

**6. mednarodni simpozij o
tuberkulozi in
25. slovenski posvet o obravnavi
in spremljanju bolnikov s
tuberkulozo**

ZBORNİK PRISPEVKOV



24. marec 2023

Klinika Golnik, Vurnikova predavalnica

Zbornik prispevkov

Izdajatelj:

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in
alergijo Golnik

Urednik zbornika:

Petra Svetina

Organizacijski in programski odbor:

Petra Svetina

Maruša Ahačič

Majda Pušavec

Mirjana Pintar Marčeta

Larisa Hajdinjak

Naklada:

70 USB ključkov

Kraj izdaje:

Golnik, 24. marec 2023

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-002.5(082)

MEDNARODNI simpozij o tuberkulozi (6 ; 2023 ; Golnik)

6. mednarodni simpozij o tuberkulozi in 25. slovenski posvet o obravnavi
in spremljanju bolnikov s tuberkulozo [Elektronski vir] : 24. marec 2023,
Klinika Golnik, Vurnikova predavalnica : [zbornik prispevkov] / [urednik
zbornika Petra Svetina]. - E-zbornik. - Golnik : Univerzitetna klinika za
pljučne bolezni in alergijo, 2023

ISBN 978-961-6633-56-7
COBISS.SI-ID 146159107

**6. mednarodni simpozij o tuberkulozi in 25. slovenski posvet o obravnavi
in spremljanju bolnikov s tuberkulozo so omogočili:**

Betamed

Mediline

Mediasi

PROGRAM SREČANJA

8.30 - 9.00	Registracija udeležencev	
9.00 - 9.15	Pozdrav	Viktorija Tomič
	Skupni program	
	<i>Moderator: Mitja Košnik</i>	
9.15 - 9.45	Poročilo za 2021 - TB v svetu, Evropi in v Sloveniji ter novosti na področju TB v Sloveniji	Petra Svetina
9.45 - 10.30	Trenutni izzivi v regiji pri obvladovanju tuberkuloze (TB) in latentne okužbe z <i>M. tuberculosis</i> (LTBO)	Okrogla miza - predstavniki iz posameznih držav
10.30 - 10.40	Satelit	
10.40 - 11.00	<i>odmor</i>	
11.00 - 11.20	Pomen obvladovanja LTBO v državah z nizko incidenco	Petra Svetina
11.20 - 11.40	Laboratorijska diagnostika LTBO – ali je kaj novega?	Manca Žolnir-Dovč, Špela Klemen
11.40 - 12.00	Obravnava oseb v okviru testiranja na LTBO	Manca Lavtižar
12.00 - 12.20	Zdravljenje LTBO (zdravila, režimi, spremljanje)	Sanja Grm Zupan
12.20 - 12.40	Zdravila za zdravljenje LTBO (stranski učinki, interakcije z ostalimi zdravili)	Mojca Nastran
12.40 - 13.00	Razprava	
13.00 - 14.00	<i>Odmor s kosilom</i>	

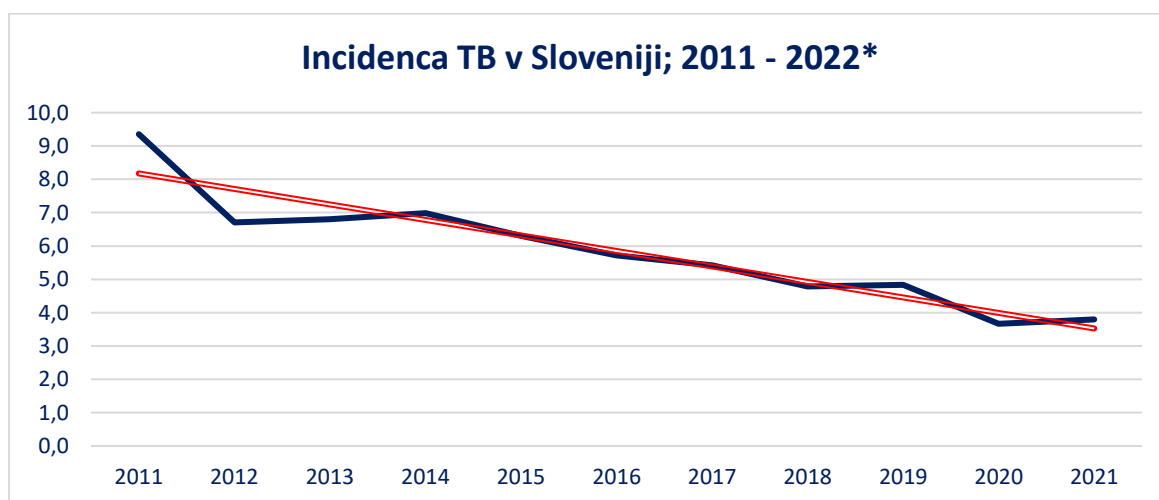
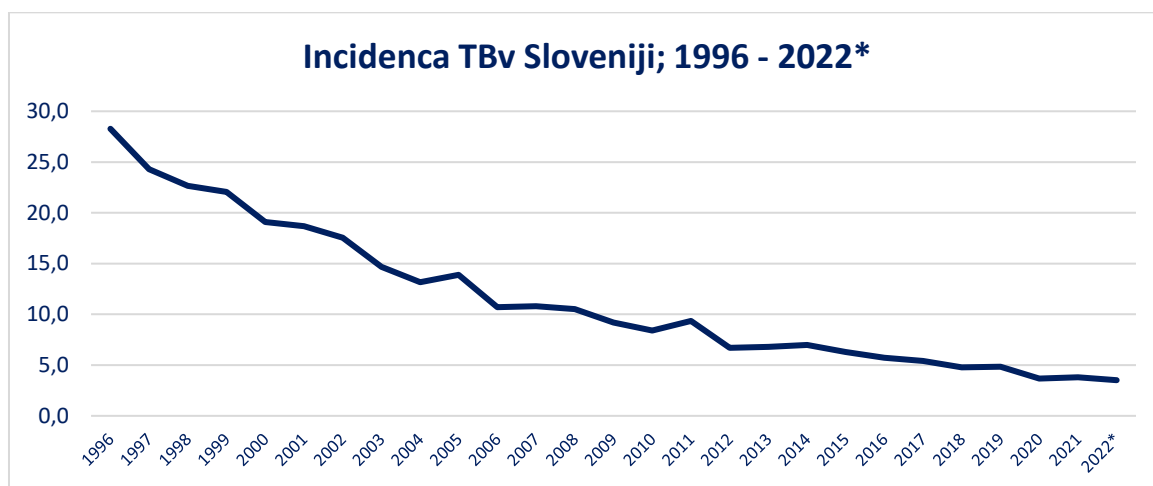
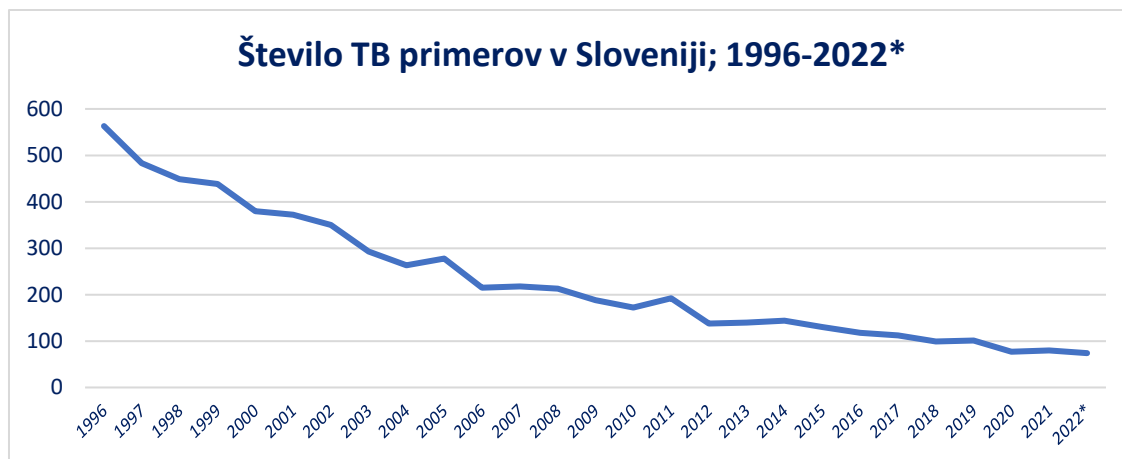
	Program za zdravnike	
	<i>Moderator: Mitja Košnik</i>	
14.00 - 14.20	Slovenska priporočila za testiranje na LTBO in preventivno zdravljenje	Petra Svetina
14.20 - 14.40	Biološka in tarčna zdravila v revmatologiji	Alojzija Hočevar
14.40 - 15.00	Uspešnost posodobljenih priporočil za iskanje latentne TB pred uvedbo bioloških zdravil v vsakdanji klinični praksi (izkušnje KOGE)	Nataša Smrekar
15.00 - 15.15	Razprava	
	Program za medicinske sestre	
	<i>Moderatorica: Maruša Ahačič</i>	
14.00 – 14.20	Pot bolnika s TB	Eva Megušar
14.20 – 14.40	Ustrezen odvzem kužnin	Maruša Ahačič
14.40 – 15.00	DOT - kaj je to?	Brigita Zabret
15.00 – 15.10	Razprava	
15.10 – 15.20	Satelit	
15.15 - 15.30	<i>odmor</i>	
	Skupni program	
	<i>Moderator: Mitja Košnik</i>	
15.30 - 15.50	Obravnava oseb po stiku s TB bolnikom (obrnava kontaktov)	Sanja Grm Zupan
15.50 – 16.10	Obravnava otroka in mladostnika s tuberkulozno okužbo	Malena Aldeco
16.10 – 16.30	Zdravstvena vzgoja bolnika z LTBO	Maruša Ahačič
16.30 – 16.50	Register LTBO	Petra Svetina, Urška Hribar
16.50 – 17.10	Razprava in zaključek srečanja	

Epidemiološki podatki o tuberkulozi v Sloveniji – leto 2021

prim. Petra Svetina, dr. med., spec.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,

Register tuberkuloze Republike Slovenija



Pojavljane TB v Sloveniji upada; leta 2021 je bilo v Register tuberkuloze RS prijavljenih 80 primerov TB. Incidenca TB za leto 2021 je 3.8 primerov TB/ 100 000 prebivalcev in je za 0.1% višja kot leto prej, prav tako je bil blag porast števila TB bolnikov prijavljenih v Register tuberkuloze RS, kar je pričakovano, saj smo imeli leto prej zaradi vpliva pandemije covid-19 blag porast števila TB bolnikov, zato je tudi porast incidence TB pričakovan.

V letu 2021 smo pri šestih TB bolnikih potrdili okužbo s covid-19; dva izmed njih sta jo prebolevala v začetnem delu zdravljenja TB, štiri v nadaljevalnem delu zdravljenja TB. Pri vseh je bolezen potekala v blagi obliki in ni vplivala na zdravljenje TB.

2021	Število moških s TB (delež)	Število žensk s TB (delež)	Skupaj št. TB bolnikov (delež)
Vsi TB bolniki	47 (59%)	33 (41%)	80 (100%)
Rojeni v Sloveniji	25 (31%)	17 (21%)	42 (52.5%)
Rojeni v tujini	22 (27.5%)	16 (20%)	38 (47.5%)
	Število moških s TB (delež med rojenimi v tujini)	Število ženski s TB (delež med rojenimi v tujini)	Skupaj št. TB bolnikov (delež med rojenimi v tujini)
Bosna in Hercegovina	11 (28.9%)	9 (23.7%)	20 (52.8%)
Hrvaška	5 (13.1%)	1 (2.6%)	6 (15.8%)
Kosovo	4 (10.5%)	0	4 (10.5%)
Srbija	1 (2.6%)	2 (5.2%)	3 (7.9%)
Pakistan	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)
Slovaška	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)
Nemčija	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)
Nigerija	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)
Moldavija	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)

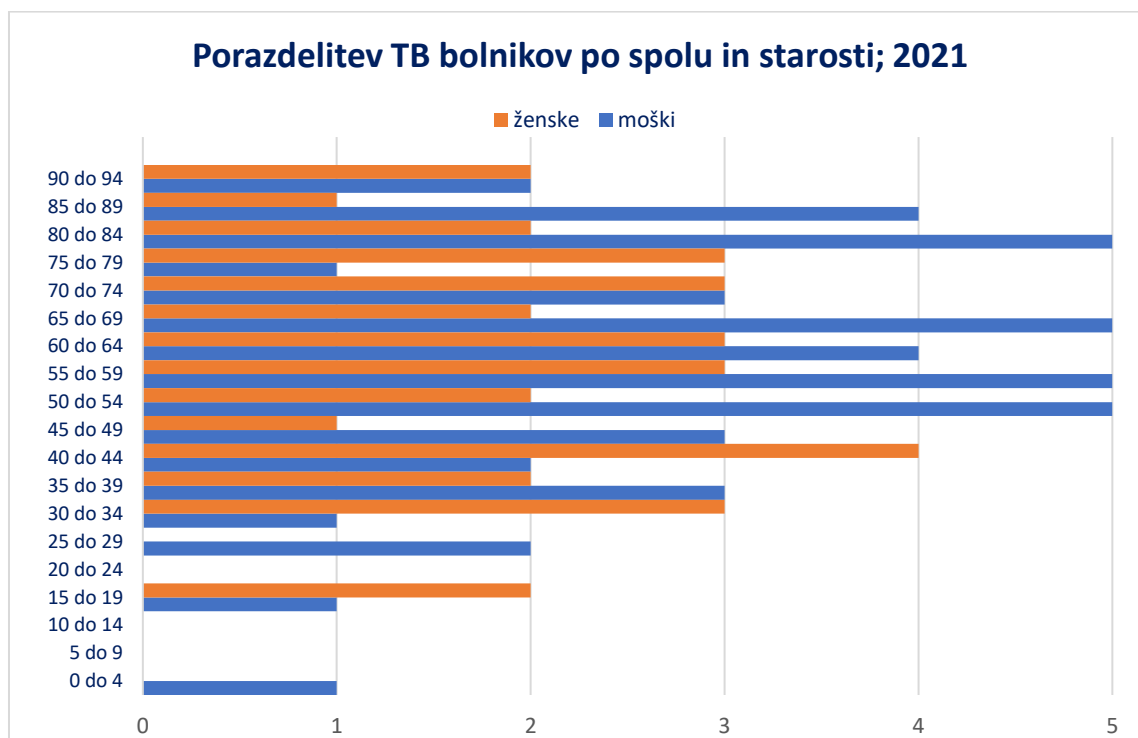
Leta 2021 je bilo med TB bolniki več moških, enako kot vsa leta do sedaj. Delež TB bolnikov, ki so rojeni na tujem, se je povečal glede na leto prej, kar je povezano z ublažitvijo covidnih ukrepov in možnostjo ponovnega prehajanja med državami.

Med TB bolniki, ki so rojeni v tujini, je še vedno največji delež tistih, ki so rojeni v sosednjih državah regije. Med njimi prevladujejo moški in so večinoma ekonomski

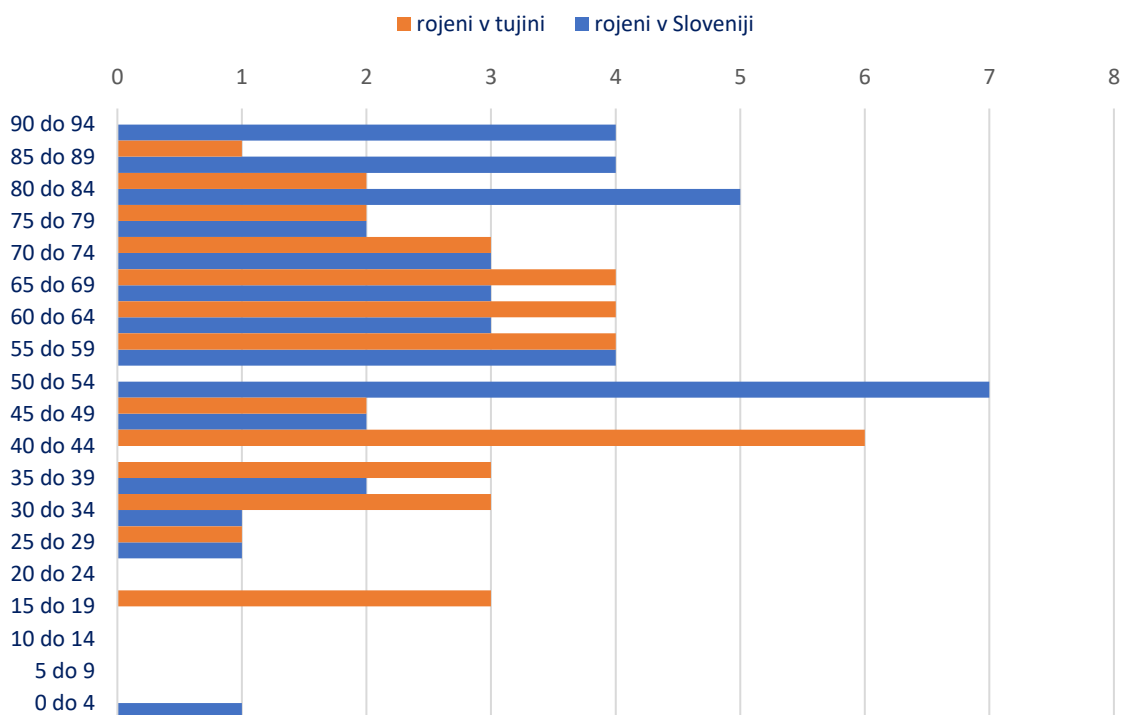
migranti, ki se pogosto vračajo v matične države. Medtem ko pri osebah, ki so rojene izven naše regije, prevladujejo mlajše ženske, ki so se trajno preselile v Slovenijo.

Povprečna starost TB bolnikov, tako moških kot žensk, rojenih v Sloveniji je višja kot je povprečna starost TB bolnikov rojenih v tujini.

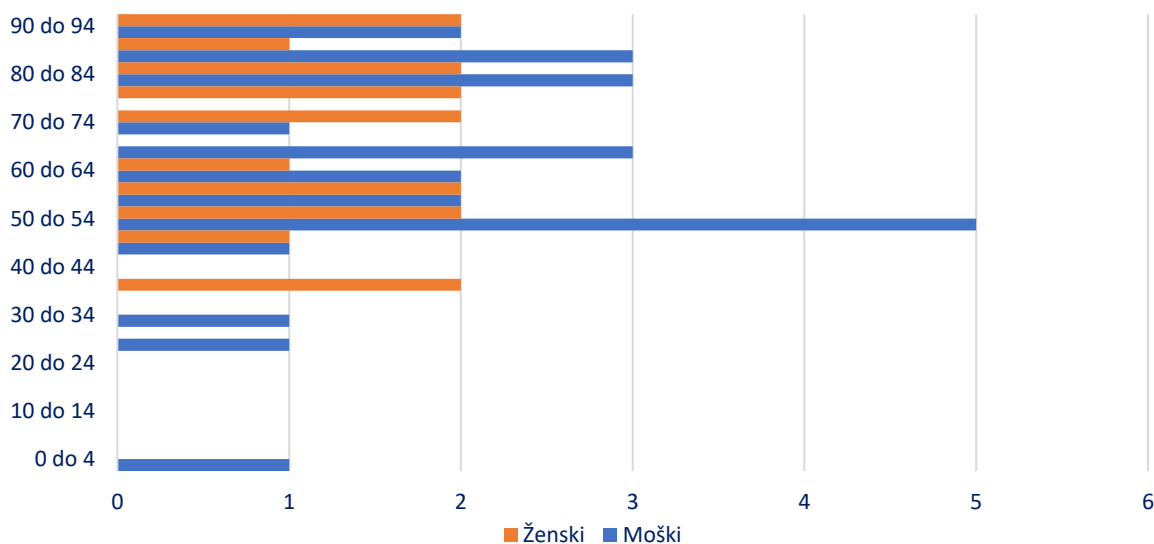
Povprečna starost TB bolnikov; 2021	Moški (leta)	Ženske (leta)	Skupaj (leta)
vsi TB bolniki	60	58	59
rojeni v Sloveniji	63	67	65
rojeni v tujini	56	47	52

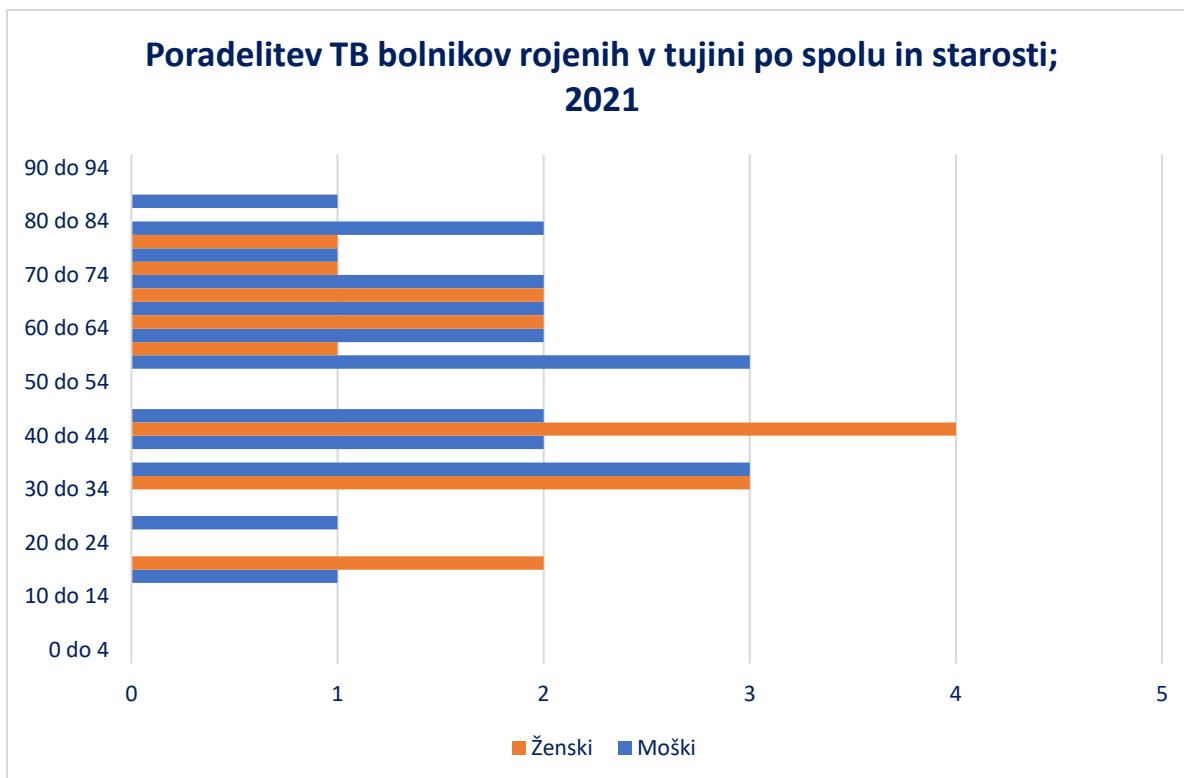


Porazdelitev TB bolnikov po starosti in državi rojstva; 2021

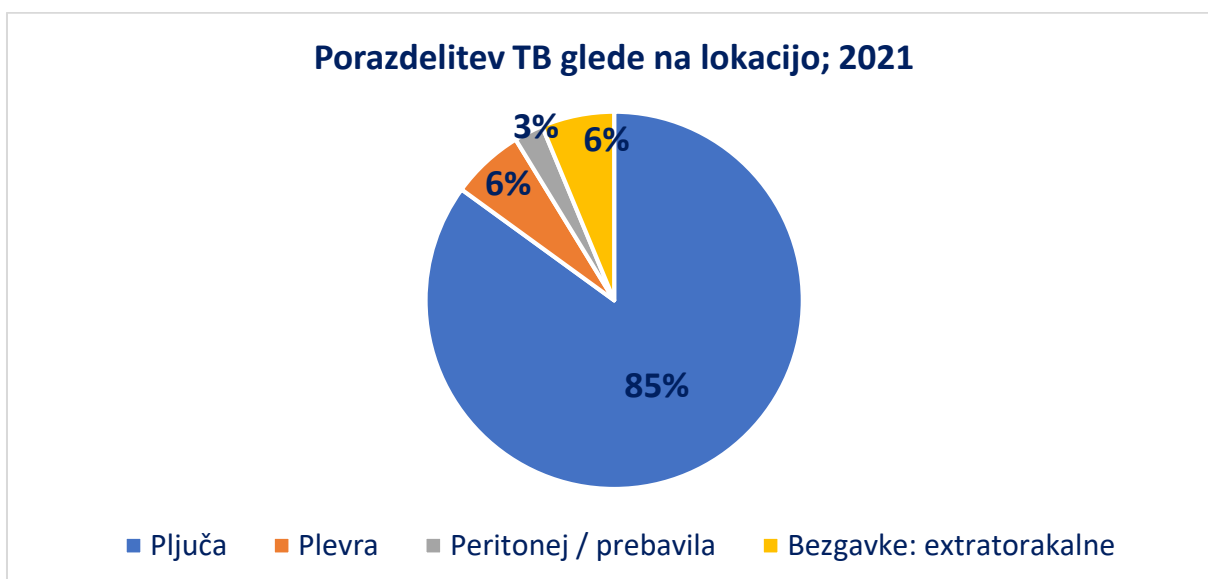


Porazdelitev TB bolnikov rojenih v Sloveniji po spolu in starosti; 2021





68 TB bolnikov (85%) je imelo samo TB pljuč ali sočasno TB pljuč in zunajpljučno TB. Samo zunajpljučno TB je imelo 12 bolnikov; od tega 5 bolnikov TB plevritis, 5 bolnikov periferni TB limfadenitis in 2 bolnika TB prebavil.



POTRDITEV BOLEZNI; 2021	Število TB bolnikov	Delež med vsemi TB primeri
Bakteriološki dokaz TB v kulturi izmečka	55	68.75%
Bakteriološki dokaz TB v ostalih kulturah	20	25%
Histološki izvid je skladen s TB	4	5%
Rentgenske spremembe in/ali značilna klinična slika za TB	1	1.25%

Bolezen je bila bakteriološko potrjena pri 75 TB bolnikih (93.75%). Pri enem bolniku smo postavili diagnozo na osnovi značilnih radioloških sprememb in značilne klinične slike za TB.

OBČUTLJIVOST <i>M. tuberculosis</i> na protituberkulozna zdravila; 2021	Število TB oseb	Delež TB bolnikov med vsemi TB bolniki
Senzitivna TB	71	88.75%
Rezistenca na izoniazid	3	3.75%
Rezistenca na IZO, RIP, PIR, ETA, STR, ETI, KAN, RIB	1	1.25%
Neznano	5	6.25%

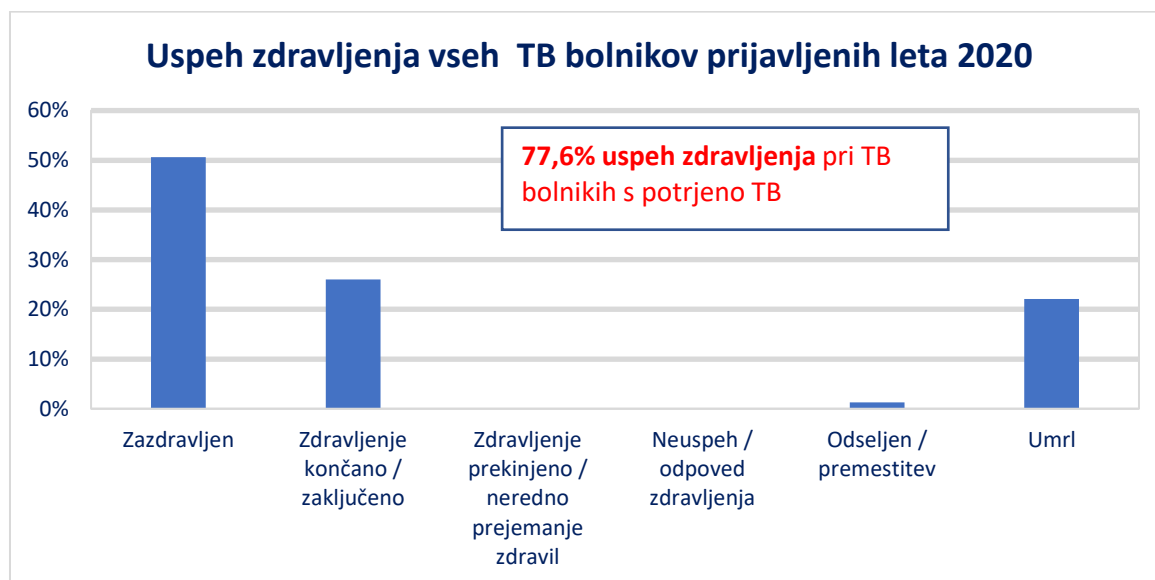
IZO – izoniazid, RIP – rifampicin, PIR – pirazinamid, ETA – etambutol, STR – streptomycin, ETI - etionamid, KAN – kanamicin, RIB - rifabutin

Delež senzitivnih oblik TB ostaja visok, med rezistentnimi sevi smo imeli 3 primere rezistence na izoniazid, tako da smo začetno uveden režim zdravljenja spremenili po prejetju rezultatov testov občutljivosti.

ZAČETNI REŽIMI ZDRAVLJENJA; 2021	Število TB oseb	Delež TB bolnikov med vsemi TB bolniki
izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol	38	47.5%
izoniazid, rifampicin, pirazinamid	38	47.5%
amikacin, linezolid, bedaquilin, klofazimin, levofloksacin	1	1.25%
brez uvedenega zdravljenja (post mortem)	3	3.75%

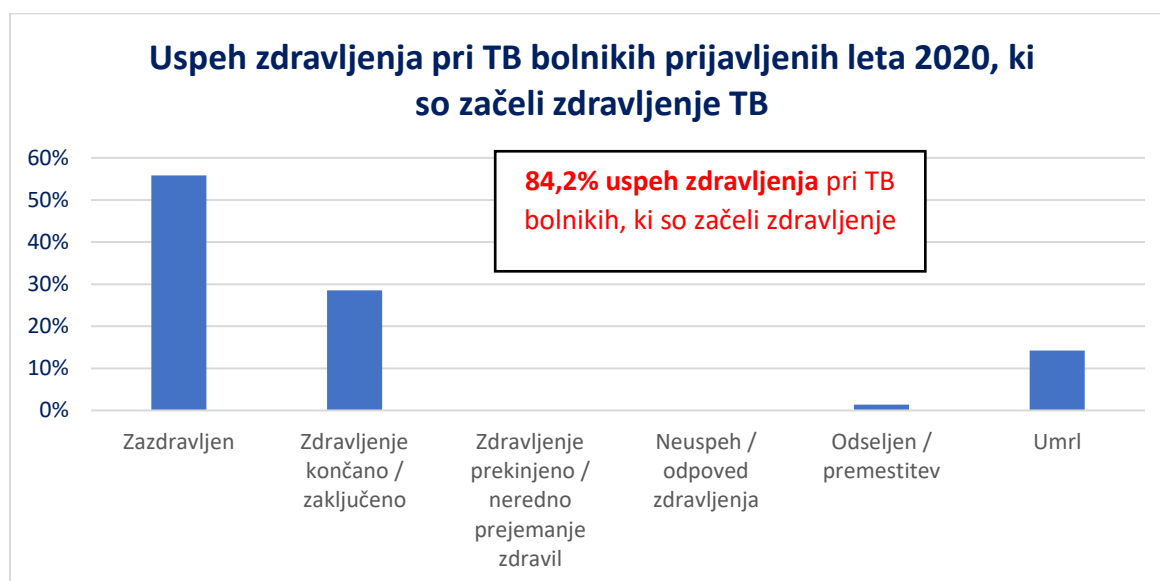
Leta 2021 smo zdravil v kulturi pozitivno MDR-TB, pri osebi rojeni v državi z večjim bremenom TB in večjim deležem MDR-TB. Tej osebi smo uvedli novejši, krajši režim zdravljenja s kombinacijo protituberkuloznih zdravil, ki vsebuje zdravljenje z bedakilinom, katerega smo v Sloveniji prvič uporabili.

Uspeh zdravljenja – poročilo za leto 2020



Uspeh zdravljenja z upoštevanjem vseh TB bolnikov prijavljenih 2020 se je zvišal glede na leto prej, vendar še ne dosega uspeha zdravljenja pred pandemijo covid-19.

Leta 2020 je bilo 7 primerov TB ugotovljene post mortem, tako da je zdravljenje začelo 70 TB bolnikov (91% vseh TB bolnikov prijavljenih v Register tuberkuloze RS) in od njih je zdravljenje uspešno zaključilo 67 TB bolnikov.



Vir podatkov: Register tuberkuloze Republike Slovenija

LATENTNA OKUŽBA Z *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* - LTBO

1. Pomen obvladovanja LTBO v državah z nizko incidenco

prim. Petra Svetina, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Latentna okužba s tuberkulozo (LTBO) je opredeljena kot stanje vztrajnega imunskega odziva na predhodno pridobljene antigene *Mycobacterium tuberculosis*, brez dokazov o klinično izraženi aktivni tuberkulozi. Ker ne obstaja standardni test za LTBO, globalno breme ni zanesljivo znano, vendar pa se ocenjuje da je do tretjine svetovnega prebivalstva okuženo z *Mycobacterium tuberculosis*. Večina okuženih oseb nima nobenih znakov ali simptomov tuberkuloze (TB) in niso kužni, vendar so izpostavljeni tveganju za razvoj aktivne bolezni in širjenju okužbe. Več študij je pokazalo, da se v povprečju pri 5-10% okuženih oseb razvije bolezen (aktivna tuberkuloza) tekom življenja, običajno v prvih petih letih po prvi okužbi. Tveganje za aktivno TB po okužbi je odvisno od več dejavnikov, med katerimi je najpomembnejši imunološki status okužene osebe. Tveganje je še posebej veliko pri otrocih mlajših od 5 let in med osebami z oslabljeno imunostjo.

Preprečevanje razvoja aktivne bolezni z zdravljenjem LTBO, je ključni ukrep strategije Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za odpravo bolezni v državah z nizko pojavnostjo TB in dosego cilja končnega izkoreninjenja TB.

Množično testiranje in zdravljenje LTBO na ravni celotne populacije nista izvedljivi, saj so testi nepopolni, obstaja tveganje resnih in usodnih stranskih učinkov zdravljenja, poleg tega bi bili stroški visoki zaradi nedokazanega učinka na javno zdravje. Znano je, da imajo znatno večje koristi od testiranja in zdravljenja LTBO posamezniki iz ogroženih skupin prebivalstva, pri katerih je tveganje za prehod LTBO v aktivno bolezen znatno večje kot pri splošni populaciji.

Zdravljenje LTBO vključuje:

- opredelitev in testiranje tistih posameznikov oz. ogroženih skupin, ki bodo imeli večjo korist zdravljenja,
- zagotavljanje učinkovitosti zdravljenja,
- varno zdravljenje z namenom, da bo večina oseb, ki začne zdravljenje, to končala brez ali s čim manjšim tveganjem za pojav neželenih dogodkov,
- spremljanje in ocena uspešnosti zdravljenja.

Ker je preventivno zdravljenje LTBO povezano s tveganji in stroški, mora biti preventivno zdravljenje LTBO selektivno usmerjeno na skupine oseb v populaciji z največjim tveganjem za napredovanje LTBO v aktivno TB, saj tem t.i. ogroženim oz. ranljivim skupinam prebivalstva preventivno zdravljenje LTBO najbolj koristi.

Priporočila za testiranje in zdravljenje LTBO

Glede na sedanja priporočila SZO, katera temeljijo na verjetnosti, da bo okužba napredovala v aktivno bolezen v posebnih tveganjih, na osnovi epidemiologije in bremena TB, razpoložljivosti virov in verjetnosti širšega vpliva na javno zdravje, je zdravljenje LTBO priporočljivo za naslednje osebe:

1. osebe okužene s HIV:

- pri odraslih in mladostnikih, ki so na antiretrovirusni terapiji*,
- pri nosečih ženskah*
- pri osebah zdravljenih zaradi TB v preteklosti*,
- pri otrocih, starih manj kot 12 mesecev, ki so v kontaktu s TB bolnikom,
- pri otrocih, starih več kot 12 mesecev, ki živijo v okolju z večjim prenosom TB,
- pri vseh otrocih, ki so po zdravljenju tuberkuloze.

2. osebe v stiku z bolnikom s pljučno TB:

- otroci mlajši od 5 let, ki živijo z osebo s pljučno TB (v vseh okoljih, vključno s tistimi, kjer je incidenca TB > 100/100 000) *,
- odrasle osebe, ki so v stiku z osebo s pljučno TB (v vseh okoljih, vključno s tistimi, kjer je incidenca TB > 100/100 000)*,

* uvedba zdravljenja se priporoča tudi takrat, ko testiranje na LTBO ni možno oz. ni dostopno.

3. osebe iz ogroženih skupin, pri katerih je tveganje večje (v okolju, kjer je incidenca TB > 100/100 000):
 - bolniki, ki so kandidati za zdravljenje z zaviralci TNF-alfa,
 - bolniki, ki so predvideni za presaditev organa ali kostnega mozga,
 - bolniki s silikozo,
 - bolniki na dializnem zdravljenju.

4. selektivno v določenih epidemioloških situacijah pri osebah iz ogroženih skupin (v okolju, kjer je incidenca TB < 100/100 000):
 - zdravstveni delavci,
 - migranti,
 - priseljenci iz območij z visokim deležem TB,
 - brezdomci,
 - zaporniki,
 - oskrbovanci negovalnih ustanov,
 - uživalci prepovedanih intravenskih drog.

V okviru priporočil za programsko testiranje in zdravljenje oseb iz ogroženih skupin prebivalstva je potrebno upoštevati poleg priporočil SZO tudi epidemiološko situacijo TB in vzorec prenosa TB v državi, z namenom da bo s preventivnim zdravljenjem LTBO zagotovljena trajna zaščita pri osebah v ogroženih skupinah. Ob tem je pomembna celovita individualna klinična ocena, kjer je potrebno upoštevati ravnovesje med tveganji in koristnostjo za posameznika, ki bo prejemal preventivno zdravljenje LTBO.

Sistematično testiranje in preventivno zdravljenje LTBO ni priporočeno za osebe, ki prekomerno uživajo alkohol, za kadilce, za bolnike s sladkorno boleznijo ali za podhranjene osebe, v kolikor ne ustrezajo enemu od zgoraj opisanih kriterijev.

2. Laboratorijska diagnostika LTBO

dr. Žolnir-Dovč Marija, univ.dipl.biol., spec., Špela Klemen, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,

Laboratorij za mikobakterije

Kaj so testi IGRA

Testi IGRA (*angl.* Interferon Gama Release Assays) so *in vitro* diagnostični testi, ki merijo sproščanje interferona gama (IFN γ) iz bolnikovih levkocitov kot odgovor na specifične antigene bacilov iz skopa *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Testi se zadnji dve desetletji uporabljajo za diagnostiko latentne tuberkuloze (TB). Na tržišču sta komercialno dostopna dva testa IGRA:

- QuantiFERON-TB Gold Plus (Quantiferon; Qiagen, Hilden, Nemčija),
- T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Velika Britanija).

Oba testa se izvajata *in vitro*, to je v laboratoriju, delujeta po enakem principu, uporabljata enake antigene bacilov tuberkuloze (ESAT-6 in CFP-10), razlikujeta se le v laboratorijskem postopku, ki pripelje do rezultata. Tako test T-SPOT.TB izvajamo na izoliranih štetih mononuklearnih krvnih celicah in rezultat podajamo kot število T celic, ki proizvajajo IFN- γ . Test QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) pa izvajamo na celotni krvni in rezultat podajamo kot meritev sproščenega IFN- γ po specifični reakciji. V Sloveniji vse od leta 2004 uporabljamo test QFT, ki se je z leti spreminjal in izboljševal predvsem glede občutljivosti in specifičnosti. Tako sedaj uporabljamo že četrto generacijo testov QFT-Plus. Po 1 ml venozne krvi odvzamemo v 4 posebne epruvete, ki imajo na steno nanešene specifične antigene:

- epruveta Nil s sivim zamaškom, (N) služi kot negativna kontrola - na notranji površini nima nanešenih antigenov;
- epruveta z zelenim zamaškom (TB1) – ima na notranji steni nanešene peptidne antigene bacilov tuberkuloze ESAT-6 in CFP-10, ki so zasnovani tako, da izzovejo imunsko reakcijo limfocitov CD4+ T pomagalk;
- epruveta z rumenim zamaškom (TB2) – vsebuje poleg že omenjenih antigenov še dodatne peptide, ki inducirajo celični odgovor citotoksičnih CD8+ T limfocitov;

- mitogenska epruveta z vijoličnim zamaškom (M), ki služi kot pozitivna kontrola. Z njo preverjamo sposobnost preiskovančevih limfocitov, da tvorijo IFN- γ , pravilnost odvzema (mešanje epruвет, volumen odvzete krvi) in aktivnost limfocitov, ki je lahko zmanjšana zaradi imunskega stanja preiskovanca ali pa nepravilnega rokovanja z vzorcem.

Neposredno po odvzemu je potrebno kri premešati (10x zavrteti okoli daljše osi). Po inkubaciji epruвет določen čas na temperaturi 37°C pridejo celice bolnika v stik z antigeni in na njih odgovorijo z izločanjem IFN γ . Količino izločenega IFN γ merimo z encimsko-immunskim testom. Rezultat testa je kvantitativen, za lažjo interpretacijo pa poseben program vrednosti interferona preračuna glede na kontrolne vrednosti, tako da interpretacijo testa izdajamo skupaj z vrednostmi IFN γ (IU/ml) kot pozitiven, negativen ali nejasen.

Prednosti in slabosti testov IGRA

Vse od leta 1907 pa do pojava prvih testov IGRA na začetku tega tisočletja (v letu 2001) je bil tuberkulinski kožni test (TST) edini presejalni test za diagnostiko LTBO. Za test TST danes velja, da ima visoko občutljivost in nizko specifičnost, saj so rezultati tega testa pogosto lažno pozitivni zaradi senzibilizacije imunskega odziva posameznika z mikobakterijami iz okolja ali z bacili iz cepiva BCG (bacili Calmete-Guerin). Testi IGRA imajo občutno višjo specifičnost (približno 97%), saj cepljenje z BCG ne vpliva na rezultat testa IGRA, kakor tudi ne morebitna okužba z večino vrst netuberkuloznih mikobakterij (izjema so okužbe z mikobakterijami *M. kansasii*, *M. szulgai* in *M. marinum*). Prav zato je uporaba testa Quantiferon občutno zmanjšala število oseb, pri katerih je potrebno zdravljenje LTBO. Testi IGRA so bolj standardizirani glede izvedbe v primerjavi s testom TST, njihova pomembna prednost je tudi enkraten obisk bolnika pri zdravniku. Poleg višje cene pa imajo testi IGRA tudi nekatere druge pomanjkljivosti:

- relativno nizka občutljivost testov pri bolnikih z mikrobiološko dokazano aktivno TB, ki se v večini objavljenih študijah suče med 65-100%, pri nas pa je ta vrednost okoli 80%;
- ne razlikujejo med aktivno in latentno okužbo - tudi zato v večini primerov teste IGRA priporočamo predvsem za diagnostiko LTBO - za sedaj ti testi še ne

nadomeščajo obstoječih standardnih diagnostičnih metod aktivne TB (mikrobiološka, histološka in molekularno-biološka diagnostika);

- nizko občutljivost pri otrocih in pri imunsko oslabljenih odraslih bolnikih, ki so pod najvišjim tveganjem za razvoj aktivne TB.

Najpomembnejši dejavniki, ki vplivajo na rezultat testa QFT-Plus

Test QFT-Plus je izredno občutljiv na predanalitske dejavnike, ki lahko pomembno vplivajo na rezultat preiskave. Med najpomembnejše tako štejemo:

- pravilno razkuževanje kože in pravilen odvzem krvi (točna količina krvi in nežno mešanje epruвет),
- čim hitrejši transport v laboratorij na sobni temperaturi,
- prejemanje imunosupresivnih zdravil v času odvzema krvi.

Zato je pri odvzemu in pošiljanju krvi zelo pomembno, da se natančno držimo navodil. Ob neupoštevanju le-teh je možno, da dobimo vse variante lažnih rezultatov, kot na primer:

- količina odvzete krvi večja ali manjša od predpisane - lažno negativen ali nejasen rezultat;
- mesta odvzema krvi ni ustrezno razkuženo – lažno pozitiven rezultat;
- čas od odvzema kužnine do laboratorija je daljši od 16 ur – lažno negativen ali nejasen rezultat;
- hranjenje vzorca do transporta in med transportom v hladilniku – lažno negativen ali nejasen rezultat;
- nezadostno/različno mešanje epruвет - lažno negativen.

Interpretacija rezultatov

Za izračun rezultatov uporabimo proizvajalčev računalniški program QFT-Plus Analysis Software. Rezultate interpretiramo kot je prikazano v Tabeli 1 in jih izdajamo skupaj z vrednostmi sproščene IFN γ podanega v internacionalnih enotah (IE/ml) .

Tabela 1: Interpretacija rezultatov testa QFT-Plus

Nil [IE/ml]	TB1 minus Nil in TB2 minus Nil [IE/ml]	Mitogenska minus Nil [IE/ml]	Rezultat [IE/ml]	Interpretacija
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	NEGATIVEN	Okužba z bakterijo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> malo verjetna
	≥ 0,35 in < 25% vrednosti Nil	≥ 0,5		
	≥ 0,35 in ≥ 25% vrednosti Nil	katerakoli	POZITIVEN	Okužba z bakterijo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> verjetna
	< 0,35	≥ 0,5	NEJASEN	Preiskavo je potrebno ponoviti
	≥ 0,35 in < 25% vrednosti Nil	≥ 0,5		
> 8,0	katerakoli	katerakoli		

Pri razumevanju rezultatov moramo upoštevati naslednja dejstva:

- **Negativen rezultat** QFT-Plus ne izključuje možnosti okužbe z bacilli iz sklopa MTc: lažno negativni rezultati so lahko posledica faze okužbe (npr. vzorec odvzet pred razvojem imunske reakcije celic), komorbidnih bolezni, ki vplivajo na delovanje imunskega sistema, nepravilnega ravnanja z epruvetami za

odvzem krvi po venski punkciji, nepravilnega izvajanja analize ali drugih imunoloških spremenljivk.

- **Pozitiven rezultat** QFT-Plus ne sme biti edina ali dokončna podlaga za ugotavljanje okužbe z bacili tuberkuloze, saj lahko nepravilno izvajanje analize povzroči tudi lažno pozitivne rezultate. Pozitivnemu rezultatu QFT-Plus morajo slediti nadaljnje medicinski in diagnostični postopki za potrditev in / ali izključitev aktivne tuberkuloze.
- **Nejasen rezultat** – najpogostejši vzrok za takšen rezultat so imunosupresivna zdravila na katerih je bolnik v času odvzema krvi za test QFT. Med ostale vzroke lahko štejemo tudi prirojene ali pridobljene bolezni (npr. okužba z virusom HIV) ali pa nekatere predanalitske in analitske dejavnike testiranja (predolg transport do laboratorija, odvzem krvi v hladne epruvete, prevelika ali premajhna količina krvi, sunkovito mešanje epruvet), kar smo opisali že v prejšnjem poglavju. Zato je izredno pomembno, da odvzem in transport krvi, kakor tudi izvajanje testa QFT, vrši le izurjeno osebje, ki se dobro zaveda vseh dejavnikov, ki lahko vplivajo na rezultat testiranja.

Kot smo že zapisali, test izdajamo kvantitativno skupaj z interpretacijo proizvajalca kot pozitiven / negativen / nejasen, saj ni dovolj, da napotni zdravnik pogleda samo interpretacijo rezultata. Izrednega pomena je namreč tudi vrednost mitogenske epruvete, ki kaže na imunski status bolnika. Če je ta vrednost nizka in je interpretacija rezultata negativna, je bolnik najverjetneje na imunosupresivni terapiji. Če je temu tako, je potrebna še posebno pazljiva interpretacija rezultata in spremljanje bolnika iz strani lečečega zdravnika.

3. Obravnava oseb v okviru testiranja na LTBO

Manca Lavtižar, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Po priporočilih SZO na LTBO testiramo osebe z večjim tveganjem za nastanek aktivne TB, pri katerih pride v poštev uvedba preventivnega zdravljenja.

Pred testiranjem z osebo opravimo **natančno anamnezo** glede dejavnikov tveganja, kot so :

- anamneza predhodne TB,
- priseljenost iz države z visoko incidenco TB,
- pogosto potovanje ali bivanje v državah z visoko incidenco TB, kjer je velika možnost pogostejših oz. stalnih stikov z domačim prebivalstvom,
- migrantski status,
- brezdomstvo,
- oskrbovanec ali osebje ustanove (bolnišnica, DSO,...),
- zapornik,
- stik s pljučno ali laringealno TB,
- prisotnost in/ali zdravljenje TB pri družinskih članih.

Pri anamnezi predhodne TB je pomembno, kakšen režim zdravljenja je oseba prejela in kako dolgo, ali je imela med zdravljenjem izražene neželene učinke protituberkuloznih zdravil, ali je bilo zdravljenje nadzorovano in dokončano in ali je bila po zaključenem zdravljenju narejena ustrezna evalvacija zdravljenja.

Povprašamo tudi o določenih pridruženih boleznih oz. stanjih, kjer se **poveča tveganje za TB:**

- zdravljenje z določeno biološko terapijo (npr. TNF-alfa zaviralci),
- zdravljenje s kortikosteroidi,
- zdravljenje s kemoterapijo,
- zdravljenje z dializo,
- predvidena presaditev organa ali kostnega mozga,

- prisotnost kroničnih bolezni (npr.: silikoza, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, hematološka obolenja, rakava obolenja,..),
- okužba s HIV,
- uporaba prepovedanih drog,
- nizka telesna teža.

Poleg tega, da identificiramo osebe iz zgoraj navedenih skupin s povečanim tveganjem za nastanek aktivne TB, je potrebno povprašati o **simptomih**, ki so skladni z aktivno TB in opredeliti njihov čas trajanja. Ti simptomi so kašelj, hemoptize, febrilnost, utrujenost, nočno potenje, izguba apetita, izguba telesne teže, bolečine v prsnem košu ali dispneja.

V nadaljnji obravnavi opravimo **rentgenogram prsnih organov** v dveh projekcijah. V primeru navajanja zgoraj navedenih simptomov ali sprememb na rentgenogramu pljuč, ki so značilne za aktivno TB, je potrebno le to izključiti z odvzemom ustreznih **kužnin**. Oseba odda vsaj 2 kvalitetna izmečka v dveh različnih dnevih, ki ju pošljemo na pregled na mikobakterije. Če oseba ne izkašljeje, se odvzame druga kužnina (induciran izmeček, izpirek bronha, aspiracija spodnjih dihalnih poti...).

Po izključitvi aktivne oblike TB opravimo testiranje na LTBO z IGRA testi, v Sloveniji uporabljamo test **Quantiferon – TB Gold plus® test**. Pred testiranjem je potrebno izključiti dejavnike, ki lahko vplivajo na rezultat testa (npr.: akutna okužba, imunosupresivno zdravljenje,..) in v nekaterih teh primerih lahko testiranje preložimo.

Po prejetju rezultata testa na LTBO je potrebna pravilna interpretacija testa in odločitev o potrebi po preventivnem zdravljenju LTBO. V kolikor se, zaradi redkih kontraindikacij, ne odločimo za preventivno zdravljenje LTBO ali se bolnik z njim ne strinja, moramo osebo z dokazano LTBO poučiti o tveganju napredovanja okužbe v aktivno bolezen, o simptomih in znakih aktivne TB ter o ukrepih v primeru pojava le teh. Osebo z dokazano LTBO, ki je bila v stiku s TB bolnikom, je priporočeno spremljati vsaj dve leti, v kolikor ima dodatne dejavnike tveganja dlje časa.

Ob prvi obravnavi kontakta s TB izpolnimo obrazec **DEL-6**. Pri pregledu osebe, pred uvedbo bioloških zdravil ali drugih indikacij v okviru testiranja na LTBO, izpolnimo **DEL-9**. Oba obrazca pošljemo v Register tuberkuloze RS.

4. Zdravila za zdravljenje LTBO: stranski učinki, interakcije z ostalimi zdravili

Mojca Nastran, mag. farm.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Zdravila za zdravljenje LTBO vstopajo v številne interakcije z drugimi zdravili ter relativno pogosto povzročajo neželene učinke, kar lahko zahteva prilagoditev režimov zdravljenja, odmerkov ali celo zamenjavo zdravil v sočasni terapiji. Fiksne kombinacije, ki so na voljo v Sloveniji, so optimizacija zdravljenja (manjše število tablet na dan), omogočajo boljše sodelovanje bolnikov, vendar pa ravno zaradi interakcij ali neželenih učinkov, občasno moramo preiti na zdravila v monoterapiji.

Stranski učinki

Najpogostejši in klinično pomembni stranski učinki so skupni večim zdravilom za zdravljenje LTBO in sicer so to gastrointestinalne težave, kožni izpuščaji, splošno slabo počutje ter hepatotoksičnost. Nekateri pogosti stranski učinki so lahko tudi povsem nenevarni, vendar če bolniki z njimi niso seznanjeni, jih lahko prestrašijo oz. odvrnejo od rednega jemanja zdravil (na primer oranžno-rdeče obarvanje telesnih tekočin pri jemanju rifampicina).

Nekateri stranski učinki vseh treh učinkovin za zdravljenje LTBO, razdeljeni glede na organ ali organski sistem, so prikazani v Tabeli 1. Definicije pogostosti neželenih učinkov so:

- zelo pogosti: $\geq 1/10$
- pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
- kjer ni podatka o pogostosti, je le-ta neznana

Tabela 1: Klinično pomembni neželeni učinki zdravil za zdravljenje LTBO (povzeto po navodilih proizvajalca)

	rifampicin	izoniazid	pirazinamid
Sistemske neželeni učinki			
<i>mrzlica</i>	+ (zelo pogosti)		
<i>Povišana telesna temperatura</i>	+ (zelo pogosti)	+	+
<i>Simptomi podobni gripi</i>	+		
<i>Splošno slabo počutje</i>	+	+	+
Prebavila			
<i>Slabost, bruhanje</i>	+ (pogosti)	+ (občasni)	+
<i>Bolečine v trebuhu</i>	+		
<i>driska</i>	+		
Jetra, žolčnik, žolčevodi			
<i>Hepatitis, zvišan AST in ALT</i>	+ (pogosti)	+	+
<i>hiperbilirubinemija</i>	+ (pogosti)		+
<i>Akutna jetrna atrofija</i>			+
Koža			
<i>Srbečica, izpuščaj</i>	+	+ (pogosti)	
<i>koprivnica</i>	+		
<i>Bulozni dermatitis</i>		+	
<i>fototoksičnost</i>			+
Živčevje			
<i>glavobol</i>	+ (pogosti)		
<i>Periferna nevrpatija</i>		+	
<i>konvulzije</i>		+ (občasni)	
<i>omotica</i>	+ (pogosti)		
Kri, limfatični sistem			
<i>trombocitopenija</i>	+ (pogosti)	+ (občasni)	+
<i>levkopenija</i>	+ (občasni)		
<i>Hemolitična anemija</i>	+		
Ledvica			
<i>Obarvanje urina</i>	+ (pogosti)		
<i>Akutna ledvična odpoved</i>	+		
Presnovne in prehranske motnje			
<i>Zmanjšan apetit</i>	+		
<i>Povišanje koncentracije sečne kisline v krvi</i>			+

Tako kot pri vseh zdravilih, je tveganje za neželene učinke lahko odvisno tudi od samega bolnika. Dejavniki tveganja za razvoj **hepatotoksičnosti** pri zdravljenju LTBO so višja starost, predhodne bolezni jeter (ciroza), dednost (počasna presnova), rasa, življenjski slog (alkohol, nezadostna prehranjenost) ter uporaba več zdravil v kombinaciji (protituberkulozna zdravila, zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, metotreksat). Pomembno je periodično spremljanje vrednosti jetrnih aminotransferaz

glede na bazalne vrednosti, saj so lahko nekateri bolniki tudi asimptomatski ob povsem iztirjenih vrednostih.

Periferna nevropatija, ki jo lahko povzroča izoniazid, ki se kaže kot mravljinčenje, zbadanje ali pekoč občutek po okončinah. Ponovno je pogostost večja pri starejših, diabetikih, osebah, odvisnih od alkohola, okuženih z virusom HIV, pri bolnikih s hipotiroidizmom, nosečnicah, podhranjenih bolnikih in ostalih s premajhnim vnosom piridoksina. Periferno nevropatijo preprečujemo z rednim jemanjem nižjih odmerkov piridoksina (20mg/dnevno) tudi pri manj ogroženih bolnikih. Ogroženim bolnikom lahko predpišemo tudi višje odmerke piridoksina (do 100mg/dnevno preventivno).

Izpuščaji in srbenje kože, ki se lahko pojavi med zdravljenjem LTBO je lahko prehodnega značaja in blago. Če so simptomi moteči, jih lahko prehodno lajšamo z antihistaminiki. V primeru hujših težav (bulozne spremembe, urtikarija) je potrebno prekiniti s terapijo. Ob jemanju pirazinamida je bolnike treba poučiti o možni fototoksičnosti in zaščiti pred direktno izpostavljenostjo soncu.

Interakcije

Rifampicin

Rifampicin lahko povzroči klinično pomembne interakcije med zdravili zaradi svojih indukcijskih učinkov na encime, ki presnavljajo zdravila (npr. citokromi P450) ter indukcijskih in zaviralnih učinkov na prenašalne proteine (npr. P- glikoprotein), ki se nahajajo na membranah celic v različnih tkivih/organih. Popolna indukcija encimov, ki presnavljajo zdravila, ter P-gp je dosežena v približno 1 tednu po začetku zdravljenja z rifampicinom, a se delno izrazi že prej, izzveni pa približno v 1 - 2 tednih po prekinitvi jemanja rifampicina. Poleg indukcije CYP3A4 in CYP2C19, rifampicin inducira tudi CYP1A2, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6, zaradi česar vpliva **na zmanjšano izpostavljenost učinkovinam, ki so substrati citokromov** (ali poveča izpostavljenost aktivnim presnovkom, ki se s citokromi presnavljajo iz predzdravila). Od vseh citokromov je za presnovo zdravil najpomembnejši citokrom CYP3A4. Rifampicin, kot močan induktor CYP3A4, lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost občutljivemu substratu za več kot 80% (izpostavljenost se zmanjša za 5-krat). Na drugi strani pa rifampicin lahko tudi preko indukcije P-glikoproteina (P-gp) zmanjša

izpostavljenost (in posledično učinkovitost) sočasno uporabljenih zdravil. P-gp je transmembranski prenašalni protein, ki vpliva na absorpcijo, porazdelitev in izločanje številnih snovi in je izražen na membrani številnih celic - hepatocitov, celic proksimalnega ledvičnega tubula, enterocitov, endotelnih celic možganskih kapilar. Področje učinka na prenašalne proteine je manj raziskano kot učinek na presnovne encime. Učinki na zaviranje/indukcijo prenašalnih proteinov so raznoliki glede na njihovo vlogo na membrani celic določenega tkiva. Pri rifampicinu in njegovem vplivu na P-gp prevlada učinek močne indukcije, ki v povprečju povzroči 20-67% znižanje izpostavljenosti substratu (drugim zdravilom) ob sočasnem dajanju. Rifampicin sicer lahko inducira tudi UDP-glukuronil transferazo 1A (UGT1A) ter zavira organski anionski transporni polipeptid (OATP1B1 in OATP1B3), kar lahko prav tako vpliva na izpostavljenost njunim substratom, vendar je na voljo manj podatkov o obsegu in kliničnem pomenu teh interakcij.

Rifampicin ima največji vpliv na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne glede na peroralno ali intravensko dajanje, ter na farmakokinetiko peroralnih zdravil, ki se prenašajo s P-gp.

Izoniazid

Izoniazid je znan kot močan inhibitor citokromov CYP2C19 in CYP3A4 ter zmeren inhibitor citokromov CYP1A2, CYP2A6, deluje tudi kot šibek zavratec monoamimnske oksidaze (MAO). Stopnja inhibicije citokromov je odvisna od koncentracije izoniazida, zato imajo počasni presnavljalci zaradi počasnega metabolizma izoniazida večje tveganje za interakcije, ki bi se lahko klinično izrazile. Interakcije povezane z izoniazidom se lahko izrazijo predvsem takrat, ko se izoniazid uporablja v odsotnosti rifampicina ali drugih induktorjev encimov ter pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom.

Pirazinamid

Pirazinamid ne vpliva na absorpcijo, metabolizem in izločanje drugih zdravil v takem obsegu kot rifampicin in izoniazid, zato klinično pomembnih interakcij ne pričakujemo.

V Tabeli 2 so našteve nekatere pomembne potencialne interakcije rifampicina z drugimi zdravili. Pri pregledu interakcij si lahko pomagamo z bazami podatkov in pregledovalniki interakcij, ki nas lahko na potencialne interakcije opozorijo, potrebno pa je upoštevati, da so v literaturi na voljo predvsem podatki o zmanjšanju

izpostavljenosti določenim zdravilom ob sočasnem jemanju rifampicina v monoterapiji. Učinka sočasne indukcije in inhibicije ob npr. kombinaciji rifampicin/izoniazid ne moremo natančno oceniti. Predvideva se, da bo prevladal učinek rifampicina na zmanjšano učinkovitost zdravil v sočasni terapiji. Temu primerno običajno prilagodimo odmerke, režime ali izbiro zdravil v sočasni terapiji, vsekakor pa natančno spremljamo učinke vseh zdravil v terapiji. Za vsa zdravila za LTBO svetujemo ločeno jemanje od ostalih zdravil, s tem pričakujemo zmanjšanje interakcije na nivoju P-gp.

Tabela 2: interakcije rifampicina z drugimi zdravili (povzeto po navodilih proizvajalca)

Zdravilo ali skupina zdravil	Vpliv sočasnega zdravljenja z rifampicinom	Priporočeni ukrepi
A10 – zdravila za zdravljenje diabetesa		
sulfonilsečnine (glimepirid, gliklazid)	glimepirid: 30% ↓ AUC gliklazid: 70% ↓ AUC	- spremljanje krvnega sladkorja.
B01 - antitrombotiki		
varfarin	74% ↓ AUC	- sprememba antitrombotične terapije - izjemoma spremljanje INR in prilagajanje odmerka
neposredni peroralni antikoagulanti	apiksaban: 42% ↓ AUC rivaroksaban 50% ↓ AUC edoksaban 35% ↓ AUC in 50% ↓ t _{1/2}	- menjava antitrombotične terapije
dabigatran	60% ↓ AUC	- menjava antitrombotične terapije
klopidogrel	70% ↑ AUC aktivnega metabolita klopidogrela, povečano tveganje za krvavitve	- menjava antitrombotične terapije
ticarelor	86% ↓ AUC ticagrelorja in 46% ↓ AUC njegovega aktivnega metabolita	- menjava antitrombotične terapije
C- zdravila za bolezni srca in ožilja		
sntiaritmiki (meksiletin, propafenon)	meksiletin: 41% ↓ AUC Propafenon: 87% ↓ AUC	- kontrolni EKG - menjava antiaritmika ozrioma prilagajanje odmerka
digoksin	50% ↓ AUC	- spremljanje nivojev digoksian in prilagoditev odmerka
selektivni zaviralci Ca kanalčkov	nifedipin: 64% ↓ AUC verapamilu: 93% ↓ AUC	- menjava terapije ali prilagajanje odmerka
beta blokatorji	bisoprolol: 34% ↓ AUC metoprolol: 33% ↓ AUC	- spremljanje krvnega pritiska, srčnih utripov, prilagajanje odmerka
zaviralci HMG-CoA reduktaze	Simvastatin: 87% ↓ AUC atorvastatinu: 80% ↓ AUC (ob jemanju v časovnem razmaku, ob sočasnem jemanju atorvastatina se vpliv indukcije zmanjša zaradi inhibicije OATP1B1).	- spremljanje vrednosti lipidov v krvi, prilagajanje odmerka ali režima jemanja - menjava terapije

G03 – spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil		
peroralni kontraceptivi	etinilestradiol: 64% ↓ AUC	- uporaba dodatne ne-hormonske kontracepcije
H02 – kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje		
prednizolon, metilprednizolon, deksametazon, kortizon	prednizolon: 48-66% ↓ AUC in 45-91% ↑ očistka	- prilagajanje odmerka glede na klinični odziv bolnika
H03 – zdravila za boleznj ščitnice		
levotiroksin	↓ AUC levotiroksina (2 tedna po uvedbi rifampicina je koncentracija TSH ↑ na 202% v primerjavi z vrednostjo pred uvedbo)	- kontrola ščitničnih hormonov približno 14 dni od uvedbe rifampicina - prilagajanje odmerka
J02 – antimikotiki za sistemsko zdravljenje		
flukonazol	25-52% ↓ AUC	- menjava antimikotične terapije ali prilagajanje odmerka
J05 – zdravila za sistemsko zdravljenje virusni infekcij		
protiretrovirusna zdravila	efavirenz, ritonavir, zidovudin, rilpivirin, raltegravir, biktegravir, darunavir, tenofovir alatenamid, elvitegravir, kobistat, doravirin, ritonavir, dolutegravir: 26 do 95% ↓ AUC, obseg je odvisen od posamezne učinkovine	- menjava antiretrovirusne terapije ali pa zdravljenje LTBO z izoniazidom v monoterapiji
protivirusna zdravila proti hepatitisu C	daklatasvir: 79% ↓ AUC simeprevir: 48% ↓ AUC sofosbuvir: 77% ↓ AUC telaprevir: 92% ↓ AUC	- sočasna uporaba je kontraindicirana - zdravljenje LTBO z izoniazidom v monoterapiji
L01 – zdravila z delovanjem na novotvorbe		
osimertinib	78% ↓ AUC	- sočasna uporaba je odsvetovana, če je nujna, je priporočeno povečati odmerek osimertiniba na 160mg dnevno
L02 – endokrino zdravljenje		
tamoksifen	86% ↓ AUC	- sočasna uporaba je odsvetovana
L04 – zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
ciklosporin, takrolimus, mikofenolna kislina	ciklosporin: 40% ↑ očistek takrolimus: 47% ↑ očistek mikofenolna kislina: 17,5 % ↓ AUC in hkrati ↑ AUC njenih primarnim presnovkom za 34,4 % in 193 % (večja možnost stranskih učinkov: driska in anemija)	- spremljanje serumskih koncentracij ciklosporina in takrolimusa po začetku ter koncu sočasnega zdravljenja - sočasno zdravljenje z mikofenolno kislino je odsvetovano
metotreksat	↑ tveganje za poškodbo jeter (hepatotoksičnost)	- izhodiščno in periodično spremljanje delovanja jeter
leflunomid	40% ↑ AUC aktivnemu presnovku leflunomida	- spremljanje možnih stranskih učinkov in toksičnosti leflunomida
M01 – zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom		
Etorikoksib, celekoksib	celekoksib: 64% ↓ AUC	- menjava terapije za drug NSAR (ketoprofen)

N02 - analgetiki		
Opioidni analgetiki (mofin, metadon, oksikodon, fentanil)	metadon: 57% ↓ AUC	- spremljanje bolečine oz. simptomov odtegnitve in prilagajanje odmerka -ob prekinitvi induktorja se lahko poveča koncentracija opioidov v plazmi, kar potencira tveganje za preveliko odmerjanje in depresijo dihanja
N03 - antiepileptiki		
Fenitoin, valprojska kislina, karbamazepin	fenitoin: 50% ↓ t _{1/2} valprojska kislina: 40% ↑ očistka karbamazepin: ↑ izločanje	- spremljanje serumskih koncentracij (valproat) in kliničnega učinka ter po potrebi prilagajanje odmerka
N05 - psiholeptiki		
Kvetiapin, haldol	haldol: 70% ↓ plazemskih koncentracij kvetiapin: 87% ↓ AUC	- spremljanje in prilagajanje odmerka glede na klinično stanje
Benzodiazepini	Diazepam: 73-77% ↓ AUC	- spremljanje in prilagajanje odmerka glede na klinično stanje
N06 - psihoanaleptiki		
sertralin	Sertralin: 50% ↓ plazemskih koncentracij	- spremljanje in prilagajanje odmerka glede na klinično stanje
R03 – zdravila za obstruktivne pljučne bolezni		
teofilin	Teofilin: 27% ↓ AUC	- spremljanje serumskih koncentracij teofilina

- *AUC: sistemska izpostavljenost določeni učinkovini*
- ↓: zmanjšanje
- ↑: povečanje

Zaključek

Pred uvedbo zdravljenja LTBO pri bolnikih, ki prejemajo sočasno terapijo, je treba preveriti možne interakcije in neželene učinke glede na režim in značilnosti bolnika. Narediti je treba načrt spremljanja bolnika med zdravljenjem (npr. pogostost kontrol jetrnih encimov, nivojev digoksina, kontrole krvnega tlaka). Bolniku in zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri zdravljenju, je treba predati natančne informacije o bolezni, načinu jemanja zdravil, možnih neželenih učinkih ter ukrepanju, če se pojavijo. V primeru prilagajanja sočasne terapije ob zdravljenju LTBO, je potrebno po prenehanju zdravljenja terapijo ponovno prilagoditi.

Podobno kot pri zdravljenju aktivne tuberkuloze, tudi pri zdravljenju LTBO stremimo k temu, da bolnik v celoti zaključi predpisani režim, zato je pomembno, da bolniki zdravljenja ne prekinjajo zaradi neželenih učinkov zdravil ali izraženih interakcij, ki bi jih lahko preprečili.

5. Zdravljenje LTBO: zdravila, režimi, spremljanje

Sanja Grm Zupan, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Režimi preventivnega zdravljenja LTBO

- ✓ Režimi preventivnega zdravljenja LTBO – senzitivna tuberkuloza (TB) se delijo na dve skupini:
 - monoterapija z isoniazidom v trajanju vsaj šest mesecev
 - režimi, ki vsebujejo rifampicin (rifampicin ali rifapentin)

- ✓ Režimi preventivnega zdravljenja ob znanem kontaktu z MDR- TB vsebujejo fluorokinolone in/ali zdravila druge linije.

Skupina za razvoj smernic svetuje, da izberemo možnost zdravljenja, ki pretehta možno škodo. Za režim se odločimo **individualno** s ciljem, da bo bolnik preventivno zdravljenje zaključil. Odločimo se glede na starost bolnika, potencialne interakcije z dosedanja terapijo, spremljajoče bolezni, dostopnost zdravil, občutljivost seva primarnega primera (source case) in želje bolnika. Slabost režimov, ki vsebujejo rifampicin so številne interakcije z drugimi zdravili (varfarin, kontraceptivi, azoli, antiretrovirusna terapija, NOAK..), na kar moramo biti pozorni pri izbiri režima preventivnega zdravljenja.

a) Priporočeni režimi zdravljenja – senzitivna TB

- kombinacija isoniazid in rifampicin v trajanju 3 mesecev (3HR)
- isoniazid v monoterapiji v trajanju 6 ali 9 mesecev (6H, 9H)

Alternativni režimi:

- rifampicin v monoterapiji v trajanju 4 mesece (4R)
- kombinacija isoniazida in rifapentina v trajanju 1 meseca (1HR) *
- kombinacija rifapampicina in pirazinamida v trajanju 2 meseca (2RP)

- ✓ Zaenkrat ni kliničnih študij, ki bi primerjala učinkovitost 6 in 9 mesečnega režima zdravljenja z izoniazidom. Re-analize študij opravljenih med 1950 in 1960 so pokazale, da se korist zdravljenja z izoniazidom povečuje nekje do 9-10 meseca in kasneje stabilizira. V okolju z veliko verjetnostjo za prenos TB je svetovano, da mladostniki in odrasli z znano okužbo s HIV ter LTBO ali neznanim statusom glede LTBO, preventivno zdravljenje z izoniazidom prejemajo vsaj 36 mesecev.
- ✓ Glede na sistematične preglede v letu 2017 sta učinkovitost in varnostni profil preventivnega zdravljenja 3HR in 6H primerljivi. Poročajo pa o manj stranskih učinkih in višji adherenci pri 3HR.
- ✓ V primerjavi režimov 6H in 4R je za zadnjega manjše tveganja za hepatotoksičnost.
- ✓ Zelo privlačen je kratek režim preventivnega zdravljenja 1HP, ki se je v študiji, ki je bila opravljena 2019 (skupini bolnikov okuženih z virusom HIV, v okolju z visoko prevalenco TB) glede varnosti in učinkovitosti izkazal kot ne-inferioren v primerjavi z 9H. Zaenkrat nimamo primerjave učinkovitosti med režimoma 3HR in 1HP. Varnost v nosečnosti ni proučena. Priporoča se za osebe starejše od 13 let. Žal zaenkrat rifapentin ni dostopen na tržišču v EU.
- ✓ Režima zdravljenja 2RP zaradi hepatotoksičnosti ne priporočamo. Uporaba je dopustna le v izjemnih okoliščinah ob rednem spremljanju hepatograma.
- ✓ Priporoča se uporaba fiksnih kombinacij zdravil (FDC).
- ✓

Pri posameznikih s tveganjem za razvoj periferne nevropatije se ob zdravljenju z izoniazidom priporoča **dodatek vitamina B6 v odmerku 20 mg**. Pri nas svetujemo predpis pri vseh osebah, ki jih zdravimo z izoniazidom. Posebej pa moramo biti na možnost razvoja periferne nevropatije pozorni pri osebah s sladkorno boleznijo, ledvičnih bolnikih, slabo prehranjenih, odvisnih od alkohola, okuženih z virusom HIV, nosečnicah in doječih materah.

b) Priporočeni režimi zdravljenja LTBO po znanem stiku z MDR-TB

Zaenkrat podatki o optimalnem preventivnem zdravljenju še niso na voljo, saj je malo znanega o učinkovitosti in varnosti preventivnega zdravljenja. V študijah so bili uporabljeni v glavnem fluorokinoloni (moksifloksacin, levofloksacin) v monoterapiji ali

v kombinaciji z drugimi zdravili (etambutol, etionamid). Po podatkih približno 5.1% zdravljenje zaradi stranskih učinkov ni zaključilo. Glede na malo podatkov o ravnovesju med koristjo in tveganjem priporočamo, da bolnik podpiše informiran pristanek pred pričetkom zdravljenja. Optimalno trajanje zdravljenja ni poznano. Zaradi slednjega, se priporoča spremljanje vsaj 2 leti po izpostavljenosti, ne glede na to, če je pri osebi z znanem stiku z bolnikom z MDR-TB bilo preventivno zdravljenje izpeljano ali ne.

Spremljanje z namenom

- ✓ čimprejšnjega odkrivanja razvoja aktivne TB

Pred pričetkom preventivnega zdravljenja moramo **izključiti aktivno TB** (klinična slika, RTG pc 2 projekcijah, oddaja kužnin v primeru patologije ob slikovni diagnostiki ali prisotnosti simptomov ali znakov TB). V nadaljevanju svetujemo **redno sledenje** z namenom čimprejšnjega odkritja razvoja aktivne bolezni. Bolnika poučimo o simptomatiki aktivne TB.

- ✓ ugotavljanja eventualnih stranskih učinkov preventivnega zdravljenja

Svetujemo **kontrolno laboratorijskih izvidov** ob uvedbi zdravljenja (elektroliti, dušični retenti, hemogram in hepatogram – jetrne transaminaze in bilirubin), 14 dni po uvedbi zdravljenja ter na nadaljevanju enkrat mesečno. Zlasti moramo biti striktni pri osebah z dejavniki tveganja za razvoj hepatotoksičnosti: anamneza bolezni jeter, kronična bolezen jeter, škodljivo uživanje alkohola, pri starejših od 35 let, nosečnost in poporodno obdobje (3 mesece), okužba z virusom HIV, sočasno prejetje zdravil, ki so lahko tudi hepatotoksična.

Osebo, kateri predpišemo preventivno zdravljenje, **poučimo o simptomatiki hepatotoksičnosti** : slabost, bruhanje, izguba apetita, bolečina v trebuhu, utrujenost ali šibkost ob terapiji, svetlo blato, temen urin, zlatenica, zmedenost ali zaspanost. Ob omenjenem svetujemo, da nas čimprej kontaktira.

- ✓ nadzora nad rednim jemanjem terapije

Želimo si, da bi pri čim višjem deležu uspešno zaključili preventivno zdravljenje. Smernice SZO kot uspešno zdravljenje definirajo, da oseba zaužije vsaj 80% odmerkov v določenem časovnem obdobju. Ni jasnih smernic o tem, kaj narediti ob opuščanju terapije. Nadzor nad zdravljenjem naj bo prilagojen specifičnim potrebam določenih skupin. Pri rizičnih skupinah je potreben pogostejši nadzor nad jemanjem terapije.

Posebnosti pri preventivnem zdravljenju:

- ✓ nosečnost in dojenje (začetek preventivnega zdravljenja lahko odložimo in izpeljemo po porodu oziroma zaključku dojenja)
- ✓ osebe okužene s HIV na obravnavo napotimo v Ambulanto za mikobakterije Klinike Golnik
- ✓ osebe v kontaktu z bolnikom, ki ima rezistentno obliko TB (MDR-TB, XDR-TB) napotimo v Ambulanto za mikobakterije Klinike Golnik
- ✓ v rizičnih skupinah je potrebno urediti vsakodnevno nadzorovano preventivno zdravljenje, DOT (npr. brezdomci, uživalci drog, oskrbovanci DSO, zaporniki..)
- ✓ v primeru neprenašanja preventivnega zdravljenja, v primeru, da je oseba zainteresirana za ponoven poskus uvedbe zdravljenja, svetujemo napotitev v Ambulanto za mikobakterije Klinike Golnik

Slika 1: Priporočeni odmerki zdravil za zdravljenje LTBO

Povzeto po: WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 1: Prevention, TB preventive treatment, 2020

Table 3. Recommended dosages of medicines for TB preventive treatment

Regimen	Dose by weight band
6 or 9 months of daily isoniazid monotherapy (6H, 9H)	Age 10 years & older: 5 mg/kg/day Age <10 years: 10 mg/kg/day (range, 7–15 mg)
Four months of daily rifampicin (4R)	Age 10 years & older: 10 mg/kg/day Age <10 years: 15 mg/kg/day (range, 10–20 mg)
Three months of daily rifampicin plus isoniazid (3HR)	Isoniazid: Age 10 years & older: 5 mg/kg/day Age <10 years: 10 mg/kg/day (range, 7–15 mg) Rifampicin: Age 10 years & older: 10 mg/kg/day Age <10 years: 15 mg/kg/day (range, 10–20 mg)
Three months of rifapentine plus isoniazid weekly (12 doses) (3HP)	Age 2–14 years
	<i>Medicine, formulation</i>
	Isoniazid, 100 mg*
	Rifapentine, 150 mg
	Age >14 years
	<i>Medicine, formulation</i>
Isoniazid, 300 mg	
Rifapentine, 150 mg	
* 300mg formulation can be used to reduce pill burden	
One month of rifapentine plus isoniazid daily (28 doses) (1HP)	Age ≥13 years (regardless of weight band) Isoniazid, 300 mg/day Rifapentine, 600 mg/day
Six months of levofloxacin daily (preventive treatment of MDR-TB)	Age >14 years, by body weight: < 46 kg, 750 mg/day; >45 kg, 1g/day Age <15 years (range, approx. 15–20 mg/kg/day), by body weight: 5–9 kg: 150 mg/day; 10–15 kg: 200–300mg/day; 16–23 kg: 300–400mg/day; 24–34 kg: 500–750mg/day

6. Zdravstvena vzgoja pri LTBO

Maruša Ahačič, mag. zdr. nege

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

marusa.ahacic@klinika-golnik.si

IZVLEČEK

Pred uvedbo preventivnega zdravljenja latentne okužbe z *Mycobacterium tuberculosis* je potrebno pretehtati koristi in možne zaplete ter posledice ter izključiti tuberkulozo. Pred uvedbo zdravljenja mora biti vsak bolnik deležen natančne zdravstvene vzgoje.

UVOD

Tovrstno zdravljenje se začne le pri osebah, za katere se pričakuje, da bodo terapijo tudi dokončale, saj nedokončano zdravljenje lahko privede do pojava odpornosti na zdravila.

Ob uvedbi zdravljenja je pomembno, da bolnik popolnoma razume koristi in tveganja zdravljenja latentne okužbe. Vsak bolnik mora pred uvedbo zdravljenja biti natančno seznanjen kako bo zdravljenje potekalo in potrebuje natančno zdravstveno vzgojo.

ZDRAVSTVENO VZGOJNI PROCES

Zdravila

Medicinska sestra bolnika seznaniti z zdravili, mu jih pokaže. Medicinska sestra bolniku razloži kje in kdaj bo lahko dobil zdravila. Zaradi morebitne slabe zaloge zdravil v lekarnah, bolnik dobi zdravila za en teden že pri nas. Kadar zdravilo ni dostopno v lekarni, bolnika opremimo z zadostno količino zdravil do naslednje kontrole. V primeru nedobavljivosti zdravil v lekarni se z bolniki dogovori, naj medicinsko sestro o tem obvestijo.

Bolnik naj zdravila jemlje enkrat dnevno, vsak dan ob istem času. Medicinska sestra bolniku natančno razloži režim jemanja zdravil in se skupaj dogovorita, ob katerem

delu dneva jih bo jemal. Pri tem mora imeti bolnik občutek, da je slišan in je upoštevan tudi njegov življenjski slog in lahko sodeluje v procesu zdravljenja.

Zdravila naj bolnik popije z vodo dve uri po obroku, eno uro naj še ne uživa hrane. Bolnik naj v vmesnem času ne uživa kakšnih specifičnih čajev ali mineralne vode, najbolj zaželeno je pitje navadne vode.

Bolnika je potrebno opozoriti na primerno prehrano, zlasti izogibanje citrusov in raznih prehranskih dodatkov, ki lahko poslabšajo učinkovitost novih zdravil.

Bolnik mora ostala predpisana zdravila jemati še naprej. Pomembno je, da jih ne jemlje hkrati z novimi zdravili ampak ločeno v določenem razmaku, tudi ob pojavu stranskih učinkov. Kadar bolnik jemlje zdravila, ki so v interakciji z novimi zdravili ali kadar bolnik želi jemati prehranske dodatke, se vključi tudi klinični farmacevt, ki izvede pregled in svetuje rešitev.

Stranski učinki zdravil

Medicinska sestra bolnika opozori o spremembi barve urina ali drugih telesnih tekočin v oranžno barvo ter ga opomni, da je tak stranski učinek pričakovan in neškodljiv in traja ves čas zdravljenja.

Medicinska sestra predstavi tudi ostale stranske učinke zdravljenja (bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, srbečica kože, izpuščaji, rumene beločnice), ki se lahko pojavijo in ga seznanijo z ukrepanjem v primeru pojava. Ukrepanje je zagotovo odvisno od stopnje prisotnih stranskih učinkov. Bolniki se največkrat prestrašijo in je pomembno, da vedo kam se obrniti v tem primeru.

Ob pojavu izpuščajev in srbečice je pomembna uporaba hranljivih krem za kožo (hladilno mazilo, olivno olje v belobazi).

Ženske v rodni dobi je potrebno opozoriti o šibkejšem delovanju hormonske kontracepcije ter uporabi dodatne zaščite, da ne pride do neželene nosečnosti v času jemanja novih zdravil.

Življenje v času jemanja zdravil

Bolniki naj živijo normalno življenje kot pred uvedbo zdravljenja. Kakovost življenje se lahko poslabša v primeru hujših pojavov stranskih učinkov zdravil in je zelo pomembna razumevajoča vloga zdravstvenih delavcev. Bolnik mora dobiti takojšnja, jasna, natančna navodila ob vsaki dilemi. Bolnik dobi natančne kontaktne možnosti za eventuelna vprašanja, pošiljanje izvidov itd.

Težavo predstavljajo bolniki z nezanesljivo adherenco. Kadar zaznamo slabo adherenco, je nujen pogovor z bolnikom in presoja o nadaljevanju zdravljenja. Kadar gre za bolnike z nezanesljivo samostojno adherenco, je pomembno o ustreznem načinu zdravljenja seznaniti tudi svojce, ki bodo skrbeli za izvedbo zdravljenja. Bolniki nimajo organiziranega nadzorovanega zdravljenja kot bolniki s tuberkulozo, vendar bi veljalo razmisliti o izvajanju le tega zlasti v primeru slabše adherence.

Vsak bolnik naj dobi pisna navodila, ki jih lahko večkrat v miru prebere tudi doma in si tako bolj zapomni povedano vsebino.

Nadaljevanje.....

Bolnik pride na prvo kontrolo čez dva tedna, nato kontrole potekajo enkrat mesečno. V primeru pojavov stranskih učinkov so kontrole lahko tudi pogostejše, glede na navodila zdravnika. Medicinska sestra bolniku ob kontrolah priskrbi nov datum kontrole.

Ob kontrolah medicinska sestra stalno preverja poznavanje ustreznega režima zdravljenja in preverja, če bolnik zdravila jemlje. Pomembna je zadostna zaloga zdravil, medicinska sestra preveri ali je le-ta zadostna do nadaljnje kontrole oziroma do zaključka zdravljenja.

ZAKLJUČEK

V procesu zdravljenja latentne okužbe z *M. tuberculosis* je pomembno vzpostaviti ustrezno zaupanje med bolnikom in timom, kjer se zdravi. Z ustrezno komunikacijo in natančno zdravstveno vzgojo lahko dosežemo večjo adherenco pri zdravljenju in sprotno pravočasno reševanje pojava stranskih učinkov zdravljenja ter uspešno zaključeno zdravljenje.

7. Spremljanje in ocena uspešnosti zdravljenja LTBO

prim. Petra Svetina, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Preventivno zdravljenje LTBO pri otrocih, ki so bili v stiku s TB bolniki in pri osebah okuženih s HIV, sta dva izmed deset kazalnikov spremljanja izvajanja strategije eliminacije TB. Zato je pomembno, da ima vsaka država v okviru nadzora nad epidemijo TB, tudi sistem spremljanja in vrednotenja uspešnosti preventivnega zdravljenja LTBO. Slovenija je ena izmed redkih držav, ki ima v okviru Registra za tuberkulozo vzpostavljen tudi Register za LTBO. Ta register spremlja testiranja oseb iz ogroženih skupin prebivalstva in spremlja uspešnost preventivnega zdravljenja LTBO. Podatki, ki jih pridobimo ob testiranju, se posreduje v register preko:

- a) **obrazca DEL 6** v primeru pregleda oseb po stiku s TB bolnikom
- b) **obrazca DEL 9** v primeru pregleda:
 - oseb pred predvidenim zdravljenjem z inhibitorji TNF alfa in drugimi biološkimi zdravili,
 - pred predvideno ali po transplantaciji solidnega organa ali kostnega mozga
 - pri osebah okuženih s HIV
 - pred ali ob zdravljenju z določenimi imunosupresivnimi zdravili ob večjem tveganju za TB

Ob testiranju se pridobijo poleg epidemioloških podatkov tudi podatki o morebitnih dejavnikih tveganja za TB, državi rojstva, času bivanja v Sloveniji, simptomih in znakih morebitne TB, podatki glede predhodne LTBO ali TB, izvidi rentgenograma prsnih organov, o razvadah, zaposlitvi, izvidu testiranja na LTBO.

Pri tistih testiranih osebah, pri katerih dokažemo LTBO oz. se odločimo za preventivno zdravljenje LTBO, je potrebno po zaključenem preventivnem zdravljenju posredovati podatke preko **obrazca DEL 6a** ali **obrazca DEL9a** v Register tuberkuloze RS. Na osnovi pridobljenih podatkov, lahko ocenimo uspešnost zdravljenja, obenem pa pridobimo podatke o morebitnih vzrokih prenehanja preventivnega zdravljenja, stranskih učinkih preventivnih zdravil, shemi preventivnega zdravljenja LTBO in podatke glede nadzorovanega prejetja preventivnih zdravil.

8. Obravnava oseb po stiku s TB bolnikom – obravnava kontaktov

Sanja Grm Zupan, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Pregled kontaktov bolnika s tuberkulozo je pomemben del nadzora nad TB v državah z nizko incidenco TB. Kontakti bolnika s TB so potencialni viri okužbe, zato jim želimo ponuditi preventivno zdravljenja, da do razvoja bolezni ne bi prišlo.

Pregled kontaktov je intervencija, s katero želimo odkriti osebe, ki so bile izpostavljene bolnikom pljučno TB. S pregledom želimo najti osebe, ki so visoko rizične za razvoj TB, sekundarne primere TB ali v določenih primerih bolnika, ki je vir okužbe.

Stopnje v procesu pregleda kontaktov:

- ✓ ocena tveganja in opredelitev rizičnih kontaktov (obrazec DEL 5)
- ✓ pregled, izključevanje aktivne TB, opredeljevanje do LTBO
- ✓ uvedba preventivnega zdravljenja
- ✓ prijava pregleda kontakta Registru TB RS (obrazec DEL 6 in DEL 6a)

Verjetnost, da bo prišlo do prenosa bolezni je odvisna od:

- ✓ dejavnikov povezanih z bolnikom: stopnje kužnosti bolnika, časa trajanja kužnosti, delež okuženih oseb
- ✓ dejavniki povezani s kontaktom: bližina bolniku, čas izpostavljenosti, verjetnost, da bo oseba razvila TB (otroci pod 5 let, okuženi s HIV, druge osebe z resno okvarjenim imunskim odzivom)
- ✓ dejavniki okolja: mesto prenosa, ventilacija, tok zraka..

Pregledujemo osebe, ki so bile v stiku s **TB pljučnega parenhima** ali **TB dihalnih poti** (TB pljuč, laringealna). V primeru, da gre le za **zunajpljučno TB** in je izključena pridružena pljučna TB (radiološko in bakteriološko), pregled kontaktov ni potreben.

V določenih primerih pa izvajamo pregled kontaktov z namenom, da bi odkrili **vir okužbe** pri.:

- potrjeni TB ali LTBO pri otroku pod 5 let,
- pri osebi, ki ima primarno TB, ki je posledica nedavne okužbe (primarna TB)

- pri skupini ljudi s potrjeno LTBO v ustanovi z visokim tveganjem.

Strategije pregleda kontaktov:

- ✓ **»Risk group approach«** : identifikacija in pregled visoko rizičnih stikov z najdaljšo izpostavljenostjo kužni osebi
- ✓ **»Stone-in-the-pond principle«**: identifikacija in pregled visoko rizičnih kontaktov in v primeru, da je delež oseb z LTBO dvakratnik ocenjene prevalence za državo ali najdemo primer sekundarne TB, pregled kontaktov razširimo na naslednji krog.

Kot **dokaz prenosa TB** med kontakti zadostuje najdba aktivne TB med kontakti, dokaz LTBI pri otroku mlajšem od 5 let ali prevalenca LTBO v skupini kontaktov, ki je vsaj 2x višja od prevalenca v državi (glede na starost, kraj rojstva).

V letu 2020 so na Nizozemskem opravili primerjavo pregleda kontaktov po posodobitvi in promociji smernic, glede na katere so pregled kontaktov pričeli opravljati po metodi »stone-in-the-pond«. Premerjali so obdobji 2011-2013 in 2014-2016 in v vsakem pregledali preko 20.000 kontaktov s TB. Ugotovili so, da je novejša strategija bolj učinkovita. Na vsakega bolnika so pregledali manj kontaktov in povišali delež ugotovljenih primerov aktivne TB s significantnim povečanjem v skupini občasnih kontaktov (2.krog). Tudi delež kontaktov z ugotovljeno LTBO se je z 8.8% povišal na 9.8%.

Definicija pomembnosti kontaktov glede na prioritete kroge po principu »stone-in-the-pond«:

- ✓ Prvi krog/ tesni stiki: osebe v tesnem, intimnem kontaktu, ki si z bolnikom delijo isti »dihalni prostor«:
 - osebe v skupnem gospodinjstvu
 - osebe, ki ne živijo v skupnem gospodinjstvu, vendar so v tesnih stikih: npr. kratka izpostavljenost direktnemu zračnemu toku s kužnim aerosolom: bronhoskopija, intubacija; osebe, ki se veliko družijo v zaprtih prostorih (telovadnica, avto, zapor), tudi bližnji prijatelji.

- Za kontakte bolnikov s kužno TB je arbitrarna meja stika 8 ur, za kontakte bolnikov s kultura poz TB pa 40 ur.
- ✓ Drugi krog/občasni kontakti: krajši stiki 6-48 ur ali daljši in manj osebni stiki ali stiki v večjih prostorih. V tej skupini obravnavamo: pogoste obiskovalce, prijatelje, sorodnike, sošolce, sodelavce in kolega s popoldanskih aktivnosti, člane klubov. Tudi potnike na letalu v isti vrsti ter dve vrsti spredaj in dve zadaj v primeru, da je šlo za let daljši od 8 ur.
- ✓ Tretji krog/ kontakti v okolju, naključni kontakti: osebe, ki živijo v skupnosti in npr. hodijo v isto šolo, športni klub, na delo in so z bolnikom v občasnih- stikih. V kontaktu manj kot 6-48 ur in si ne delijo istega »dihalnega prostora«.

Dobo kužnosti ocenjujemo glede na čas pojava kašlja ali drugega simptoma s strani respiratornega sistema. Pri mikroskopsko pozitivni TB upoštevamo kontakte zadnjih 3 mesecev, pri v kulturi pozitivni TB v zadnjem mesecu.

Z bolnikom je potrebno opraviti individualni pogovor, najbolje dvakrat. Po opravljeni identifikaciji kontaktov izpolnimo obrazec DEL 5 (Epidemiološka anketa bolnika s tuberkulozo) in ga posredujemo na Register TB RS, od koder bodo o potrebi po pregledu kontaktov obveščeni pristojni pulmologi oziroma pediatri.

Pregled kontakta in termin pregleda

✓ **Takojšen pregled visoko rizičnih kontaktov:**

V idealnih razmerah želimo visoko rizične kontakte pregledati v 7 dneh po postavitvi diagnoze tuberkuloze, zlasti če gre za visoko kužnega bolnika. Pregledati želimo kontakte s simptomatiko suspektno za aktivno TB. Takojšen pregled je potreben tudi pri ranljivih skupina: otroci pod 5 let in hudo imunsko motene osebe (npr. osebe okužene s HIV, biološka terapija zlasti zdravljenji z inhibitorji TNF alfa..)

✓ **Pregled ostalih kontaktov:**

Opravimo 8 tednov po stiku s kužnim bolnikom. Pregled opravimo v pulmološki ambulanti, ki je zadolžena za pregled kontakta. Ob pregledu je pomembno, da osebo, ki je bila v stiku poučimo o tuberkulozi, možnih načinih prenosa bolezn, o latentni okužbi z MT ter o simptomih tuberkuloze, v primeru, da bi latentna okužba napredovala v aktivno bolezen.

Opravimo usmerjeno anamnezo, klinični pregled, rentgenogram prsnih organov in testiranje na LTBI – IGRA testiranje (v Sloveniji trenutno Quantiferon-TB Gold). V primeru simptomov suspektnih za aktivno TB je nujna izključitev aktivne TB z oddajo vsaj dveh kvalitetnih kužnin.

V primeru potrditve LTBI predpišemo in izpeljemo preventivno zdravljenje LTBI, v kolikor zanj ni kontraindikacij.

V primeru, da kontakt nima simptomov aktivne TB, ima normalen rentgenogram prsnih organov, vendar ni kandidat za preventivno zdravljenje LTBI oziroma se z njim ne strinja, potrebuje **spremljanje v pulmološki ambulanti vsaj prvi 2 leti po stiku**. Ob kontrolah svetujemo rentgenogram prsnih organov ter v primeru pojava simptomatike suspektne za aktivno TB izključitev aktivne TB z oddajo kužnin.

Pulmolog je ob pregledu kontakta dolžan izpolniti obrazec **DEL -6** in ga posredovati na Register TB RS. Po zaključenem preventivnem zdravljenju je potrebno posredovati še obrazec **DEL 6a**.

- ✓ **V primeru, da med kontakti določenega bolnika odkrijemo velik delež oseb z LTBI ali primer sekundarne TB, bomo pregled kontaktov razširili na naslednji krog.**

VELIKOST PROSTORA	VELIKOST PROSTORA	TRAJANJE dnevno/>48 h	TRAJANJE Tedensko/6-48 h	TRAJANJE Občasno/1-6 h
avto	< 5 m ³	kontakti znotraj gospodinjstva, drugi tesni stiki , 1.krog	tesni stiki ali občasni stiki, 1. ali 2. krog *	občasni stiki, 2.krog **
soba	10-30 m ³	kontakti znotraj gospodinjstva, drugi tesni stiki , 1.krog	občasni stiki, 2.krog **	občasni stiki, 2.krog **
razred/pisarna	100-200 m ³	občasni stiki, 2.krog **	občasni stiki, 2.krog **	naključni stiki, 3.krog ***
velik zaprt prostor	> 200 m ³	naključni stiki, 3.krog ***	naključni stiki, 3.krog ***	naključni stiki, 3.krog ***

- * obravnavamo kot stik 1.kroga ob mikroskopsko poz. TB
- ** kontakti v primeru dokazanega prenosa v 1.krogu
- *** kontakti v primeru dokazanega prenosa med stiki 2.kroga

Slika 1: Diagram za določitev stopnje tveganja izpostavljenosti in razporeditev v kroge po principu »stone-in-the-pond«

9. Obravnava oseb, za katere se priporoča sistematično testiranja in preventivnega zdravljenja LTBO

prim. Petra Svetina, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

1. OSNOVNI PREGLED IN TESTIRANJE GLEDE TB IN LTBO:

- opravi ga specialist, ki osebo zdravi oz. vodi (npr: infektolog – osebe okužene s HIV; specialist, ki bo bolnika zdravil z biološko terapijo; specialist, ki ga predlaga za transplantacijo)
- časovno se naj pregled izvede:
 - o v primeru zdravljenja z biološkimi zdravili – v okviru predpriprave (ne več kot 6 meseca pred predvidenim začetkom zdravljenja)
 - o v primeru dokazane okužbe s HIV - takoj
 - o v primeru predvidene transplantacije – ob vpisu na čakalni seznam
- tisti, ki pregled opravi izpolni ustrezen obrazec, katerega po zaključku obravnave posreduje v Register tuberkuloze RS
- osnovni pregled vsebuje:
 - o usmerjeno anamnezo glede TB in tveganja za LTBO (simptomi TB, stik s TB, predhodne zdravljenje TB ali LTBO, potovanje, država rojstva, razvade,...),
 - o klinični pregled,
 - o rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah
 - o QFT (pomen pravilnega odvzema in transport krvi!)

2. PREGLED PRI PULMOLOGU:

- je **nujen** v primeru:
 - o predhodnega zdravljenja TB ali LTBO,
 - o znanega stika s TB bolnikom v preteklosti,
 - o prisotnost simptomov in znakov TB,
 - o dokazane LTBO (pozitiven test QFT)
 - o na rentgenogramu prsnih organov vidne spremembe sumljive za aktivno TB ali vidne postspecifične spremembe

3. REDNO spremljanje:

- se izvaja s strani specialista, ki osebo vodi oz. zdrav,
- ob prejemanju bioloških zdravil svetujemo kontrolni rentgenogram 6 do 9 mesecev po začetku zdravljenja z biološkimi zdravili, katerega bolnik opravi v okviru rednih pregledov pri specialistu, ki bolnika zdravi z biološkimi zdravili
- redni kontrolni pregledi pri pulmologu niso potrebni pri bolnikih

4. REDNI KONTROLNI PREGLEDI PRI PULMOLOGU:

- **so potrebni** pri bolnikih, ki prejemajo biološka zdravila s predhodno dokazano LTBO in so prejeli preventivno terapijo. Svetujemo pregled 9-12 mesecev po začetku zdravljenja z biološkimi zdravili.
- **svetuje se** pregled pri bolnikih, ki pogosto zahajajo ali dlje časa živijo v območjih z višjo incidenco TB; pri teh se svetuje prvi kontrolni pregled 6 mesecev po začetku zdravljenja z biološkimi zdravili in nato enkrat letno

5. NUJNI PREGLED PRI PULMOLOGU:

- je **potreben** v primeru:
 - o dolgotrajne simptomatike s strani respiratornega sistema,
 - o ob sumu na TB na osnovi kliničnih simptomov,
 - o novo nastalih sprememb na rentgenogramu prsnih organov,
 - o ob stiku s TB bolnikom.

10. Literatura:

1. World Health Organization. The end TB strategy, Geneva, World Health Organization, 2015.
2. World Health Organization. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva, World Health Organization, 2015.
3. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries European Respiratory Journal 2015
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Nacionalni program za tuberkulozo RS. http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinika-golnik-files/program_obvladovanja_tb.pdf
6. Svetina P. Biološka zdravila – inhibitorji TNF alfa. In: Zbornik prispevkov 14. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2009 mar, Ljubljana. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2009.
7. Smrekar N, Svetina P.: Iskanje in zdravljenje LTBO pred uvedbo bioloških zdravil. In: Zbornik prispevkov Strokovno srečanja Združenja pulmologov in Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo Slovenije); 2019 mjr, Ljubljana, 2019.
8. Smrekar N. Biološka zdravila v gastroenterologiji. V: FRAS, Zlatko (ur.), POREDOŠ, Pavel (ur.). *Zbornik prispevkov*. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino. 2010, str. 63-67.
9. Chudy-Onwugaje KO, Christian KE, Farraye FA, Cross RK. A State-of-the-Art Review of New and Emerging Therapies for the Treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Nov; 25(5):820-30.
10. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinck EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
11. Asaumi, R., Nunoya, K. ichi, Yamaura, Y., Taskar, K. S., & Sugiyama, Y. (2022). Robust physiologically based pharmacokinetic model of rifampicin for predicting drug–drug interactions via P-glycoprotein induction and inhibition in

- the intestine, liver, and kidney. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 11(7), 919–933. <https://doi.org/10.1002/psp4.12807>
12. Chen, J., & Raymond, K. (2006). Roles of rifampicin in drug-drug interactions: Underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 5, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-5-3>
 13. Desta, Z., Soukhova, N. V., & Flockhart, D. A. (2001). Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: Potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(2), 382–392. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.2.382-392.2001>
 14. Elmeliogy, M., Vourvahis, M., Guo, C., & Wang, D. D. (2020). Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug–Drug Interaction Studies. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 59, Issue 6, pp. 699–714). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00867-1>
 15. Finch Andrew, & Pillans Peter. (2014). P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian Prescriber*.
 16. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. (2022). Povzetek glavnih značilnosti zdravila Rifinah. *הארץ*, 8.5.2017, 2003–2005. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
 17. Lee, S. M., & Bunker, M. (1997). Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Medical Update for Psychiatrists*, 2(4), 107–113. [https://doi.org/10.1016/S1082-7579\(97\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S1082-7579(97)00025-3)
 18. LiverTox. (2018). *Isoniazid*.
 19. Niemi, M., Backman, J. T., Fromm, M. F., Neuvonen, P. J., & Kivistö, K. T. (2003). Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin Clinical Relevance. In *Clin Pharmacokinet* (Vol. 42, Issue 9).
 20. *Zbornik sestanka : 18 . redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji, PTZ* (Toni Janez. (2013)).
 21. Tornio, A., Filppula, A. M., Niemi, M., & Backman, J. T. (2019). Clinical Studies on Drug–Drug Interactions Involving Metabolism and Transport: Methodology, Pitfalls, and Interpretation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 105(6), 1345–1361. <https://doi.org/10.1002/cpt.1435> Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, Clarke A. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis

- infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1):200. doi: 10.1186/s12879-017-2301-4.
22. Skamen U, Sodja E, Žolnir-Dovč M. Testa QuantiFERON TB in TB Plus v Sloveniji v obdobju 2008–2019. *ZdravVestn* 2022; 91(7-8):265-72. doi.org/10.6016/ZdravVestn.3251
 23. Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J*. 2016; 48:1411-1419. doi: 10.1183/13993003.00510-2016.
 24. Qiagen QuantiFERON-TB Gold Plus ELISA Package Insert. Hilden: Qiagen; 2021. Available from: http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf.
 25. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole-blood IFN- γ assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-70.
 26. Pai M, Dowdy D. Tuberculosis: progress and challenges in product development and delivery. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 25-7. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70256-X.
 27. Sodja E, Ažman S, Žolnir-Dovč M. Laboratorijska diagnostika latentne tuberkuloze - 11-letne izkušnje s testom QuantiFERON = Laboratory diagnosis of latent tuberculosis - 11-years' experience with QuantiFERON testing. V: Petrovec M (ur.). Okužbe dihal. *Med Razgl*, 2016. 55 Suppl 4; 21-29.
 28. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, Metcalfe J, Dowdy D, van Zyl Smit R, Dendukuri N, Pai M, Denkinger C. Reproducibility of interferon gamma (IFN- γ) release Assays. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 1267-76. doi: 10.1513/AnnalsATS.201405-188OC.
 29. Shafeque A, Bigio J, Hogan A C, Pai M, Banaei N. Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence? *J Clin Microbiol* 2020; 58(9):e01950-19. doi: 10.1128/JCM.01950-19.

Tarčna biološka in sintezna zdravila v revmatologiji

Doc. dr. Alojzija Hočevar, dr. med.

¹ UKC Ljubljana, KO za revmatologijo

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Interna medicina

Napredek pri razumevanju patofizioloških mehanizmov vnetnih revmatskih bolezni je v zadnjih desetletjih omogočil razvoj tarčnih, ciljno usmerjenih imunomodulatornih zdravil, ki spreminjajo potek vnetne revmatske bolezni (t.i. DMARD). Tarčni DMARD so pomembno spremenili zdravljenje in s tem dolgoročno prognozo vnetnih revmatskih bolezni. Ciljno usmerjene DMARD danes lahko razdelimo v dve veliki skupini – v biološka zdravila in tarčna sintezna zdravila. Biološki DMARD so kompleksni proteini (monoklonska protitelesa ali njihovi fragmenti, fuzijski receptorji, njihovi antagonisti), ki se aplicirajo parenteralno in imajo praviloma dolgo razpolovno dobo. Nasprotno so tarčni sintezni DMARD male molekule, ki prehajajo v celice in delujejo na znotrajcelične signalne poti. V primerjavi z biološkimi DMARD imajo enostavnejšo kemijsko zgradbo in nizko imunogenost. Aplicirajo se peroralno in imajo kratek razpolovni čas. Ker določena signalna pot neredko uravnava različne celične procese imajo tarčna sintezna zdravila lahko več sočasnih učinkovanj. Področje tarčnih zdravil se hitro razvija in v predavanju bodo predstavljena zdravila, ki jih aktualno predpisujemo.

Zaviralci citokinov so bili na področju revmatologije prvi biološki DMARD in med njimi imamo največ izkušenj z zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF). Med originalne zaviralce TNF prištevamo etanercept (fuzijski receptor), monoklonska protitelesa infliksimab, adalimumab, golimumab in pegiliran fragment Fab certolizumab pegol. Strukturne razlike med njimi so odgovorne za različne lastnosti in prednosti posameznega zaviralca. V zadnjih letih so na tržišču med zaviralci TNF dostopna tudi številna podobna biološka zdravila (t.i. »*biosimilarji*«). Zaviralce TNF predpisujemo najpogosteje za zdravljenje revmatoidnega artritisa in bolezni iz skupine spondiloartritsov (npr. ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, enteropatični artritis,...) kadar s klasičnimi sintezni DMARD bolezni ne umirimo. Zaviralci TNF so

lahko učinkoviti tudi pri nekaterih sistemskih vaskulitisih. Med anticitokinske biološke DMARD uvrščamo tudi zaviralce interleukina (IL) -6 (tocilizumab in sarilumab), zaviralce IL-17 (sekukinumab in iksekizumab), IL-12/23 (ustekinumab), IL-23 (guselkumab) in IL-1 (anakinra, kanakinumab). Medtem ko so zaviralci IL-6 učinkoviti pri zdravljenju revmatoidnega artritisa in velikožilnih vaskulitsov, zdravimo z zaviralci IL-17, IL12/23 oz. IL-23 bolnike z različnimi oblikami spondiloartritsov. Zaviralci IL-1 so izborna zdravilo pri nekaterih avtoimnih boleznih, poleg tega lahko učinkovito umirijo akutni zagon protina. Mepolizumab (monoklonsko protitelo proti IL-5) prihaja v poštev pri bolnikih z eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom. Rituksimab in belimumab sta biološka DMARD usmerjena proti limfocitom B in vplivata na njihovo preživetje ter diferenciacijo. Rituksimab je monoklonsko protitelo proti molekuli CD20 in registriran za zdravljenje revmatoidnega artritisa ter ANCA vaskulitsov. Uspešno pa ga uporabljamo kot reševalno zdravilo tudi pri terapevtsko rezistentnih potekih sistemskih vaskulitsov in vezivnotkivnih boleznih. Belimumab (protitelo proti rastnemu dejavniku limfocitov B, BAFF) je indiciran za zdravljenje aktivnega sistemskega lupus eritematozusa. Abatacept (fuzijski protein, analog CTLA-4) preko zaviranja kostimulatornih molekul modulira delovanje limfocitov T. Podobno kot rituksimab je tudi abatacept lahko učinkovit pri različnih vnetnih revmatičnih boleznih (poleg revmatoidnega artritisa, juvenilnega artritisa in psoriatičnega artritisa za katere je registriran).

Med tarčne sintezne DMARD, ki jih trenutno uporabljamo pri zdravljenju vnetnih revmatičnih boleznih sodijo zaviralci Janusovih kinaz (JAK) tofacitinib, baricitinib in upadacitinib (v fazi preskušanja ali registracije so še drugi zaviralci JAK) in zaviralec fosfodiesteraze 4 (apremilast). Janusove kinaze (poznamo štiri različne encime) so ključne za delovanje hematopoetskih in imunskih celic in različni JAK zaviralci različno intenzivno zavirajo posamezne kinaze, kar vpliva tudi na njihov varnostni profil. Z zaviralci JAK zdravimo bolnike z revmatoidnim artritidom in različnimi oblikami spondiloartritsov. Njihova učinkovitost se preučuje tudi pri drugih vnetnih revmatičnih boleznih. Apremilast je namenjen zdravljenju luskavične bolezni ter sluzničnih razjed pri Behçetovi bolezni. Preko zaviranja znotrajcelične razgradnje cikličnega adenozin-monofosfata modulira sintezo različnih provnetnih mediatorjev (med drugim TNF, interferon γ , IL-17, IL-12/23).

Bližnja prihodnost obeta nova tarčna zdravila v revmatologiji, med drugim s prijemašči tudi v rastnih faktorjih, komplementnem sistemu in interferonski poti.

Zdravljenje s tarčnimi biološkimi in sintezniimi DMARD zaradi ciljnega poseganja v imunski sistem praviloma zvišuje tveganje za okužbe. Tveganje pa ni odvisno le od načina delovanja predpisanega zdravila, njegovega odmerka in trajanja zdravljenja, pač pa tudi od številnih drugih dejavnikov – od same vnetne revmatične bolezni in njene aktivnosti, sočasne uporabe in odmerkov drugih imunomodulatornih zdravil (npr. sočasno zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov), od pridruženih bolezni in nenazadnje različnih okoljskih in genetskih dejavnikov. Tveganje za nekatere oportunistične okužbe lahko pri bolniku prepoznamo in z ustreznim ukrepanjem tudi zmanjšamo, na kar nam kažejo izkušnje za preprečevanje aktivne tuberkuloze pri zdravljenju z zaviralci TNF. Presejalni pregledi za odkrivanje latentne in aktivne tuberkuloze so prav na podlagi izkušnje ob zdravljenju z zaviralci TNF postali nepogrešljiv sestavni del nabora preiskav pred uvedbo tarčnega imunomodulatornega zdravljenja.

USPEŠNOST POSODOBLJENIH PRIPOROČIL ZA ISKANJE LATENTNE TUBERKULOZE PRED UVEDBO BIOLOŠKIH ZDRAVIL V VSAKDANJI KLINIČNI PRAKSI – IZKUŠNJE KLINIČNEGA ODDELKA ZA GASTROENTEROLOGIJU LJUBLJANA

dr. Nataša Smrekar, dr. med.,

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Japljeva 2, Ljubljana

e-mail: natasa.smrekar@kclj.si

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je bolezen prebavnega trakta neznanega vzroka. Dejavniki iz okolja, pri genetsko predisponirani osebi najverjetneje povzročijo, da imunski sistem ne prepozna več normalne črevesne flore, kar pripelje do nenadzorovanega vnetja črevesne sluznice (1). Za KVČB je značilen dolgotrajen potek s pogostimi zagoni in vmesnimi, različno dolgimi obdobji mirovanja (remisija). Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta glavni fenotipski obliki KVČB. Pri Crohnovi bolezni vnetje prizadene kateri koli del prebavne cevi od ust do zadnjika. Vnetje je pri ulceroznem kolitisu omejeno le na sluznico debelega črevesa (2). Bolezen se največkrat pojavi pri mladih odraslih med 15. in 30. letom starosti. 10% bolnikov je mlajših od 18 let. Bolezen se lahko prvič pojavi tudi pri starejših od 50 let (1,2). Incidenca KVČB iz leta v leto narašča (3).

Za zdravljenje uporabljamo številna zdravila, ki imajo lahko le lokalni učinek na črevo ali pa delujejo sistemsko. Bolniki z zmerno do težko potekajočo boleznijo pogosto potrebujejo sistemsko imunosupresivno zdravljenje, kar poveča tveganje za resne in oportunistične okužbe, kot tudi za pojav rakavih obolenj in presnovnih bolezni (4). Na voljo imamo veliko zdravil, zato postaja zdravljenje KVČB vse večji izziv. Od klasičnih zdravil uporabljamo 5-aminosalicilate, kortikosteroide, tiopurine in metotreksat. Med napredna zdravila, ki jih uporabljamo, pa štejemo biološka zdravila in male molekule (zaviralci Janus kinaze (JAK)). Poleg zaviralcev tumor nekroznega faktorja alfa (infliksimab, adalimumab, golimumab) trenutno za zdravljenje KVČB od bioloških

zdravil uporabljamo še zaviralec integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) in interlevkina 12/23 (ustekinumab) (5).

Resne in oportunistične okužbe

Med zdravljenjem z zaviralci tumor nekroznega faktorja alfa ($TNF\alpha$) se nekoliko poveča tveganje za resne okužbe (OR 1,54 (95% CI, 1,13-1,86)). Resne okužbe so tiste, ki zahtevajo hospitalizacijo in parenteralno zdravljenje z antibiotiki in/ali privedejo do smrti bolnika. Med resnimi okužbami prevladujejo pljučnice (24,2%), gastrointestinalne okužbe (22,5%) in okužbe kože (17,2%). Približno 3,9% bolnikov z resnimi okužbami je umrlo znotraj 3 mesecev. Tveganje za okužbe se dodatno poveča ob sočasni rabi tiopurinov in/ali sistemskih kortikosteroidov. Dodaten dejavnik tveganja pa je tudi stopnja aktivnosti bolezni (6).

Tveganje za pojav oportunističnih okužb (tuberkuloza, listerioza, histoplazmoza, kokcidioidomikoza..) med zdravljenjem z zaviralci $TNF\alpha$ je občutno povišano (OR 1,9 (95% CI, 1,21-3,01)). Okužbe pri zaviralci $TNF\alpha$ se pojavijo neodvisno od odmerka zdravila in trajanja zdravljenja. Novejša biološka zdravila (vedolizumab in ustekinumab) imajo boljši varnostni profil glede resnih in predvsem oportunističnih okužb. Stanje se spremeni in tveganje poveča, če zdravilo kombiniramo s sistemskimi kortikosteroidi in/ali imunosupresivi. Starost bolnika nad 60 let je povezana s povečanim tveganjem za resne okužbe pri vseh bioloških zdravilih (OR 2,28 (95% CI, 1,57-3,31)) (6,7).

Tuberkuloza in napredna zdravila

Tuberkuloza (TB), ki je najpogostejša nalezljiva bolezen v svetu. Po okužbi z bacilom *Mycobacterium tuberculosis* se lahko razvije akutna okužba ali pa preide okužba v latentno obliko (LTBO). Pri večini okuženih bolnikov namreč imunski odziv gostitelja zaustavi nadaljnjo rast mikobakterij z nastankom granuloma, kar vodi v mirovanje okužbe (LTBO) (8). Pri tem igra pomembno vlogo vnetni mediator tumor nekroznega faktorja alfa ($TNF\alpha$), ki je nujen za normalen celični imunski odziv, aktivacijo makrofagov z namenom ubijanja znotrajceličnih bakterij in omejevanje širjenja granuloma (9). Po podatkih naj bi imelo LTBO $\frac{1}{4}$ svetovnega prebivalstva (8). Posamezniki z LTBO so

asimptomatski in imajo povečano tveganje za reaktivacijo okužbe. Zdravljenje z imunosupresivnimi naprednimi zdravili (biološka zdravila, zaviralci JAK), zlasti zaviralci $TNF\alpha$, poveča tveganje za okužbe ali aktivacijo latentne tuberkuloze, zato pred uvedbo bolnik opravi presejalno testiranje (8,10). Ob zdravljenju je nujen reden laboratorijski nadzor. TB, ki se razvije ob zdravljenju z biološkimi zdravili, se najpogosteje pojavi nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Bolezen je v več kot 50% zunaj pljučna in v 10% diseminirana (prizadeta sta vsaj dva organa) (11).

Slovenska priporočila in izkušnje

V Sloveniji smo leta 2011 v okviru Nacionalnega programa za tuberkulozo sprejeli prva priporočila za pripravo bolnikov glede TB pred pričetkom zdravljenja z zaviralci $TNF\alpha$, ki smo jih kasneje ekstrapolirali na vsa biološka zdravila in male molekule. Priporočila svetujejo pregled vseh bolnikov pri pulmologu pred začetkom zdravljenja z naprednimi zdravili. V okviru pregleda pulmolog poleg usmerjene anamneze in kliničnega pregleda, opravi tudi preiskave za izključitev ev. TB in testiranje na LTBO. V primeru suma na TB, je potrebno izključiti oz. potrditi bolezen. Pri bolnikih, ki imajo dokazano LTBO, je pred začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili nujno preventivno zdravljenje LTBO, katero uvede in vodi pulmolog. Po zaključenem preventivnem zdravljenju, bolnik prične zdravljenje z biološkimi zdravili, izjemoma lahko začne zdravljenje z biološkimi zdravili med preventivnim zdravljenjem LTBO (4,10,12).

Glede na podatke iz registra ob doslednem upoštevanju navodil nismo beležili nobene aktivne okužbe s TB ali reaktivacije LTBO pri bolnikih, ki prejemajo napredna imunosupresivna zdravila. Hkrati ugotavljamo, da se število bolnikov na tej terapiji hitro povečuje, tako da je obremenitev pulmoloških ambulant z njimi iz leta v leto večja. Naši bolniki (brez pulmoloških bolezni) tako zasedaj termine, ki jih nujno potrebujejo pulmološki bolniki. Leta 2019 smo na skupnem srečanju pulmologov in gastroenterologov predlagali nova posodobljena priporočila za obravnavo bolnikov pred uvedbo napredne terapije (12). Predlogi so bili naslednji:

- **osnovni pregled in testiranje glede TB in LTBO opravi gastroenterolog** v okviru predpriprave (ne več kot 6 meseca pred predvidenim začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili) – izpolni ustrezen obrazec, katerega po zaključku obravnave posreduje v Register za tuberkulozo (12).

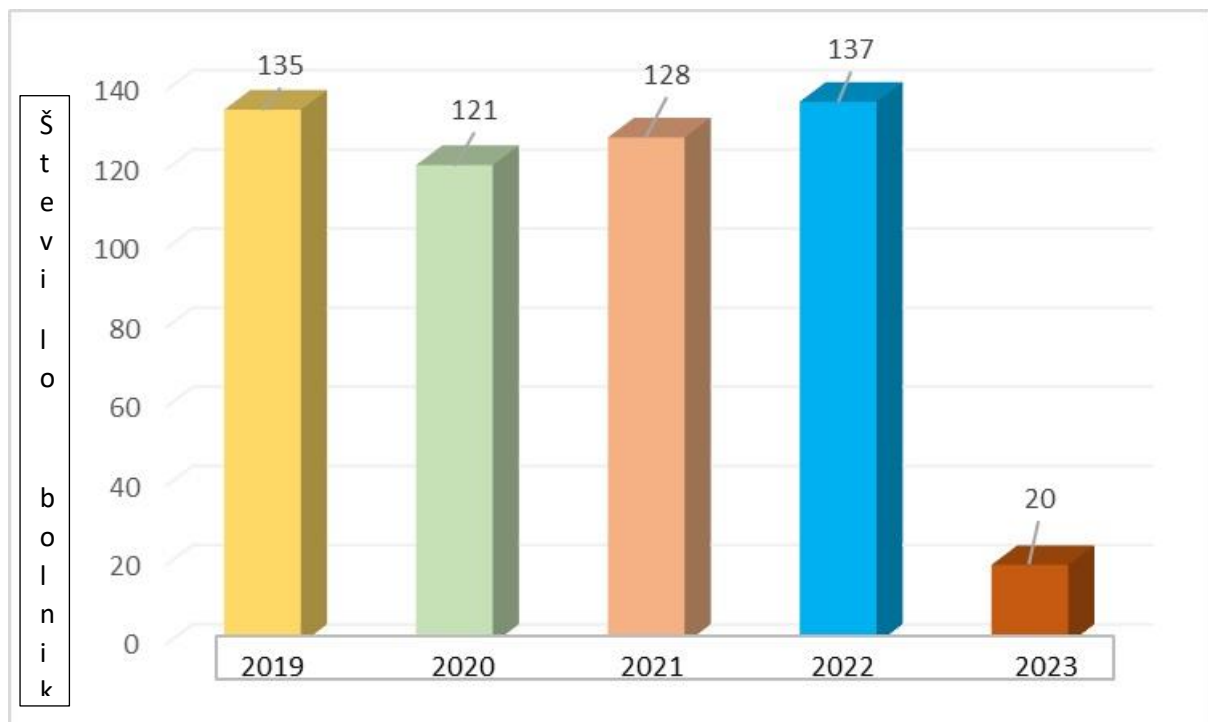
- **pregled pri pulmologu pred začetkom zdravljenja z naprednimi zdravili** je nujen v primeru: predhodnega zdravljenja TB ali LTBO, znanega stika s TB bolnikom v preteklosti, prisotnosti simptomov TB, pozitivnega QFT ali v primeru sprememb vidnih na rentgenogramu prsnih organov. Kontrolni pregled v pulmološki ambulanti je potreben le pri bolnikih, ki so prejeli kemoprofilakso zaradi LTBO (12).

KVČB center v sklopu Kliničnega oddelka za gastroenterologijo UKC Ljubljana je bil izbran za testni center. Leta 2019 smo napredno terapijo predpisali 135 novim bolnikom, leta 2020 121 bolnikom, leta 2021 128 bolnikom in leta 2022 137 bolnikom s KVČB (slika 1). Vsem bolnikom smo naredili rentgenogram pljuč in določili Quantiferonski TB test. V kolikor ni bilo zadržkov smo uvedli napredna imunosupresivna zdravila. Pri vseh bolnikih smo izpolnili vprašalnik (slika 2) in ga posredovali v register TB klinike Golnik. Testno obdobje je bilo daljše od pričakovanega, saj smo se v tem obdobju soočili še s pandemijo COVID-19. V tem časovnem obdobju nismo zabeležili nobene reaktivacije LTBO. Naši bolniki so mnogo hitreje prišli do ustreznega zdravljenja, beležili smo mnogo manj napotitev k pulmologu. Menimo, da bi lahko pozitivne izkušnje iz KVČB centra v Ljubljani prenesli na vse ostale KVČB centre v Sloveniji in tudi ostale specialnosti, kjer se za zdravljenje uporabljajo napredna imunosupresivna zdravila.

Literatura:

1. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50(8):942-51.
2. Torres J, Colombel JF. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 2016, 387 (10014):98-100.
3. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015-2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(12):720-7.
4. Kucharzik T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *JCC.* 2021:879-913.
5. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med.* 2012; 8:765474.
6. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36:257-64.

7. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(9):969-79.
8. Fehily SR, et al. Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression – risk, screening, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56:6-27.
9. Robert M, Miossec P. Reactivation of latent tuberculosis with TNF inhibitors: critical role of the beta 2 chain of the IL-12 receptor. *Cell Mol Immunol.* 2012; 18 (7) :1644-51.
10. Hashash JG, et al. Approach to Latent Tuberculosis Infection Screening Before Biologic Therapy in IBD Patients: PPD or IGRA?. *Inflamm Bowel Dis.* 2020; 26(9):1315-18.
11. Banerjee R, et al. Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review in Tuberculosis-Endemic Countries. *Gut Liver.* 2020; 14(6) :685-698.
12. Smrekar N, Svetina P. Iskanje in zdravljenje latentne TB pred uvedbo bioloških zdravil. V: Košnik M. Zbornik sestanka: pljuča in prebavila. Ljubljana. 2019:1-3



Slika: 1: Število novih bolnikov za napredni terapiji v obdobju med 2019-2022. KVČB center Ljubljana, KOGE, UKC Ljubljana.

Pot bolnika s TB

Eva Megušar, dipl.m.s

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

eva.megusar@klinika-golnik.si

Tuberkuloza (v nadaljevanju TB) velja za eno izmed najpogostejših nalezljivih bolezni v svetu. Glavni pomen je hitro diagnosticiranje, zdravljenje in s tem preprečevanje širjenja bolezni med ljudmi. Bolnišnično okolje predstavlja visoko tveganje za prenos TB med bolniki in tudi iz bolnika na zdravstvene delavce. Ocena tveganja za prenos okužbe v bolnišnici je odvisna od ustanove, oddelka, skupine delavcev, od prevalence TB v okolici, populacije bolnikov, hitrosti postavitve diagnoze in od učinkovitost ter obsega ukrepov za preprečevanje prenosa okužbe (World Health Organization, 2019).

Vsaka zdravstvena ustanova je dolžna pripraviti oceno tveganja za prenos okužbe z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* tako za ambulate kot bolnišnične oddelke in na osnovi ocene tveganja pripraviti ustrezne pisne protokole (Svetina, 2012).

TB je nalezljiva bolezen in se prenaša s kužnim aerosolom. To so od 1 do 5 mikronov veliki delci, ki vsebujejo bacile tuberkuloze. Gre za aerogen prenos okužbe (Zadnik, 2012).

Kužni aerosol se tvori pri bolnikih s pljučno ali laringealno TB ob (Zadnik, 2012):

- kašlju,
- govorjenju,
- kihanju,
- petju.

Cilji preprečevanja prenosa okužbe z *Mycobacterium tuberculosis* (MT) v zdravstvenih ustanovah so zgodnje odkrivanje bolnikov, izvajanje ukrepov osamitve, ustrezno zdravljenje kužnih bolnikov in nadzor nad zdravstvenim stanjem zaposlenih (Bučan, 2018).

Ob sumu na TB napravimo rentgenogram prsnih organov ter pravilno odvzamemo kužnine, ki jih pošljemo v Laboratorij za mikobakterije na Kliniki Golnik. Da bi preprečili širjenje TB na zdravo populacijo, je potrebna takojšnja izolacija bolnika, pri katerem je postavljen sum. V kolikor je sum na TB postavljen v drugi bolnišnici ali na drugem oddelku, lečeči zdravnik prehodno konzultira zdravnika za TB, ali v času dežurstva dežurnega sprejemnega zdravnika Klinike Golnik. Dogovorijo se za sprejem na Kliniko Golnik. Na oddelku za TB sta v primeru suma na TB zagotovljeni dve izolacijski enoposteljni sobi s podtlakom. Sobi sta med seboj ločeni, imata vsaka svoje sanitarije in ločeno prezračevanje. Pred sobama je predprostor, namenjen pripravi osebja in ustrezna ventilacija. Za življenjsko ogrožene bolnike s sumom na TB je na intenzivnem oddelku Klinike Golnik namenjena ena soba s podtlakom (Ahačič 2016; Pivk, 2012).

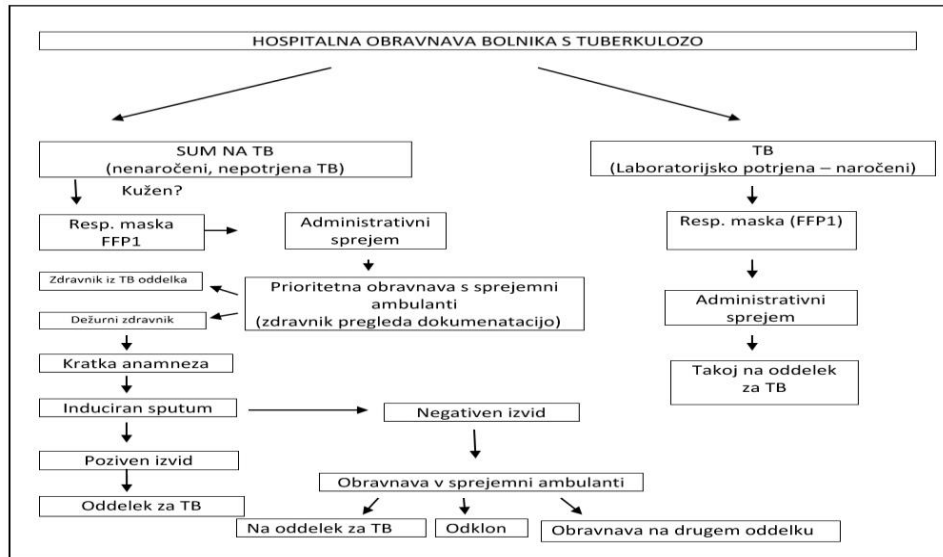
Pacienti s sumom na TB ali pacient s potrjeno TB uporabljajo zaščitni respirator varnostnega standarda FFP1. Zaposleni, ki so v stiku s TB uporabljajo zaščitni respirator FFP3. Za potrditev/izključitev TB mora bolnik oddati tri vzorce. Najbolj običajna in najprimernejša je oddaja spontanega izmečka. V primeru kontraindikacij se bolnika inducira, lahko se vzame aspirat zgornjih dihal. Po treh negativnih vzorcih iz diha, oddanih v treh zaporednih dneh rečemo, da je bolnik mikroskopsko negativen, kar pomeni da z veliko verjetnostjo ni kužen. Pacienta preselimo na akutni oddelek za morebitno nadaljnjo diagnostiko. V kolikor iz laboratorija sporočijo pozitiven izvid kužnine na *Mycobacterium tuberculosis* bolnika namestimo na oddelek za TB in pričnemo z zdravljenjem. Na oddelku za TB se izvaja kohortna izolacija (Pivk, 2012; Ahačič, 2016).

Da pa bodo in so postopki pravilno izvedeni in zagotovljeno preprečevanje širjenja bacila MT za zgoraj omenjeno, so pomembni hierarhični ukrepi, ki potekajo v treh nivojih (World Health Organization, 2019):

1. ADMINISTRATIVNI UKREP

Po hierarhiji je administrativni ukrep najpomembnejši. V ta ukrep sodi ocena tveganja in izdelava ustreznih pisnih protokolov na podlagi ocene tveganja, implementacija, izvedba učinkovitih delovnih navad in postopkov, izobraževanje in svetovanje zdravstvenim delavcem glede tuberkuloze.

Klinika Golnik ima izdelan algoritem sprejema bolnika s potrjeno TB ali s sumom na TB, ki je prikazan v spodnji tabeli.



2. TEHNOLOŠKI UKREPI

S tehnološkimi ukrepi preprečujemo širjenje kužnega aerosola, ter znižujemo koncentracijo kužnih delcev v prostoru. Te ukrepe izvajamo v prostorih, kjer se nahajajo TB bolniki in kjer so nameščeni bolniki s sumom na TB. Najučinkovitejši sistem je ventilacija s podtlakom. Za pravilno delovanje le tega morajo biti okna sobe zaprta. V sobah, kjer so bolniki s TB izvajamo lokalno ventilacijo navzven. Pomembni so tudi hepa filtri in baktericidna svetilka, ki preprečujejo širjenje kužnega aerosola in znižujejo koncentracijo kužnih delcev v prostoru. V prostorih, kjer ni možna ventilacija s podtlakom, je potrebno zračenje prostorov navzven (Bučan, 2019; World Health Organization, 2019).

3. ZAŠČITNA OSEBNA SREDSTVA

Zadnji ukrep v hierarhični lestvici zaščitnih ukrepov pred okužbo z *MT* so zaščitna osebna sredstva. Govorimo o uporabi zaščitnega respiratorja. Zdravstveni delavci uporabljamo zaščitni respirator FFP3. Respirator mora zagotavljati filtriranje vsaj 95% vseh delcev manjših od 1 mikrona in dopuščati manj kot 10% uhajanja

zračnega toka ob stiku maske z obrazom. Zaščitni respirator zdravstvenega delavca ščiti, da se ne okuži z MT takrat, ko je v stiku s kužnim pacientom. Respirator mora biti suh in nepoškodovan. Uporabljamo ga lahko največ 8 ur. Uporabljen respirator zavržemo med infektivne odpadke. Zaščitne respiratorje moramo uporabljati ob sumu na TB in potrjeno okužbo s TB. Pacienti s sumom na TB ali pacient s potrjeno TB uporabljajo zaščitni respirator varnostnega standarda FFP1, ki preprečuje širjenje kužnega aerosola v okolje. Pacienti s kužno obliko TB respirator menjajo enkrat na dan.(Zadnik, 2012; Bučan, 2019).

Zaščitne respiratorje morajo ob stiku s pacientom s sumom ali potrjeno tuberkulozo uporabljati (Zadnik, 2012):

- vse osebe, vključno vsi zdravstveni delavci in obiskovalci,
- vsi, ki pri pacientih izvajajo postopke, ki vzpodbujajo produkcijo kužnega aerosola,
- osebe v ustanovah, kjer so administrativni in tehnološki ukrepi nezadostni (npr.: reševalci, vozniki reševalnih vozil),
- osebe, ki zagotavljajo urgentno kirurško in zobozdravstveno pomoč
- osebe zaposlene v laboratorijih, kjer lahko pride do kontaminacije s kužnim materialom.

Zaključek

Za učinkovito preprečevanja širjenja okužbe z bacilom tuberkuloze so pomembna zaščitna sredstva ter administrativni in tehnološki ukrepi. Na vrhu seznama so administrativni ukrepi, pri katerih je pomembno, da imamo natančno izdelane smernice po katerih se moramo ravnati. Šele potem, ko so administrativni ukrepi izpolnjeni lahko naprej pravilno uporabljamo druge ukrepe v hierarhični lestvici. Zelo pomembno je izobraževanje zdravstvenih delavcev glede ukrepanja pri sumu na TB.

Literatura:

1. Pivk, 2012. Ukrepi pri zdravstvenih delavcih in sobolnikih, ki so bili v stiku s TB bolnikom v zdravstveni ustanovi. Ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe z M. tuberculosis. In: Svetina. Priporočila za preprečevanje prenosa okužb z M. tuberculosis v zdravstvenih

ustanovah. pp. 18-20. Golnik, Slovenija: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik.

2. Svetina Šorli, P. (2012). Zdravljenje tuberkuloze. In: M. Košnik, R. Marčun & P. Svetina Šorli. Zbornik sestanka: 17. redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov tuberkulozo (TB) v Sloveniji. pp. 17. Golnik, Slovenija: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik.
3. World Health Organization (WHO), 2019. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva: WHO):
4. Ahačič, M., 2016. Ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe z *M. tuberculosis*. In: P. Svetina, M. Košnik & R. Marčun, eds. Zbornik srečanja: 21. slovenski in 2. mednarodni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB). Golnik, 23.–24. marec 2016. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, pp. 81-83.
5. Bučan, E., 2019. Bolnik s tuberkulozo, kaj pa zdaj?. In: P. Svetina & R. Marčun, eds. 5. mednarodni simpozij o tuberkulozi in respiratornih okužbah; 24. slovenski posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo. Bled, 28.–29. marec 2019. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, pp. 52-54.

Ustrezen odvzem kužnin

Maruša Ahačič, mag. zdr. nege

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

marusa.ahacic@klinika-golnik.si

Izvleček

Skrb za ustrezno oddajo kužnin je bistvena naloga medicinskih sester. Ustrezno in kvalitetno odvzeta kužnina je pogoj za natančno izvedeno laboratorijsko diagnostiko in vpliva na čimprejšen začetek zdravljenja. Medicinska sestra mora biti teoretično in praktično usposobljena in mora poznati celoten postopek oddaje različnih kužnin za dokaz *M. tuberculosis*.

Uvod

Za ustrezno opravljeno diagnostiko in ustrezno zdravljenje je bistvena oddaja ustreznih kužnin. Indikacijo za odvzem kužnine vedno poda zdravnik, skrbnik za izvedbo pa je medicinska sestra. Kakovostno odvzet vzorec velja za pomemben dejavnik pri obvladovanju pljučnih bolezni. Neustrezno odvzete kužnine so lahko povezane tudi s podaljšanjem hospitalizacije ali prepozno postavljeno diagnozo in prepoznim pričetkom zdravljenja.

Vloga medicinske sestre

Medicinska sestra ima ključno vlogo pri kakovostnem odvzemu vzorca. Za odvzem vzorca mora biti teoretično in praktično usposobljena, ključno je upoštevanje navodil in smernic ter spremljanje kazalnikov kakovosti. Medicinska sestra mora poznati celoten postopek odvzema kužnine. S pravilnim odvzemom kužnine lahko vplivamo tudi na omejevanje prenosa tuberkuloze.

Vloga medicinske sestre pri odvzemu kužnine je priprava ustreznih pripomočkov za odvzem, pravilna izvedba postopka odvzema in pravilen transport v laboratorij.

Medicinska sestra s postopkom odvzema kužnine seznanja bolnika in si tako pridobi njegovo zaupanje in sodelovanje.

Vzorec mora biti odvzet ob pravem času, iz ustreznega mesta in pravo količino. Nepravilno odvzet vzorec predstavlja tveganje za tistega, ki z njim rokuje, in bistveno vpliva na izid zdravljenja.

Pri odvzemu kužnine medicinska sestra poskrbi za zaščito bolnika, zdravstvenega delavca in okolja. Pri zaščiti je bistvena uporaba ustrezne zaščitne maske (FFP3), zaščitne rokavice. Po ustrezni oddaji kužnine je potrebno poskrbeti tudi za ustežno zračenje, če v prostoru ni izvedljiva druga tehnična možnost (npr. negativen tlak, UV lučke).

Najpomembnejše kužnine za dokaz TB

Izmeček

Izmeček je produkt iz pljuč in bronhijev, ki ga pridobimo z globokim izkašljevanjem. Bolniki potrebujejo pri oddaji spontanega izmečka več spodbude in nadzora.

Prostor, kjer se izkašlja, mora biti zračen, najbolje pa je, da se bolnik izkašlja na prostem.

Priprava ustne votline vpliva na kvaliteto vzorca, zato je pomembno, da medicinska sestra pred izkašljevanjem pouči bolnika o izpiranju ust z navadno vodo, da se izogne prisotnosti zobne paste in ostankov hrane.

Na zbirno posodico medicinska sestra označi zahtevano količino (3 ml), tako da se bolnik lažje orientira glede zadostne količine izmečka.

Najbolj kvaliteten je jutranji vzorec izmečka.

Induciran izmeček

Kadar bolnik ne zmore izkašljati zadostne količine in kvalitetne kužnine, je naslednje možnost oddaje induciran izmeček. Metodo sme izvajati le usposobljeno osebje ob uporabi osebne respiratorne zaščite, izključno v komori za indukcijo s filtri in lokalno ventilacijo navzven. Bolnik inhalira različno koncentracijo fiziološke raztopine, kar omehča sluz in draži na kašelj.

Vendar vsak bolnik ni kandidat za oddajo induciranega izmečka. Kontraindikacije so hemoptize, astma, terapija s kisikom ali nedavni kolaps, gluhost, slepota. Pomembno

je, da je bolnik sposoben sodelovanja in razume navodila, kimu jih medicinska sestra poda preko mikrofona.

Kadar pri bolniku ni možno pridobiti induciranelega izmečka, se medicinska sestra posluži drugih načinov pridobitve kužnine.

Aspirat zgornjih dihalnih poti

Aspiracije zgornjih dihalnih poti se poslužujemo kadar smo neuspešni pri pridobivanju kužnin z drugimi načini. Gre za pridobivanje trahealne sekrecije z aspiratom. Postopek aspiracije pri bolniku je sterilen, minimalno invaziven, a za bolnika neprijeten. S primernim pristopom in natančno razlago si medicinska sestra pridobi bolnikovo zaupanje ter sodelovanje in postopek je hitreje izveden.

Kadar je količina aspirata majhna, medicinska sestra poaspirira še nekaj ml sterilne fiziološke raztopine in na ta način spere aspiracijski kateter in pridobi ustrezno količino kužnine.

Kri za test Quantiferon

Kri jemljemo v ustrezne epruvete, set vsebuje 4 epruvete. Pomembno je ustrezna količina in ustrezen transport v čimkrajšem času. Kri v Quantiferonskih epruvetah nikakor ne smemo transportirati v hladilniku, ampak izključno na sobni temperaturi.

Urin

Pri oddaji urina je pomembna ustrezna higiena pred samo mikcijo. V laboratorij je potrebno poslati 40 - 300 ml jutranjega urina, lahko sponatana mikcija ali odvzetega preko katetrizacije.

Kadar so medicinske sestre v dilemi glede oddaje različnih drugih kužnine so na voljo **PRIPOROČILA ZA ODVZEM IN POŠILJANJE KUŽNIN**, dostopna na spletni strani Klinike Golnik.

Zaključek

Ključno vlogo pri kakovostnem odvzemu vzorca za preiskavo ima medicinska sestra, ki mora biti usposobljena tako teoretično kot praktično. Poznati mora celoten postopek

odvzema kužnine, zavedati se mora tudi, da s pravilnim odvzemom zaščiti tako sebe kot bolnika in s tem preprečuje širjenje okužbe.

S pravilnim odvzemom zagotovi, da vzorec ni kontaminiran in da so rezultati mikrobiološke preiskave pravilni. Odgovorna je za pravilen odvzem, pravilno izpolnjene spremne podatke in pravilen transport kužnine.

Z upoštevanjem navodil in smernic se izognemo morebitnemu ponavljanju postopka odvzema vzorca ter dodatnega obremenjevanja bolnika.

Literatura:

1. Butov, D., Feshchenko, Y., Myasoedov V., Kuzhko, M., Gumeniuk, M., Gumeniuk, G., et al, 2022. Effectiveness of inhaled hypertonic saline application for sputum induction to improve Mycobacterium tuberculosis identification in patients with pulmonary tuberculosis. *Wien Med Wochenschr*, 172(11-12), pp. 261-7.
2. Jiang, Q., Ji, L., Qiu, Y., Su, X., Guo, M., Zhong, S., et al, 2019. A randomised controlled trial of stepwise sputum collection to increase yields of confirmed tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 23(6), pp. 685-91.
3. Myatt, R., 2017. Sputum collection and analysis: what the nurse needs to know. *Nurs Stand*, 31(27), pp. 40-3.
4. SOP Klinike Golnik PRIPOROČILA ZA ODVZEM IN POŠILJANJE KUŽNIN. Dostopno na: https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Laboratorij-za-mikobakterije/001A_Odvzem%20in%20posiljanje%20kuznin_tabela_splet.pdf
5. Sodja, E. & Zadnik, B., 2017. Vpliv predanalitskih dejavnikov na rezultate preiskav. In: P. Svetina, M. Košnik & R. Marčun, eds. 3. mednarodni simpozij o tuberkulozi in respiratornih okužbah; 22. slovenski posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB). Golnik, 23.-24. marec 2017. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, pp. 91-4.
6. Škaper, N., 2019. VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI PRAVILNEM ODVZEMU KUŽNIN DIHAL ZA MIKROBIOLOŠKO DIAGNOSTIKO, diplomsko delo. Dostopno na: http://datoteke.fzab.si/diplomskadela/2019/Skaper_Neza.pdf.

DOT- kaj je to?

Brigita Zabret, dipl.m.s.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

brigita.zabret@klinika-golnik.si

Uvod

DOT- directly observed therapy ali nadzorovano zdravljenje je strategija nadzora, ki je priporočena s strani svetovne zdravstvene organizacije. Pacienti so nadzorovani s ciljem, da se poveča uspešnost zdravljenja (WHO, 2013). To pomeni, da zdravstveni delavec ali drugi imenovani posameznik zagotovi, da bolnik predpisana protituberkulozna zdravila zaužije po ustreznem režimu, ter ga v tem času nadzoruje (Minnesota Department of Health, 2022). Nadzor zdravljenja preko DOT-a je lahko za določene zdravstvene ustanove zahtevno, saj le-to pripomore k dodatnemu pritisku na zdravstveno osebje, še posebej v državah z višjo incidenco s tuberkulozo in v državah z omejenimi viri (Wright et al., 2015).

Uporaba v kliničnem okolju

Nadzorovano zdravljenje je standard za zdravljenje oseb, za katere je ugotovljeno, da imajo aktivno obliko tuberkuloze. Nadzor se opravlja do konca predpisanega zdravljenja (Thombley, Stier, 2010).

Nadzorovano zdravljenje uporabljamo, ker ne moremo predvideti kateri posameznik bo zdravila užival kot mu je naročeno, ter kateri tega ne bo upošteval. Težave s pravilnim jemanjem terapije se lahko pojavijo pri ljudeh ne glede na spol, starost, etičnost, družbeni sloj in izobrazbo. Študije v Ameriki so pokazale, da 86-90% pacientov, ki ima nadzorovano zdravljenje, zdravljenje uspešno tudi zaključijo, v primerjavi z 61% pacientov, ki to zaključijo, brez nadzora. DOT zmanjša tveganje odpornosti proti zdravilom zaradi nerednega ali nedokončanega zdravljenja. Dot prav tako omeji možnost ponovitve tuberkuloze in neuspeha pri zdravljenju (Minnesota Department of Health, 2022).

Nadzorovano zdravljenje in odpustno pismo

Zaželeno je, da se v vsako odpustno pismo pod rubriko nadzorovano zdravljenje vključi naslednje podatke: kdo bo nadzor opravljal, kolikokrat bo nadzor opravljen, datum prvega nadzora, pacientov osebni zdravnik, pacientov zdravnik v ambulanti za mikobakterije, telefon pacienta in/ali telefon osebe, ki bo nadzor opravljala, termin prvega pregleda v ambulanti za mikobakterije/pulmologa ter telefonska številka na katero lahko pacient pokliče v primeru težav. Ob odpustu se kreira tudi prva dva klica, v razmaku enega tedna, ko medicinska sestra pokliče osebo, ki opravlja nadzor jemanja zdravil pri pacientu. Vse nadaljnje klice se kreira sproti.

Potek nadzorovanega zdravljenja

Mesto nadzorovanega zdravljenja je lahko kjerkoli, kjer se lahko zdravstveni delavec in bolnik srečata. Zagotovljena mora biti varna in primerna lokacija. Običajno se DOT izvaja v ambulantah, domovih za starejše, metadonskih centrih, zdravstvenih domovih... Kadar pacient ne more hoditi v omenjene ustanove, se nadzor izvaja doma, najpogosteje v sklopu patronažnega varstva.

Zdravstveni delavec poleg gledanja pacienta, da pogoltne tableto, mora preveriti tudi:

- morebitne stranske učinke zdravila
- preveriti, če je zdravilo pravo
- dokumentirati dogodek (Zadnik, 2008).

Skupine bolnikov, za katere se DOT še posebej priporoča so:

- bolniki oboleli z bacili, ki so odporni na protituberkulozna zdravila
- bolniki po prekinitvi zdravljenja
- ne-sodelujoči
- intermitentno zdravljeni
- osebe odvisne od alkohola

- brezdomci
- psihiatrični bolniki
- starejši (Zadnik, 2008).

Literatura:

1. Minnesota Department of Health, 2022. Directly Observed Therapy (DOT) for the Treatment of Tuberculosis.
2. Thombly ML., Stier DD., 2010. Menu of suggested provisions for state tuberculosis prevention and control laws. Georgia, 2010, str. 40.
3. Wright C et al., 2015. Community-based directly observed therapy (DOT) versus clinic DOT for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of comparative effectiveness. BMC Infectious Diseases 15(210): 2– 11. doi: 10.1186/s12879-015-0945-5 .
4. Who: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
5. Zadnik, B., 2008. Zagotavljanje nadzora pri zdravljenju tuberkuloze. V A. Jakelj, D. Eržen, ur. 13.redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji. Ljubljana, Medicinska fakulteta, 2008, str. 32– 33.



betamed



mediline



**Prodaja in servis specializirane
laboratorijske opreme, potrošnih
materialov in diagnostičnih reagentov.**



- Mikrobiologija
- Molekularna biologija
- Celična biologija
- Analitika
- Laboratorijska diagnostika
- Sekvenciranje naslednje generacije (NGS)
- Avtomatizacija
- Bioinformacijske rešitve ...

www.mediline.si

Mediline, mešana trgovska družba, d.o.o., Perovo 30, p.p. 5, SI-1241 Kamnik, Slovenija
T +386 (0)1 830 80 40, F +386 (0)1 830 80 70/63, info@mediline.si



MEDIASI

*Skrbimo za kvaliteto
vašega zdravljenja!*

*Prednost kvaliteti
že več kot*

30
LET

MEDIASI je zastopnik in distributer za:



BD BIOTEHNOLOGIJA

- Pretočni citometri
- Monoklonska protitelesa
- Celične kulture
- Falcon laboratorijska plastika
- Molekularna diagnostika

BD MIKROBIOLOŠKI SISTEMI

- Bactec sistemi za hemokulture
- Sensi diski
- Gojišča (Difeo, BBL) in reagenti
- Identifikacijski sistemi Crystal, Phoenix ID/AST
- MGIT za TBC sistem

BD MEDICAL

- Diabetes - insulinke in igle za peresnike
- IV terapija
- Injekcijski sistemi
- Anestezija

BD VACUTAINER

- Sistemi za odvzem krvi
- Urinski sistemi

www.mediasi.si