Tablica 6.1. Najčešći klinički uzorci za dijagnostiku tuberkuloze*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Vrsta uzorka | Količina/kvaliteta | Preporuka za uzimanje | Napomena |
| Iskašljaj, inducirani iskašljaj | 3 – 5 ml jutarnjeg iskašljaja | 2 jutarnja iskašljaja | Pacijentu prethodno objasniti kako dati kvalitetan uzorak. |
| Aspirat bronha, BAL | Što veća količina (minimalno 2 ml) | Uzorak ne smije sadržavati veću količinu anestetika. |  |
| Želučani sok, lavat | 50 ml | 2 jutarnja uzorka | Odmah nakon uzimanja neutralizirati s Na2HPO4 |
| Likvor | Što veća količina (minimalno 2 ml) | Uzeti u sterilnu epruvetu bez sredstva protiv zgrušavanja. | Ako nije moguće uzeti jednom ukupnu količinu, preporučuje se višekratna punkcija. |
| Urin | 30 – 50 ml jutarnjeg urina (srednji mlaz) | Potrebno je 5 uzoraka urina. | Obvezna prethodna toaleta. Urin što prije dostaviti u laboratorij. |
| Punktati izljeva (pleuralni, perikardijalni, peritonealni i dr.) | Što veća količina, najmanje  10 – 15 ml | Uzeti u epruvetu s antikoagulantnim sredstvom (heparin, natrijev citrat) | Umjesto punktata izljeva preporučuje se uzeti biopsija žarišta na pleuri. |
| Punktati i biopsije tkiva i rana | Što veća količina | Aseptično uzeti u sterilnu posudicu i dodati 2 kapi fiziološke otopine. | Brisovi rana nisu prihvatljivi uzorci. |
| Koštana srž | Što veća količina (oko 5 ml) | Uzeti u epruvetu sa sredstvom protiv zgrušavanja (heparin, natrijev citrat). | Preporučuje se u HIV pozitivnih osoba. |
| Krv | 10 ml | Uzeti u epruvetu sa sredstvom protiv zgrušavanja (heparin, natrijev citrat). | Preporučuje se samo kod sumnje na milijarnu tuberkulozu u HIV pozitivnih osoba. |
| Stolica | 1 – 5 g |  | Preporučuje se u HIV pozitivnih osoba. |

Opća načela uzimanja uzoraka

Količina i kvaliteta uzoraka, čuvanje i transport te metode koje se primjenjuju u laboratoriju izravno utječu na konačni rezultat pretrage. Posljedica je loše uzetog ili nepropisno transportiranog uzorka propuštanje izolacije uzročnika bolesti.

Prilikom uzimanja i slanja uzoraka treba se držati sljedećih načela:

* Prilikom uzimanja uzoraka za pretragu na tuberkulozu potrebno je pridržavati se općih mjera zaštite od infekcije (rukavice, zaštitna odjeća, maske – zaštitni respiratori prema standardima EN 149). Kirurška maska ne štiti od zaraze bacilima tuberkuloze.
* Uzorke iskašljaja najbolje je davati na otvorenom ili u dobro ventiliranoj prostoriji.
* Posudica za uzimanje uzoraka mora biti sterilna, širokog grla, prozirna te sa zatvaračem na navoj. Na pratećoj uputnici mora biti čitko ispisano ime i prezime bolesnika, datum rođenja te MBO, datum uzimanja i vrsta uzorka, a uputnica po mogućnosti treba biti odvojena u plastičnoj vrećici s jasno naznačenom pretragom koja se traži.
* Uzorak se preporučuje uzeti prije uporabe antimikrobnih lijekova, osobito antituberkuloznih lijekova i kinolona.

Koraci za davanje uzoraka iskašljaja:

1. Na posudicu napisati ime, prezime i datum uzimanja uzorka.

2. Usta dobro isprati vodom.

3. Nekoliko puta duboko udahnuti i izdahnuti.

4. Iskašljati se iz dubine pluća u sterilnu posudicu.

* Do transporta u laboratorij uzorke treba držati u hladnjaku.
* Prije transporta sterilnu posudicu s uzorkom potrebno je obložili upijajućim materijalom (papirnatim ručnikom ili slično) te staviti u plastičnu vrećicu. Plastičnu vrećicu s uzorkom staviti u vanjski nosač koji je otporan na udarce (plastičnu ili drvenu kutiju). Vanjski nosač dobro je zalijepiti ljepljivom vrpcom kako se ne bi otvorio prilikom transporta.

Bronhoskopski postupci omogućuju prikupljanje pogodnih materijala za mikrobiološke, citološke i histološke pretrage. Obuhvaćaju fiberbronhoskopiju s mogućnošću uzimanja materijala transbronhalnom biopsijom pluća, briseve četkicom, kateter aspirate, BAL i punkcije traheje i bronha kroz fiberbronhoskop te rigidnu bronhoskopiju s transtrahealnom i transbronhalnom punkcijom. Bitno je naglasiti da bi se bronhoskopski uzorci u svrhu dijagnostike tuberkuloze trebali uzimati tek nakon negativnog nalaza izravne mikroskopije iskašljaja (ako pacijent može dati iskašljaj) kako bi se spriječila opasnost kontaminacije bronhoskopa te zaraze medicinskog osoblja.

6.2.2. Metode konvencionalne mikrobiološke dijagnostike tuberkuloze

Standardna mikrobiološka obrada uzoraka za tuberkulozu uključuje:

* izravnu mikroskopiju razmaza uzoraka: bojenje auraminom (fluorescentna mikroskopija) ili metodom prema Ziehl-Neelsenu (svjetlosna mikroskopija);
* kultivaciju na tekućim i krutim podlogama;
* test osjetljivosti na antituberkulotike.

Izravna mikroskopija razmaza prvi je korak u dijagnostici tuberkuloze. Premda su prihvaćene metode i bojenje auraminom i prema Ziehl-Neelsenu, fluorescentna metoda 10 % je osjetljivija te se zbog lakšeg pregleda razmaza preporučuje u rutinskoj dijagnostici. Zbog skupoće lampi kod klasičnih fluorescentnih mikroskopa trenutačna je preporuka zamjena klasičnih fluorescentnih mikroskopa LED mikroskopima kod kojih je održavanje lampi znatno jeftinije. Mikroskopija ima nisku osjetljivost (oko 40 %), a specifična je za cijeli rod *Mycobacterium* tako da pozitivan nalaz mogu dati i netuberkulozne mikobakterije.

Kultivacija na tekućim podlogama u automatiziranim sustavima zlatni je standard dijagnostike tuberkuloze i najosjetljivija metoda detekcije *M. tuberculosis*. Tekuće podloge osjetljivije su i daju rezultat znatno prije kultivacije na krutim podlogama, ali zbog veće stope kontaminacije preporučuje se nasađivanje paralelno i na krute i na tekuće podloge.

Preporučena je metoda ispitivanja osjetljivosti na antituberkulotike fenotipski test osjetljivosti *M. tuberculosis* na tekućim podlogama s dodanim antituberkuloticima prvog i drugog reda. Uz klasično testiranje osjetljivosti nakon porasta soja u kulturi nekoliko je testova koji mogu izravno iz uzorka dokazati rezistenciju na pojedine antituberkulotike prvog i drugog reda.

6.2.3. Brza dijagnostika tuberkuloze

Brza dijagnostika tuberkuloze danas je moguća amplifikacijom nukleinskih kiselina *M. tuberculosis* izravno iz kliničkog uzorka. Metode koje se primjenjuju osjetljive su i visokospecifične za *M. tuberculosis* kompleks, ali ne zamjenjuju mikroskopiju, kultivaciju i kliničku prosudbu. Jedan je od najčešće primjenjivanih brzih testova, koji je dobio preporuku od Svjetske zdravstvene organizacije za primjenu u inicijalnoj dijagnostici tuberkuloze, GeneXpert MTB/RIF Ultra test. Tim se RT-PCR (engl. *Real-time polymerase chain reaction*) testom može izravno iz uzorka otkriti članove MTB kompleksa te mutacije koje dovode do rezistencije na rifampicin u roku od jednog sata. Osjetljivost je testa u odnosu na kultivaciju 88 %. S obzirom na to da test detektira i mrtve bacile, pretragu se ne preporučuje raditi ako je bolesnik imao bakteriološki dokazanu tuberkulozu unazad godinu dana. Zbog malog broja bacila taj test nije indiciran kod uzoraka urina, punktata izljeva (pleuralnog, perikardijalnog), krvi i ascitesa.

6.2.4. Genotipizacija sojeva *M. tuberculosis*

Od 2007. godine na nacionalnoj razini provodi se genotipizacija svih novoizoliranih sojeva *M. tuberculosis* primjenom metode MIRU-VNTR. Ta se metoda zasniva na analizi genskih elemenata koji sadržavaju ponovljene sljedove čiji broj kopija varira među različitim sojevima. Danas se određuju veličine ukupno 24 lokusa, a rezultat genotipizacije je 24-člani numerički kôd koji je pogodan za interlaboratorijsko i intralaboratorijsko uspoređivanje kliničkih izolata *M. tuberculosis*. Time je omogućeno razlikovanje endogene reaktivacije od nove infekcije, praćenje prijenosa tuberkuloze na globalnoj, nacionalnoj ili lokalnoj razini, praćenje prijenosa rezistentnih sojeva te utvrđivanje laboratorijske kontaminacije ili kontaminacije uzoraka tijekom uzimanja (npr. bronhoskopi). Tu će metodu genotipizacije u Europi vjerojatno ubrzo zamijeniti sekvencioniranje cijeloga genoma *M. tuberculosis*. Očekuje se da će sekvencioniranje cijeloga genoma u rutinskoj dijagnostici tuberkuloze zamijeniti dosadašnje metode identifikacije vrsta unutar roda *Mycobacterium*, testiranje osjetljivosti te genotipizaciju.

Kožni test tuberkulinom (PPD) i test otpuštanja interferona gama (IGRA) korisni su za dokazivanje imunosnog odgovora na infekciju bacilom tuberkuloze, ali zbog niske osjetljivosti i specifičnosti **NISU** preporučljivi u dijagnostici aktivne bolesti.

6.2.5. Otkrivanje i dijagnostika tuberkuloze u bolesnika s HIV infekcijom

HIV infekcija mijenja kliničku sliku tuberkuloze i komplicira njezinu dijagnozu. Treba imati na umu da infekcija HIV-om povećava rizik od progresije nedavne infekcije bacilom tuberkulozeili reaktivacije latentne infekcije za 5 – 15 % godišnje, ovisno o stupnju imunodeficijencije. Osim toga povećava stopu ponovne pojave tuberkuloze u osoba koje su već preboljele tuberkulozu (recidiv). Budući da HIV pozitivne osobe imaju veću šansu oboljeti od tuberkuloze, a tuberkuloza može biti i prvi pokazatelj AIDS-a u osoba inficiranih HIV-om, preporuka je sve bolesnike s tuberkulozom testirati i na infekciju HIV-om.

U ranim stadijima infekcije HIV-om, prije nego što imunost domaćina znatno oslabi, bolesnici imaju tipične simptome tuberkuloze, a mikroskopski razmaz obično je pozitivan. Kod uznapredovale infekcije HIV-om i kompromitiranog imunostatusa simptomi tuberkuloze atipični su, a razmaz je često negativan. Sama mikrobiološka dijagnostika te testovi koji se pritom primjenjuju jednaki su kao i kod dijagnostike HIV negativnih osoba, osim mogućnosti primjene brzog testa iz urina. LF-LAM (engl. *Lateral flow urine lipoarabinomannan*) test primjenjuje se za detekciju LAM antigena te je 2015. godine prihvaćen od Svjetske zdravstvene organizacije kao probirni test za tuberkulozu u HIV pozitivnih osoba koje imaju mali broj CD4 T-limfocita ili su teškog općeg stanja.

6.2.6. Standardi zdravstvene zaštite pacijenata koji boluju od tuberkuloze

U trećem izdanju dokumenta Međunarodni standardi zdravstvene zaštite pacijenata koji boluju od tuberkuloze (*International Standards for Tuberculosis Care*) Svjetske zdravstvene organizacije, Američkog torakalnog društva i Američke agencije za međunarodni razvoj iz 2014. godine (prvo izdanje 2006., drugo izdanje 2009.) prikazan je 21 standard koji se odnosi na sveobuhvatnu zdravstvenu skrb za bolesnike s tuberkulozom. Prvih šest standarda odnosi se na dijagnostičke postupke i osnova su nacionalnih programa za sprječavanje tuberkuloze. Glavna je nadopuna, u odnosu na prijašnja izdanja, naglasak na uporabi brzih molekularnih testova u dijagnostici tuberkuloze te preporuka protiv uporabe IGRA testova za dijagnostiku aktivne tuberkuloze.

Učinkovita mreža TBC laboratorija odgovarajuće razine kvalitete zahtjev je sadržan u mnogobrojnim dokumentima Svjetske zdravstvene organizacije.

Temelji učinkovite nacionalne mreže TBC laboratorija jesu:

1. organizacija laboratorija na tri razine, ovisno o incidenciji tuberkuloze, naseljenosti, dostupnosti laboratorija, mogućnostima transporta, tehničkoj opremljenosti laboratorija i osposobljenosti osoblja;
2. suvremena mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze, koja obuhvaća:

* promptni transport uzoraka u TBC laboratorije;
* primjenu recentnih i stručno prihvaćenih metoda (fluorescentna mikroskopija, tekuće podloge, metode brze identifikacije i brzog otkrivanja rezistencije);
* standarde javljanja rezultata dijagnostičkih postupaka;
* standarde slanja svih pozitivnih nalaza unutar jednog dana od dobivenog rezultata;

1. integrirani informacijski sustav.

Standardi javljanja rezultata klasičnih dijagnostičkih postupaka:

|  |  |
| --- | --- |
| Postupak | Javljanje pozitivnih nalaza |
| Mikroskopija | jedan radni dan od primitka uzorka |
| Kultivacija | ≤ 14 dana od primitka uzoraka |
| Identifikacija *M. tuberculosis* | ≤ 21 dan od primitka uzorka |
| Test osjetljivosti | ≤ 30 dana od primitka uzorka |
| Test osjetljivosti – lijekovi drugog reda | ≤ 4 tjedna od primljenog zahtjeva u NRL-u |

6.2.6.1. Standardi za broj i ritam bakteriološke pretrage na tuberkulozu (algoritam)

Određivanje optimalnog broja uzoraka za dijagnostiku plućne tuberkuloze bio je predmet mnogobrojnih istraživanja. Prihvaćeno je stajalište da osjetljivost samo jednog uzorka iskašljaja iznosi oko 85 %, a dodatnih 11,9 % pripisuje se drugom uzorku. Budući da je dodana osjetljivost trećeg uzorka samo oko 2 %, zaključeno je da su DVA uzorka iskašljaja obrađena u laboratoriju koji provodi vanjsku kontrolu kvalitete dovoljna za dijagnostiku plućne tuberkuloze.

Broj i ritam mikrobioloških pretraga:

Prije početka terapije:

* dva uzorka iskašljaja, odnosno brisa larinksa ili lavata želuca;
* kod tuberkuloze urinarnog trakta potrebno je pregledati barem pet sukcesivno uzetih uzoraka urina. Drugi klinički uzorci, kao što su bronhoskopski uzorci, punktati pleure i limfnih čvorova, likvor, krv, stolica, ejakulat, menstrualni sekret i bioptički materijali uzimaju se prema potrebi i uzimajući u obzir kliničku sliku bolesti.

Tijekom praćenja terapije

* dva uzorka iskašljaja nakon prvog te drugog mjeseca liječenja (intenzivna faza terapije);
* dva uzorka iskašljaja nakon pet te nakon šest mjeseci liječenja.

Recidivi tuberkuloze

* kod recidiva tuberkuloze broj i ritam pretraga trebaju biti jednaki u kod novooboljelih.

Bolesnik s kroničnom tuberkulozom

* tijekom BK pozitivnosti pregledavaju se mikrobiološki klinički uzorci svaki mjesec; ako su tijekom dva mjeseca četiri kulture negativne, bolesnik se smatra negativiziranim.

6.2.7. Laboratorijska prijava BK pozitivnih bolesnika

TBC laboratoriji nakon prve izolacije *M. tuberculosis* sve mikroskopski pozitivne i sve bakteriološki pozitivne osobe prijavljuju higijensko-epidemiološkoj službi prema mjestu prebivališta. Na taj način u Državni registar aktivne tuberkuloze ulaze podatci o izravnoj mikroskopiji, rezultatu kultivacije i testa osjetljivosti prvoga pozitivnog uzorka. Samo ulazom podataka u Registar s dvije strane (tj. dvostrukim prijavljivanjem) moguće je dobiti optimalan opseg podataka.

TBC laboratoriji druge razine prijavljuju rezistentne bolesnike i u Središnji laboratorijski registar BK pozitivnih rezistentnih bolesnika koji se nalazi u sklopu Nacionalnog referentnog laboratorija za tuberkulozu (NRL).

6.2.8. Organizacija laboratorijske službe za mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze

Mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze u Republici Hrvatskoj organizirana je na tri razine.

6.2.8.1. Prva i druga razina

Laboratoriji prve razine obuhvaćaju TBC laboratorije u bolnicama i zavodima za javno zdravstvo koji provode mikroskopiju, kultivaciju i identifikaciju sojeva *M. tuberculosis,* a laboratoriji druge razine provode i testiranje osjetljivosti. Pritom je nužnokoristiti se stručno prihvaćenim metodama i zadovoljiti sve standarde kontrole kvalitete i zaštite na radu*.*

**Standard**: Laboratoriji prve razine (mikroskopija i kultivacija) trebali bi obrađivati najmanje 2000 uzoraka godišnje, a laboratoriji druge razine (mikroskopija, kultivacija, ispitivanje osjetljivosti) trebali obrađivati najmanje 5000 uzoraka godišnje. U laboratorijima prve razine dostatan je stupanj biozaštite 2. Međutim, ako se provode postupci s bakterijskim suspenzijama (test osjetljivosti) kao u laboratorijima razine 2, uvjeti zaštite trebali bi odgovarati razini biozaštite trećeg stupnja.

Opseg rada:

* mikroskopija, kultivacija, identifikacija *M. tuberculosis*;
* test osjetljivosti u većim laboratorijima;
* slanje rezistentnih sojeva *M. tuberculosis* na potvrdu u NRL;
* prijavljivanje mikroskopski pozitivnih i svih BK pozitivnih bolesnika;
* unutarnja provjera i sudjelovanje u vanjskoj provjeri kvalitete rada;
* godišnja izvješća o radu.

6.2.8.2. Treća razina

Treća je razina djelatnost Nacionalnog referentnog laboratorija za tuberkulozu u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, gdje se uz rutinske poslove vodi i Središnji laboratorijski registar BK pozitivnih rezistentnih bolesnika, prati nastanak i kretanje primarne odnosno stečene rezistencije, genotipiziraju sojevi *M. tuberculosis* i identificiraju netuberkulozne mikobakterije, provodi vanjska provjera kvalitete rada TBC laboratorija, sudjeluje u supranacionalnoj provjeri kvalitete rada i dr.

Opseg rada Nacionalnog referentnog laboratorija:

* mikroskopija, kultivacija;
* identifikacija članova *M. tuberculosis* kompleksa i netuberkuloznih mikobakterija molekularnim metodama;
* test osjetljivosti na antituberkulotike prvog i drugog reda na tekućim podlogama;
* brzi molekularni testovi izravno iz uzorka;
* IGRA testiranje;
* genotipiziranje sojeva *M. tuberculosis*;
* prijavljivanje mikroskopski pozitivnih i svih BK pozitivnih bolesnika;
* vanjska provjera kvalitete rada laboratorija druge razine;
* sudjelovanje u supranacionalnoj kontroli;
* vođenje Središnjeg laboratorijskog registra BK rezistentnih bolesnika.

Uloga Nacionalnog referentnog laboratorija:

* koordinirati aktivnosti mreže laboratorija;
* sastaviti nacionalne postupnike za dijagnostiku i osiguranje kvalitete te postupnike zaštite na radu;
* nadzirati, evaluirati i provoditi program osiguranja kvalitete za dijagnostičke laboratorije unutar mreže;
* uvježbati tehničko/stručno osoblje u svim aktivnostima laboratorija;
* davati savjete zdravstvenim djelatnicima i institucijama u zemlji o dostupnim dijagnostičkim tehnologijama i o interpretaciji rezultata pretraga;
* evaluirati i uvoditi nove dijagnostičke postupke i tehnologije u mrežu laboratorija;
* skupljati i evaluirati podatke unutar mreže i sudjelovati u epidemiološkim istraživanjima u suradnji s Referentnim centrom za epidemiologiju.

**6.3. Radiološka dijagnostika tuberkuloze**

U pojedinim institucijama rendgensko snimanje prsnog koša primjenjuje se kao početna pretraga u bolesnika s kašljem, budući da je korisno sredstvo za procjenu potrebe daljnjih pretraga ako su prisutne promjene na snimkama. Rendgenski pregled koristan je kad se primjenjuje kao dio sustavnog pristupa evaluaciji pacijenata čiji simptomi i/ili nalazi upućuju na tuberkulozu, ali sam nije dovoljan za dijagnozu. Premda mu je osjetljivost kod dokaza tuberkuloze pluća visoka, specifičnost je niska.

Infekcija HIV-om dodatno umanjuje pouzdanost rendgena za dijagnozu plućne tuberkuloze jer se bolest obično manifestira atipičnim uzorkom. Rendgen prsnog koša može biti normalan u udjelu pacijenata zaraženih HIV-om koji boluju od tuberkuloze. No rendgen prsnog koša i dalje ostaje važna dodatna metoda u dijagnostici plućne tuberkuloze s negativnim mikroskopskim razmazom kod HIV pozitivnih osoba.

Treba naglasiti da su nakon završetka standardnog režima kemoterapije u dokazano mikrobiološki negativiziranih i uspješno izliječenih pacijenata naknadne radiološke pretrage radi praćenja nepotrebne.

**6.4. Histološka dijagnoza tuberkuloze**

Upalne promjene izazvane bacilom tuberkuloze imaju karakterističnu histološku sliku u vidu nekrotizirajuće granulomatozne upale. Kod tuberkuloze se pojavljuju sitni čvorići građeni od epiteloidnih stanica, limfocita, te orijaških stanica tipa Langhans, a središte čvorića je kazeozno nekrotično. Svojedobno se tuberkuloza nazivala specifičnom upalom jer se iz same histološke slike moglo odrediti o kojem je uzročniku riječ. No kako gljivične bolesti postaju sve češće, osobito u oboljelih od AIDS-a, takva histološka slika nije pouzdan dokaz da je riječ o tuberkulozi. Međutim, bojenjem prema Ziehl-Neelsenu ili modifikacijom prema Kinyonu, što se provodi u većini laboratorija, može se dokazati prisutnost bacila tuberkuloze. Ako se u uzorku nalazi vrlo malo mikroorganizama, osjetljivost dokaza o prisutnosti acidorezistentnih bacila tom metodom je niska.

**6.5. Dijagnostika tuberkuloze u djece**

6.5.1. Posebne značajke tuberkuloze u djece

Prema procjenama SZO-a u 2016. godini 10,4 milijuna ljudi oboljelo je od tuberkuloze, a 10 % činili su slučajevi tuberkuloze u djece. Nažalost, procjenjuje se da je iste godine 250 000 djece umrlo od tuberkuloze. U Republici Hrvatskoj je, kao i u ostalim europskim zemljama, incidencija dječje tuberkuloze niska.

Djeca s tuberkulozom razlikuju se od odraslih u svojoj reakciji na bolest na načine koji mogu biti važni za dijagnozu, liječenje i prevenciju tuberkuloze. Osim toga djeca su izložena povećanom riziku od progresije primarne infekcije bacilom *M. tuberculosis* u bolest i zato su ciljana skupina preventivnog tretmana. Nažalost, od sve djece koja su trebala biti uključena u program preventivnog liječenja samo 13 % je u 2016. godini dobilo kemoprofilaksu. U djece se također primarna tuberkuloza razvije češće nego u odraslih.

Ključni rizični čimbenici za razvoj tuberkuloze u djece:

* kućni kontakt s oboljelim od tuberkuloze koji ima pozitivan razmaz iskašlja;
* dob manja od pet godina;
* zaraženost HIV-om;
* teška neuhranjenost.

6.5.2. Dijagnoza tuberkuloze u djece

Dijagnoza tuberkuloze u djece ovisi o pažljivoj i temeljitoj evaluaciji svih dokaza dobivenih iz podataka o izloženosti bolesniku s aktivnom tuberkulozom, kliničkog pregleda i ostalih relevantnih pretraga.

**Na moguću tuberkulozu treba pomisliti u djece koja imaju:**

1. neobjašnjiv gubitak na tjelesnoj masi ili nedobivanje na masi

2. neobjašnjivu povišenu temperaturu, osobito ako traje dulje od dva tjedna

3. kronični kašalj

4. izloženost bolesniku s aktivnom tuberkulozom.

Većina djece oboljele od tuberkuloze ima plućnu zahvaćenost te je uglavnom riječ o paucibacilarnom obliku bolesti. U djece se obično ne nalaze jasne kavitacije, a plućna zahvaćenost često se prezentira povećanim intratorakalnim limfnim čvorovima. Iako je bakteriološka potvrda tuberkuloze često negativna, treba je zahtijevati kad god je to moguće. Od pretraga treba ordinirati Xpert MTB/RIF Ultra test, mikroskopsku pretragu razmaza iskašljaja i kultivaciju u djece koja su u dobi kada mogu producirati uzorak iskašljaja. Mala djeca s plućnom tuberkulozom često ne mogu producirati dovoljnu količinu iskašljaja. Tada su dobrodošli drugi načini uzimanja uzorka, na primjer uzorkovanje želučanog lavata, uzimanje dubokog brisa ždrijela i larinksa. Kad je to nužno, učini se i invazivna dijagnostika, na primjer bronhoskopija i uzimanje uzoraka za histološku analizu, izravnu mikroskopiju i kultivaciju. Probno liječenje antituberkuloticima ne preporučuje se kao metoda dijagnoze tuberkuloze u djece. Odluku o liječenju djeteta treba donijeti pažljivo. Nakon donošenja odluke dijete treba liječiti neprekinutom terapijom.

Prema preporukama SZO-a pristup dijagnostici tuberkuloze u djece uključuje:

* temeljitu anamnezu (uključujući podatke o izloženosti bolesniku s aktivnom TBC-om)
* klinički pregled (uključujući procjenu rasta/dobivanja na tjelesnoj masi)
* PPD/IGRA testiranje
* RTG pluća
* mikrobiološku analizu uzetih uzoraka
* ostale pretrage u svrhu potvrde plućnog ili izvanplućnog TBC-a
* test na HIV (ako za to postoje indicije).

Djeca su jednako podložna tuberkulozi koja je otporna na lijekove kao i tuberkulozi koja je osjetljiva na lijekove. Na rezistentni oblik tuberkuloze treba posumnjati ako je prisutna bilo koja od sljedećih značajki:

*1. Značajke u izvornog pacijenta koje upozoravaju na rezistentnu tuberkulozu*

* kontakt s oboljelim od rezistentne tuberkuloze;
* prisutnost pozitivnog razmaza iskašljaja nakon tri mjeseca liječenja;
* prethodno liječena tuberkuloza u povijesti bolesti; i
* prekinuto liječenje u povijesti bolesti.

*2. Značajke djeteta u kojeg se sumnja na rezistentnu tuberkulozu*

* kontakt s poznatim slučajem
* liječenja.

**7. LIJEČENJE OBOLJELIH OD TUBERKULOZE**

**7.1. Osnovni principi liječenja tuberkuloze**

Temelj liječenja oboljelih od tuberkuloze jest primjena antituberkuloznih lijekova (ATL) u standardiziranim režimima koje preporučuje i podupire SZO.

Liječenje se u načelu započinje u bolnici ATL terapijom u pacijenata koji imaju:

a) bakteriološki potvrđenu tuberkulozu (izravno mikroskopski i/ili kultivacijom na odgovarajućoj tekućoj ili krutoj podlozi);

b) bakteriološki nepotvrđenu tuberkulozu, ali riječ je o pacijentima koji imaju kliničke znakove tuberkuloze, čiji je rendgenogram prsnog koša sumnjiv na aktivnu tuberkulozu (uz isključivanje druge etiologije) ili im je stanje pogoršano uz drugu antibiotsku terapiju;

c) izvanplućnu tuberkulozu (tuberkulozni pleuritis, tuberkulozni perikarditis, gastrointestinalnu tuberkulozu, tuberkulozu nadbubrežnih žlijezda, kožnu tuberkulozu, tuberkulozu kostiju te ostalih tuberkuloznih izvanplućnih sijela).

Iznimke su koje se mogu početi liječiti ambulantno novootkriveni pacijenti čiji je iskašljaj mikroskopski izravno negativan, čije opće zdravstveno stanje nije teže narušeno i nemaju važnije pridružene bolesti, osobe koje su spremne surađivati s liječnikom, žive u dobrim socijalnim uvjetima i ne žive u zajedničkom domaćinstvu s osobama koje imaju povećani rizik od obolijevanja od tuberkuloze u slučaju zaraze.

Liječenje je potrebno nadzirati. Oboljeli se u bolnicama liječe na posebnim odjelima ili odsjecima koji imaju mogućnost privremene izolacije oboljelih od tuberkuloze od ostalih pacijenata. Time se sprječava bolničko širenje tuberkuloze na ostale pacijente. Smatra se da je bolesnik infektivan oko dva tjedna od početka liječenja.

Pacijentu treba pristupiti s pažnjom i objasniti mu način primjene lijekova, opisati nuspojave te naglasiti važnost redovitog uzimanja medikamenata (tablice 7.7. i 7.8.). Individualni pristup pacijentu s prepoznavanjem svih njegovih potreba iznimno je važan za uspješan završetak terapije i izlječenje.

Prije uvođenja antituberkulozne kemoterapije obvezna je provjera funkcionalnih testova jetre (bilirubin, AP, AST, ALT) i bubrega (kreatinin), vrijednosti mokraćne kiseline zbog primjene pirazinamida, a prije primjene streptomicina radi se i audiogram. Tijekom primjene etambutola treba kontrolirati oštrinu vida, vidno polje i prepoznavanje boja. Tijekom prvog mjeseca terapije ponavljaju se funkcionalni testovi jetre jednom tjedno.

Standardni režimi liječenja prema kategorijama pacijenata opisani su u poglavlju 7.3.

**7.2. Lijekovi protiv tuberkuloze**

Liječenje se provodi kombinacijom antituberkulotika koji su podijeljeni u dvije skupine:

1. antituberkulotici prvog reda:

– izoniazid (H), rifampicin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E), streptomicin (S)

* drugi rifampicini: rifabutin, rifapentin;

2. antituberkulotici drugog reda (za liječenje rezistentne tuberkuloze) prema najnovijem naputku SZO-a dijele se u tri skupine:

- SZO skupina A: lijekovi koji imaju prioritet u sastavljanju MDR-TB režima: levofloksacin/moksifloksacin, bedakvilin i linezolid;

- SZO skupina B: lijekovi koji se sljedeći dodaju u režim: klofazimin, cikloserin/terizidon;

- SZO skupina C: lijekovi koji se primjenjuju kad se ne mogu primijeniti oni iz skupine A i B: delamanid, imipenem – cilastatin, meropenem, amikacin, etionamid/protionamid, paraaminosalicilna kiselina (PAS).

Lijekovi koji se više ne preporučuju jesu kanamicin i kapreomicin zbog povećanog rizika relapsa bolesti povezanog s njihovom uporabom u duljim MDR-TB režimima. Uporaba amoksicilina s klavulanskom kiselinom preporučuje se jedino u kombinaciji s karbapenemima.

Osnovna svojstva antituberkulotika prvog reda:

* **Izoniazid** djeluje baktericidno, lako ulazi u tjelesne stanice i likvor, visoko je djelotvoran protiv velikih populacija *M. tuberculosis* smještenih ekstracelularno. Pojedinačno najučinkovitiji lijek, a posebice u kombinaciji s rifampicinom. Lijek je u obliku tableta doze 100, 200 i 300 mg.
* **Rifampicin** djeluje baktericidno, dobro se resorbira u stanice i likvor, djeluje na ekstracelularno smještene *M. tuberculosis*, ali i na pritajene oblike (perzistere) u makrofagima i kazeoznim lezijama odgovornima za recidive. Lijek je u obliku tableta ili kapsula u dozi od 150 i 300 mg za peroralnu uporabu te ampularno za i. v. primjenu.
* **Pirazinamid** je baktericid u kiseloj sredini, koji djeluje pretežno na intracelularne oblike *M. tuberculosis*,dobro prodire u tkiva i kroz serozne opne. Lijek je u obliku tableta doze 400 mg.
* **Etambutol** djeluje inhibitorno na sintezu ribonukleinske kiseline *M. tuberculosis*, a ima jednak učinak na intracelularne i ekstracelularne oblike, nema unakrsnu rezistenciju s drugim antituberkuloticima. Lijek je u obliku tableta od 100 i 400 mg.
* **Streptomicin** je bakteriostatik u terapijskoj koncentraciji, inhibira sintezu proteina *M. tuberculosis*, djeluje pretežno na ekstracelularne populacije. Lijek je u obliku ampula za *i. m.* i *i. v.* primjenu.
* **Rifabutin** ima dosta sličnosti s rifampicinom, no nešto manju interakciju s drugim lijekovima te se stoga preporučuje umjesto rifampicina u liječenju osoba inficiranih HIV-om.

Terapijske doze prikazane su u tablici 7.1.

*Tablica 7.1. Pojedine dnevne doze antituberkulotika*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| LIJEK | SVAKODNEVNO | | INTERMITENTNO | | |
| Izoniazid (H)  Rifampicin (R)  Pirazinamid (Z)  Etambutol (E)  Streptomicin (S) | Odrasli  5 mg/kg  <50 kg: 450 mg  >50 kg: 600 mg  <50 kg: 1,5 g  51 – 74 kg: 2,0 g  >75 kg: 2,5 g  prva 2 mj.  25 mg/kg  zatim  15 mg/kg  <50 kg: 750 mg  >50 kg: 1,0 g  (stariji od 40 god.  maks. 750 mg) | Djeca  5 mg/kg  (maks. 300 mg)  10 mg/kg (maks. 600 mg)  35 mg/kg  15 – 25 mg/kg  20 mg/kg | Odrasli  15 mg/kg (2 ili 3 x tjedno maks. 750 mg)  600 mg 3 x tjedno  3 x tjedno  <50 kg: 2,0 g  <50 kg: 2,5 g  2 x tjedno  <50 kg: 3,0 g  >50 kg: 3,5 g  3 x tjedno  30 mg/kg  2x tjedno 45 mg/kg  2 ili 3 x tjedno  <50 kg: 750 mg  >50 kg: 1,0 g | Djeca  15 mg/kg (2 ili 3 x tjedno maks. 750 mg)  10 mg/kg 3 x tjedno  3 x tjedno  50 mg/kg  2 x tjedno  75 mg/kg  3 x tjedno  <6 god.:  15 mg/kg  >6 god:  kao odrasli  20 mg/kg  (maks.750 mg) |

Osnovna svojstva antituberkulotika drugog reda:

* **Fluorokinoloni** djeluju na sprječavanje replikacije bakterijskog DNA-a inhibicijom giraze. Peroralnom primjenom postižu se visoke serumske koncentracije te se dobro distribuira u tkiva i tjelesne tekućine. Mogu se primjenjivati i intravenozno. Zbog brzog razvoja rezistencije treba ih čuvati za pacijente koji ne podnose antituberkulotike prvog reda i za one s multirezistentnom tuberkulozom.
* **Bedakvilin** blokira bakterijsku protonsku pumpu za sintezu ATP-a. Zato djeluje baktericidno i na aktivne, ali i na dormantne bacile, odnosno bacile koji nisu u fazi razmnožavanja. U bolesnika je potrebno napraviti EKG prije početka terapije, kao i kontrolirati EKG tijekom liječenja s obzirom na to da bedakvilin može uzrokovati QT prolongaciju.
* **Linezolid** blokira bakterijsku sintezu proteina što rezultira bilo zaustavljanjem rasta ili smrću bakterije. Dugotrajnija uporaba povezana je sa znatnim nuspojavama od kojih su najčešće mijelosupresija (osobito trombocitopenija) i periferna neuropatija.
* **Klofazimin** vezuje gvaninsku bazu bakterijskog DNA-a blokirajući funkciju DNA-a i inhibirajući bakterijsku proliferaciju. Osim u liječenju MDR-TB-a primjenjuje se u liječenju lepre, ali i infekcija s *M. avium*. Najčešća je nuspojava (u 75 % do 100 % bolesnika) hiperpigmentacija kože, ali i tamnija boja gotovo svih tjelesnih izlučevina.
* **Cikloserin** se dobro resorbira nakon peroralne primjene po svim tjelesnim tekućinama, uključujući i likvor. Zbog težih nuspojava (psihoze, konvulzija, neuropatije, glavobolje, somnolencije i alergijskih reakcija) ne smije se davati pacijentima s epilepsijom, alkoholnim abuzusom, depresijom, psihozom i bubrežnim zatajenjem.
* **Amikacin** djeluje baktericidno na ekstracelularne oblike. Učinkovit je na *M. tuberculosis*, ali i na neke netuberkulozne vrste *M. kansasii, M. leprae, M. abscessus i M. avium complex*.
* **Delamanid** blokira proizvodnju mikoličnih kiselina i uzrokuje destabilizaciju stanične stijenke mikobakterije. Najčešće nuspojave uključuju mučninu i vrtoglavicu, a najvažnija je mogućnost QT prolongacije zbog čega je potrebno redovito kontrolirati EKG u bolesnika na terapiji delamanidom.
* **Karbapenemi** djeluju baktericidno vezanjem na proteine koji vežu penicilin. Na taj način inhibiraju sintezu stanične stijenke bakterije.
* **Etionamid** je derivat izonikotinske kiseline. Djeluje bakteriostatski na metabolički aktivne *M. tuberculosis* i na neke netuberkulozne vrste. Najkorisniji u liječenju multirezistentne tuberkuloze. Uporaba mu je strogo ograničena zbog toksičnosti. Apsorbira se dobro nakon peroralne primjene po cijelom tijelu i u likvor.
* **PAS** inhibira rast *M. tuberculosis,* dobro se resorbiranakon peroralne primjene, ali postiže niske koncentracije u likvoru. Rijetko se primjenjuje zbog niske antituberkulozne učinkovitosti i visokog stupnja gastrointestinalne toksičnosti.

**7.3. Standardni režimi liječenja tuberkuloze**

**7.3.1 Novooboljeli**

Za liječenje novih slučajeva plućne ili izvanplućne tuberkuloze (pacijenti koji se nisu nikad dotad liječili ATL terapijom i imaju izoliran soj osjetljiv na prvu liniju antituberkulotika)primjenjuje se standardizirani dvofazni režim u trajanju od šest mjeseci prikazan u tablici 7.2.

*Tablica 7.2. Preporučeni režimi liječenja u novooboljelih*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pacijenti s TBC-om | Režim liječenja | |
| Inicijalna faza | Stabilizacijska faza |
| Novooboljeli | 2 HRZE | 4 HR  4 (HR)3 |

*Napomena: Brojem ispred kratica lijekova označeno je trajanje kemoterapije   
u mjesecima. Terapija je svakodnevna, a alternativna intermitentna terapija   
označena je brojem iza režima i predstavlja broj dana terapije u tjednu.*

Inicijalna (intenzivna ili početna) faza traje dva mjeseca i u njoj se primjenjuju četiri lijeka, rifampicin, izoniazid, pirazinamid i etambutol (2HRZE).

Zatim slijedi faza nastavka (ili stabilizacijska faza) koja traje četiri mjeseca, kad se primjenjuju dva lijeka, rifampicin i izoniazid (4HR). Uvijek se preporučuje standardna svakodnevna terapija umjesto intermitentne tjedne. U svijetu su se pokazale korisnima i fiksne kombinacije lijekova koje u nas nisu dostupne.

Ne preporučuju se režimi koji u sebi sadržavaju fluorokinolon, a traju četiri mjeseca.

7.3.2. Prethodno liječeni pacijenti s tuberkulozom

Otpornost na lijekove vjerojatnija je u već liječenih pacijenta (u tu kategoriju ulaze svi oni koji su bili liječeni dulje od mjesec dana) čiji je razmaz iskašljaja (ili kultura) ostao ili postao nanovo pozitivan. Preporučuje se da se odabrani režim liječenja zasniva isključivo na testu osjetljivosti provedenom u mikrobiološkom laboratoriju. S obzirom na to da su danas dostupni brzi (molekularni) testovi za određivanje rezistencije (a minimalno na rifampicin kao važan prediktor multirezistencije), lijekovi druge linije, kao i „standardizirani i unformni“ režimi koji su prije bili preporučivani, više se ne bi trebali propisivati bez dokaza i razmjera eventualne novonastale rezistencije na antituberkulotike. U slučaju da procjena rezistencije na molekularnoj razini nije dostupna, a bolesnikovo stanje ne dopušta odgodu liječenja do prispijeća potpunog testa osjetljivosti, iznimno se može započeti liječenje režimom HRZES (tablica 7.3).

*Tablica 7.3. Preporučeni režimi liječenja za prethodno liječene bolesnike*

*(režimi ponovljenog liječenja)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pacijenti s TBC-om | Režim liječenja | |
| Inicijalna faza | Stabilizacijska faza |
| Recidivi  Liječenje nakon prekinutog liječenja  Neuspjelo liječenje novooboljelih | Režim se treba zasnivati na testu osjetljivosti.  U iznimnim situacijama može se početi liječenje s: 2 HRZES/1 HRZE.  Daljnje liječenje treba zasnivati isključivo na temelju testa osjetljivosti | 5 HRE |
| Kronični i multi-rezistentni pacijenti | Posebno planirani individualizirani režimi u kojima se primjenjuju lijekovi drugog reda | |

*Napomena: Brojem ispred kratica lijekova označeno je trajanje kemoterapije u mjesecima.*

*Terapija je svakodnevna.*

Još uvijek ne postoji konsenzus i jedinstvene preporuke kako najbolje kreirati režim liječenja (i koliko aktivnih lijekova režim treba uključivati) u slučaju rezistentne i multirezistentne tuberkuloze. U svakom slučaju, režim treba kreirati individualno za svakog bolesnika, sukladno rezultatu testa osjetljivosti, komorbiditetima i podnošljivosti, a trebao bi sadržavati barem pet aktivnih lijekova (odnosno sedam u inicijalnoj fazi liječenja).

**7.4. Liječenje tuberkuloze u djece**

Liječenje aktivne tuberkuloze u djece počiva na istim principima kao i liječenje u odraslih osoba i podrazumijeva intenzivnu i stabilizacijsku fazu liječenja (tablica 7.4). Preporučene doze antituberkulotika prvog reda nalaze se u tablici 7.5. Liječenje TBC-a uz primjenuantituberkulotika podrazumijeva i primjenu općih mjera, ponekad kortikosteroida, a u određenim slučajevima i kirurških zahvata. Kortikosteroidi se primjenjuju u bolesnika s tuberkuloznim meningitisom, s tuberkuloznim perikarditisom, pleuritisom te u djece s komplikacijama zbog opstrukcije dišnog puta uzrokovane uvećanim limfnim čvorovima. Suvremeni postupnici uobičajeno podrazumijevaju primjenu prednizona u dozi od 2 mg/kg tjelesne mase tijekom četiri tjedna nakon čega slijedi postupno smanjenje doze tijekom dva tjedna do potpunog ukidanja.

*Tablica 7.4. Primjena antituberkulotika u liječenju tuberkuloze*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| OBLIK BOLESTI | TERAPIJA | NAPOMENA |
| Plućna i izvanplućna tuberkuloza (osim TBC-a središnjeg živčanog sustava) | H + R + Z 2 mjeseca  zatim H + R 4 mjeseca PO | U slučaju težeg oblika bolesti inicijalnoj se kombinaciji dodaje E ili streptomicin/amikacin. |
| Tuberkuloza središnjeg  živčanog sustava (SŽS) | H + R + Z + E ili streptomicin 2 mjeseca zatim H + R/7 10 mjeseci PO | Kortikosteroidi su sastavni dio liječenja – prednizon 2 mg/kg tijekom 4 – 6 tjedana (maks. doza iznosi 60 mg/dan). |

*PO – peroralno*

*Tablica 7.5. Preporučene dnevne doze antituberkulotika prve linije*

*za liječenje tuberkuloze u djece*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| LIJEK | DNEVNA DOZA (raspon) | MAKSIMALNA DNEVNA DOZA |
| Izoniazid (H) | 10 (7 – 15) mg/kg PO | 300 mg |
| Rifampicin (R) | 15 (10 – 20) mg/kg PO | 600 mg |
| Pirazinamid (Z) | 35 (30 – 40) mg/kg PO | 2 g |
| Etambutol (E) | 20 (15 – 25) mg/kg PO | 1 g |

*PO – peroralno*

U slučaju rezistentne tuberkuloze potrebno je kreirati režim s dovoljnim brojem aktivnih lijekova (kao i u odraslih) sukladno nalazu testa osjetljivosti. Preporučene doze antituberkulotika drugog reda navedene su u tablici 7.6.

*Tablica 7.6. Preporučene dnevne doze antituberkulotika drugog reda u djece*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| LIJEK | DNEVNA DOZA | MAKSIMALNA DNEVNA DOZA |
| Levofloksacin | 15 – 20 mg/kg PO | 750 mg |
| Moksifloksacin | 10 mg/kg PO | 400 mg |
| Amikacin | 15 – 20 mg/kg IM ili IV | 1 g |
| Kanamicin | 15 – 20 mg/kg IM ili IV | 1 g |
| Kapreomicin | 15 – 20 mg/kg IM ili IV | 1 g |
| Streptomicin | 15 – 20 mg/kg IM | 1 g |
| Etionamid | 15 – 20 mg/kg PO | 1 g |
| Cikloserin | 15 – 20 mg/kg PO | 1 g |
| Linezolid | <12 g: 20 mg/kg PO  ≥12 g: 600 mg PO | 600 mg |
| Klofazimin | 1 – 5 mg/kg PO | 300 mg |
| Paraaminosalicilna kiselina | 200 – 300 mg/kg PO | 12 g |
| Meropenem | 60 mg/kg u tri doze IV | 3 g |
| Amoksicilin + klavulonat | 45 mg/kg u tri doze PO | 2 g |
| Tacetazon | 3 – 4 mg/kg PO | 150 mg |

*PO – peroralno; i. m. – intramuskularno; i. v. – intravenozno*

**7.5 Posebna stanja u liječenju tuberkuloze**

#### Tuberkuloza i trudnoća

#### Neliječena tuberkuloza veći je rizik za majku i plod u odnosu na liječenje standardnim lijekovima prvog reda. Preporučeni režim sadržava izoniazid, rifampicin i etambutol u svakodnevnoj primjeni tijekom dva mjeseca (2 RHE), nakon čega slijedi faza stabilizacije (4-7 RH). Pirazinamid nije potpuno kontraindiciran, no izbjegava se jer njegov učinak na plod nije potpuno poznat, a streptomicin se ne preporučuje zbog poznatog negativnog učinka.

Kronično jetreno i bubrežno zatajenje

Liječenje tuberkuloze u bolesnika s jetrenim zatajenjem zahtjevno je s obzirom na to da je većina ATL-a prvog reda povezana s određenim stupnjem hepatotoksičnosti. Najvažniji među njima je pirazinamid te je on i kontraindiciran u navedenih bolesnika. Rifampicin i izoniazid (uz oprez i standardno praćenje) primjenjuju se jer dobit nadmašuje mogući rizik od pogoršanja jetrene lezije, a dodaju se etambutol i, prema potrebi, streptomicin. Ukupno liječenje produljuje se na osam mjeseci. Ako nije moguće primijeniti nijedan hepatotoksičan lijek, potencijalni lijekovi uključuju etambutol, levofloksacin ili moksifloksacin, aminoglikozid te ostale lijekove drugog reda. U bolesnika s bubrežnim zatajenjem, ako je moguće, izbjegava se primjena etambutola i streptomicina jer se izlučuju putem bubrega i mogu prouzročiti dodatna oštećenja. Preporučeni režim sastoji se od 2 HRZ/4 HR. Bolesnici na trajnom programu dijalize R i H primaju na dan dijalize, i to neposredno nakon hemodijalize u uobičajenoj dozi. Pirazinamid se daje kontinuirano u nižim dozama (do 1000 mg svaki dan). Ako se primjenjuju, streptomicin se daje u dozi od 400 do 500 mg dva do tri puta tjedno, a doza etambutola smanjuje se sukladno vrijednosti klirensa.

Liječenje osjetljivog TBC-a u bolesnika s HIV infekcijom

Bez obzira na broj CD4 limfocita, dokaz TBC infekcije zahtijeva neodgodivo započinjanje liječenja s time da je određivanje početka antiretrovirusne treapije (ART) ovisno o stupnju imunosupresije. U slučaju da je broj CD4+ <50, preporučuje se započeti s ART-om dva tjedna nakon početka ATL terapije, a terapija se može odgoditi i osam tjedana ako je broj CD4+ >100. Ako je broj CD4+ limfocita između 50 i 100, s ART-om treba početi nakon 30 dana od početka terapije za TBC, a preporučuje se i istodobna primjena kortikosteroida u prva četiri tjedna ART-a, kako bi se smanjila mogućnost nastanka imunorekonstutivnog sindroma (IRIS). U bolesnika s HIV infekcijom i tuberkulozom središnjeg živčanog sustava s liječenjem HIV infekcije treba početi osam tjedana nakon početka ATL terapije neovisno o broju CD4+ limfocita. U slučaju postavljanja dijagnoze TBC-a nakon što je bolesnik već na ART-u, tu terapiju treba nastaviti, a s ATL-om treba započeti što prije. Osnovni principi liječenja TBC-a (izbor lijekova i duljina trajanja liječenja) jednaki su kao i u bolesnika koji nemaju HIV infekciju, no treba imati na umu potencijalne interakcije među lijekovima. Iako se preferira da TBC režim sadržava rifampicin, zbog njegovih čestih interakcija s mnogim antiretrovirusnim lijekovima često se u liječenju primjenjuje rifabutin.

*Tablica 7.7. Toksičnost lijekova koji se primjenjuju u liječenju tuberkuloze*

|  |  |
| --- | --- |
| LIJEK | TOKSIČNOST |
| Izoniazid (H) | Hepatitis, periferna neuropatija, akne, povišena temperatura, psihičke smetnje. |
| Rifampicin (R) | Hepatitis, sindrom influence, povraćanje, trombocitopenija, inapetencija. |
| Streptomicin (S) | Gluhoća, gubitak vestibularne funkcije, oštećenje bubrega. |
| Pirazinamid (Z) | Hepatitis, hiperuricemija, artralgije, povraćanje, inapetencija. |
| Etambutol (E) | Retrobulbarni neuritis (manja oštrina vida, smetnje u raspoznavanju zelene i crvene boje). |
| Para-aminosalicilna kiselina (PAS) | Proljev, hepatitis, reakcije preosjetljivosti. |
| Etionamid | Hepatitis. |
| Cikloserin | Depresija, psihoza, konvulzije, promjene karaktera. |
| Tiacetazon | Eksfolijativni dermatitis, hepatitis. |
| Kanamicin | Gluhoća, oštećenje bubrežne i vestibularne funkcije. |
| Bedakvilin | QT prolongacija. |
| Delamanid | QT prolongacija. |
| Linezolid | Mijelosupresija i periferna neuropatija. |
| Klofazimin | Pigmentacija kože i tjelesnih izlučevina. |

*Tablica 7.8. Praćenje nuspojava antituberkulozne terapije*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| PRAĆENJE NUSPOJAVA ATL-a | | |
| LIJEK | NUSPOJAVA | ŠTO SE PRATI I LIJEČI |
| Izoniazid (H) | Hepatitis  Periferni neuritis  Optički neuritis  Konvulzije | AST, spriječiti abuzus alkohola, simptomi hepatitisa.  Davanje vitamina B6.  Davanje vitamina B6.  Davanje vitamina B6. |
| Rifampicin (R) | Osip  Disfunkcija jetre  Influenca sindrom  Crveni urin  Interakcije | Opservacija  AST, spriječiti abuzus alkohola, simptomi hepatitisa.  Lijek dati 2 – 3 x tjedno  Upoznati pacijenta s nuspojavama.  Pratiti koncentracije lijeka u serumu, osobito prilikom davanja kontraceptiva, antikoagulansa i digoksina. |
| Pirazinamid (Z) | Hepatitis  Hiperuricemija | AST, smanjiti dozu na 15 – 30 mg/kg.  Pratiti *ac. uricum* samo u pacijenata s gihtom i oštećenjem bubrega. |
| Etambutol (E) | Optički neuritis  (retrobulbarni) | Dati manju dozu (15 mg/kg) kad je moguće, mjesečno kontrola vidnog polja i vida za boje, upoznati pacijenta s nuspojavama. |
| Streptomicin (S) | Ototoksičnost | Smanjiti dozu i trajanje terapije ako je moguće, BUN, kreatinin, audiometrija, prije i ako je potrebno tijekom terapije ispitati pacijenta o tinitusu, mučnini, vrtoglavici i smanjenju sluha. Mjeriti koncentraciju u serumu ako je moguće. |
| Linezolid | Mijelosupresija | Kontrole KKS-a |
| Bedakvilin i Delamanid | QT prolongacija | Praćenje, EKG (prije početka i tijekom liječenja). |

**7.6. Potpora liječenju**

Kako bi liječenje tuberkuloze bilo uspješno, osim propisivanja odgovarajuće terapije, dakle primjene odgovarajućih lijekova u odgovarajućim dozama koje se uzimaju na pravilan način u preporučenom razdoblju, za uspješno izlječenje ključno je osigurati da se pacijent pridržava zadane terapije. Oboljeli tijekom terapije moraju imati punu podršku za dovršetak svojeg liječenja. Osoblje koje se skrbi o pacijentima treba utvrditi čimbenike zbog kojih su neki pacijenti skloni prekinuti liječenje i utjecati na njih. Liječenje pod nadzorom pomaže pacijentima pri redovitom uzimanju lijekova i dovršetku liječenja te sprječavanju razvoja otpornosti na lijekove. Otkrivanjem da je pacijent prekinuo liječenje i poticanjem nastavka liječenja medicinsko osoblje, osim što izravno pomaže samom pacijentu, znatno pridonosi prekidu lanca širenja infekcije. Nadzor se treba provoditi na način prilagođen pacijentu i njegovim socioekonomskim uvjetima života. Treba respektirati sve njegove zahtjeve, a vještina komunikacije često je presudna. Ovisno o lokalnim uvjetima, nadzor se može provoditi u zdravstvenoj ustanovi, na radnom mjestu, u zajednici ili u vlastitu domu. Udruge za potporu pacijentu i međusobna potpora među pacijentima također su poticajni za pridržavanje liječenja.

Važnost i učestalost nadzora može varirati, ovisno o čimbenicima kao što su tip režima lijekova (dnevno ili isprekidano), kao i karakteristike pacijenta. Nadziranje uzimanja svake doze ključno je za liječenje npr. psihički hendikepiranih pacijenata, ovisnika o alkoholu ili narkoticima, zatvorenika, socijalno marginaliziranih osoba, beskućnika itd. Inače, od samog promatranja uzimanja lijeka važnija je moralna potpora pacijentu, koja jamči uzimanje pune terapije i shodno tome uspješno izlječenje.

Mjere za olakšavanje pridržavanja redovitog i potpunog liječenja mogu obuhvaćati:

* redovitu dostupnost antituberkuloznih lijekova bez naknade pacijentima koji nemaju regulirano osnovno zdravstveno osiguranje;
* pružanje skrbi u okruženju koje je u blizini pacijentova doma kako bi se pacijent osjećao ugodnije i bliže svojoj obitelji;
* odgovarajuća edukacija pacijenta, uključujući usmene informacije o režimu, njegovu trajanju, mogućim nuspojavama i komplikacijama, koju pruža kvalitetno obrazovano i ljubazno osoblje. Također, od velike su koristi kratki pisani sadržaji na letku za pacijente.

Hospitalizacija je važna za pojedine pacijente, osobito one u teškom kliničkom stanju, s komplikacijama ili znakovima koji traže pobliže kliničko praćenje. Međutim, ako nisu uzete u obzir sve relevantne činjenice, a pristup pacijentu nije maksimalno osmišljen i individualiziran, hospitalizacija sama po sebi ne mora jamčiti redovito uzimanje ATL terapije i pridržavanje režima te uspješan dovršetak liječenja.

Odgovornost za pružanje potpore liječenju na svim je zdravstvenim radnicima koji su uključeni u program mjera za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze opisanih u ovim Programskim smjernicama.

**8. MULTIREZISTENTNA TUBERKULOZA**

Smjernice u ovom poglavlju temelje se na Smjernicama za liječenje rezistentne tuberkuloze Svjetske zdravstvene organizacije (*WHO treatment* *guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update*, Ženeva, SZO 2016.) i najavi ključnih promjena u liječenju rifampicin-rezistentne i multirezistentne tuberkuloze (*WHO: Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug - and rifampicin-resistant tuberculosis* – MDR/RR-TB) objavljenim u kolovozu 2018. godine.

Rezistentna tuberkuloza definira se kao tuberkuloza uzrokovana *Mycobacterium tuberculosis* koji je *in vitro* rezistentan na izoniazid i/ili rifampicin s rezistencijom na bilo koji drugi lijek ili bez nje. Multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB) definirana je rezistencijom najmanje na izoniazid i rifampicin, a proširena rezistencija (XDR-TB) klasificira se kao *in vitro* rezistencija na izoniazid, rifampicin, fluorokinolon i jedan od parenteralnih lijekova drugog reda.

**8.1. Multirezistentna tuberkuloza i preporuke Svjetske zdravstvene organizacije**

Strategija DOTS postavljena u razdoblju 1994. – 1995. i danas je najekonomičniji pristup otkrivanju, liječenju i sprječavanju pojave i širenja rezistencije na lijekove. Uz spoznaju o raširenosti multirezistentne tuberkuloze zasnovanoj na istraživanju u 35 zemalja SZO 1999. godine osniva radnu skupinu nazvanu DOTS-Plus za multirezistentnu tuberkulozu, sa zadatkom postavljanja čvrsto utemeljenog sustava preporuka. Godine 2001. DOTS-Plus za multirezistentni TBC pripojen je SZO-ovu Partnerstvu STOP TB kao radna skupina. Problem nabave lijekova drugog reda, njihove kvalitete, dostupnosti i primjene za mnogobrojne zemlje s ograničenim sredstvima preuzeo je Green Light Committee (GLC), osnovan u rujnu 2000. uz potporu SZO-a, koji je uključio u partnerstvo još tri kategorije sudionika (uz dvije navedene) – akademske ustanove, nevladine organizacije i donatore. GLC je 2002. kao dobar model osiguranja nabave lijekova uz sigurnu i racionalnu primjenu pripojen tek osnovanom Globalnom fondu za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije (GFATM), osobito u provedbi financiranja DOTS-Plus programa. Prema procjeni SZO-a, svake godine pojavljuje se 300.000 do 600.000 novooboljelih od multirezistentnog TBC-a, uz globalnu prevalenciju od milijun oboljelih. Stoga Strategija STOP TB Svjetske zdravstvene organizacije jasno ističe liječenje multirezistentne tuberkuloze kao prioritet.

**8.2. Uzroci nastanka rezistentnih sojeva *M. tuberculosis***

Osnovni je uzrok ljudska pogreška, bilo u okviru medicinskog sustava (nepostojanje smjernica, smjernice koje nisu dobro postavljene ili njihovo nepoštovanje, pogrešna doza ili kombinacija lijekova, nedovoljno praćenje liječenja) ili samih oboljelih (nepridržavanje preporuka, neinformiranost, nuspojave, socijalni razlozi). Osim razloga koji pridonose nastanku primarno rezistentnih sojeva, daljnji problem stvara i transmisija, odnosno širenje rezistentnih sojeva u populaciji. Iskustvo liječenja multirezistentne tuberkuloze govori da liječenje može biti i do 100 puta skuplje od standardnog liječenja TBC-a. Dugotrajno liječenje onesposobljava bolesnika za normalan život i determinira njegov životni put. Velika je stoga odgovornost liječnika koji svojim postupcima, ne vodeći računa o strogo definiranim pravilima liječenja tuberkuloze, ugrožavaju standardno provođenje liječenja tuberkuloze osjetljivim sojevima *M. tuberculosis*.

**8.3. Primjena strategije DOTS-Plus u liječenju multirezistentne tuberkuloze**

Pet osnovnih sastavnica programa DOTS-Plus primjenjuje se i kod rezistentne tuberkuloze:

1. na razini državne organizacije utvrđivanjem čimbenika nastanka multirezistentnog TBC-a, dugoročnim ulaganjem u kadrove uz osiguranje izvora financiranja, usklađivanjem napora lokalnih zajednica, gradskih/županijskih/državnih vlasti i međunarodnih agencija, postavljanjem funkcionalnog DOTS programa te izradbom programskog priručnika za provođenje programa liječenja i kontrole multirezistentnog TBC-a;

2. ostvarenjem zadovoljavajuće strategije otkrivanja oboljelih, nadziranom kvalitetom kultivacije bakterioloških uzoraka i testiranja osjetljivosti sojeva *M. tuberculosis*, racionalnom trijažom bolesnika s obzirom na testove osjetljivosti, komunikacijom s referentnim (državnim) laboratorijem za TBC;

3. postizanjem zadovoljavajuće strategije liječenja primjenom lijekova drugog reda pod propisanim uvjetima, racionalnom primjenom lijekova zasnovanom na dokazima (*evidence based*), neposredno nadziranom primjenom lijekova (DOT), praćenjem i liječenjem nuspojava, a sve nastojanjem primjereno školovanih zdravstvenih radnika;

4. osiguravanjem neprekinute opskrbe antituberkuloznim lijekovima drugog reda provjerene kvalitete;

5. postavljanjem sustava prijavljivanja primjerenog programu kontrole multirezistentnog TBC-a koji omogućuje praćenje kvalitete provedbe i ishoda liječenja.

**8.4. Definicija rezistencije na lijekove**

Rezistentna tuberkuloza potvrđuje se laboratorijskim testiranjem koje dokazuje rast izolata *Mycobacterium tuberculosis in vitro* uz pridodan jedan ili više antituberkuloznih lijekova. S obzirom na broj i vrstu lijekova na koje je izolirani *M. tuberculosis* dokazano rezistentan postoje četiri kategorije rezistencije: monorezistencija (rezistencija na jedan lijek), polirezistencija (rezistencija na više od jednog lijeka, osim izoniazida i rifampicina), multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB; rezistencija najmanje na izoniazid i rifampicin) i prošireno rezistentna tuberkuloza (XDR-TB; uz dokazanu multirezistentnu tuberkulozu postojeća rezistencija na bilo koji kinolon i na najmanje jedan od parenteralnih lijekova drugog reda: kapreomicin, kanamicin i amikacin).

**8.5. Bakteriologija i konverzija sputuma**

U početku liječenja bolesnika pod sumnjom na MDR-TB ili kroničnih bolesnika potrebno je uzeti najmanje jedan uzorak za kultivaciju u razdoblju do sedam dana nakon početka liječenja. Smatra se da je konverzija sputuma postignuta kada su dva uzastopna uzorka negativna u razmaku od najmanje 30 dana. Datum prvog negativnog uzorka smatra se danom konverzije i služi određivanju trajanja inicijalne faze liječenja.

**8.6. Liječenje**

Režim liječenja ovisi o razmjeru rezistencije, anamnezi ranijeg uzimanja lijekova drugog reda i komorbiditetima pojedinog bolesnika. U određivanju strategije liječenja važno je znati prevalenciju rezistencije na lijekove u novootkrivenih bolesnika kao i kod različitih skupina bolesnika koji se ponovo liječe (neuspjeh terapije, relaps, kroničari) u populaciji, osobito kod empirijskog liječenja. U bolesnika koji su prije liječeni, a kliničko stanje to dopušta, liječenje se započinje nakon primitka nalaza rezistencije. To osobito vrijedi kad su na raspolaganju nalazi laboratorija s brzom obradom uzoraka.

U liječenju rezistentne tuberkuloze potrebno je kreirati režim koji sadržava barem pet aktivnih lijekova u intenzivnoj fazi liječenja. Prema smjernicama SZO-a pristup liječenju dijeli se na primjenu „duljih režima“ (*longer MDR-TB regimens*) u kojima je odabir lijekova strogo individualiziran i zasnovan na testu osjetljivosti te „kraćih režima“ (*shorter MDR-TB regimens*) koji su standardizirani, uključuju unaprijed određene lijekove i smiju se primjenjivati samo u određenih skupina bolesnika. Glavnina podataka na kojima se temelje smjernice dobivena je provođenjem ispitivanja u bolesnika s plućnim oblikom tuberkuloze te se ne mogu jednostavno prenijeti na bolesnike s izvanplućnim oblicima TBC-a. Što se tuberkuloze središnjeg živčanog sustava (SŽS) tiče, važno je primijeniti lijekove s dobrim prodorom u SŽS. Od lijekova koji se rabe u liječenju rezistentnog TBC-a dobar prodor u SŽS pokazuju fluorokinoloni, etionamid/protionamid, cikloserin/terizidon i linezolid te izoniazid u visokoj dozi, a parenteralni lijekovi poput kanamicina i amikacina prodiru u SŽS jedino u slučaju povećane propusnosti uslijed upale moždanih ovojnica.

Kraći MDR-TB režimi

Kraći MDR-TB režimi preporučuju se isključivo u bolesnika s rezistencijom na rifampicin (RR-TB) te bolesnika s MDR-TB-om koji prethodno nisu bili liječeni lijekovima drugog reda i u kojih je rezistencija na fluorokinolone i parenteralne lijekove drugog reda isključena ili se smatra malo vjerojatnom. Kraći režim traje od devet do 12 mjeseci i sadržava sljedeće lijekove: fluorokinolon, klofazemin, etambutol i pirazinamid, s time da se u intenzivnoj fazi liječenja (prvih četiri do šest mjeseci – ovisno konverziji sputuma) dodaju još i izoniazid u visokoj dozi, kanamicin ili amikacin te etionamid ili protionamid. U bolesnika s RR-TB-om u kojih je rezistencija na izoniazid odsutna ili nepoznata, a ne može se primijeniti standardizirani kraći režim, preporučuje se dulji režim kojem je dodan i izoniazid.

Dulji MDR-TB režimi

U zadnjoj nadopuni smjernica SZO-a koje su tiskane u kolovozu 2018. revidirane su skupine lijekova koje se primjenjuju u duljim MDR-TB režimima liječenja (tablica 8.1.). Lijekovi su grupirani u tri kategorije (A-C) i rangirani sukladno najnovijim spoznajama o omjeru njihove učinkovitosti i sigurnosnog profila. Skupina A sadržava lijekove kojima treba dati prioritet: levofloksacin/moksifloksacin, bedakvilin i linezolid. Skupina B sadržava lijekove koji se sljedeći dodaju u režim: klofazimin, cikloserin/terizidone. U skupinu C pripadaju lijekovi koji se dodaju u režim kada se broj aktivnih lijekova ne može postići kombinacijom lijekova iz skupine A i B: etambutol, delamanid, pirazinamid, imipenem/cilastatin, meropenem, amikacin (streptomicin), etionamid/protionamid, PAS. Lijekovi koji se više ne preporučuju u liječenju su kanamicin i kapreomicin (zbog povećanog rizika od neuspjeha liječenja i relapsa bolesti prilikom njihove uporabe u duljim režimima). Amoksicilin s klavulanskom kiselinom primjenjuje se jedino u kombinaciji s karbapenemima. Tablica također pokazuje općenit pristup dizajniranju „duljih režima“ i u odraslih i u djece. Režim se dizajnira dodavanjem lijekova silazno iz skupina A prema skupini C. Osim prema rangu u skupini, izbor lijeka ovisiti će i o: preferenciji primjene oralnog lijeka nad parenteralnim; rezultatima testa osjetljivosti; pouzdanosti dostupnih metoda za testiranje osjetljivosti; pojavnosti određene rezistencije u lokalnoj populaciji; povijesti prethodnog uzimanja lijeka druge kategorije u pojedinog bolesnika; podnošenju lijeka i mogućim interakcijama između lijekova. Općenito, dulji režimi obično traju od 18 do 20 mjeseci (intenzivna faza najmanje osam mjeseci) i dizajnirani su da sadržavaju najmanje pet aktivnih lijekova, no konzultacije o tome kako optimalno kreirati MDR-TB režim još uvijek traju. To uključuje i raspravu o minimalnom potrebnom broju aktivnih lijekova u režimu, zasnovano na revidiranim skupinama lijekova, za maksimalan učinak u prisutnosti rezistencije, odnosno osjetljivosti na pojedinačni lijek.

*Tablica 8.1. Skupine lijekova preporučenih za primjenu u duljim MDR-TB režimima*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Skupina | Lijek | Kratica |
| Skupina A: uključite sva tri lijeka (osim ako se ne mogu primijeniti) | levofloksacin ili moksifloksacin | Lfx/Mfx |
| bedakvilin | Bdq |
| linezolid | Lzd |
| Skupina B: dodajte oba lijeka (osim ako se ne mogu primijeniti) | klofazimin | Cfz |
| cikloserin ili terizidon | Cs/Trd |
| Skupina C: dodajte kako biste dovršili režim te kada lijekovi iz skupine A i B ne mogu biti primijenjeni | etambutol | E |
| delamanid | Dlm |
| pirazinamid | Z |
| imipenem-cilastatin ili meronem | Ipm-Cin/Mpm |
| amikacin (ili streptomicin) | Am/S |
| etionamid ili protionamid | Eto/Pto |
| p-aminosalicilna kiselina | PAS |

Liječenje rezistentne tuberkuloze u posebnih skupina bolesnika

Kraći režimi ne smiju se primjenjivati u trudnica. U njih se preporučuje dizajniranje individualnog duljeg režima koji sadržava četiri ili više aktivnih lijekova za koje se smatra da nemaju teratogeni potencijal.

Preporuke za liječenje u djece gotovo su identične preporukama za liječenje odraslih s time da se uporaba bedakvilina zasad ne preporučuje, a delamanid se smije primijeniti u djece iznad šeste godine života. Osim toga, osobito u blažim oblicima bolesti, treba razmotriti uporabu parenteralnih lijekova drugog reda te ih izbaciti iz režima ako potencijalni rizici nadilaze korist.

U bolesnika s pridruženom HIV infekcijom kreiranje režima ne razlikuje se u odnosu na bolesnike koji nemaju HIV uz napomenu da se u bolesnika s HIV-om ne bi smio primjenjivati tioacetazon.

**9. PREVENCIJA TUBERKULOZE I PRINCIPI EPIDEMIOLOŠKE OBRADE KONTAKATA**

#### 9.1. Prevencija tuberkuloze

Prevencija tuberkuloze u užem smislu podrazumijeva BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) cijepljenje te provođenje kemoprofilakse u osoba s povećanim rizikom od obolijevanja od aktivne tuberkuloze, a temelji se na Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti („Narodne novine, br. 79/07, 113/08, 43/09, 130/17, 114/18) i Pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi („Narodne novine, broj 103/13). Prevencija tuberkuloze podrazumijeva i zdravstveni odgoj i prosvjećivanje u pogledu te bolesti (poglavlje 13).

BCG cijepljenje

Cijepljenje protiv tuberkuloze standardno se provodi u novorođene djece, odnosno u djece u prvoj godini života. Obvezno cijepljenje protiv tuberkuloze u Republici Hrvatskoj kontinuirano se provodi od 1948. godine s ciljem smanjenja obolijevanja djece i adolescenata ponajprije od teških oblika tuberkuloze. Tako je tijekom desetljeća znatno smanjen broj oboljele djece od tuberkuloznog meningitisa i diseminiranih oblika tuberkuloze. Provedba cijepljenja propisana je Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se podvrgavaju toj obvezi, koji je donesen na temelju Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. U Programu obvezne imunizacije koji se donosi svake kalendarske godine detaljno su opisani postupci BCG cijepljenja.

Program obveznog cijepljenja na razini države izrađuje, predlaže i evaluira Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, a za njegovu provedbu nadležne su službe za epidemiologiju županijskih zavoda za javno zdravstvo u suradnji s cjepiteljima koji godišnje izvješćuju o izvršenim obveznim imunizacijama (obrazac UT-III/6-84).

Sukladno praksi velikog broja država s niskom incidencijom tuberkuloze, i u Republici Hrvatskoj se planira univerzalno BCG cijepljenje novorođenčadi zamijeniti selektivnim cijepljenjem skupina s povećanim rizikom obolijevanja od tuberkuloze sukladno epidemiološkoj procjeni. No odluka o ukidanju univerzalnog BCG cijepljenja mora biti stručno utemeljena na pouzdanim epidemiološkim podatcima o incidenciji tuberkuloze u Republici Hrvatskoj i strateški dobro definirana i isplanirana kako bi se izbjegao porast obolijevanja necijepljenih pripadnika vulnerabilnih skupina.

Kemoprofilaksa – liječenje latentne tuberkulozne infekcije

Definicija, indikacije i način provođenja kemoprofilakse podrobno su opisani u nastavku ovog poglavlja (9.3.).

#### 9.2. Osnovni principi epidemiološke obrade kontakata oboljelih od tuberkuloze

Svrha epidemiološke obrade kontakata oboljeloga od tuberkuloze (dalje u tekstu: kontakt) nakon prijave oboljeloga jest probir i pronalaženje osoba s aktivnom tuberkulozom (aktivno otkrivanje bolesti), odnosno probir osoba na latentnu tuberkuloznu infekciju i pridružene rizične čimbenike za razvoj aktivne tuberkuloze. Prioritet je takvim osobama osigurati odgovarajuću kemoprofilaksu i/ili organizirati zdravstveni nadzor. Takav aktivni pristup utječe na smanjenje mortaliteta i morbiditeta od tuberkuloze i pridonosi sprječavanju daljnjeg širenja infekcije.

Opseg obrade kontakata ovisi o stupnju zaraznosti bolesnika, duljini infektivnog razdoblja, načinima prijenosa zaraze, rizičnim čimbenicima i potencijalu inficiranog kontakta za razvoj aktivne tuberkuloze te o broju osoba za koje se otkrilo da su zaražene.

Pacijenti s mikrobiološki dokazanom plućnom ili laringalnom tuberkulozom smatraju se zaraznima za druge osobe u kontaktu, a zaraznost je najveća kad su razmazi iskašljaja izravno pozitivni pod mikroskopom. Smatra se da je rizik obolijevanja za kućne kontakte oboljelog čija je kultura pozitivna, ali razmaz mikroskopski izravno negativan, tek oko 10 – 20 % rizika kojem su izloženi kontakti pacijenata s izravno mikroskopski pozitivnim iskašljajem.

U pravilu se obrada kontakata oboljeloga s izvanplućnom tuberkulozom ne provodi ako je u takva bolesnika prethodno isključena istodobna plućna lokalizacija bolesti. No u određenim slučajevima može biti indicirana obrada usmjerena na otkrivanje izvora zaraze (neprepoznat bolesnik s aktivnom tuberkulozom).

Radi utvrđivanja infektivnog razdoblja indeksnog slučaja epidemiolog procjenjuje velik broj čimbenika povezanih s karakteristikama oboljeloga kao i okolišne značajke, poput veličine prostorije, ventilacije, odnosno (re)cirkulacije zraka, količine sunčeve svjetlosti i dr.

#### Utvrđivanje kontakata i selekcija prioriteta

Početak epidemiološkog istraživanja u obradi kontakata jest temeljit razgovor s indeksnim pacijentom (*epidemiološko anketiranje*) o njegovoj društvenoj sredini i dnevnim/tjednim aktivnostima tijekom trajanja infektivnog razdoblja u cilju identificiranja različitih skupina osoba koje su potencijalno bile izložene infekciji. Nemoguće je odrediti točan trenutak u kojem bolesnik postaje zarazan. Uobičajeno se kao približan pokazatelj početka transmisije bacila uzima pojava kašlja te se početak zaraznosti može procijeniti ovisno o tome kada se pojavio kašalj, odnosno kada se postavila dijagnoza tuberkuloze (tablica 9.1).

*Tablica 9.1. Procjena početka zaraznosti tuberkuloznog bolesnika*

|  |  |
| --- | --- |
| Mikroskopski pozitivan iskašljaj | Procijenjeno vrijeme zaraznosti |
| Da | od početka kašlja, odnosno tri mjeseca prije postavljene dijagnoze (kaverne\*) |
| Ne | mjesec dana prije postavljene dijagnoze (kašalj i kaverne\*) |

*\* povećavaju stupanj zaraznosti*

*Preneseno iz: Erkens CG i sur. Eur Respir J. 2010;36(4):925-49.*

Sljedeći je korak klasifikacija identificiranih kontakata prema stupnju izloženosti i osjetljivosti, što omogućuje selekciju prioriteta za obradu kontakata i procjenu najrizičnijih pojedinaca.

Procjena stupnja izloženosti kontakata

Stupanj izloženosti ovisi o intenzitetu i trajanju izloženosti, kao što je prikazano u tablici 9.2.

*Tablica 9.2. Stupanj izloženosti*

|  |  |
| --- | --- |
| Intenzitet izloženosti | - stupanj *blizine* između kontakta i indeksnog pacijenta  *- volumen zajedničkog zraka* i intenzitet svježe izmjene zraka |
| Trajanje izloženosti = ukupni broj sati izloženosti tijekom infektivnog razdoblja | *- broj* susreta tijekom infektivnog razdoblja (dnevno, tjedno, mjesečno ili jedan jedini susret)  *- trajanje* svakog susreta |

Prema stupnju izloženosti kontakti se dijele na bliske kućne kontakte, bliske kontakte koji ne žive u istom kućanstvu, povremene kontakte i slučajne kontakte. Oni se na temelju procijenjenog stupnja izloženosti raspoređuju u tri koncentrična kruga oko indeksnog pacijenta prema načelu koncentričnih kružnica, što se obično opisuje kao „efekt kamena bačenog u vodu“ (tablica 9.3).

*Tablica 9.3. Klasifikacija kontakata u koncentričnim krugovima oko indeksnog*

*slučaja prema stupnju izloženosti*

|  |  |
| --- | --- |
| 1. krug kontakata  (unutarnji) | Bliski kućni kontakti  Osobe koje žive u istom domaćinstvu sa zaraznim pacijentom. To su kontakti koji svakodnevno dijele zajedničke prostorije s oboljelim. |
| Bliski kontakti koji ne žive u istom kućanstvu  Osobe koje redovito i dulje vrijeme komuniciraju (arbitrarna granica je osam sati kumulativne izloženosti izrazito pozitivnom indeksnom bolesniku ili četrdeset kumulativnih sati ako je bolesnik pozitivan samo u kulturi) s indeksnim pacijentom svakodnevno dijele zajednički zrak u prostorijama druženja, ali ne žive u istom kućanstvu, ili su proveli osam kumulativnih sati s pacijentom u zatvorenom prostoru, poput automobila, zatvorskih soba i sl.  Ta skupina obuhvaća seksualne partnere, bliske prijatelje i kolege. |
| 2. krug kontakata  (srednji) | Povremeni kontakti  Osobe koje rjeđe provode vrijeme sa zaraznim pacijentom. Ta skupina uključuje česte kontakte: prijatelje, rodbinu, školske i radne kolege ili poznanike, članove kluba ili tima te kontakte u zrakoplovu tijekom leta koji traje dulje od osam sati. |
| 3. krug kontakata  (vanjski) | Slučajni kontakti  Osobe koje su imale sporadične kontakte s indeksnim pacijentom jer žive u istoj zajednici ili pohađaju istu školu, sportski klub ili rade u istoj ustanovi. |

### Procjena osjetljivosti kontakata za obolijevanje od tuberkuloze

U razgovoru s kontaktom treba zabilježiti informacije o eventualnoj prisutnosti simptoma kompatibilnih s tuberkulozom, procijeniti vjerojatnost nedavno stečene infekcije, procijeniti mogućnosti aktivacije stare infekcije i osjetljivost zbog prisutnosti rizičnih čimbenika te isključiti aktivnu bolest (tablicu 9.4.).

*Tablica 9.4. Informacije koje treba prikupiti od kontakta pacijenta s tuberkulozom*

|  |
| --- |
| 1. stupanj izloženosti indeksnom slučaju 2. rizik tuberkulozne infekcije u prošlosti (rođen u inozemstvu, putovanje u područja s većom učestalošću tuberkuloze, prethodni kontakti s oboljelima od tuberkuloze, članovi obitelji bolovali od tuberkuloze, podatak o provedenoj kemoprofilaksi tuberkuloze u prošlosti i sl.) 3. status BCG cijepljenja 4. prethodni nalazi PPD-a i/ili IGRA testa 5. dob 6. osobno prebolio tuberkulozu u prošlosti (kada, podatci o liječenju) 7. rizični čimbenici (imunokompromitirano stanje zbog osnovne bolesti, imunosupresivna terapija, drugi komorbiditeti, pušenje, alkoholizam) 8. prisutnost simptoma tuberkuloze |

Čimbenici praćeni većim rizikom obolijevanja od tuberkuloze:

1. Imunosupresija

a. AIDS

b. HIV pozitivne osobe bez obzira na broj CD4 stanica i antiretrovirusnu terapiju

c. imunosupresivna terapija nakon transplantacije organa

d. terapija anti-TNF-alfa lijekovima

e. kortikosteroidi: >15 mg prednizona/dan ili ekvivalentna doza tijekom 2 – 4 tjedna

2. Zloćudne novotvorine:

a. hematološka zloćudna novotvorina (leukemija, limfom)

b. karcinom glave, vrata ili pluća

3. Gastrektomija

4. Premosnica crijeva

5. Silikoza

6. Kronično zatajenje bubrega/hemodijaliza

7. Dijabetes melitus

8. Pušenje

9. Alkoholizam

9. Neuhranjenost

10. Dob <5 godina

11. Plućne fibrozne lezije

Utvrđivanje vrste prioritetnih kontakata

Na temelju stupnja izloženosti i osjetljivosti kontakti se klasificiraju prema prioritetu.

Kontakti istog stupnja izloženosti, ovisno o osjetljivosti, odnosno postojanju predispozicija za obolijevanje od tuberkuloze, mogu se međusobno razlikovati po prioritetu obrade. Stoga se kontakti prvog, drugog i trećeg kruga dalje klasificiraju u kontakte visokog, srednjeg ili niskog prioriteta (tablica 9.5.).

*Tablica 9.5. Prioritetne skupine kontakata*

|  |  |
| --- | --- |
| Visokoprioritetni kontakti | 1. Osjetljivi bliski kontakti (1. krug) 2. Bliski kontakti (1. krug) 3. Osjetljivi povremeni kontakti (2. krug) |
| Kontakti srednjeg prioriteta | 1. Povremeni kontakti (2. krug) 2. Osjetljivi slučajni kontakti (3. krug) |
| Niskoprioritetni kontakti | 1. Slučajni kontakti (3. krug) |

#### Procjena rizika za kontakte i vremensko planiranje epidemiološke intervencije

Tijekom obrade kontakta treba isključiti aktivnu tuberkulozu među kontaktima te procijeniti rizik latentne tuberkulozne infekcije i njezine progresije u aktivnu tuberkulozu. U pravilu se prvo obrađuju visokoprioritetni kontakti te se prema potrebi obrada proširuje na kontakte srednjeg i niskog prioriteta. Međutim, vremensko planiranje i redoslijed obrade kontakata prema procjeni nadležnog epidemiologa može se prilagoditi određenoj situaciji kako bi se osigurao njihov bolji obuhvat.

Obrada visokoprioritetnih kontakata

Procjena visokoprioritetnih kontakata radi se dvaput, prvi put neposredno nakon prijave indeksnog slučaja, a drugi put nakon isteka „prozor-razdoblja“.

Prva procjena visokoprioritetnih kontakata

Prvu procjenu visokoprioritetnih kontakata preporučuje se provesti unutar 15 dana od utvrđivanja indeksnog slučaja s ciljem otkrivanja eventualnih dodatnih slučajeva aktivne tuberkuloze te latentne infekcije ako je razdoblje zaraznosti indeksnog slučaja bilo dugo.

Uz anamnezu, procjena visokoprioritetnih kontakata obuhvaća test za probir na LTBI i RTG snimke prsnog koša.

Od testova za probir na LTBI preporučuje se IGRA test u djece starije od dvije godine (radi izbjegavanja lažno pozitivne reakcije PPD-a zbog prethodnog BCG cijepljenja) i u imunokompromitiranih osoba (zbog mogućeg lažno negativnog rezultata). U ostalih osoba može se napraviti IGRA ili PPD test te po procjeni pozitivni rezultat PPD-a potvrditi IGRA testom do tri dana od primjene PPD-a ili najmanje šest tjedana nakon PPD-a.

Kontakti s abnormalnom rendgenskom snimkom prsnog koša i/ili simptomima tuberkuloze (ponajprije kašalj) trebaju dati dva uzorka iskašljaja na ispitivanje, neovisno o rezultatu PPD ili IGRA testiranja.

Nakon što se isključi aktivna bolest, kemoprofilaksu treba odmah započeti kod sljedećih visokoprioritetnih kontakata*,* čak i kad je nalaz PPD-a i/ili IGRA testa negativan:

1. djece mlađe od pet godina;

2. osoba s HIV infekcijom ili nekom drugom imunodeficijencijom.

Druga procjena visokoprioritetnih kontakata (nakon prozor-razdoblja)

Kada su nalazi inicijalnog PPD-a ili IGRA testa visokoprioritetnog kontakta negativni, testiranje PPD-om ili IGRA testom ponavlja se nakon minimalno osam tjedana (maksimalno prozor-razdoblje) od posljednjeg izlaganja kontakta indeksnom slučaju tijekom njegova infektivnog razdoblja.

U djece mlađe od pet godina kemoprofilaksa se može prekinuti ako je nalaz i drugog IGRA testiranja negativan, uz slijedeće iznimke:

- Ako je dijete kućni kontakt, a indeksni slučaj izoliran kod kuće, drugi IGRA ili PPD test treba ponoviti osam tjedana nakon završetka infektivnog razdoblja, obično nakon dva do tri tjedna odgovarajućeg liječenja ili kada razmaz oboljelog postane negativan.

- Ako je dijete mlađe od šest mjeseci, kemoprofilaksu treba dovršiti čak i kada je drugi PPD ili IGRA test negativan ili je barem nastaviti dok dijete ne dostigne dovoljnu dob (>6 mjeseci) da imunosno pouzdanije odgovori na PPD ili IGRA test.

U oba slučaja snimku prsnog koša treba ponoviti dva mjeseca nakon prvog PPD-a ili IGRA testa kako bi se isključila aktivna bolest.

Kontakte s HIV infekcijom, AIDS-om ili s nekim drugim ozbiljnim imunosupresivnim bolestima odnosno stanjima treba procijeniti nakon dva mjeseca kemoprofilakse. Kada se isključi aktivna bolest, treba u potpunosti dovršiti kemoprofilaksu.

Obrada kontakata srednjeg i niskog prioriteta

Obradu kontakata treba proširiti na kontakte srednjeg prioriteta ako su prisutni dokazi nedavne zaraze ili aktivne bolesti među visokoprioritetnim kontaktima:

* konverzija rezultata PPD ili IGRA testa
* pozitivan PPD ili IGRA test u djece do 15 godina
* aktivna tuberkuloza.

**Kontakti** **srednjeg prioriteta** obično se obrađuju samo jednom, nakon završetka prozor-razdoblja, kada su nalazi obrade visokoprioritetnih kontakata već poznati. No postoje okolnosti kada je pritisak okoline da se mora odmah djelovati velik, kao u slučaju izloženosti osjetljivih kontakata srednjeg prioriteta, znatnog kašnjenja u postavljanju dijagnoze u visokozaraznog pacijenta ili pojavi sekundarnih slučajeva tuberkuloze među kontaktima srednjeg prioriteta. U takvim okolnostima obrada kontakata srednjeg prioriteta može se planirati neposredno nakon prve procjene visokoprioritetnih kontakata.

**Niskoprioritetni kontakti** obrađuju se tek kad je dokazana infekcija među kontaktima srednjeg prioriteta. U tom slučaju njihov pregled provodi se jednokratno, i to nakon isteka prozor-razdoblja.

Pregled redoslijeda i načina obrade pojedinih vrsta kontakata okvirno je prikazan u tablici 9.6.

*Tablica 9.6. Planiranje obrade kontakata\**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vrsta kontakata | Vrijeme | |
| Unutar dva tjedna od dijagnoze kod indeksnog slučaja (tj. što je prije moguće) | Nakon prozor-razdoblja  (osam tjedana nakon zadnjeg kontakta s indeksnim slučajem tijekom razdoblja njegove zaraznosti) |
| Visokoprioritetni |  |  |
| Osjetljivi bliski kontakti i kontakti sa simptomima TBC | PPD/IGRA i RTG prsnog koša | PPD/IGRA i RTG prsnog koša |
| Ostali bliski kontakti | Prema procjeni ili kada je dokazan prijenos među (osjetljivim) bliskim kontaktima:  PPD/IGRA i RTG prsnog koša | PPD/IGRA |
| Srednje prioritetni |  |  |
| Osjetljivi slučajni kontakti | Kada je dokazan prijenos među visokoprioritetnim kontaktima:  PPD/IGRA i RTG prsnog koša | PPD/IGRA |
| Ostali srednje prioritetni kontakti |  | Kada je dokazan prijenos među visokoprioritetnim kontaktima: PPD/IGRA |
| Niskoprioritetni |  | Kada je dokazan prijenos među srednje prioritetnim kontaktima: PPD/IGRA |

*\* Vremensko planiranje i redoslijed obrade kontakata prema procjeni nadležnog epidemiologa   
može se razlikovati od prikazanog u tablici.*

#### 9.3. Testovi za probir na latentnu tuberkuloznu infekciju

Za probir na LTBI koriste se PPD i IGRA testovi. Pri tome valja imati na umu da se sa sadašnjim znanjem o imunopatogenezi infekcije s *M. tuberculosis* ne može sa sigurnošću odgovoriti znači li pozitivan odgovor PPD ili IGRA testa doista prisutnost živih bacila u organizmu, odnosno pravu infekciju ili se radi o anamnestičkoj reakciji koja taj kontakt samo pamti. Prema dosadašnjim saznanjima nema zlatnog standarda za dokazivanje LTBI, te se u dokazivanju LTBI koriste oba testa. PPD, kao ni IGRA, ne mogu razlikovati svježu od prošle infekcije te se ne koriste za dokazivanje aktivne bolesti. Dijagnoza aktivne bolesti temelji se na mikrobiološkom dokazivanju *M. tuberculosis*. S obzirom da nisu dijagnostički testovi, pozitivan nalaz bilo PPD bilo IGRA testa ne dokazuje tuberkulozu niti ju negativan nalaz bilo kojeg testa isključuje.

9.3.1. Tuberkulinski kožni test

PPD test i dalje se primjenjuje kao metoda probira za utvrđivanje osoba s pozitivnim imunološkim odgovorom na *M. tuberculosis* i u svijetu i kod nas. Kao posljedica razvoja imunološke memorije protiv mikobakterijskih antigena, intradermalna primjena tuberkulina uzrokuje zakašnjelu preosjetljivost koja se manifestira kao lokalna induracija kože najkasnije 48 do 72 sata nakon ubrizgavanja antigena.

Test se izvodi pomoću standardizirane otopine pročišćenog proteinskog derivata (PPD) *M. tuberculosis* tehnikom Mantoux. Na volarnu stranu podlaktice ispitanika intradermalno se injicira 0,1 ml otopine (pri ispravnom injiciranju na mjestu ubrizgavanja nastaje blijeda papula promjera 5–8 mm). Nakon 72 sata mjeri se poprečni promjer infiltrata u milimetrima. Reakcija je pozitivna ako je infiltrat veći od 5 mm, jaka ako je veća od 14 mm, a vrlo jaka ako je veća od 20 mm ili se na mjestu injiciranja tuberkulina pojavi centralna nekroza.

Pozitivna PPD reakcija može se očekivati tek 2–8 tjedana nakon izloženosti/infekcije *M. tuberculosis*. Dijagnostička preciznost PPD testa ovisi o statusu BCG cijepljenja i imunološkom statusu pojedinca koji se testira. Zbog križnih reakcija antigena prisutnih u tuberkulinu, može doći do pozitivne reakcije nakon prethodne infekcije netuberkuloznim mikobakterijama (NTM) ili BCG cijepljenja.U populacijama koje su primile BCG cjepivo u dobi do 12 mjeseci slabo je vidljiv učinak cjepiva na PPD. Kod osoba cijepljenih BCG cjepivom koje su pregledane u sklopu obrade kontakata, reakcije veće od 15 mm mogu se s visokom vjerojatnošću pripisati tuberkuloznoj infekciji. Lažno pozitivne reakcije mogu biti posljedica pogrešaka u testiranju i očitavanju nalaza ili posljedica lokalne infekcije i hematoma. Osjetljivost PPD-a pada kod graničnih vrijednosti, 5 mm odnosno15 mm, a naročito niska može biti kod imunokompromitiranih osoba, uključujući osobe s uznapredovalom HIV infekcijom odnosno oboljele od AIDS-a, što rezultira lažno negativnim nalazima (tablica 9.7.).

*Tablica 9.7. Mogući razlozi lažno negativnih nalaza PPD-a*

|  |
| --- |
| 1. dob < 6 mjeseci 2. dob > 65 godina 3. stanični imunološki defekti (npr. AIDS, limfadenopatije i dr.) 4. akutna ili ozbiljna nedavna virusna infekcija (npr. ospice, zaušnjaci, rubela, gripa) 5. imunizacija živim cjepivom unutar posljednjih šest tjedana (npr. ospice, zaušnjaci, rubela, žuta groznica) 6. ozbiljne iscrpljujuće bolesti (npr. maligne bolesti) 7. sistemska kortikosteroidna terapija ili liječenje drugim imunosupresivima 8. uznapredovala aktivna tuberkuloza (npr. milijarna) 9. sarkoidoza 10. neuhranjenost 11. prozor-razdoblje (*window period*) 12. pogreške u testiranju (nepotpuna ili potkožna injekcija tuberkulina, neispravna količina tuberkulina, neodgovarajuća pohrana tuberkulina) 13. pogreške u očitavanju (prerano ili prekasno) |

Preosjetljivost na tuberkulin zbog mikobakterijske infekcije (uključujući BCG cjepivo) može postupno iščeznuti tijekom godina. Ako se kožno testiranje radi nakon razdoblja iščezavanja, reakcije mogu biti beznačajne ili mogu izostati. Međutim, prvo testiranje može pojačati (*busterirati*)reakciju drugog testiranja koje je ponovljeno tjedan do čak godinu dana nakon prvog testiranja. PPD konverzija kao posljedica busteriranja te pozitivne PPD reakcije radi infekcije NTM ili BCG cjepivom ne mogu se razlikovati od konverzije uzrokovane nedavnom infekcijom s *M. tuberculosis*.

9.3.2. Test otpuštanja interferona gama

IGRA testovi temelje se na dokazu izlučivanja interferona gama kao imunog odgovora perifernih memorijskih T limfocita na antigene *M. tuberculosis*. Krv za IGRA testiranje vadi se u četiri zasebne epruvete, pozitivnu i negativnu kontrolu te dvije epruvete s antigenima specifičnim za *M. tuberculosis*. Za razliku od PPD-a, IGRA testovi nemaju lažno pozitivnih rezultata radi primjene BCG-a ili infekcije s NTM.

Nejasni nalazi IGRA testa najčešće su posljedica izostanka reakcije u pozitivnoj kontroli kod imunokompromitiranih osoba. Drugi uzroci mogu biti tehničke pogreške u laboratorijima (npr. čuvanje uzorka krvi u hladnjaku ili smrzavanje prije inkubacije, što rezultira staničnom anergijom) ili neispravno rukovanje ili transport uzorka. Treba imati na umu da PPD može busterirati reakciju IGRA testa te se testiranje preporučuje unutar tri dana od primjene PPD-a ili šest tjedana nakon, kako bi se izbjegle lažno pozitivne reakcije.

Brojna istraživanja su pokazala kako u odraslih osoba PPD i IGRA testovi imaju jednakovrijednu ulogu u dijagnostici LTBI. U mlađih populacija koje su primile BCG cjepivo IGRA ima veću specifičnost, premda još uvijek nema čvrstih znanstvenih pokazatelja o prednosti primjeni IGRA testova u male djece, osobito one mlađe od dvije godine.

**9.4. Postupci u slučaju latentne tuberkulozne infekcije**

9.4.1. Kemoprofilaksa latentne tuberkulozne infekcije u odraslih

Kada se pokaže infekcija *M. tuberculosis* pozitivnim IGRA/PPD testom, uz urednu rendgensku snimku prsnog koša te izostanak simptoma tuberkuloze, postavlja se dijagnoza LTBI-a.

U dijelu bolesnika s infekcijom *M. tuberculosis* potrebno je provesti kemoprofilaksu, ovisno o rizničnom čimbeniku za razvoj tuberkuloze. Osobama koje imaju povećan rizik od obolijevanja od aktivnog TBC-a osobito se preporučuje liječenje LTBI-a.

Osobe s latentnom TBC infekcijom u riziku od obolijevanja od tuberkuloze dominantno su imunokompromitirani bolesnici podijeljeni u nekoliko skupina:

a) bolesnici čija sama bolest uzrokuje snižen imunosni odgovor (npr. AIDS i HIV infekcija, šećerna bolest, renalna insuficijencija i hemodijaliza, zloćudne bolesti, autoimunosne bolesti, prirođene imunodeficijencije, silikoza)

b) bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju (npr. transplantirani bolesnici, liječenje kortikosteroidima u dozi iznad 15 mg prednizolona na dan dulje od četiri tjedna, liječenje citostaticima, kemoterapija, biološka terapija iz skupine anti-TNF-α lijekova, kao i inhibitorima interleukina anti-IL-6, IL-6R te inhibitorima intracelularnog signalnog puta – JAK inhibitorima)

c) alkoholičari, sindrom malnutricije, beskućnici.

Prije početka kemoprofilakse potrebno je razmotriti moguće kontraindikacije za uzimanje kemoprofilakse, kao i utvrditi kod koga je potrebno primijeniti posebne mjere opreza (npr. osobe s povišenim jetrenim probama i znakovima koji upozoravaju na prikriveni hepatitis).

Postoji nekoliko režima liječenja LTBI-a (kemoprofilaksa):

Izoniazid tijekom šest ili devet mjeseci, svakodnevno u dozi od 5 mg/kg, a ukupna dnevna doza ne smije premašiti 300 mg. Trebalo bi se preferirati režim tijekom devet mjeseci jer je djelotvorniji, ali liječenje LTBI-ja tijekom šest mjeseci može biti isplativije i praćeno je većom suradljivošću samog pacijenta u pravilnoj i potpunoj provedbi kemoprofilakse.

Kemoprofilaksa se može provoditi i tromjesečno s dva lijeka, izoniazidom u dozi od 5 mg/kg, a ukupna dnevna doza ne smije premašiti 300 mg, plus rifampicinom 10 mg/kg, ukupna doza ne smije premašiti 600 mg.

Liječenje LTBI-a u kontakata oboljelih od tuberkuloze rezistentne na izoniazid ili bolesnika koji su razvili komplikacije tijekom kemoprofilakse izoniazidom provodi se rifampicinom tijekom četiri mjeseca u dozi od 10 mg/kg, a ukupna dnevna doza ne smije premašiti 600 mg.

Tijekom kemoprofilakse nalaze funkcije jetre (transaminaze, GGT, alkalna fosfataza...) treba provjeravati najmanje dvaput tijekom prvog mjeseca od početka kemoprofilakse. U bolesnika u kojih se utvrdi patološki nalaz funkcije jetre tijekom kemoprofilakse izoniazidom može se učiniti farmakogenetički nalaz na aktivnost enzima N-acetiltransferaze 2 (NAT2) (određuje acetilaciju lijekova – supstrata NAT2 (izoniazid, pirazinamid i dr.).

Pojava patoloških nalaza jetrene funkcije zahtijeva češće praćenje, tolerira se trostruki porast transaminaza, ali progresija i pogoršanje nalaza indikacija su za obustavu kemoprofilakse. Radi pridržavanja liječenja preporučuju se redoviti posjeti i praćenje.

Ako se kemoprofilaksa prekine ili se zbog prisutnosti kontraindikacija ili nekog drugog razloga ni ne započne, takvu osobu potrebno je:

1. detaljno informirati o simptomima i znakovima tuberkuloze te o potrebi da se odmah javi liječniku na pregled ako primijeti neke od navedenih simptoma;

2. detaljno informirati o nužnosti liječničke obrade i procjene u slučaju da osoba prima imunosupresivnu terapiju (anti-TNF, steroide, kemoterapiju kod karcinoma i slično) ili razvije neko drugo imunokompromitirano stanje.

Nadzor kontakata na kemoprofilaksi u nadležnosti je specijalista pulmologa koji je započeo kemoprofilaksu te koji nakon njezina završetka dostavlja podatke o provedenoj kemoprofilaksi teritorijalno nadležnoj epidemiološkoj službi na obrascu 4 u Prilogu 1. Evidenciju o provedenoj kemoprofilaksi latentne tuberkuloze vodi nadležni epidemiolog na temelju dostavljenih obrazaca o provedenoj kemoprofilaksi (vidi poglavlje 3.2.2).

9.4.2. Kemoprofilaksa latentne tuberkulozne infekcije u djece

Djeca s LTBI-jem „rezervoar“ su budućih bolesnika. Stoga je važno u sve djece koja su bila u kontaktu s aktivnim tuberkuloznim bolesnikom aktivno tragati za LTBI-jem. Mjere prevencije tuberkuloze kod obrade kontakata obuhvaćaju epidemiološki probir djece koja su najčešće kućni kontakti oboljelog od tuberkuloze radi preventivnog liječenja u djece za koju se utvrdi da nemaju aktivnu tuberkulozu nego LTBI. Kemoprofilaksa se propisuje djeci koja su izložena visokom riziku obolijevanja (djeca mlađa od pet godina, sva imunokompromitirana djeca te djeca zaražena HIV-om kao i dokazano inficirana djeca u dobi do 18 godina koja imaju pridružene rizike za obolijevanje od tuberkuloze).

Dijete koje treba pregled pedijatra iz sekundarne/tercijarne zdravstvene zaštite zbog potrebe ocjene za kemoprofilaksu ima prioritet kod zakazivanja termina pregleda kako bi se izbjeglo čekanje u sklopu redovitog naručivanja, što prema potrebi treba označiti na uputnici.

Posebnosti prevencije u djece:

* *Novorođenče rođeno od majke oboljele od tuberkuloze tijekom trudnoće*:

a) bolesno dijete (kongenitalna tuberkuloza) – odmah liječiti ATL-om (tablica 7.4 i tablica 7.5);

b) zdravo dijete pod sumnjom da je inficirano:

*Korak 1*. Odmah dati kemoprofilaksu izoniazidom u dozi od 5 mg/kg tijekom dva mjeseca; inicijalno PPD ili IGRA test nije potrebno raditi.

*Korak 2.* Napraviti PPD ili IGRA test nakon dva mjeseca:

– kod negativnog testa prekinuti kemoprofilaksu i dijete cijepiti BCG-om,

– kod pozitivnog testa nastaviti s kemoprofilaksom još četiri mjeseca i potom cijepiti.

Liječenje LTBI-a u djece provodi se izoniazidom tijekom šest mjeseci. Ako je dijete bilo u kontaktu s oboljelim od tuberkuloze rezistentne na izoniazid, kemoprofilaksa LTBI-a provodi se rifampicinom tijekom četiri mjeseca. Terapijske sheme liječenja LTBI-ja u djece navedene su u tablici 9.8.

*TABLICA 9.8.**Terapijske sheme liječenja LTBI-a u djece\**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| LIJEK | DNEVNA DOZA | MAKSIMALNA DNEVNA DOZA |
| izoniazid 6 mj. | < 15 god.: 10 mg/kg  ≥ 15 god.: 5 mg/kg | 300 mg |
| rifampicin 4 mj. | < 15 god.: 15 mg/kg  ≥ 15 god.: 10 mg/kg | 600 mg |
| Dnevno izoniazid i rifampicin 3 – 4 mj. | izoniazid: <15 god.: 10 mg/kg  ≥15 god.: 5 mg/kg  rifampicin: <15 god.: 15 mg/kg  ≥15 god.: 10 mg/kg | izoniazid 300 mg  rifampicin 600 mg |
| Tjedno izoniazid i rifampicin 3 mj. | izoniazid: 2 – 12 god.: 15 mg/kg  ≥ 12 god.: 25 mg/kg  rifampicin:  10 – 14 kg = 300 mg  14,1 – 25 kg = 450 mg  25,1 – 32 kg = 600 mg  32,1 – 50 kg = 750 mg  >50 kg = 900 mg | izoniazid 900 mg  rifampicin 900 mg |

*\* prema: World Health Organisation. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO, Geneva 2018*

* *Bliski kontakti s oboljelim od multirezistentne tuberkuloze*

Djecu koja su bila u bliskom kontaktu s pacijentom koji ima MDR-TB mora se intenzivno klinički kontrolirati minimalno tijekom dvije godine. Ako se razvije aktivna bolest, preporučuje se na vrijeme započeti liječenje režimom za MDR-TB. Prema najnovijim smjernicama SZO-a iz 2018. godine ne preporučuje se rutinska primjena lijekova drugog reda za kemoprofilaksu u djece kontakata pacijenata s MDR-TB-om, iako se djeci kućnih kontakata koja su u visokom riziku obolijevanja od aktivne bolesti (djeca mlađe životne dobi, imunokompromitirana djeca i djeca zaražena HIV-om) može ponuditi preventivna terapija prema procijenjenom riziku za svako dijete. Ako se odluči primijeniti preventivnu terapiju, izbor lijeka treba temeljiti na nalazu rezistencije indeksnog bolesnika i mogućih nuspojava. Nedostatni su dokazi za preporuku duljine trajanja profilakse pa je treba preporučiti prema kliničkoj procjeni za svako dijete. U dosadašnjim rijetkim provedenim istraživanjima primijenjeni su režimi trajanja terapije šest, devet i 12 mjeseci.

Neovisno o tome jesu li na kemoprofilaksi, kontakte za koje se pretpostavlja da su zaraženi multirezistentnim ili prošireno rezistentnim sojem treba:

1. detaljno informirati o simptomima i znakovima aktivne tuberkuloze te o potrebi da se odmah jave na liječnički pregled ako se pojave simptomi bolesti;
2. detaljno informirati o potrebi liječničkog pregleda i ocjene ako trebaju primati imunosupresivnu terapiju (anti-TNF, steroidi, kemoterapiju kod maligne bolesti).

### 9.4.3. Nadzor nad odraslim kontaktima u slučajevima MDR-TB-a ili XDR-TB-a

Otpornost na lijekove važno je pitanje kod nadzora tuberkuloze jer može produljiti razdoblje tijekom kojeg su pacijenti zarazni i kompromitirati učinkovitost liječenja. Bolesnici inficirani MDR sojem *M. tuberculosis* te mikroskopski pozitivnim iskašljajem nisu za okolinu infektivniji od bolesnika inficiranih s osjetljivim sojem. Međutim, posljedice multirezistentne infekcije te mogućeg razvoja bolesti znatno su teže nego kod osjetljive tuberkuloze zbog potrebe duljeg liječenje manje učinkovitim i toksičnijim lijekovima druge linije.

Nema randomiziranih kontroliranih ispitivanja o učinkovitosti kemoprofilakse LTBI-a u osoba koje su izložene MDR ili XDR tuberkulozi. Stoga ne postoje jasna saznanja o učinkovitosti pojedinih režima liječenja te odnosa dobrobiti kemoprofilakse u odnosu na moguće toksično djelovanje primijenjenih lijekova.

Trenutačno postoje dvije opcije djelovanja kod MDR-TB/XDR-TB kontakata:

1. kliničko praćenje

2. primjena kemoprofilakse.

Ako osoba ne primi kemoprofilaksu, preporuka je klinički pratiti razvoj simptoma aktivne tuberkuloze u kontakta minimalno tijekom dvije godine kako bi se prepoznao mogući razvoj aktivne bolesti te započelo odgovarajuće liječenje. Iznimno je važno educirati pacijenta o simptomima i znakovima razvoja aktivne tuberkuloze te o potrebi da se odmah javi na liječnički pregled ako se pojave simptomi bolesti.

Kemoprofilaksa se treba razmotriti na osnovi individualne procjene rizika, nalaza rezistencije indeksnog bolesnika i mogućih nuspojava. Najčešće se primjenjuje režim od dva do tri lijeka na koje je prema testiranju osjetljivosti indeksni slučaj osjetljiv. Kemoprofilaksu je indicirano provoditi samo kod kućnih kontakata u visokom riziku (djece, osoba na imunosupresivnoj terapiji i osoba s HIV infekcijom) uz prethodno potvrđen LTBI.

#### 9.5. Praćenje i evaluacija rezultata obrade kontakata

Praćenje i evaluacija rezultata obrade kontakata omogućuje epidemiolozima:

1. da ocijene jesu li sve osobe s ozbiljnim rizikom infekcije prošle probir i jesu li o tome obaviještene;

2. da ocijene trebaju li se druge izložene skupine uključiti u obradu kontakata;

3. da ocijene organizaciju, provedbu i učinkovitost postupaka obrade kontakata;

4. da osiguraju podatke za smjernice za obradu kontakata zasnovane na dokazima.

Rezultati evaluacije postupaka obrade kontakata putem odgovarajućih pokazatelja (npr. broj visokoprioritetnih kontakata, udio inficiranih kontakta, udio kontakata s provedenom kemoprofilaksom, vrijeme obrade kontakata u odnosu na vrijeme postavljanja dijagnoze kod indeksnog slučaja i dr.) mogu biti korisni za izbor učinkovite intervencije i unaprjeđenje cjelokupnog sustava praćenja i prevencije tuberkuloze, osobito u sredini s niskom incidencijom tuberkuloze.

#### 9.6. Epidemiološka obrada kontakata u specifičnim/skupnim okruženjima

Pojava slučaja tuberkuloze u skupnim okruženjima kao što su škole, zatvori, bolnice ili druge ustanove u kojima borave veće skupine osoba ograničenih prostorom i zrakom koji cirkulira zahtijeva poseban pristup. Nužnost daljnjeg istraživanja povrh rutinskog praćenja kontakata ovisi o infektivnosti izvornog slučaja, brojnosti skupine i osjetljivosti populacije (bolnica, djeca). Kod odlučivanja treba uzeti u obzir i dokaze o učinkovitosti intervencija i o prijenosu zaraze u pojedinim okruženjima. Pojedinci se također mogu okupljati tijekom putovanja brodom, vlakom ili zrakoplovom pa treba procijeniti i nužnost obrade takvih kontakata.

Izloženost životinjama s bolestima uzrokovanim bakterijom *M.* *bovis/capre* još je jedno specifično okruženje koje zahtijeva obradu kontakata te usku suradnju s veterinarskim sektorom.

### 9.6.1. Zatvorske, pritvorske i ostale slične ustanove

Suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze u zatvoru i drugim tijelima zatvorskog sustava temelji se na ranom otkrivanju aktivne tuberkuloze, odgovarajućem liječenju osjetljive i multirezistentne tuberkuloze te nastavku nadziranog liječenja oboljeloga nakon izlaska iz zatvora ili premještaja unutar zatvorskog sustava. Razlozi za općenito veću prevalenciju tuberkuloze među zatvorskom populacijom u odnosu na opću populaciju višestruki su: veća vjerojatnost da zatvorenik već prije samog dolaska u zatvor pripada rizičnoj skupini za infekciju i aktivnu tuberkulozu, kao što su ovisnici o alkoholu ili ilegalnim drogama, beskućnici, duševni bolesnici, bivši zatvorenici, nezakoniti migranti koji dolaze iz područja s visokom incidencijom tuberkuloze; prenapučenost i nezadovoljavajuća ventilacija zatvorskih prostora; kasno otkrivanje zatvorenika sa zaraznom tuberkulozom, premještaji ili otpuštanje iz zatvora oboljelih zatvorenika bez osiguranog kontinuiteta nadziranog liječenja što dovodi do prekida liječenja i rizika razvoja multirezistentne i prošireno rezistentne tuberkuloze. Zbog svega navedenog zatvori su potencijalni „rezervoar“ za širenje tuberkuloze u širu zajednicu putem zatvorskog osoblja te posjeta i bliskih kontakata otpuštenih zatvorenika s još uvijek aktivnom bolešću.

Preporučljivo je u svih zatvorenika napraviti probir (anamnezu, fizikalni pregled, RTG prsnog koša, prema potrebi analizu sputuma) na aktivnu tuberkulozu prije ulaska u zatvorski sustav te promptno početi liječiti svakoga oboljelog s aktivnom tuberkulozom. Svaki slučaj aktivne tuberkuloze treba promptno prijaviti teritorijalno nadležnom epidemiologu, a zatvorenike, zatvorsko osoblje i posjetitelje izložene zaraznoj tuberkulozi uključiti u epidemiološko istraživanje i obradu kontakata. Nužno je osigurati nastavak nadziranog liječenja oboljelog s aktivnom tuberkulozom, odnosno provođenja nadzirane kemoprofilakse kod kontakata nakon njihova (uvjetnog) puštanja ili premještaja. Osim toga, važno je dostaviti epidemiološkoj službi ishod liječenja, odnosno obavijest o provedenoj kemoprofilaksi na odgovarajućim obrascima iz Priloga 1.

U sklopu suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze unutar zatvorskog sustava važno je provoditi kontinuiranu edukaciju zatvorenika i zatvorskog osoblja u svrhu povećanja svjesnosti o tuberkulozi, rizičnim čimbenicima (pušenju, alkoholu, drogama, pothranjenosti, HIV infekciji i dr.) i simptomima bolesti te tako omogućiti što raniju detekciju novooboljelih aktivnim i pasivnim putem.

### 9.6.2. Škole

### Obrada kontakata u školama često je složena. Potreban je velik trud kako bi se ispitivanje provelo u skladu s načelom „kamena bačenog u vodu“ i razvrstalo učenike u skladu sa stvarnim stupnjem izloženosti (izračun sati provedenih u istoj učionici tjedno). Prenošenje informacija o postupcima prevencije i kontrole osoblju, roditeljima i javnosti važno je kako bi se spriječila panika i neželjena medijska pozornost. Epidemiolozi bi se trebali pobrinuti da mediji pravodobno dobiju i objave točne informacije. Kada je indeksni slučaj učenik, a izvor infekcije nepoznat, potrebno je daljnje istraživanje mogućeg izvora bolesti i ostalih pripadajućih kontakata izvan škole.

### Traženje kontakata učenika kao indeksnog pacijenta u razredu ili školi treba svesti na minimalni krug, pridržavajući se načela da djeca imaju slabu ili gotovo nikakvu mogućnost širenja infekcije jer većina djece, pogotovo manjeg uzrasta, ne može kašljanjem stvoriti dovoljno velik aerosol za prijenos infekcije.

### 9.6.3. Zdravstvene ustanove

Poznato je da u zdravstvenim ustanovama može doći do nozokomijalnog prijenosa tuberkuloze. Obrada kontakata preporučuje se kad se naknadno dokaže tuberkuloza u pacijenta koji je primljen u zdravstvenu ustanovu i u kojeg u dijagnostičkom postupku nije postojala sumnja na tuberkulozu te kad se ustanovi zarazna tuberkuloza u zdravstvenog djelatnika.

Posebnu pozornost treba obratiti na rizik od izloženosti imunokompromitiranih pacijenata i bolničkog osoblja. Plan obrade kontakata i ocjenu izloženosti pacijenata i zdravstvenog osoblja koordinira bolničko povjerenstvo za nadzor nozokomijalnih infekcija. Osjetljive kontakte, kao i zdravstvene djelatnike, treba informirati o mogućnosti izlaganja tuberkulozi i njezina prijenosa. U desetom poglavlju opisan je protokol postupaka.

Kod obrade kontakata u domovima za starije osobe PPD nije osobito koristan, a liječenje latentne tuberkuloze manje je važno. Preporuke za nadzor u tim skupinama su sljedeće:

• ocijeniti simptome bolesti te napraviti rendgensku snimku prsnog koša svih kontakata;

• detaljno educirati osoblje o simptomima i znakovima tuberkuloze te o nužnosti neposrednog liječničkog pregleda pacijenata ako se pojave simptomi.

### 9.6.4. Beskućnici i osobe koje žive u skloništima

Može se očekivati da je stopa tuberkuloze u beskućnika i osoba koje žive u skloništima viša nego u općoj populaciji. Stoga je, zbog moguće visoke stope tuberkuloze i velikog broja osoba koje zajedno borave na malom prostoru u skloništima, u toj skupini važno razmotriti probir nakon dijagnoze slučaja aktivne tuberkuloze. Nažalost, adrese kontakata nisu uvijek dostupne pa se eventualno moraju primjenjivati druge mjere, poput organiziranog masovnog probira posebnim rendgenskim snimanjem prsnog koša radi utvrđivanja eventualne aktivne bolesti.

9.6.5. Zračni promet

Postupci praćenja i odgovornosti nadležnih institucija kao i pojedinaca u slučaju pacijenata sa zaraznom tuberkulozom koji su nedavno putovali ili namjeravaju putovati zrakoplovom opisani su u smjernicama SZO-a (*Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control, 2008*) i ECDC-a (*Risk assessment guidelines for infectious diseases transmitted on aircraft – Tuberculosis, 2014*).

U slučaju da se na letu nalazila osoba sa zaraznom tuberkulozom, najprije treba napraviti sveobuhvatnu procjenu rizika koja se temelji na podatcima o infektivnosti indeksnog slučaja, vremenu izloženosti i, ako je moguće, procjeni osjetljivosti izloženih osoba. Nužnost takve procjene rizika utvrđuje se nakon obavijesti da je osoba koja boluje od zarazne tuberkuloze putovala **letom u trajanju od minimalno osam sati unutar tri prethodna mjeseca**. Takve obavijesti države međusobno razmjenjuju najčešće putem povjerljivih sustava ranog obavješćivanja (EWRS, IHR) uspostavljenih na temelju važećih međunarodnih propisa (*International Health Regulations 2005*, Odluka EU-a 1082/2013 o ozbiljnim prekograničnim prijetnjama zdravlju).

Nakon što je odlučeno da će se obrađivati kontakti, treba obraditi putnike koji su sjedili u istom redu te dva reda ispred i iza indeksnog pacijenta prema načelima izloženim u ovom poglavlju.

Pacijenti sa zaraznom tuberkulozom u pravilu ne smiju putovati zrakoplovom dok ne dobiju liječničku potvrdu da nisu zarazni – ona se najčešće može izdati nakon najmanje dva tjedna odgovarajućeg liječenja uz kliničko poboljšanje u bolesnika s tuberkulozom osjetljivom na antituberkulotike prvog reda, odnosno nakon dokaza o dvjema negativnim kulturama u slučaju multirezistentne tuberkuloze. Ako nije moguća odgoda putovanja, pacijenti se u suradnji s epidemiološkom službom i zrakoplovnom tvrtkom moraju dogovoriti o protokolu putovanja.

9.6.6. Migrantska populacija

Migrantska populacija općenito je prepoznata kao rizična skupina za aktivnu tuberkulozu, iako je riječ o vrlo heterogenoj skupini. U načelu je bitno isključiti aktivnu tuberkulozu u svih osoba koje dolaze iz država s povećanom incidencijom tuberkuloze (>40/100 000), a osobu oboljelu od tuberkuloze treba promptno početi liječiti pod nadzorom te prijaviti nadležnom epidemiologu, neovisno o zakonskom statusu oboljele osobe (tražitelj međunarodne zaštite, stranac pod privremenom zaštitom, azilant i dr.), kako bi se moglo provesti epidemiološko istraživanje i obrada kontakata.

9.6.7. Izloženost životinjama zaraženim bakterijom *M.* *bovis / M. caprae*

Obradu kontakata treba ograničiti na osobe koje su konzumirale svježe mlijeko ili nepasterizirane kravlje ili kozje mliječne proizvode te osobe koje su bile u izravnom kontaktu s ozlijeđenim vimenom zaražene životinje, kao što su veterinari ili osobe koje se za životinje izravno brinu. Treba primijeniti istovjetna načela kao kod nadzora izloženosti bakteriji *M.* *tuberculosis.*

#### 9.7. Epidemiološke mjere u slučaju pojave epidemije tuberkuloze

Pojava oboljelih od tuberkuloze u broju većem od očekivanog na određenom području pobuđuje sumnju na epidemiju te zahtijeva epidemiološko istraživanje s ciljem utvrđivanja nedavne transmisije i prisutnosti epidemiološke veze među oboljelima te isključivanjapseudoepidemije. Porast broja oboljelih od tuberkuloze ne znači automatski da je riječ o epidemiji, jer on može biti posljedica drugih razloga, npr. dolaska osoba iz područja s visokom incidencijom tuberkuloze, poboljšanog probira na tuberkulozu, bolje dijagnostike, boljeg prijavljivanja oboljelih od tuberkuloze i dr.

Premda razdoblje nije strogo definirano, nedavna transmisija najčešće se odnosi na transmisiju tuberkuloze unutar prethodne dvije godine. To znači da su oboljeli u sklopu epidemije tuberkuloze izloženi i zaraženi bacilom tuberkuloze u posljednje dvije godine, za razliku od razvoja aktivne bolesti endogenom reaktivacijom latentne infekcije do koje je došlo znatno prije.

Općenito, epidemija tuberkuloze pojava je dvaju ili više slučaja tuberkuloze između kojih je utvrđena epidemiološka veza te koju treba potvrditi i genotipizacijom kad god je to moguće (tj. ako su dostupne kulture).

U slučaju pojave epidemije tuberkuloze, potrebne su i razne druge mjere osim onih koje se obično poduzimaju kod rutinske obrade kontakata. Potrebna je jasna definicija epidemije i tim za nadzor nad epidemijom na čelu s epidemiologom. Tim obvezatno čine epidemiolog nadležan za suzbijanje tuberkuloze, liječnik pulmolog s iskustvom u liječenju tuberkuloze i mikrobiolog. Epidemiolog odlučuje o daljnjim akcijama, analizira obrade kontakata, koordinira i komunicira s ostalim liječnicima koji rade obuhvat kontakata, planira priopćenja za javnost i medije, odlučuje o dodatnom proširenju analitičkih epidemioloških istraživanja i angažmanu dodatnih javnozdravstvenih resursa.

Kada se utvrdi prisutnost epidemije, obvezno se promptno izvješćuje Referentni centar za epidemiologiju Ministarstva zdravstva, koji se onda i aktivno uključuje u rješavanje epidemije.

Rano i redovito distribuiranje informacija ključno je za minimiziranje uznemirenosti javnosti i osigurava bolju suradnju i pridržavanje preporuka.

Molekularni (genotipski) klaster jest grupiranje dvaju ili više slučajeva tuberkuloze s istovjetnim genotipom te može biti prvi znak prisutnosti epidemije u određenoj sredini. Međutim, nisu svi genotipski klasteri odmah i epidemije, jer oni mogu biti posljedica i drugih okolnosti, poput genotipa koji je uobičajen za određeno geografsko područje ili populaciju. Svaki genotipski klaster zahtijeva dodatno istraživanje, čiji rezultati mogu upozoravati na epidemiju u slučaju:

- prisutnosti genotipskog klastera na vrlo uskom području,

- rastućeg broja slučajeva s novim ili neuobičajenim genotipom,

- neočekivanog porasta u broju slučajeva s uobičajenim genotipom,

- pojave novih slučajeva tuberkuloze s genotipom koji je povezan s prijašnjom epidemijom tuberkuloze,

- pojave slučajeva s istovjetnim genotipom i još jednim zajedničkim čimbenikom.

Naime, jedan od načina provjere uključenosti oboljelih u lanac nedavne transmisije jest tražiti njihove zajedničke karakteristike, budući da epidemije tuberkuloze obično uključuju osobe sa sličnim demografskim obilježjima i rizičnim čimbenicima kao što su primjerice beskućništvo, prethodni boravak u zatvoru ili zlouporaba droga.

Genotipizacija sojeva tuberkuloze omogućuje identifikaciju molekularnih klastera (najmanje dvaju sojeva identičnog genotipa čini klaster, za razliku od sojeva jedinstvenog genotipa), utvrđivanje postojanja neočekivanog prijenosa bolesti, pseudoepidemija kao i utvrđivanje laboratorijske kontaminacije. Pretpostavlja se da sojevi u klasterima predstavljaju nedavni prijenos bolesti, a sojevi jedinstvenog genotipa vjerojatno predstavljaju endogenu reaktivaciju već postojeće infekcije. Posebno je važno potvrditi sumnju na laboratorijsku kontaminaciju da bi se izbjegla nepotrebna hospitalizacija i liječenje, kao i nepotrebni epidemiološki izvidi.

Molekularne klastere treba uvijek nadopuniti istraživanjem o postojanju epidemiološke veze između klastera. To je nuždan korak u potvrdi prethodno poznatih podataka i utvrđivanju prethodno nepoznatih podataka, prostornih ili vremenskih veza između slučajeva u epidemijama. Sekundarni slučajevi neočekivano povezani s poznatim indeksnim slučajem mogu se smatrati neuspjehom konvencionalne obrade kontakata u pronalaženju izložene populacije ili mogu otkrivati prethodno neprimijećenu infekciju unutar zajednice. Daljnja pojava klastera može upozoravati na produljenu infekciju nedovoljno kontroliranu konvencionalnim epidemiološkim istraživanjem, ali i na mogući izostanak potrebne suradljivosti pacijenta i kemoprofilakse LTBI-a kod rizičnih skupina.

U okruženju niske stope incidencije tuberkuloze, kao što je Republika Hrvatska, nadzor epidemije pomoću uvida u klastere znatno pridonosi prevenciji i kontroli širenja zaraze i važan je alat za ocjenu učinkovitosti prakse obrade kontakata.

#### 9.8. Principi komunikacije s medijima i javnošću u slučaju epidemije tuberkuloze

Epidemiolozi se tijekom obrade kontakata susreću s dvama oprečnim stajalištima o hitnosti određenih postupaka, osobito u skupnim okruženjima. U pravilu je prema epidemiološkom principu „kamena bačenog u vodu“ potrebno nekoliko dana za provedbu obrade kontakata i obično nije riječ o medicinski hitnoj situaciji. Nasuprot tome, uznemirenost među potencijalnim kontaktima i njihovim obiteljima često traži hitnu intervenciju i osobito dobro osmišljenu strategiju informiranja kako bi se umirila javnost.

Raspolaganje točnim informacijama koje trebaju biti dostupne medijima odražava transparentnost pristupa i profesionalizam, što je posebno važno za kontakte u skupnim okruženjima. Takav pristup sprječava širenje netočnih informacija u javnost, osobito putem medija, čime se izbjegava stvaranje panike i smanjuje eventualna briga i uznemirenost u društvu. Kvalitetno i pravodobno priopćenje za medije iznimno je važno u protuepidemijskom djelovanju.

Također, treba imati na umu da u slučaju epidemije kvalitetna komunikacija zdravstvenih službi putem medija s kontaktima niskog rizika izloženosti može koristiti kod promicanja ranog pasivnog otkrivanja slučajeva, osobito kad je zbog širine i opsega obrada tih kontakata neisplativa ili skupa.

**10. OSNOVE NADZORA NAD INFEKCIJOM TUBERKULOZE U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA**

Zdravstveni radnici izloženiji su od ostatka populacije riziku od zaraze s *M. tuberculosis*, stoga je svakoj zdravstvenoj ustanovi potreban plan nadzora nad širenjem tuberkulozne infekcije. Plan nadzora nad tuberkulozom posebice se odnosi na ustanove u kojima su pacijenti oboljeli od tuberkuloze u bliskom svakodnevnom kontaktu s drugim pacijentima i osobljem, a smješteni su u loše ventiliranima i/ili pretrpanim prostorima. Osim navedenih prostora, u visokorizične prostore za prijenos tuberkuloze pripadaju čekaonice, laboratoriji u kojima se radi dijagnostika tuberkuloze, zatvori, kaznene ustanove, centri za liječenje ovisnosti, izbjeglički kampovi, različiti domovi i sl.

Povećan broj imunokompromitiranih pacijenata i HIV pozitivnih pacijenata stvara dodatne teškoće u suzbijanju prijenosa infekcije s jednih pacijenata na druge. Pravilna organizacija i učinkovita provedba nadzornih mjera glavne su strategije za sprječavanje širenja i suzbijanje infekcije.

Provedba mjera za sprječavanje i suzbijanje tuberkuloze kao bolničke infekcije odgovornost je ravnatelja bolnice.

Plan nadzora tuberkulozne infekcije donosi bolničko povjerenstvo za nadzor bolničkih infekcija, u skladu s člankom 31. Pravilnika o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija. Plan se mora revidirati svake dvije godine, uz provjeru njegove učinkovitosti te osiguranje njegove provedivosti u praksi.

Sprječavanje prijenosa tuberkulozne infekcije u zdravstvenim ustanovama ovisi o:

* pravodobnoj izolaciji pacijenata sa sumnjom na tuberkulozu prilikom trijaže;
* brzoj dijagnostici tuberkuloze;
* pravodobnom uvođenju ATL terapije;
* što kraćoj hospitalizaciji pacijenata;
* edukaciji oboljelog od tuberkuloze o osobnim higijenskim mjerama koje sprječavaju širenje zaraze.

Osim navedenih mjera, za učinkovito sprječavanje širenja zaraze važno je i odgovarajuće planiranje prostora prilikom građenja zdravstvenih ustanova ili renoviranja starih prostora. U zdravstvenim ustanovama trebalo bi izbjegavati prenapučenost bolničkih odjela te uporabu uskih i slabo ventiliranih hodnika kao čekaonica.

Naravno da je rano uočavanje širenja infekcije unutar bolnice vrlo bitno jer zahtijeva promptno protuepidemijsko djelovanje nadležnog epidemiologa županijskog zavoda, koji je u sastavu bolničkog povjerenstva za suzbijanje i sprječavanje širenja hospitalnih infekcija.

U planu su zastupljene sljedeće razine: administrativna, okolišna i osobna.

**10.1. Administrativna razina**

Najvažnija mjera u sprječavanju širenja infekcije podrazumijeva izradbu, donošenje i provedbu protokola (razrađeni skup postupaka), kao i nadzor nad njihovom provedbom, u svrhu smanjenja rizika transmisije bacila na zdravstvene radnike i na pacijente, sukladno čl. 66. Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti („Narodne novine“, br. 79/07, 113/08, 43/09, 130/17, 114/18). Protokoli sadržavaju jasno definirane metode djelovanja prilikom epidemiološkog grupiranja oboljelih unutar ustanove, ali i postupanja u slučaju pojedinačno oboljele osobe s rizikom daljnjeg širenja zaraze u okolinu, posebice na osobe koje zbog svoje osnovne bolesti pripadaju u rizičnu skupinu za takvu zarazu i obolijevanje. Stoga su principi poput ranog prepoznavanja bolesti, odnosno postavljanja sumnje na bolest, brze dijagnostike, izoliranja, testiranja osoba na infekciju i edukacija pacijenata s dijagnosticiranom tuberkulozom glavni sadržaj protokola.

Sumnja da bolesnik ima tuberkulozu važan je korak u sprječavanju širenja infekcije. Bolesnici u kojih se sumnja na tuberkulozu trebali bi biti odvojeni od ostalih pacijenata, osobito imunosuprimiranih bolesnika te bi trebali biti smješteni u dobro ventiliranim prostorima. Osobe kod kojih se sumnja na rezistentan oblik bolesti trebale bi biti odvojene od ostalih bolesnika s tuberkulozom. Odmah treba poučiti pacijenta na koji način smanjiti rizik od zaraze tijekom kašljanja. Važno je pokriti usta i nos kako bi se fizičkom barijerom smanjilo širenje bacila. Pokrivanje može uključivati komad tkanine, maramicu ili usta mogu biti pokrivena kirurškom maskom. Ako takva pomagala trenutačno nisu dostupna, usta se mogu pokriti i dorzalnom stranom ruke koju treba dobro oprati nakon kašljanja.

Za vrijeme obrade pacijenata koji su pod sumnjom na tuberkulozu hospitalizacija u pravilu nije potrebna. Hospitalizacija se preporučuje kod kompliciranih slučajeva osjetljive tuberkuloze, bolesnika u kojih se sumnja na rezistentnu tuberkulozu ili ako pacijent ima pratećih komorbiditeta.

Obvezan su i nezaobilazni dio protokola planovi edukacije bolničkog osoblja na godišnjoj razini o mogućnosti razbolijevanja od tuberkuloze unatoč prethodnom statusu infekcije ili BCG cijepljenju.

**10.2. Okolišne nadzorne mjere**

Okolišna razina obuhvaća protokole o nadzoru okoliša i smanjenju koncentracije infektivnih čestica u zraku u područjima u kojima je vjerojatna kontaminacija zraka. One uključuju ventilaciju, filtraciju i UV germicidno zračenje.

10.2.1. Ventilacija

Kontrolirana prirodna ventilacija znatno smanjuje rizik od širenja *M. tuberculosis.* Kada svjež zrak uđe u prostoriju, on razrjeđuje koncentraciju čestica u zraku prostorije, kao što su kapljične jezgre koje sadržavaju *M. tuberculosis.* Prirodno prozračivanje ovisi o otvorenim vratima i prozorima koji omogućuju ulaz zraka izvana. Kontrolirano prirodno prozračivanje podrazumijeva provjeru jesu li vrata i prozori otvoreni, što omogućuje ventilaciju.

I mehanički ventilatori mogu pomoći u distribuciji zraka. No uporaba stropnih ventilatora opravdana je tek ako postoji slobodan protok zraka iz prostorije kroz otvorene prozore. Projektiranje čekaonica i prostorija za testiranje s maksimiziranim prirodnim prozračivanjem može znatno smanjiti širenje tuberkuloze.

Uporaba ventilacije s negativnim tlakom učinkovita je metoda prevencije izlaza kontaminiranog zraka u susjedne prostorije u zdravstvenoj ustanovi ili u laboratoriju, zadržavanjem razlike u tlaku zraka između prostorija. Čist zrak uvlači se u prostoriju iz susjednih prostora, a kontaminirani zrak ispušta se u okoliš nakon prolaska kroz HEPA filtre. To može biti metoda izbora u nekim okruženjima, ovisno o čimbenicima koji uključuju klimatske uvjete i raspoložive resurse, ali iziskuje redovito održavanje.

Kada pacijenti daju uzorke iskašljaja za dijagnostiku tuberkuloze, to bi trebali činiti na otvorenom, udaljeni od drugih osoba. Kada to nije moguće, uzorkovanje se treba obaviti u odgovarajuće ventiliranim kabinama, a ne u malim prostorijama poput zahoda ili drugih zatvorenih prostora ili pak u bolesničkim sobama zajedno s drugim pacijentima.

Zdravstveni radnici koji sudjeluju u rada laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze imaju povećan rizik infekcije s *M. tuberculosis*, osobito ako se izvodi testiranje osjetljivosti koje zahtjeva BSL-3 uvjete sigurnosti. Sva oprema koja se koristi tijekom rutinskog rada mora biti redovito servisirana i validirana, osobito biozaštitni kabineti. Preporuke o intervalima servisiranja i validiranja za pojedinu opremu te testovima koje je potrebno napraviti sadržani su u novim smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2017., Plan održavanja laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze, usmjeren na preventivno i rutinsko održavanje laboratorijske opreme, koje su dostupne i na hrvatskom jeziku.

10.2.2. Filtracija

U manjim prostorijama s ograničenim brojem pacijenata ili u drugim manjim zatvorenim prostorima pročišćivači zraka s HEPA filtrima mogu biti korisna zamjena za mehaničku ventilaciju. Pročišćivači zraka s HEPA filtrima mogu biti samostojeći ili trajno pričvršćeni za pod ili strop kako bi se minimiziralo neovlašteno rukovanje. Pravilno održavanje filtra ključni je čimbenik.

10.2.3. UV germicidno zračenje

*M. tuberculosis* se uništava ako se organizmi izlože dovoljnoj količini UV germicidnog zračenja (*ultraviolet germicidal irradiation* – UVGI). Međutim, učinkovitost ovisi o bliskom kontaktu s izvorom UV svjetla i može biti ograničena ako je vlažnost visoka (iznad 60 %), kao i razina prašine. UV svjetlost treba usmjeriti prema stropu, protok zraka treba biti odgovarajući, a uređaj redovito održavan. Glavni razlozi za zabrinutost zbog neispravno instaliranog ili održavanog UVGI uređaja razne su reakcije, poput akutnih i kroničnih promjena na koži i očima kao posljedica predugog izlaganja UVGI-u. UV zračenje ne može zamijeniti ventilaciju, premda se može preporučiti kao dodatna metoda ako nije moguće priskrbiti dovoljno prozračivanje na druge načine.

**10.3. Osobna razina zaštite**

Osobna razina obuhvaća standardne mjere osobne zaštite zdravstvenih djelatnika od zračne transmisije infektivnih čestica. Tu se ponajprije misli na uporabu respirator maski razine zaštite N95/FFP2. Taj tip maske trebali bi nositi svi zdravstveni djelatnici te ukućani koji se skrbe za bolesnike s tuberkulozom koji su zarazni. Ako hospitalizirani bolesnici primaju posjetioce u malim i loše ventiliranim prostorima, i posjetitelji bi trebali nositi respirator maske.

Uporaba tih zaštitnih maski osobito se preporučuje zdravstvenim djelatnicima prilikom:

* radnji kod kojih je moguće stvaranje visokozaraznog aerosola (bronhoskopije, intubacije, indukcije iskašljaja, obdukcije);
* skrbi za pacijente s multirezistentnom ili prošireno rezistentnom tuberkulozom.

Svi zdravstveni radnici trebali bi pohađati periodičke edukacije o ispravnom načinu stavljanja te skidanja respirator maski, osobito ako se one u radu ne upotrebljavaju svakodnevno.

No što se tiče maski za lice, one se mogu rabiti kao zaštita pacijenata, kako bi se izbjeglo stvaranje aerosola kašljanjem i kihanjem. Respiratore treba razlikovati od maski za lice, kao što su kirurške maske načinjene od tkanine ili papira. Općenito se ne preporučuje uporaba kirurških maski za lice zdravstvenom osoblju jer one ne štite od prijenosa tuberkuloze aerosolom.

## 11. ELEMENTI ZA PRAĆENJE PROVEDBE PROGRAMSKIH SMJERNICA ZA SUZBIJANJE I SPRJEČAVANJE TUBERKULOZE

#### 11.1. Prijavljivanje oboljenja ili smrti od tuberkuloze

Pojedinačne obvezne prijave oboljenja ili smrti od tuberkuloze prikupljaju se za potrebe Nacionalnog registra za tuberkulozu i temelj su informacijskog sustava u kojem se prati epidemiološka situacija i planiraju protuepidemijske mjere.

Prijava oboljenja ili smrti od tuberkuloze regulirana je Pravilnikom o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti.

Liječnik koji je postavio dijagnozu tuberkuloze obvezan je odmah, bez odgode, u prijavi oboljenja ili smrti od zarazne bolesti (obrazac 1) prijaviti oboljeloga nadležnoj higijensko-epidemiološkoj ispostavi prema mjestu stanovanja. Prijava se bez odgode prosljeđuje službi za epidemiologiju nadležnog županijskog zavoda za javno zdravstvo, odnosno Zavodu za javno zdravstvo Grada Zagreba, a duplikat Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Higijensko-epidemiološka ispostava zahtijeva od liječnika koji je poslao prijavu oboljenja/smrti od tuberkuloze i dostavu dodatnog obrasca koji sadržava dodatne podatke o oboljelom (obrazac 2). Potpuno popunjen obrazac mora biti dostavljen higijensko-epidemiološkoj ispostavi najkasnije u roku od tri mjeseca od postavljene dijagnoze, što je dovoljno vremena za prikupljanje dodatnih podataka i konačnu klasifikaciju slučaja tuberkuloze.

VAŽNO: Stručno je pogrešno dostaviti prijavu oboljenja ili smrti od zarazne bolesti (tuberkuloze) istodobno s dodatnim obrascem, jer se tako odgađa pravodobna obrada kontakata i eventualno otkrivanje dodatno oboljelih. Jednako je neprihvatljivo dostavljanje dodatnog obrasca tek nakon otpusta iz bolnice ili završetka liječenja.

Odmah nakon primitka higijensko-epidemiološka ispostava šalje dodatni obrazac službi za epidemiologiju matičnog županijskog zavoda za javno zdravstvo, odnosno Zavodu za javno zdravstvo Grada Zagreba, koji ga nakon evidencije prosljeđuje Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Nakon završetka liječenja oboljeloga liječnik koji je vodio i zaključio liječenje obvezan je dostaviti ishod liječenja nadležnoj higijensko-epidemiološkoj ispostavi na odgovarajućem obrascu (obrazac 3).

Podatci sa svih navedenih obrazaca unose se u elektroničku bazu podataka NAJS Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i prema potrebi nadopunjuju.

#### 11.2. Prijava o izolaciji uzročnika

Laboratorij koji je identificirao *M. tuberculosis* istodobno s nalazom liječniku ordinariusu šalje i Prijavu o izolaciji uzročnika tuberkuloze higijensko-epidemiološkoj ispostavi prema mjestu stanovanja oboljeloga (obrazac 5). To omogućuje epidemiologu da potpuno klasificira slučaj tuberkuloze koji je prijavio liječnik ordinarius ili da, ako bolesnik nije prijavljen, upozori liječnika na to da oboljeloga treba prijaviti.

Županijski zavod za javno zdravstvo, odnosno Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba, prima prijavu oboljenja ili smrti od zarazne bolesti i dopunski obrazac na osnovi kojih prati epidemiološku situaciju na području županije, odnosno Grada Zagreba.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo vodi Nacionalni registar oboljelih od tuberkuloze u Hrvatskoj. U njemu analizira epidemiološku situaciju i objavljuje tjedna, mjesečna (Epidemiološki vjesnik) i godišnja izvješća (Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis) o stanju tuberkuloze u Hrvatskoj.

Godišnji izvještaj o tuberkulozi Hrvatski zavod za javno zdravstvo šalje u informacijski sustav praćenja zaraznih bolesti ECDC-a (TESSy) i Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji te od nje prima povratnu informaciju o kretanju tuberkuloze u Europskoj uniji i svijetu.

#### 11.3. Praćenje epidemiološke situacije i planiranje protuepidemijskih intervencija

Praćenje epidemiološke situacije omogućuje stalan nadzor nad kretanjem oboljenja u populaciji i promptnu intervenciju u slučaju povećanog pobola od tuberkuloze ili grupiranja oboljenja. Osim toga, praćenje određenih epidemioloških karakteristika oboljelih omogućuje identifikaciju skupina s povećanim rizikom, tako da se intervencije i drugi resursi mogu usmjeriti na te skupine.

***Prva razina*** (higijensko-epidemiološka ispostava)

* uvidom u lokalnu epidemiološku situaciju evaluira dostupnost zdravstvene službe koja mora osigurati promptno liječenje oboljelih;
* pronalazi i stavlja pod zdravstveni nadzor osobe koje su u kontaktu s oboljelima;
* evaluira program cijepljenja na lokalnoj razini i intervenira, ako je to potrebno;
* prepoznaje epidemiju i intervenira u slučaju njezine pojave;
* uvidom u epidemiološku situaciju otkriva skupine s povećanim rizikom od obolijevanja na svojem terenu i predlaže intervencije u smislu aktivnog pristupa otkrivanju oboljelih.

***Druga razina*** (službe za epidemiologiju županijskih zavoda za javno zdravstvo, odnosno Služba za epidemiologiju Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba):

* uvidom u epidemiološku situaciju na razini županije, odnosno Grada Zagreba, prati i evaluira provođenje Programskih smjernica za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze na svojem području;
* uvidom u cjelokupnu epidemiološku situaciju na području županije i praćenjem drugih zaraznih i nezaraznih bolesti koje mogu utjecati na provođenje odredbi Programskih smjernica za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze na svojem području (AIDS, imunosupresivne bolesti, epidemije) omogućuje pravodobne intervencije.

***Treća razina*** (Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo):

* uvidom u epidemiološku situaciju u Republici Hrvatskoj nadzire i evaluira provođenje Programskih smjernica u cjelini;
* analizom epidemiološke situacije, trendova u vremenu i identifikacijom skupina s povećanim rizikom predlaže interventne i dugoročne mjere za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze;
* provodi evaluaciju sustava za praćenje i nadzor nad tuberkulozom u Republici Hrvatskoj u skladu s postojećim stručnim smjernicama evaluacije javnozdravstvenih sustava za praćenje i nadzor kao i putem složenijih metodologija evaluacije (inventorna studija, „capture-recapture“ istraživanje i sl.);
* evaluira i predlaže program obveznog cijepljenja svake kalendarske godine za Republiku Hrvatsku;
* prati i evaluira kretanje drugih zaraznih i nezaraznih bolesti koje mogu utjecati na epidemiologiju tuberkuloze i provođenje ovih Programskih smjernica;
* prati epidemiološku situaciju u svijetu i moguće utjecaje na situaciju u Republici Hrvatskoj i u vezi s tim predlaže epidemiološke mjere;
* funkcionira kao konzilijarna služba, koordinira rad svih županijskih epidemioloških službi te prema potrebi izravno intervenira na terenu u slučaju složenosti protuepidemijskih postupaka.

**12. OCJENJIVANJE PRIVREMENE ILI TRAJNE RADNE NESPOSOBNOSTI**

Ocjena radne sposobnosti osoba oboljelih i liječenih od tuberkuloze provodi se sa stajališta prevencije mogućih daljnjih tjelesnih ili psihičkih oštećenja zdravlja pri čemu se vodi računa o usklađivanju zahtjeva radnog mjesta sa sposobnosti za rad kod svakog pojedinca. Pritom valja imati na umu da nije isto ocjenjivati radnu sposobnost bolesne i zdrave osobe, odnosno provodi li se ona u rekonvalescenta ili tijekom rehabilitacije. U svakom slučaju, ocjena radne sposobnosti uvijek je individualna, a obuhvaća funkcionalni status, utvrđivanje zahtjeva rada te radnih uvjeta u kojima se taj rad izvodi.

Zdravstvena sposobnost za rad nakon preboljele bolesti i završenog liječenja utječe na ocjenu radne sposobnosti u mjeri u kojoj zdravstveno stanje interferira s nastavkom rada na trenutačnom radnom mjestu, odnosno ovisi o vrsti rada, mjestu rada i radnom okolišu.

Drugim riječima, u određenom broju slučajeva neće biti potrebe da osoba bude privremeno nesposobna za rad, a istodobno se neće moći vratiti na svoje radno mjesto iako neće imati smanjenu radnu sposobnost gledano u usporedbi sa zdravim osiguranikom iste dobi i zanimanja. U tom će slučaju trebati provesti ili prilagodbu radnog mjesta ili postupak profesionalne rehabilitacije.

12.1. Privremena radna nesposobnost bolesnika s tuberkulozom:

* počinje kada je zdravlje toliko narušeno da bolesnik ne može nastaviti rad na radnom mjestu i prije nego se utvrdi da boluje od tuberkuloze;
* obvezno započinje kada odabrani liječnik ustanovi proces TBC-a na plućima ili larinksu bolesnika te tijekom hospitalizacije;
* tijekom ambulantne terapije privremena radna nesposobnost indicirana je do negativizacije iskašljaja i stabilizacije procesa;
* u načelu, bolesnici koji su negativizirani s produktivnim i nedestruktivnim eksudativnim oblicima regresivne tuberkuloze pluća i znatnim oštećenjem plućne funkcije koja osobu onemogućuje da u svakom trenutku u potpunosti ispunjava zahtjeve radnog mjesta (rad na normu, rad na traci, teži tjelesni napor i rad u odgojno-obrazovnim ustanovama s djecom jasličke dobi) nesposobni su za rad.

Svaka odluka o trajanju privremene radne nesposobnosti donosi se individualno sukladno nalazima medicinsko-dijagnostičke obrade i odgovoru na terapiju.

12.2. Trajna radna nesposobnost bolesnika s tuberkulozom

Ocjena radne sposobnosti, odnosno ocjena eventualne narušenosti radne sposobnosti ovisit će o rezultatima liječenja i postignutom funkcionalnom statusu pluća. U nekim slučajevima moguće je zadovoljavajuće izlječenje bez utjecaja na radnu sposobnost.

Gubitak radne sposobnosti, djelomični ili potpuni, nastaje kod:

* neuspješno liječene, neizliječene kronične tuberkuloze, rezistentne na glavne antituberkulotike, a bez objektivnih izgleda za izlječenje bilo kojom metodom;
* inaktivnih bolesnika iz prethodnih godina s opsežnim posljedicama i komplikacijama preboljele plućne tuberkuloze te sa stanjima nakon raznih operativnih zahvata;
* bolesnika koji uz plućnu tuberkulozu imaju i druge bolesti i stanja koja znatno utječu na radnu sposobnost;

odnosno:

* ako je prisutna jaka ventilacijska ili manifestna respiracijska insuficijencija (više puta izmjereni VK\* manji od 50 % referentne vrijednosti, FEV1 manji od 40 % iste vrijednosti DLco manji od 40 % PaO2 manji od 60 mm Hg u mirovanju ili pri tjelesnom opterećenju);
* ako su uz navedeno prisutni znaci kroničnog plućnog srca;
* ako je osim respiracijske insuficijencije prisutno oštećenje kardiovaskularne funkcije;
* ako osoba ima i neke druge bolesti ili stanja koja u znatnoj mjeri utječu na radnu sposobnost, ostavljajući preostalu radnu sposobnost zanemarivom i takvom da onemogućuje zapošljavanje na otvorenom tržištu rada s obzirom na dob i stručnu spremu te stečena stručna znanja pregledanika usporedivo sa zdravom osobom jednake dobi i stručne spreme.

## 13. ZDRAVSTVENI ODGOJ I PROSVJEĆIVANJE

Zdravstveni odgoj i prosvjećivanje u cilju smanjenja incidencije tuberkuloze u našoj zemlji dio je zdravstvene kulture stanovništva i stručnog znanja i vještina medicinskog osoblja. Edukacija se odnosi na usvajanje preventivnih mjera i navika, sprječavanje širenja zaraze, usvajanje i provođenje higijensko-epidemioloških mjera i navika, usvajanje zdravog načina življenja, prepoznavanje simptoma i znakova bolesti, pozitivan odnos prema liječenju i kontroli bolesti, stjecanje povjerenja u zdravstveni tim, način liječenja i pravilan socijalni kontakt. Edukacija se provodi na nekoliko razina.

***Prva je razina*** edukacija medicinskog osoblja primarne zdravstvene zaštite koje provodi preventivne mjere, educira pučanstvo, uočava simptome bolesti, obavlja preglede, upućuje na daljnje preglede i pozitivno utječe na promjenu stajališta i usvajanje zdravijih stilova života. Također, otkriva kontakte, provodi kontroliranu i evidentiranu terapiju, obavlja evaluaciju usvojenih znanja i nastavlja s edukacijom pacijenata i kontakata nakon izlaska iz bolnice. Omogućuje nastavak interdisciplinarnog liječenja. Prati migraciju pučanstva, osobito rizičnih skupina, BK pozitivnih, novootkrivenih, recidiva i rezistentnih bolesnika.

***Druga je razi*na** edukacija zdravstvenog osoblja tercijarne zdravstvene zaštite koje provodi dijagnostiku, liječenje, kontrolu bolesti i započinje edukaciju pacijenata o bolesti, načinu prijenosa zaraze, postupcima sa zaraznim materijalom i liječenju te uspostavlja interdisciplinarno liječenje (psihijatar, psiholog, socijalni radnik itd.). Edukacija se provodi kontinuirano.

***Treća je razina*** edukacija zdravog pučanstva koje može pridonijeti otkrivanju tuberkuloze na terenu (npr. volontera društava Crvenoga križa, nastavnika, djelatnika Caritasa i dobrovoljnih udruga). Edukaciju provodi zdravstveno osoblje primarne, sekundarne i tercijarne zaštite (više medicinske sestre i liječnici).

***Četvrta je razina*** edukacija kontakata oboljelih, članova obitelji te edukacija svekolikog pučanstva u sklopu opće zdravstvene kulture, a provode je zdravstveni djelatnici svih profila koristeći se svim sredstvima javnog priopćavanja.

Edukacija mora biti evidentirana i evaluirana. U svrhu racionalizacije edukacije prijedlog za dodatnu edukaciju na području visoke incidencije, a i na ostalim područjima u državi predlaže Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a u suradnji sa županijskim zavodima. Da bi epidemiolozi, kao i ostali liječnici i zdravstveni djelatnici, mogli obnašati funkciju edukatora, potrebno je kontinuirano usvajanje novih znanja. Trajnu edukaciju liječnika primarne i sekundarne razine i drugog zdravstvenog osoblja te smjernice za edukaciju pučanstva, pacijenata, kontakata i obitelji oboljelih predlaže i provodi Referentni centar za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a u suradnji s epidemiološkim službama županijskih zavoda, bolnicama i klinikama.

**14. TEMELJI ZAKONSKIH ODREDBI I FINANCIRANJE**

Zarazne bolesti, uključujući tuberkulozu, bolesti su koje predstavljaju rizik za cjelokupno stanovništvo, a ne samo neposrednu opasnost za zdravlje oboljelih. Postupci u slučaju tuberkuloze, kao i drugih zaraznih bolesti s epidemijskim potencijalom, regulirani su Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti („Narodne novine, br. 79/07, 113/08, 43/09, 130/17 i 114/18), Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi („Narodne novine, broj 103/13), Trogodišnjim programima cijepljenja i Provedbenim programima cijepljenja koje na prijedlog Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo donosi ministar nadležan za zdravstvo.

Liječenje oboljelih od tuberkuloze i preventivna zaštita (cijepljenje i kemoprofilaksa) kontakata oboljelih i drugih osoba pod povećanim rizikom stoga je obveza, a ujedno i njihovo pravo.

Sukladno članku 10. Zakona o zdravstvenoj zaštiti („Narodne novine“, broj 100/18), Republika Hrvatska iz državnog proračuna osigurava sredstva za: epidemiološko praćenje, sprječavanje i suzbijanje zaraznih bolesti i kroničnih nezaraznih bolesti i bolesti ovisnosti. Sukladno članku 129. Zakona o zdravstvenoj zaštiti, HZJZ obavlja djelatnost epidemiologije zaraznih bolesti koja se financira iz sredstava državnog proračuna.

Sukladno članku 134. Zakona o zdravstvenoj zaštiti zavodi za javno zdravstvo jedinice područne (regionalne) samouprave odnosno Grada Zagreba, obavljaju djelatnost epidemiologije zaraznih bolesti koja se financira iz sredstava Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, sukladno Zakonu o obveznom zdravstvenom osiguranju („Narodne novine“, br. 80/13 i 137/13).

Osiguranim osobama u ostvarivanju prava na zdravstvenu zaštitu iz obveznoga zdravstvenog osiguranja iz članka 18. Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje osigurava plaćanje zdravstvenih usluga u cijelosti za: cjelokupnu zdravstvenu zaštitu povezanu s tuberkulozom i ostalim zaraznim bolestima za koje je zakonom određeno provođenje mjera za sprječavanje njihova širenja te obvezno cijepljenje, imunoprofilaksa i kemoprofilaksa.

Sredstva za provođenje preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih mjera za osigurane osobe u okviru obveznoga zdravstvenog osiguranja osiguravaju se sukladno Zakonu o obveznom zdravstvenom osiguranju. Sredstva za provođenje navedenih mjera za osobe koje nisu osigurane u okviru obveznoga zdravstvenog osiguranja u Republici Hrvatskoj osiguravaju se sukladno posebnim propisima. Tako je sukladno Zakonu o obveznom zdravstvenom osiguranju i zdravstvenoj zaštiti stranaca u Republici Hrvatskoj („Narodne novine“, br. 80/13 i 15/18) propisano kojim kategorijama stranaca Republika Hrvatska osigurava sredstva za zdravstvenu zaštitu u državnom proračunu. Utvrđivanje statusa osigurane osobe ne odgađa provedbu navedenih mjera.

**PRILOZI**

Prilog 1.

Obrazac 1: **Prijava oboljenja – smrti od zarazne bolesti**

Obrazac 2: **Dodatni obrazac za prijavu tuberkuloze**

Obrazac 3: **Obrazac ishoda liječenja od tuberkuloze**

Obrazac 4: **Obrazac o provedenoj kemoprofilaksi tuberkuloze**

Obrazac 5**: Laboratorijska prijava pozitivnih rezultata bakteriološke pretrage na tuberkulozu HE ispostavi**

Prilog 2.

Izvadak iz Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema MKB-10

(X. revizija – drugo izdanje)

Prilog 1.

Obrazac 1.



Obrazac 2. Dodatni obrazac za prijavu tuberkuloze

|  |
| --- |
| **DODATNI OBRAZAC ZA PRIJAVU TUBERKULOZE** |
| **Popunjava HE ispostava** |
| Županija \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Higijensko-epidemiološka ispostava: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Broj evidencije HE službe: |

|  |
| --- |
| **Popunjava liječnik ordinarius** |

Ime i prezime oboljeloga \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Adresa (mjesto, ulica, kućni broj, općina) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Datum rođenja \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Dob u godinama: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Država rođenja: ⬜ Hrvatska ⬜ druga (navesti) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Strani državljanin: ⬜ da ⬜ ne

Zanimanje: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Spol: ⬜ muško ⬜ žensko

Mjesto rada/škola: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Cijepljen BCG ⬜ da ⬜ ne ⬜ nepoznato

|  |  |
| --- | --- |
| **Glavno** sijelo bolesti:  *označiti samo jedno* | **Sporedno** sijelo bolesti:  *označiti samo jedno* |
| ⬜ plućna |  |
| ⬜ pleure | ⬜ pleure |
| ⬜ limfatička, ekstratorakalna | ⬜ limfatička, ekstratorakalna |
| ⬜ limfatička, intratorakalna | ⬜ limfatička, intratorakalna |
| ⬜ diseminirana | ⬜ diseminirana |
| ⬜ kralježnica | ⬜ kralježnica |
| ⬜ kosti/ zglobovi, osim kralježnice | ⬜ kosti/ zglobovi, osim kralježnice |
| ⬜ meninga | ⬜ meninga |
| ⬜ CNS, izuzev meninga | ⬜ CNS, izuzev meninga |
| ⬜ gastrointestinalna (peritoneum, probavni trakt) | ⬜ gastrointestinalna (peritoneum, probavni trakt) |
| ⬜ genitourinarna | ⬜ genitourinarna |
| ⬜ ekstrapulmonarna, nepoznatog sijela | ⬜ ekstrapulmonarna, nepoznatog sijela |
| ⬜ drugo: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | ⬜ drugo: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| ⬜ nepoznato | ⬜ nepoznato |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rizični čimbenici i oboljenja**: | | | | | | | | |
| Bliski kontakt s osobom s aktivnim  TBC-om | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Alkoholizam | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Zlouporaba droga | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Pušenje | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Imunosupresivna terapija | | ⬜ da, *označiti*: | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
|  | | | ⬜ anti-TNF alfa | | | | | |
|  | | | ⬜ imunosupresivi zbog transplantacije | | | | | |
|  | | | ⬜ kortikosteroidi i drugi imunosupresivi | | | | | |
| Zloćudne novotvorine | | ⬜ da, *označiti*: | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
|  | | | ⬜ hematološke | | | | | |
|  | | | ⬜ karcinom glave, vrata ili pluća | | | | | |
|  | | | ⬜ ostalo, *(navesti)*: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | |
| Gastrektomija | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Premosnica crijeva | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Kronično zatajenje bubrega/ hemodijaliza | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Dijabetes melitus | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Silikoza | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Beskućnik | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Izbjeglica/ tražitelj azila/ iregularni migrant | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato |
| Trudnoća | | ⬜ da | | | ⬜ ne | ⬜nepoznato | | ⬜ nije primjenjivo |
| Ostale bolesti/stanja: | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | |
| Dijagnoza postavljena prije smrti: | | | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | |
| Započeto liječenje: | | | | ⬜ da | | | ⬜ ne | | |
| Klasifikacija slučaja na temelju laboratorijskog nalaza[[3]](#footnote-3): | ⬜ vjerojatan | | | ⬜ potvrđen | | | ⬜ nepoznato | | |
| ⬜ nije primjenjivo | | | | | |  | | |
| HIV status: | ⬜ pozitivan | | | ⬜ negativan | | | ⬜ nije rađen | | |
| Pacijent na antiretrovirusnoj terapiji: | ⬜ da | | | ⬜ ne | | | ⬜ nepoznato | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Prethodno dijagnosticirana tuberkuloza:** | | ⬜ da | ⬜ ne |
| Ako je prethodno dijagnosticirana tuberkuloza, navedite mjesec \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ i godinu \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | |
| Prethodna tuberkuloza liječena antituberkuloticima: | | ⬜ da | ⬜ ne |
| Ishod liječenja prethodne tuberkuloze: | |  |  |
| ⬜ završeno liječenje | ⬜ prekid liječenja | ⬜ neuspješno liječenje | ⬜ izgubljen iz praćenja |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Laboratorijska dijagnostika** | | | | | | |
| Metoda: | Vrsta uzorka: | | pozitivan | negativan | | nije rađeno |
| Izravna mikroskopija | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | ⬜ | ⬜ | | ⬜ |
| Kultura | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | ⬜ | ⬜ | | ⬜ |
| Histologija | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | ⬜ | ⬜ | | ⬜ |
| PCR | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | ⬜ | ⬜ | | ⬜ |
| Drugo: |  | | ⬜ | ⬜ | | ⬜ |
| Identifikacija uzročnika: ⬜ *M. tuberculosis* | | |  |  | |  |
|  | ⬜ ostali članovi MTB kompleksa, navesti: | | | | | |
| Test osjetljivosti | ⬜ osjetljiv | ⬜ rezistentan | | | ⬜ nije učinjen | |
| Uzročnik rezistentan na: | ⬜ izoniazid | ⬜ rifampicin | | | ⬜ piranzinamid | |
|  | ⬜ etambutol | ⬜ streptomicin | | | ⬜ drugo | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Liječenje** | | | |
| Datum početka liječenja: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | Datum postavljanja dijagnoze: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| Inicijalna terapija za sadašnju bolest: | |  |  |
| ⬜ izoniazid | ⬜ rifampicin | ⬜ pirazinamid | ⬜ etambutol |
| ⬜ streptomicin | ⬜ drugo, *(navesti)*: | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Institucionalni smještaj u vrijeme postavljanja dijagnoze**: ⬜ nepoznato ⬜ne ⬜ da, *označiti*: | | | |
| ⬜ Zatvor | ⬜ Dom za starije i nemoćne | | ⬜ Učenički/studentski dom |
| ⬜ Dugotrajna hospitalizacija (npr. psihijatrijski odjel) | | ⬜Prihvatilište (za beskućnike, izbjeglice i sl.) | |
| ⬜ Druga vrsta kolektivnog smještaja, *navesti*: | | | |

Ime i prezime liječnika koji popunjava obrazac: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Naziv ustanove: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Adresa ustanove: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Telefon za kontakt:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Potpis\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Datum popunjavanja obrasca: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Obrazac 3. Obrazac ishoda liječenja od tuberkuloze

|  |  |
| --- | --- |
| **OBRAZAC ISHODA LIJEČENJA OD TUBERKULOZE** | |
| **Popunjava HE ispostava** | |
| Županija \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| Higijensko-epidemiološka ispostava \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| Broj evidencije HE službe: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| ⬜ novooboljeli | ⬜ recidiv |
| Godina: | |

|  |
| --- |
| **Popunjava liječnik ordinarius** |

Ime i prezime pacijenta:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Datum rođenja: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ Spol: ⬜ muško ⬜ žensko

Datum početka liječenja: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ Datum završetka liječenja: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Vrijeme provedeno u bolnici: od \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ do : \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

|  |  |
| --- | --- |
| **Ishod liječenja bolesnika (označiti jedan):** | |
| ⬜ **izliječen** – završeno kompletno liječenje te mikroskopski negativan nalaz razmaza iskašljaja i/ili kulture u posljednjem mjesecu liječenja i najmanje jednom prije toga. | |
| ⬜ **liječenje završeno** – završeno kompletno standardno liječenje te na kraju liječenja nema radiološke i/ili kliničke znakove tuberkuloze, međutim, nedostaju podatci o izravnoj mikroskopiji i/ili nalazu kulture na osnovi kojih ispunjava kriterije izliječenosti odnosno neuspješnog liječenja. | |
| ⬜ **neuspješno liječenje** – bakteriološki nalaz iskašljaja (mikroskop i/ili kultura) pozitivan tijekom petog mjeseca liječenja ili nakon njega. | |
| ⬜ **smrt** tijekom liječenja: - umro prije početka ili tijekom liječenja od tuberkuloze. | |
|  | ⬜ **tuberkuloza** glavni uzrok smrti |
|  | ⬜ umro zbog **drugog** razloga |
|  | ⬜ uzrok smrti **nepoznat** |
|  | Datum smrti\_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ |
| ⬜ **prekid liječenja** – ustanovljen prekid liječenja dulji od dva mjeseca | |
| ⬜ **i dalje na liječenju** – nakon 12 mjeseci (24 mjeseca kod multirezistentne tuberkuloze) još uvijek na liječenju bez podatka o bilo kakvom drugom ishodu tijekom liječenja | |
| ⬜ **preseljen** u drugu županiju/državu, *(navesti):* \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| ⬜ Drugo: | |

Ime i prezime liječnika koji popunjava obrazac \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Naziv ustanove \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Adresa ustanove \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Telefon za kontakt\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Potpis\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Datum popunjavanja obrasca: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Obrazac 4. Obrazac o provedenoj kemoprofilaksi tuberkuloze

**Obrazac o provedenoj kemoprofilaksi tuberkuloze**

|  |
| --- |
| **Popunjava nadležna HE ispostava** |
| Županija \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Higijensko-epidemiološka ispostava: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Broj evidencije HE službe: |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Popunjava liječnik ordinarius** | | | | | | | | | |
| Naziv ustanove: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | |
| Adresa ustanove:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | |
| Kontakt telefon: | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | |
| **Podatci o osobi kod koje je provedena kemoprofilaksa** | | | | | | | | | |
| Ime i prezime:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | |
| Adresa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | |
| Datum rođenja \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ | | | | Spol: | | ⬜ muški | | | ⬜ ženski |
| Indikacija za kemoprofilaksu: | | ⬜ kontakt s oboljelim od TBC-a | | | | | ⬜ planirana biološka terapija | | |
|  | | ⬜ drugo *(navesti)*: | | | | | | | |
| Rezultati obrade: PPD: | | | IGRA: | | RTG pluća: | | | | |
| Vrsta kemoprofilakse: | | ⬜ izoniazid | | | ⬜ drugo *(navesti)*: | | | | |
| Trajanje kemoprofilakse: | od \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ | | | | | do \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ | | | |
| Ime i prezime liječnika: | | | | | | | | | |
| Potpis | | | | | | | | Datum: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ | |

Obrazac 5. Laboratorijska prijava pozitivnih rezultata bakteriološke pretrage na tuberkulozu

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **LABORATORIJSKA PRIJAVA POZITIVNIH REZULTATA BAKTERIOLOŠKE PRETRAGE**  **NA TUBERKULOZU HE ISPOSTAVI** | | | | | | | | |
| Naziv ustanove/laboratorija: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| Ime i prezime bolesnika:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| Datum rođenja: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ | | | Matični broj pacijenta: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | |
| Adresa stanovanja (mjesto, ulica, kućni broj, općina): \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| Dijagnoza: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
| Uputio liječnik (ime liječnika i naziv ustanove): \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| **Rezultati bakteriološke pretrage na tuberkulozu** | | | | | | | | |
| Datum uzimanja uzorka: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ | | | | | | | | |
| Uzorak: | ⬜ sputum | ⬜ ostalo, *(navesti)*: | | | | | | |
| **Izravna mikroskopija**: | | ⬜ pozitivna | | ⬜ negativna | | | ⬜ nije rađena | |
| **RT-PCR**: | | ⬜ pozitivan | | | ⬜ negativan | | ⬜ nije rađen | |
| Rezistencija na rifampicin: | | ⬜ nađena | | | ⬜ nije nađena | | ⬜ neodrediva | |
| **Kultura**: | ⬜ pozitivna | ⬜ negativna | | | | | | |
| Identifikacija uzročnika: | | ⬜ *M. tuberculosis* | | | | | | |
|  | | ⬜ ostali članovi MTB kompleksa, *navesti*: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | |
| Test osjetljivosti : | | ⬜ osjetljiv | ⬜ rezistentan | | | | ⬜ nije učinjen | |
| Uzročnik rezistentan na: | | ⬜ izoniazid ⬜ etambutol  ⬜ rifampicin ⬜ streptomicin | | | | | | |
| ⬜ pirazinamid ⬜ drugo, (*navesti)*: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | |
| **Genotipizacija**: | | ⬜ rađena | | | | ⬜ nije rađena | | ⬜ nepoznato |
| Potpis voditelja laboratorija: Datum popunjavanja prijave: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ \_ | | | | | | | | |

**Prilog 2.**

**Izvadak iz Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema MKB-10** (X. revizija – drugo izdanje)

**Tuberkuloza (A15-A19)**

Uključuje:

infekcije koje uzrokuju *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium bovis.*

Isključuje:

prirođenu tuberkulozu (P37.0)

pneumokoniozu udruženu s tuberkulozom (J65)

posljedice tuberkuloze (B90)

silikotuberkulozu (J65).

**A15 Tuberkuloza dišnih puteva dokazana bakteriološki i histološki**

o A15.0 Tuberkuloza pluća, dokazana mikroskopskim pregledom iskašljaja s kulturom ili bez nje

o A15.1 Tuberkuloza pluća, dokazana samo kulturom, stanje šifrirano kao A15.0, dokazano samo kulturom

o A15.2 Tuberkuloza pluća, dokazana histološki, stanje šifrirano kao A15.0, dokazano histološki

o A15.3 Tuberkuloza pluća, dokazana nespecificiranim tehnikama, stanje šifrirano kao A15.0, dokazano ali nespecificirano je li bakteriološki

o A15.4 Tuberkuloza intratorakalnih limfnih čvorova, dokazana bakteriološki i histološki, tuberkuloza limfnih čvorova

o A15.5 Tuberkuloza larinksa, traheje i bronha, dokazana

o A15.6 Tuberkulozni pleuritis, dokazan bakteriološki i histološki

o A15.7 Primarna tuberkuloza dišnog sustava, dokazana bakteriološki i histološki

o A15.8 Tuberkuloza dišnog sustava ostalih lokalizacija, dokazana bakteriološki i histološki

o A15.9 Tuberkuloza dišnih puteva pobliže nespecificirana, dokazana bakteriološki i histološki

**A16 Tuberkuloza dišnih puteva, nedokazana bakteriološki ili histološki**

o A16.0 Tuberkuloza pluća, bakteriološki i histološki negativna

o A16.1 Tuberkuloza pluća, bakteriološke i histološke pretrage nisu obavljene

o A16.2 Tuberkuloza pluća, bez naznake o bakteriološkoj ili histološkoj potvrdi

o A16.3 Tuberkuloza intratorakalnih limfnih čvorova, bez naznake o bakteriološkoj ili histološkoj potvrdi

o A16.4 Tuberkuloza larinksa, traheje i bronha, bez naznake o bakteriološkoj ili histološkoj potvrdi

o A16.5 Tuberkulozni pleuritis, bez naznake o bakteriološkoj ili histološkoj potvrdi

o A16.7 Primarna respiratorna tuberkuloza bez naznake o bakteriološkoj ili histološkoj potvrdi

o A16.8 Tuberkuloza dišnog sustava ostalih lokalizacija, bez naznake o bakteriološkoj ili histološkoj potvrdi

o A16.9 Nespecificirana tuberkuloza dišnog sustava, bez naznake o bakteriološkoj ili histološkoj potvrdi

**A17 Tuberkuloza živčanog sustava**

o A17.0 Tuberkulozni meningitis (G01\*), tuberkuloza moždanih ovojnica (cerebralnih) (spinalnih), tuberkulozni leptomeningitis

o A17.1 Meningealni tuberkulom (G07\*), tuberkulom meninga

o A17.8 Tuberkuloza ostalih dijelova živčanog sustava

o A17.9 Tuberkuloza živčanog sustava, nespecificirana (G99.9\*)

**A18 Tuberkuloza ostalih organa**

o A18.0 Tuberkuloza kostiju i zglobova

o A18.1 Tuberkuloza genitourinarnog sustava

o A18.2 Tuberkulozna periferna limfadenopatija

o A18.3 Tuberkuloza crijeva, potrbušnice i mezenterijalnih žlijezda

o A18.4 Tuberkuloza kože i potkožnog tkiva

o A18.5 Tuberkuloza oka

o A18.6 Tuberkuloza uha

o A18.7 Tuberkuloza nadbubrežne žlijezde (E35.1\*), Addisonova bolest, tuberkulozna

o A18.8 Tuberkuloza drugih specificiranih organa

**A19 Milijarna tuberkuloza**

o A19.0 Akutna milijarna tuberkuloza jedne određene lokalizacije

o A19.1 Akutna milijarna tuberkuloza više lokalizacija

o A19.2 Akutna milijarna tuberkuloza, nespecificirana

o A19.8 Ostala milijarna tuberkuloza

o A19.9 Milijarna tuberkuloza, nespecificirana

**B90 Posljedice tuberkuloze**

o B90.0 Posljedice tuberkuloze središnjega živčanog sustava

o B90.1 Posljedice genitourinarne tuberkuloze

o B90.2 Posljedice tuberkuloze kostiju i zglobova

o B90.8 Posljedice tuberkuloze drugih organa

o B90.9 Posljedice respiratorne i nespecificirane tuberkuloze

**Popis kratica**

AIDS – engl. *Acquired immunodeficiency syndrome*; sindrom stečene imunodeficijencije

ARB – acidorezistentan bacil

ART – antiretrovirusna terapija

ATL – lijek koji se primjenjuje u liječenju tuberkuloze (antituberkulotik)

BAL – bronhoalveolarni lavat

BCG – *Bacillus Calmette-Guerin*; cjepivo protiv tuberkuloze napravljeno od kulture živog oslabljenog bacila goveđe tuberkuloze

BK – Kochov bacil ili bacil tuberkuloze ili *Mycobacterium tuberculosis*

DLco – engl. *Diffusing capacity of lung for carbon monoxide*; difuzijski kapacitet ugljikova monoksida

DNK – engl. *Deoxyribonucleic acid*; deoksiribonukleinska kiselina

DOTS – engl. *Directly Observed Treatment, Short-Course*; neposredno nadzirano liječenje, kratkog trajanja; međunarodno preporučena strategija za nadzor nad tuberkulozom

ECDC – engl. *European Center for Disease Prevention and Control*; Europski centar za sprječavanje i kontrolu bolesti

FEV1 – forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi

HEPA – engl. *High Efficiency Particulate Air*; visokoučinkovit filtar za čestice zraka

HIV – engl. *Human Immunodeficiency Virus*; virus humane imunodeficijencije

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IGRA – engl. *Interferon-gamma release assay;* test otpuštanja interferona gama

IRIS – engl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*; imunosni rekonstitucijski sindrom

KKS – kompletna krvna slika

LF-LAM – engl. *Lateral flow urine lipoarabinomannan*; test za detekciju lipoarabinomanana iz urina

LED – engl. *Light-emitting diode*; dioda koja emitira svjetlo

LTBI – latentna tuberkulozna infekcija

MBO – matični broj osiguranika

MDR-TB – engl. *Multidrug-resistant tuberculosis*; multirezistentna tuberkuloza

MIRU-VNTR – engl. *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units; Variable Number of Tandem Repeats* – određivanje broja tandemski ponovljenih sljedova nukleotida unutar genoma *M. tuberculosis*

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

NAJS – Nacionalni javnozdravstveni informacijski sustav

NN – Narodne novine

NRL – Nacionalni referentni laboratorij

NTM – netuberkulozne mikobakterije

PPD – pročišćeni proteinski derivat koji služi za kožno tuberkulinsko testiranje

PV – protrombinsko vrijeme

RR-TB – rimfapicin-rezistentna tuberkuloza

RT-PCR – engl. *Real-time polymerase chain reaction*; lančana reakcija polimeraze u stvarnom vremenu

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TBC – tuberkuloza

UVGI – engl. *Ultraviolet germicidal irradiation*; ultraljubičasto germicidno zračenje

VK – vrijeme krvarenja

VK\* – vitalni kapacitet

VZ – vrijeme zgrušavanja

XDR-TB – engl. *Extensively drug-resistant tuberculosis*; prošireno rezistentna tuberkuloza

1. *Europska regija SZO-a obuhvaća 53 države šireg europskog područja, uključujući i države bivšeg Sovjetskog Saveza, Tursku i Izrael* [↑](#footnote-ref-1)
2. *18 visokoprioritetnih država su: Armenija, Azerbejdžan, Bjelorusija, Bugarska, Estonija, Gruzija, Kazahstan, Kirgistan, Latvija, Litva, Moldavija, Rumunjska, Rusija, Tadžikistan, Turska, Turkmenistan, Ukrajina i Uzbeksitan.* [↑](#footnote-ref-2)
3. 1 **Vjerojatni slučaj** – zadovoljen barem jedan od sljedećih triju laboratorijskih kriterija:

   - pozitivan mikroskopski nalaz na acidorezistentne bacile

   - detekcija nukleinske kiseline članova *M. tuberculosis* kompleksa u kliničkom uzorku

   - histološki nalaz granuloma

   **Potvrđen slučaj** - zadovoljen barem jedan od sljedećih dvaju laboratorijska kriterija:

   - izolacija članova *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa (izuzev BCG-a *M. bovis*) iz bilo kojeg kliničkog uzorka.

   - detekcija nukleinske kiseline članova *M. tuberculosis* kompleksa u kliničkom uzorku i pozitivan mikroskopski nalaz na acidorezistentne bacile [↑](#footnote-ref-3)