Cijepljenje BCG cjepivom u Hrvatskoj i svijetu

Mikas, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:834702

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

MAJA MIKAS

CIJEPLJENJE BCG CJEPIVOM U HRVATSKOJ I SVIJETU

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina: 2015./2016.

Mentor: Doc. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević

Split, veljača 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

MAJA MIKAS

CIJEPLJENJE BCG CJEPIVOM U HRVATSKOJ I SVIJETU

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina: 2015./2016.

Mentor: Doc. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević

Split, veljača 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. TUBERKULOZA 3
1.1.1. Etiologija i put prijenosa 3
1.1.3. Liječenje tuberkuloze 12
1.1.4. Suzbijanje bolesti 13
1.2. BCG CIJEPLJENJE 14
1.2.1. Nastanak i proizvodnja 14
1.2.2. Doziranje, aplikacija i pohrana BCG cjepiva 15
1.2.3. Imunogenost i reaktogenost BCG-a 17
1.2.4. Trajanje imuniteta 18
1.2.5. Stav Svjetske zdravstvene organizacije prema BCG cijepljenju 19
1.2.6. Nova cjepiva protiv tuberkuloze na obzoru 20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 22
3. HIPOTEZA 24
4. MATERIJALI I METODE 26
5. REZULTATI 28
5.1. POJAVNOST TUBERKULOZE U HRVATSKOJ 29
5.2. CIJEPLJENJE BCG-CJEPIVOM NOVOROĐENE DJECE I NUSPOJAVE CJEPIVA 36
5.3. SHEME BCG-CIJEPLJENJA U EUROPSKOJ REGIJI SZO-a 39
5.4. KRITERIJI SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE ZA UKIDANJE UNIVERZALNOG BCG-CIJEPLJENJA 43
6. RASPRAVA 46
7. ZAKLJUČCI 51
8. POPIS CITIRANE LITERATURE 53
9. SAŽETAK 58
10. SUMMARY 61
11. ŽIVOTOPIS 64

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

AIDS	eng. Acquired immunodeficiency syndrome
BCG	Bacille Calmette-Guérin- cjepivo
CDC	eng. Centers for Disease Control and Prevention
CFP-10	eng. Culture filtrate protein-10
ESAT-6	eng. Early secretory antigenic target-6
IFN-γ	Interferon-γ
IGRA	eng. Interferon-Gamma Release Assay
LTBI	eng. Latent tuberculosis infection
MDR-TB	eng. Multidrug- resistant tuberculosis
MTBC	*Mycobacterium tuberculosis* complex
NTM	eng. Nontuberculous mycobacteria
PPD	eng. Purified Protein Derivative
SZO	Svjetska zdravstvena oorganizacija
TB	Tuberkuloza
TBC	Tuberkuloza
TB-LAMP	eng. Loop-mediated isothermal amplification
TST	eng. Tuberculin skin test
XDR-TB	eng. Extensively drug-resistant tuberculosis

Hvala mojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Anamariji Jurčev Savičević, na susretljivosti, beskrajnom strpljenju, pomoći i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem i svojoj obitelji na vječnoj podršci kroz ovo akademsko putovanje.Vi ste bili moja snaga i moj oslonac, hvala vam…

Također hvala mojim prijateljima i kolegama na ljubavi, prijateljstvu i prekrasnim zajedničkim trenucima tokom studiranja, uz vas je sve bilo lakše.

1. UVOD

Tuberkuloza (TBC) je jedna od najstarijih bolesti ljudskog roda, a pisani tragovi o njoj postoje u svim nama poznatim civilizacijama. Koliko daleko seže u povijest govori činjenica da su u mjestu Atlit-Yam, na izraelskoj obali Sredozemnog mora, pronađene kosti majke i djeteta stare 9000 godina, na kojima su otkriveni fragmenti genoma uzročnika tuberkuloze, *Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis)*, ali i ostatci lipidne membrane uzročnika bolesti. Znakovi tuberkuloze pronađeni su i na egipatskim mumijama (1). Iako povijest tuberkuloze seže u daleku prošlost ljudskog roda gledajući danas, nažalost, nije samo bolest prošlosti.

Statistički podatci ukazuju na 10,4 milijuna oboljelih, među kojima je milijun djece, te 1,8 milijun umrlih (oko 5000 dnevno) u 2015. godini što je jasan pokazatelj da još nismo ni blizu eliminacije tuberkuloze (2). Pretpostavlja se da je danas uzročnikom tuberkuloze zaražen svaki treći čovjek u svijetu, a svaka neliječena osoba oboljela od tuberkuloze zarazi 10 do 15 ljudi u svojoj okolini. Najviše stope novooboljelih osoba su u Africi i nekim azijskim zemljama, a u Europi su najviše pogođene zemlje bivšega Sovjetskog Saveza i Rumunjska.

Koinfekcija virusom humane imunodeficijencije i sve prisutniji oblici tuberkuloze rezistentne na tuberkulotike, multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB) i još teži oblik, tuberkuloza izvanredno otporna na lijekove (XDR-TB), borbu protiv tuberkuloze čine još težom i kompleksnijom (3).

Najisplatljivije dugoročno rješenje za prevenciju bilo koje ozbiljnije zarazne bolesti je cijepljenje. Cjepivo koje i danas koristimo, a ujedno je i jedino licencirano u cijepljenju protiv tuberkuloze, je BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) cjepivo koje je u upotrebi od 1921. godine. Premda je dosada cijepljeno više od 4 milijarde osoba, ovo cjepivo ne sprječava u potpunosti pojavu bolesti, a njegova učinkovitost se ne može u potpunosti procijeniti (4). Veliki dio poteškoća u procjeni učinkovitosti BCG cjepiva je povezan s patološkim i imunološkim procesima i reakcijama koji se događaju u domaćinu kao odgovor na infekciju s *M. tuberculosis*. Upravo zbog toga postavlja se pitanje procjepljivanja, njegove nužnosti i načina provođenja. U svijetu su prisutne dvije sheme cijepljenja BCG-om, cijepljenje čitave populacije (univerzalna imunizacija) i cijepljenje pojedinih skupina populacije (selektivna imunizacija). Naravno, postoje i zemlje u kojima se uopće ne cijepi BCG-om.

Hrvatska je zemlja niske incidencije tuberkuloze s univerzalnom shemom BCG-iranja. Mnoge zapadnoeuropske zemlje niske inicidencije ne cijepe BCG-cjepivom ili cijepe selektivno. Stoga se postavlja pitanje, treba li i u Hrvatskoj, uz današnju povoljnu

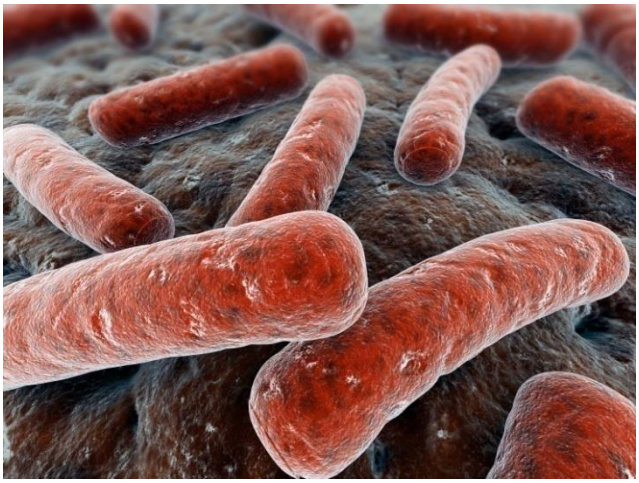
epidemiološku pojavnost tuberkuloze, promjeniti shemu cijepljenja BCG-cjepivom.

1.1. TUBERKULOZA

Tuberkuloza je od davnina znana bolest koja je i danas jedna od najozbiljnijih i najraširenijih zaraznih bolesti. TBC je danas uglavnom uzrokovana bakterijom *Mycobacterium tuberculosis*. Infekcija samom bakterijom ne rezultira u svakom slučaju bolešću već bakterija može perzistirati unutar organizma bez ikakvih vidljivih simptoma. Takva infekcija zove se latentna tuberkulozna infekcija (LTBI). U slučaju oslabljene imunosti organizma ili stanja koje izaziva povećanu osjetljivost domaćina može doći do reaktivacije infekcije i same bolesti. Ova činjenica za sobom povlači jasnu zabrinutost osoba eksponiranih tuberkulozi u mladosti jer imaju doživotni rizik za bolest i reaktivaciju infekcije (5).

1.1.1. Etiologija i put prijenosa

Uzročnici tuberkuloze svrstani su u obitelj *Mycobacteriaceae*, rod *Mycobacterium.* To su aerobni, nepokretni, acidorezistentni bacili, veličine 0.3 - 0.6 × 1 - 4 µm. Rod *Mycobacterium* se sastoji od tri dijela: *M. tuberculosis* complex (*M. tuberculosis, M. africanum, M. canettii, M. bovis, M. caprae, M. microti, M. pinnipedii*), *Mycobacterium leprae* i netuberkulozne mikobakterije.



Slika 1. *Mycobacterium tuberculosis*, elektronski mikroskop

(Izvor: *http://stateschronicle.com/wpcontent/uploads/2013/09/Mycobacterium_tuberculosis_14313982_1.jpg*, preuzeto: 11.11.2016)

Glavni uzročnik TBC je mali aerobni nepokretni spororastući bacil čije su jedinstvene kliničke osobine posljedica obilnog sadržaja lipida u njegovoj stijenci. On je fakultativni intracelularni parazit, a jedini domaćin je čovjek. Stanična dioba uzročnika odvija se svakih 16 –20 sati, a za sam proces je potrebna idealna temperatura od 35 - 37ºC te velika količina kiska (6). Za rast koristi tvari kao što su lipidi i prekursori nukleinskih kiselina koje pronalazi u stanicama i tkivima domaćina. Vanjska stijenka sastoji se od dvostrukog sloja lipida pa se bojenjem po Gramu *M. tuberculosis* oboji ili vrlo slabo "Gram pozitivno" ili se uopće ne oboji pa se nazivaju i acidorezistentnim bakterijama. Može preživjeti dezinfekciju slabim dezinfekcijskim sredstvima, međutim, otporan je na sušenje, a u okolišu može preživjeti tjednima u obliku endospora. U prirodi može rasti i umnožavati se samo unutar živih stanica domaćina, no može se uzgojiti i u laboratorijskim uvjetima.

Mycobacterium leprae uzročnik je lepre ili gubavosti. Netuberkulozne mikobakterije poput *M. avium*, *M. kansasii*, *M. intracellulare* i više od 60 drugih, uzrokuju mikobakterioze. Mikobakterioze se manifestiraju različitim spektrom bolesti, od kojih je najčešća plućna infekcija, ali za razliku od TBC nema interhumane transmisije pa ni zaraznosti (5).

Zarazni oblici bolesti su TBC pluća i grkljana, a ostali oblici u iznimnim slučajevima. Tuberkulozni se bacili prenose aerogenim putem, i to kapljičnim jezgrama koje se izbacuju pri kašljanju ili kihanju. Prilikom samo jednog kihanja nastaje i do 40 000 kapljica, a bolest se može prenijeti putem svake od kapljica, jer je za zarazu tuberkulozom potrebna vrlo mala doza od samo 10-tak bakterija (7).

Bolest se najčešće prenosi kod dugotrajnog bliskog kontakta, a daleko rijeđe direktno preko sluznica ili oštećene kože. Pošto većina zaraženih osoba izbacuje relativno mali broj bacila, do prenošenja bolesti obično dolazi nakon produžene ekspozicije zaraznom bolesniku. Prema procjenama znanstvenika ljudi imaju 50 % -u vjerojatnost da se zaraze tuberkulozom ukoliko provedu 8 sati dnevno tijekom 6 mjeseci ili 24 sata dnevno tijekom dva mjeseca radeći ili živeći sa nekim tko je u aktivnoj fazi bolesti (8). Kod bolesnika koji su liječeni antituberkuloticima i to kombiniranom terapijom kroz najmanje 2-3 tjedna, zaraznost se bitno smanjuje. Ako se liječenje ne sprovodi kako je određeno terapijskim režimom, bolest može recidivirati i u tom slučaju bolesnik postaje ponovno kontagiozan za okolinu. Mokraća i ostale izlučevine teoretski mogu biti izvor zaraze, ali epidemiološki nevažan.

1.1.2. Dijagnostički postupci i metode

1.1.2.1. Plan pretraga u dijagnostici tuberkuloze

Anamneza je je iskaz bolesnika o svim njegovim subjektivnim i drugim tegobama zbog kojih se javio liječniku, naveden kronološkim redom. Prilikom sumnje na tuberkulozu posebna pozornost se obraća na opće i specijalne simptome, koji mogu upućivati na tuberkulozni proces, ali ne smiju se zanemariti ni saznanja o pridruženim stanjima i bolestima kao ni informacije o zdravstvenom stanju ukućana i bliskih osoba od kojih bi netko mogao biti izvor zaraze.

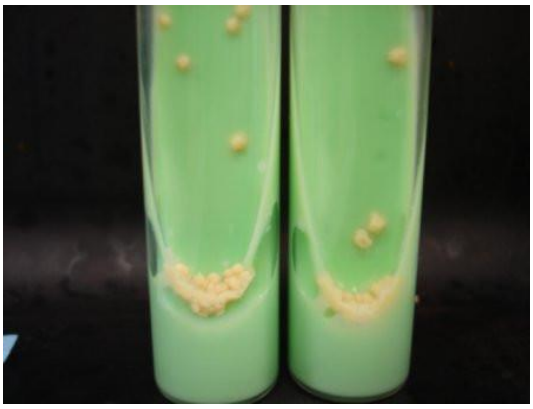
Fizikalni pregled i nalazi oboljelog nisu specifični. Klinički pregled treba biti detaljan i sveobuhvatan. Najčešće je pogođen donji respiratorni sustav, ali treba ispitati i sve ostale regije i organske sustave. Prvi simptomi plućne tuberkuloze su suhi kašalj i subfebrilnost, premda nije pravilo. U uznapredovalim stadijima javlja se produktivni kašalj, zimica, vrućica, pojačano znojenje, gubitak apetita i tjelesne težine, a čest nalaz je i hemoptiza. Vodeći simptomi pleuralne bolesti su bolovi na jednoj strani prsišta te zaduha dok su simptomi izvanplućne tuberkuloze povezani sa specifičnim izvanplućnim sijelima (9).

Kožni test tuberkulinom (PPD) i *IGRA* testiranje korisni su za dokazivanje imunološkog odgovora na infekciju, odnosno dijagnozu LTBI (10).

Hematološke i biokemijske pretrage najčešće se koriste u ispitivanju funkcije jetre, bubrega i gušterače, odnosno u slučaju komplikacija tuberkuloze, a iznimno su važne pri uvođenju i provođenju antituberkulozne terapije.

Endoskopske pretrage, u prvom redu bronhoskopske, indicirane su kad su kod sumnje na tuberkulozu bronha i larinksa, kod bronhalnih komplikacija (fistule i stenoze) te u diferencijalnoj dijagnostici. Koriste se za dobivanje pogodnih materijala za mikrobiološke, citološke i histološke pretrage.

Mikrobiološka dijagnostika bitna je u postavljanju dijagnoze, otkrivanju novooboljelih, odabiru terapije i praćenju uspješnosti liječenja, ali je ujedno i temeljni te obavezni dio svakog nacionalnog programa za suzbijanje tuberkuloze.



Slika 2. *M. tuberculosis* kultiviran na Lowenstein Jensen podlozi

(Izvor: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:*M-tuberculosis*-on-Lowenstein-Jensen.jpg, preuzeto 11.11.2016.)

• *Metode konvencionalne mikrobiološke dijagnostike tuberkuloze*

- fluorescentna mikroskopija;
- LED mikroskopija;
- kultivacija na tekućim i krutim podlogama;
- test osjetljivosti (9).

• *Brza dijagnostika tuberkuloze*

- amplifikacija nukleinskih kiselina *M. tuberculosis* radi se direktno iz uzorka. Ona je osjetljiva i visoko specifična za *M. tuberculosis* complex, međutim, ne zamjenjuje mikroskopiju, kultivaciju i kliničku prosudbu, a mogući su lažno pozitivni i lažno negativni rezultati.

- TB-LAMP je posebna temperaturno neovisna tehnika amplifikacije DNA iz tuberkuloznih organizama. LAMP je jednostavan test koji se smatra alternativom mikroskopije sputuma. Zahtijeva minimalnu laboratorijsku infrastrukturu, rezultati budu gotovi unutar jednog sata te se mogu očitati golim okom ispod ultraljubičastog svijetla. Sve to ga čini odličnim izborom za dijagnozu plućne tuberkuloze u perifernim zdravstvenim centrima (11).

• *Testovi ispitivanja osjetljivosti na antituberkulotike*

- indirektni fenotipski testovi na tekućim podlogama za ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike prvog i drugog reda.

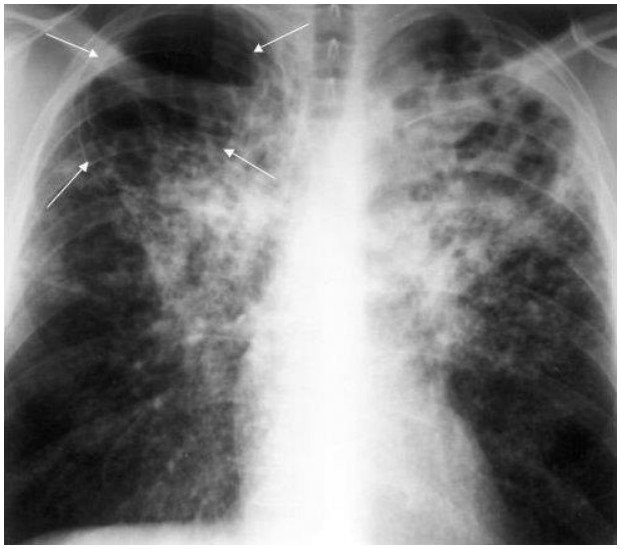
- hibridizacijski testovi (line probe assays) za otkrivanje rezistencije na rifampicin i izoniazid (9).

• *Genotipizacija sojeva M. tuberculosis*

Od 2005. godine na nacionalnoj razini se provodi prospektivna populacijska studija genotipizacije svih novoizoliranih sojeva *M. tuberculosis*. Time je omogućeno razlikovanje endogene reaktivacije prethodne infekcije od superinfekcije, praćenje prijenosa infekcije uz naglasak na rezistentne sojeve te otkrivanje postojanja intralaboratorijske kontaminacije (9).

Histološka dijagnoza tuberkuloze se razvijala tijekom vremena. Iako su nekad sitni kazeozni čvorići bili karakteristični za tuberkulozu, danas nisu. Razlog tome je sve veći broj gljivičnih bolesti, osobito u oboljelih od AIDS-a koji dijele histološku sliku sa tuberkulozom. Bojenjem po Ziehl-Neelsenu ili modifikacijom po Kinyonu može se dokazati prisutnost bacila u uzorku ako se u uzorku nalazi dovoljan broj mikroorganizama. Ukoliko se u uzorku nalazi vrlo malo mikroorganizama, osjetljivost dokaza bacila ovom metodom je niska, no može se poboljšati metodom lančane reakcije polimeraze (9).

Radiološka dijagnostika tuberkuloze zauzima značajno mjesto u dijagnostici jer je često prvi pokazatelj tuberkuloze nenormalni rendgenogram prsnog koša, napravljen u sklopu dijagnostičke obrade nejasne bolesti. Nema rendgenskog snimka prsnog koša koji bi bio apsolutno specifičan za plućnu tuberkulozu premda se najčešće prikazuje kao nepravilna bijela područja u suprotnosti s normalnom crnom pozadinom. Rendgenski pregled je najkorisniji kad se primjenjuje kao dio sustavnog pristupa evaluaciji pacijenata čiji simptomi i/ili nalazi ukazuju na tuberkulozu.



Slika 3. RTG snimka pacijenta sa plućnom tuberkulozom

(Izvor: http://perpetuum-lab.com.hr/wiki/plab_wiki/mikrobiologija/tuberkuloza-r154/, preuzeto 11.11.2016)

1.1.2.2. Kožni test tuberkulinom (PPD) i IGRA testiranje

Većina osoba zaraženih s *M. tuberculosis* ne razvijaju aktivnu tuberkulozu. Stanje kada je osoba zaražena bacilom tuberkuloze, a nije razvila TBC naziva se latentna tuberkulozna infekcija (LTBI). Odlikuje se stalnom prisutnošću bacila i niskom stopom umnožavanja živih *M. tuberculosis* unutar makrofaga kao i imunim odgovorom protiv bakterija (pozitivan tuberkulinski ili IGRA test), ali bez kliničkih manifestacija, radiološkog i bakteriološkog dokaza aktivne bolesti. Procjenjuje se da je trećina svjetske populacije, preko dvije milijarde ljudi širom svijeta, latentno zaraženo s *M. tuberculosis* što predstavlja ogroman rezervoar potencijalnih slučajeva tuberkuloze. Do aktivne bolesti obično dolazi u 5-10% latentno inficiranih osoba, i to u 50% inficiranih unutar dvije godine od infekcije, a ostalih 50% ima doživotan rizik (11). Rizični čimbenici za obolijevanje nakon inficiranja su stanja oslabljene stanične imunosti kao kod HIV infekcije, šećerne bolesti, pothranjenosti, korištenja imunosupresivne terapije, bioloških lijekova, rane dječje ili starije životne dobi kao i rizične životne navike (pretjerana konzumacija duhana, alkohola i intravenskih droga). Budući da nisu zarazni, latentno inficirane osobe ne predstavljaju neposrednu opasnost od daljnjeg prijenosa TBC. Međutim, kemoprofilaksa latentno inficiranih, značajno smanjuje rizik od obolijevanja od TBC te predstavlja važan dio strategije SZO za borbu protiv tuberkuloze - The End TB Strategy (12).

Trenutno postoje dvije grupe testova za dijagnozu LTBI: tuberkulinski kožni test (TST) i interferon-γ testovi (IGRA).

Tuberkulinski test je pokazatelj stanične preosjetljivosti kasnog tipa (Tip IV) in vivo na PPD-polivalentnu mješavinu antigena. PPD je smjesa antigena koju dijele *M. tuberculosis, M. bovis* i druge netuberkulozne mikobakterije. IGRA testovi in vitro mjere otpuštanje interferona-gamma (IFN-g) iz krvi osoba senzibiliziranih nakon inkubacije s mješavinom sintetskih peptida koji simuliraju određene antigene mikobakterija tuberkuloze: ESAT-6, CFP-10 i TB7.7 (p4) (10). Ovi antigeni su prisutni samo u *M. tuberculosis* te odsutni kod BCG-sojeva i većine netuberkuloznih mikobakterija. Time se izbjegava najveće ograničenje tuberkulinskog testa, a to je nedostatak mikobakterijske specifičnosti za vrstu. Interferonski test ima visoku specifičnost (> 98%) i osjetljivost (80-90%). Rezultati se mogu dobiti unutar 24 sata, očitavaju se automatski i kao što je već spomenuto, ne ovise o prethodnom BCG cjepljenju, niti o infekciji većinom netuberkuloznih mikobakterija. Nedostaci su mu visoka cijena, potrebno vađenje krvi i izvođenje testa u posebno opremljenim i ekipiranim laboratorijima (13). Multicentrična studija, koju je vodio CDC, pokazala je dobro podudaranje

između IGRA testa i tuberkulinskog kožnog testa te se može koristiti u istim indikacijama kao i TST. Međutim, prava vrijednost testa u predviđanju razvoja aktivne tuberkuloze nije poznata. Kod nas je u uporabi QuantiFERON-TB test (Cellestis Ltd) (14).

Prema važećem Naputku za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze i Programu obveznog cijepljenja osnovni test za dijagnosticiranje infekcije mikobakterijama je tuberkulinski test (9,15). Tuberkulinski test ne služi za dokazivanje aktivne bolesti niti je veličina kožne reakcije indikator imunosti. Njime se pokazuje stupanj alergije. Pozitivni test ukazuje da je osoba u nekom periodu života bila u kontaktu s mikobakterijom, a vjerojatnost pozitivnog testa se povećava ako je osoba bila u kontaktu ili je iz visoko rizične grupe za tuberkulozu, ako potječe iz zemlje visoke prevalencije tuberkuloze te što je više vremena prošlo između cijepljenja i testiranja. Stoga je jako važno na svim razinama nadzora nad tuberkulozom pravilno izvoditi, očitavati i interpretirati ovaj test. Izvođenje tuberkulinskog testa je u nadležnosti liječnika primarne zdravstvene zaštite koji su nositelji programa za borbu protiv tuberkuloze na prvoj razini, kao i specijalističkih grana koje imaju doticaja s tuberkulozom. U Hrvatskoj se za tuberkulinsko testiranje koristi PPD TUBERCULIN Mammalian proizvođača BB-NCIPD Ltd iz Bugarske. Jačina testa se izražava u tuberkulinskim jedinicama (TU). PPD TUBERCULIN je bistra, bezbojna injekcijska otopina spremna za intradermalnu primjenu bez razrjeđivanja. Pri testiranju se aplicira intradermalno 0,1 ml testa s 5 TU. U Hrvatskoj se tuberkulinsko testiranje radi po Mantoux metodi (16).

Slika 4. Tuberkulinsko testiranje po Mantoux-u

(Izvor: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fa/Mantoux_tuberculin_skin_test.jpg/250px-Mantoux_tuberculin_skin_test.jpg, preuzeto 12.11.2016.)

Prije početka testiranja važno je objasniti ispitaniku se da će dobiti injekciju u kožu koja će u trenutku aplikacije zapeći. Ispitanik mora biti upućen u sve moguće kliničke manifestacije testiranja: crvenilo, otvrdnuće ispod kože, bol, toplinu na mjestu aplikacije, svrbež, mjehure, druge promjene (nekroza). Mjesto aplikacije može biti toplo, ali se na njega ne stavljaju hladni oblozi prije očitavanja. Također, ispitaniku se mora napomenuti da je moguće i da do reakcije ne dođe. Aplikacija se vrši na volarnoj strani podlaktice, strogo intrakutano. Otopina se injicira polako, točno 0,1 ml te se pojavi mala papula promjera 5-8 mm koja ostaje vidljiva oko 10 minuta. Nekoliko sati nakon injiciranja, može nastati induracija koju okružuje eritem (9).

Test treba očitati 72 sata nakon primjene tuberkulina. Ruka se flektira u laktu, induracija se napipa, obuhvati palcem i kažiprstom i lagano stisne. Induracija je plosnata, nepravilno blago uzdignuta, okružena eritemom. Granice induracije određuju se prevlačenjem jagodice prsta preko infilitrata kože za što se mora stjeći osjećaj jer je bitan samo promjer infiltrata, ali ne i eritema. Promjer otvrdnuća treba mjeriti okomito na uzdužnu os podlaktice i zabilježiti u milimetrima.Veličina infiltrata se mjeri ravnalom poprečno na dulju os podlaktice. Prisutnost edema ili nekroze također bi trebalo zabilježiti, iako se ne koristi u interpretaciji testa. Može se smatrati da je reakcija pozitivna, ako je promjer induracije veći od 5 mm. Kod hiperreaktora induracija je > 20 mm (Tablica 1).

Tablica1. Kako čitati Mantoux test

Promjer otvrdnuće u milimetrima		
Negativan < 5 mm	Pozitivan ≥ 5 mm	Hiperreaktor > 20 mm

Razlozi lažno negativnih rezultata mogu biti: svježa infekcija s *M. tuberculosis*, milijarna tuberkuloza, dob (novorođenčad, stariji ljudi), određene virusne bolesti, stanični imunološki defekti, premalo antigena, pogreške kod pohranjivanja i/ili aplikacije tuberkulina te interpretacije testa. Razlozi lažno pozitivnih rezultata mogu biti infekcija netuberkuloznim mikobakterijama ili BCG cijepljenje. Negativan test ne isključuje tuberkulozu, kao što ni pozitivan test ne potvrđuje bolest (16).

Testovi za dokazivanje LTBI najčešće su nezaobilazan dio dijagnostičkog procesa kod sumnje na TBC, ali nipošto nisu testovi za dokazivanje bolesti. Zlatni standard za dokazivanje TBC je i dalje pregled bolesničkog materijala na prisutnost *M. tuberculosis.*

1.1.2.3. Dijagnostika dječje tuberkuloze

Djeca s tuberkulozom razlikuju se od odraslih u svojoj reakciji na bolest pa je i dijagnostika tuberkuloze u djece drugačija nego u odraslih. Nadalje, djeca su izložena povećanom riziku od progresije primarne infekcije bacilom *M. tuberculosis* u bolest te su stoga ciljna skupina preventivnog tretmana. Kod djece se primarna tuberkuloza razvije češće nego u odraslih, a simptomi su obično slabo izraženi, podmukli i neprimjetni te nema samoprepoznavanja bolesti. Ipak u pojedinim slučajevima nalazimo na klasične simptome. U zemljama niske incidencije u postavljanju dijagnoze u djece bitan je anamnestički podatak o odraslom bolesniku u djetetovoj blizini te se takva djeca najčešće i otkriju u sklopu obrade kontakata odrasle osobe (17). Zlatni standard u dijagnozi tuberkuloze je izolacija *M. tuberculosis*. Djeca rijetko imaju mikroskopski pozitivne iskašljaje (manje od 10-15% djece) što je često jedina metoda raspoloživa u zemljama visoke incidencije. Želučani lavati su alternativa u male djece, a prosječno su pozitivni tek u 30-40% oboljele djece (18). Kada je nužno, radi se i invazivna dijagnostika, primjerice bronhoskopija te se uzimaju uzorci za histološku analizu, direktnu mikroskopiju i kulturu. Vodeći radiološki nalaz je hilarna limfadenopatija, ali mogu biti prisutne i parenhimatozne promjene. Međutim, dio oboljele djece ima urednu rtg sliku pluća što otežava samu dijagnostiku. Dijagnostički testovi PPD ili IGRA ne mogu služiti u dijagnozi bolesti jer su oni samo dokaz kontakta s bakterijom *M. tuberculosis*, a ne bolesti. Kako IGRA testovi ne detektiraju kontakt s cjepnim, BCG-sojem mikobakterija, zbog veće specifičnosti i slične osjetljivosti imaju određene prednosti pred kožnim testom u dijagnostici LTBI, iako je zabilježen veliki postotak neodređenih rezultata. Zbog toga uporaba IGRA-i u djece i interpretacija nalaza ipak zahtijeva određeni oprez (19). Druge dijagnostičke metode (MB redox, Phage-based test, MODS test, Solid culture colorimetric systems, LAM urine test ili različiti testovi amplifikacije nukleinskih kiselina) nisu testirane na djeci ili nisu pogodne za uporabu u djece te nema dovoljno podataka za uporabu kod djece (20).

Neliječena latentna infekcija među djecom, izvor je širenja bolesti u sljedećim generacijama. Prognoza rano otkrivene i pravilno liječene tuberkuloze je odlična pa se razvoj novih dijagnostičkih metoda i lijekova za tuberkulozu dječje dobi nameće kao nužnost.

1.1.3. Liječenje tuberkuloze

Polovicom 20. stoljeća otkriveni su lijekovi za uspješno liječenje tuberkuloze. Danas je u 127 država svijeta uvedena takozvana direktno nadzirana terapija (DOTS), koja se temelji na nadziranom višemjesečnom liječenju tuberkuloze kombinacijom posebnih lijekova koji se zovu antituberkulotici. Najčešće korišteni antituberkulotici su izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol i streptomicin. Liječenje tuberkuloze obično traje šest mjeseci; prva dva mjeseca koriste se četiri različita antituberkulotika, a zatim tijekom četiri mjeseca dva antituberkulotika. Iako je to standardna terapijska shema za plućni oblik bolesti, koristi se i u najvećem broju slučajeva kada bolest zahvaća i druge organe, premda postoje i duže sheme liječenja. Bolničko liječenje se provodi prva 2-4 tjedna, odnosno do trenutka kada bolesnik više nije zarazan za okolinu, kako bi se spriječilo širenje bolesti u općoj populaciji. Odmor, zdrav okoliš, smanjenje stresa i kvalitetna prehrana bogata vitaminom C pospješuju liječenje i oporavak.

Iako je kirurgija imala bitnu ulogu u liječenju tuberkuloze, danas kirurški zahvat nije potreban, ukoliko se bolesnik strogo pridržava plana liječenja.

Nakon otkrića lijekova za uspješno liječenje tuberkuloze polovicom 20. stoljeća, postupno se smanjivao broj oboljelih i umrlih od tuberkuloze. Međutim, potkraj osamdesetih godina 20. stoljeća, najrazvijenije zemlje zapadnog svijeta zabilježile su porast oboljelih od tuberkuloze i to najviše među korisnicima narkotika. U to vrijeme otkriven je i novi virus HIV-a, koji uzrokuje AIDS i dovodi do smanjenja otpornosti organizma te time povećava sklonost infekcijama (5).

Poseban problem kod liječenja je tuberkuloza rezistentna na antituberkulotike, naročito multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB), uzrokovana bakterijskim sojem otpornim na dva glavna antitubekulotika (izoniazid i rifampicin) sa ili bez rezistencije na ostale antituberkulotike. 2006. godine pojavio se još teži oblik tuberkuloze - tuberkuloza izvanredno otporna na lijekove (XDR-TB). XDR-TB je oblik tuberkuloze koja uključuje otpornost na najmanje četiri antituberkulotika. Osim otpornosti na dva najmoćnija antituberkulotika, izoniazid i rifampicin, što je u svojoj osnovi multirezistentna tuberkuloza, pokazuje rezistenciju i na antituberkulotike iz skupine fluorokinolona kao što su levofloksacin ili moksifloksacin te na antituberkulotike druge linije primjerice amikacin, kapreomicin ili kanamicin (21).

U slučaju da se pacijent ne liječi odgovarajućim lijekovima, odnosno ne uzima ih u dovoljnoj koncentraciji i dovoljno dugo, neke bakterije će preživjeti i razviti otpornost.

Liječenje MDR-a i XDR-TB-a je izuzetno teško, skupo, traje i po nekoliko godina i ima mnogo nuspojava. Osim toga, osobe oboljele od XDR-TB-a mogu godinama biti kliconoše.

Prema podacima SZO iz 2015. godine procijenjeno je da postoji 480.000 novih slučajeva multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB) i dodatnih 100.000 oboljelih od rimfapicin rezistentne tuberkuloze (RR-TB) te oko 40.000 oboljelih od XDR-TB-a kojima je liječenje znatno teže i prognoza neizvjesnija (22).

1.1.4. Suzbijanje bolesti

Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je 1993. TBC "globalnim zdravstvenim hitnim stanjem". Od tada do danas je osmišljavano nekoliko globalnih strategija za borbu protiv tuberkuloze, a najnovija *The End TB Strategy* preporučuje mjere prevencije, skrbi i nadzora nad tuberkulozom nakon 2015. godine (11). Konačni cilj do 2050. godine je incidencija tuberkuloze manja od 1/1000.000 tj. eliminacija tuberkuloze kao globalnog zdravstvenog problema (22).

U ovoj strategiji se borba protiv tuberkuloze paralelno vodi na tri razine:

1. Integrirana, pacijentu orijentirana skrb i prevencija.

Ključna metoda suzbijanja bolesti i dalje ostaje rano otkrivanje bolesti te rano i učinkovito liječenje svih tuberkuloznih bolesnika, uključivo one koji imaju rezistentnu tuberkulozu i koinfekciju HIV-om. Naglašava se i potreba za liječenjem latentne tuberkulozne infekcije, kao i cijepljenja protiv tuberkuloze.

2. Jačanje potpore na svima razinama.

Politička volja s boljim resursima za skrb i prevenciju uz uključenje svih pružatelja zdravstvene zaštite i civilnog društva, univerzalno dostupna zdravstvena zaštita te aktivnosti usmjerene socijalnim determinantama tuberkuloze neizostavno moraju biti prisutni.

3.Inteziviranje istraživanja i inovacija.

Postojeće metode dijagnostike, liječenja i prevencije tuberkuloze nisu dovoljne za eliminaciju tuberkuloze. Kao nužnost se nameće pronalazak novog cjepiva, boljih metoda dijagnostike i bolesti i tuberkulozne infekcije te jednostavnijeg i kraćeg liječenja.

1.2. BCG CIJEPLJENJE

Najisplatljivije dugoročno rješenje za prevenciju bilo koje ozbiljnije zarazne bolesti je cijepljenje. Jedino licencirano cjepivo koje se i danas upotrebljava u cijepljenju protiv tuberkuloze, a koristi se još od davne 1921. godine je BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) (4). 1974. godine cjepivo je uvedeno u Prošireni program imunizacije Svjetske zdravstvene organizacije (*WHO Expanded Programme on Immunization*), a zatim je i uključeno u kalendare imunizacije mnogih zemalja te je njime do sada cijepljeno preko četiri milijarde ljudi.

Slika 5. BCG cijepljenje

(Izvor: http://c2.thejournal.ie/media/2014/06/vaccination-390x285.jpg, preuzeto: 14.11.2016.)

1.2.1. Nastanak i proizvodnja

BCG cjepivo sadrži oslabljeni, ali živi soj *M. bovis* koji su Calmette i Guérin 1908. godine izolirali iz tuberkuloznog goveda te pasirali kroz 231 ciklus tijekom 13 godina. Naknadne pasaže rezultirale su nizom novih BCG sojeva s različitim fenotipskim i genotipskim obilježjima te njima svojstvenim profilima reaktogenosti i imunogenosti. Kako bi se spriječilo daljnje odstupanje od izvornog BCG-a, liofilizati sojeva se čuvaju u Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji od 1956. godine u svom izvornom obliku (4). Laboratorijska i opservacijska istraživanja su pokazala da se sojevi danas korišteni razlikuju uvelike po svojim karakteristikama pa su ih podijelili u dvije grupe. Grupa 1 je identificirana kao "jaki"

(Pasteur 1173 P2, Danish 1331), a grupa 2 kao “slabi” (Glaxo 1077, Tokyo 172) sojevi. Jaki sojevi su pokazali veću imunogenost u različitim životinjskim modelima, induciraju jaču kožnu preosjetljivost, bolju zaštitu od tuberkuloze, češće javljanje limfadenitisa i osteitisa, osobito kod neonatusa, od slabih sojeva. Međutim, kad su razlike između sojeva u pitanju, nema globalnog koncenzusa koji je BCG soj optimalan za opću uporabu (23).

Pravo na proizvodnju BCG cjepiva ima otprilike 40-ak proizvođača diljem svijeta. Četiri soja čine čak 90% proizvedenih cjepiva, a to su: Pasteur 1173 P2, Danish 1331, Glaxo 1077 (engleski "Evans" i francuski "Mérieux"), Tokyo 172. Sami proces manufakture cjepiva se odvija u specijaliziranim laboratorijima na dva načina. Prvi način je uzgoj bacila na tekućoj Sauton podlozi gdje bacili rastu u obliku peteljke što je ujedno i klasična formacija površinsko rastuće kulture, dok se kao drugi način navodi disperzija unutar tekućeg medija što uzrokuje drugačiju morfologiju kolonija pa time i različite karakteristike cjepiva (24). Nakon filtriranja i prešanja, polusuha mikobakterijska masa se homogenizira na kontroliranoj temperaturi, dilutira, a zatim se suši zamrzavanjem (liofilizacija). Pripravku se zatim dodaje stabilizator, najčešće natrijev glutamat iako se ponekad dodaju i albumini kao jaki stabilizatori. Nakon stabilizacije slijedi rekonstitucija. Stabilnost cjepiva je važna karakteristika BCG-a te je stoga često provjeravana stavka svakog proizvođača ponaosob (25). Opseg lokalne reakcije na BCG cjepivo je proporcionalan količini ukupne bakterijske mase, dok je veličina tuberkulinske osjetljivosti posljedica živih bacila u cjepivu (15). Test broja živih bacila vrši se ili rastom kolonija u tekućem mediju ili mjerenjem bioluminiscencije koja je proporcionalna količini adenozin trifosfata u cjepivu. SZO zahtijeva da broj živih čestica nakon inkubacije u trajanju od 28 dana i pri temperaturi od 37ºC nije manji od 20% u odosu na uzorke pohranjene pri temperatuti od 4ºC. Osim testa broja živih čestica, test identiteta, test kontaminacije i test sigurnosti na zamorcima su djelovi rutinske kontrole svih laboratorija uključenih u proizvodnju BCG cjepiva (23).

1.2.2. Doziranje, aplikacija i pohrana BCG cjepiva

Postoji nekoliko metoda primjene, ali se najčešće primjenjuje intradermalna, koja je ujedno i najtočnija metoda aplikacije zbog mogućnosti preciznijeg doziranja i kontrole same aplikacije. Iako se mnoga mjesta mogu koristiti za vakcinaciju, SZO preporučuje intradermalnu primjenu cjepiva u lijevu nadlakticu u predjelu deltoidnog mišića. Broj bacila po dozi cjepiva različit je u različitim sojevima te ovisi o virulenciji i broju živih bacila, kako

bi se dobio najveći zaštitni učinak i najmanja lokalna reakcija. Doza cjepiva se razlikuje ovisno o soju cjepiva i dobi pacijenta.

Sve donedavno u Hrvatskoj je korišteno cjepivo BCG VACCINE SSI proizvođača Statens Serum Institut iz Danske koje je sadržavalo danski soj 1331, a sad koristimo cjepivo BCG 10 proizvođača Biomed-Lublin iz Poljske s brazilskim sojem Moreau (4,15).

• Priprema BCG cjepiva

BCG cjepivo je liofilizirano pa se prije upotrebe mora otopiti uštrcavanjem određene količine otapala u bočicu sa cjepivom. Nakon rekonstitucije stvara se homogena jednolična suspenzija. Za cijepljenje jednog djeteta štrcaljka se puni samo jednom dozom cjepiva od 0,1 ml.

Slika 6. BCG cjepivo

(Izvor: http://www.biomed.lublin.pl/en/images/stories/leki/BCG10.jpg, preuzeto 16.11.2016.)

• Tehnika BCG vakcinacije

Cjepivo se aplicira intradermalno u gornju trećinu lijeve nadlaktice, u predjelu deltoidnog mišića. Mjesto injiciranja mora biti čisto i suho, ne kontaminirano antisepticima. Uzdignuti, bjelkasti mjehurić hrapave površine poput kore naranče znak je pravilnog injiciranja. Neispravno, subkutano cijepljenje ili još neprihvatljivije, intramuskularno cijepljenje može izazvati neugodne nuspojave (besežitis, apsces, ulceraciju). Dva do četiri tjedna nakon cijepljenja na mjestu aplikacije cjepiva može se pojaviti čvorić koji naraste do veličine zrna graška koji se na vrhu zagnoji i egzulcerira, a iz nastale ranice se može iscijediti po kap sekreta (23). Ulceracije i sekrecija nakon BCG-a se događaju, a živi bacili se kultiviraju iz ulceracija i nakon 2 mjeseca od cijepljenja. Međutim, neuobičajeno je da se

takvi bacili mogu prenositi respiratornim putem te dovesti do interhumane transmisije. To secerniranje može trajati nekoliko tjedana, a onda ranica spontano zacijeli i ostane ožiljak. Prisutnost tipičnog ožiljka znak je cijepljenja, ali ne i zaštite protiv tuberkuloze (23).

• Čuvanje BCG cjepiva

Tuberkulin i BCG cjepivo treba čuvati na tamnom i hladnom mjestu primjerice u hladnjaku i to na najviše +8ºC. BCG cjepivo je osjetljivo na svjetlo, pa ga i za vrijeme rada treba zaštititi od svjetla, a pogotovo se ne smije izlagati sunčevom svjetlu. Otopljeno cjepivo se treba upotrijebiti odmah nakon rekonstitucije. Podatke o testiranju i cijepljenju treba evidentirati u "kartonu cijepljene osobe" i u "iskaznici imunizacije" kao i sva druga cijepljenja, a skupna izvješća o izvršenom poslu na priloženom obrascu "Izvješće o testiranju tuberkulinom i BCG cijepljenju". Hiperreaktore odmah individualno treba prijaviti epidemiološkoj službi (15).

1.2.3. Imunogenost i reaktogenost BCG-a

Vjerojatno nema cjepiva koje se toliko dugo i široko koristi, a da je povezano s toliko kontroverzi kao što je BCG. Neadekvatna procjena učinkovitosti BCG cjepiva povezana je s patološkim i imunološkim procesima te reakcijama koji se događaju u domaćinu kao odgovor na infekciju s *M. tuberculosis.* Između 1935.-1975. godine provedeno je više opsežnih istraživanja o učinkovitosti BCG-a u sprječavanju plućne tuberkuloze s vrlo oprečnim rezultatima. Rezultati istraživanja se kreću u širokom rasponu od 0% u pokusu u indijskom okrugu Chingleput do 80% u istraživanju UK Medical Research Council. Općenito se bolja zaštita postizala u Sjevernoj Americi i sjevernoj Europi, dok su u tropskim regijama istraživanja pokazala nisku ili pak nikakvu zaštitu (4). Među mogućim uzrocima razlika spominju se razlike u kvaliteti istraživanja, genetske varijacije korištenih sojeva BCG-a, genetske varijacije populacije, konkurentne parazitske infekcije, izloženost UV zrakama te izloženost netuberkuloznim mikobakterijama koje imaju zajedničke antigene s BCG-sojem i *M. tuberculosis*. Smatra se da učinkovitost BCG cjepiva raste s udaljavanjem od ekvatora premda ima i drugačijih mišljenja (26).

Prava učinkovitost BCG-a je tema o kojoj znanstevna zajednica raspravlja već desetljećima. Posljednjih godina istraživači su provodili mnoga istraživanja i rasprave o učinkovitosti cjepiva koje vode uglavnom prema zaključku da BCG cjepivo pomaže

domaćinu usporiti rast mikroorganizma na mjestu primarne infekcije u plućima i limfnim čvorovima i sprječava masivnu limfohematogenu diseminaciju. Cjepivo bitno ne pridonosi u prevenciji plućnog oblika bolesti, koji je najčešći oblik tuberkuloze i zbog zaraznosti ima najveće javnozdravstveno značenje (27). BCG cjepivo je ključno u sprječavanju diseminirane tuberkuloze te kod zaštite od infekcije s *M. leprae* gdje pokazuje jednaku ili još veću učinkovitost od one protiv tuberkuloze (28). Također, istraživanja su suglasna kada je riječ o visokoj učinkovitosti cjepiva u sprječavanju tuberkuloznog meningitisa i milijarne tuberkuloze kod djece (29).

Reaktogenost cjepiva ovisi o metodi cijepljenja i vještini cjepitelja te o tipu, jačini i dozi cjepiva, kao i o dobi te imunološkom statusu cijepljenika, a općenito je vrlo niska. Žene i stariji cijepljenici češće razvijaju lokalne reakcije i apcese, a cijepljenje do 6 mjeseci starosti se bolje tolerira nego nakon te dobi. Nuspojave cijepljenja su: lokalna reakcija sa eritemom, induracijom i osjetljivošću na mjestu cijepljenja, bol u mišićima kod 75% cijepljenih te lokalna ulceracija sa sekrecijom kod 70% cijepljenih. Samo 2% cijepljenih razvije regionalnu adenopatiju (2). Lokalna ulceracija i regionalni limfadenitis, najčešće su komplikacije nakon kožnih reakcija, ali se pojavljuju u manje od 1% imunokompetentnih osoba. Njačešće su pogođeni aksilarni, cervikalni i supraklavikularni limfni čvorovi ipsilateralne strane i to nešto češće ako je u pitanju cijepljenje sa Pasteur 1173 P2 (23). Učestalost postvakcinalnog limfadenitisa i osteitisa zna se povećati nakon uvođenja novog soja cjepiva u regiju ili zemlju. Diseminirana BCG bolest rijetko se javlja, u 0,19-1,56 /1 000 000 cijepljenih te se gotovo uvijek razvija u osoba s ozbiljnim oštećenjem stanične imunosti (5).

1.2.4. Trajanje imuniteta

Trajanje imuniteta nakon cijepljenja je također diskutabilno. Procjene su postavljene na osnovu *case-control* i kliničkih istraživanja jer ne postoji niti jedan serološki test koji bi izmjerio imunost na tuberkulozu ili imuni odgovor nakon BCG vakcinacije. Posljedično tome s većom sigurnošću se može tvrditi da se zaštita nakon BCG-iranja u novorođenačkoj dobi postepeno smanjuje i vjerojatno gubi nakon 10-20 godina, premda ima istraživanja koja govore u prilog i puno dužoj zaštiti (4,23).

1.2.5. Stav Svjetske zdravstvene organizacije prema BCG cijepljenju

Sumarni stav Svjetske zdravstvene organizacije prema cijepljenju BCG-om objavljen je 2004. godine i od tada nije revidiran osim izmijenjenog stava o cijepljenju djece inficirane HIV-om iz 2007. godine (4,30,31).

Zaključeno je da cijepljenje ne sprječava infekciju nakon ekspozicije *M. tuberculosis* niti sprječava reaktivaciju LTBI. Cijepljenje osoba koje imaju pozitivan tuberkulinski test, bez obzira na infekciju pojedinom mikobakterijom ili cjepnim sojem, nema utjecaj na zaštitu od TBC.

Bez obzira na nedostatke, SZO preporučuje jednu dozu cjepiva čim prije nakon poroda u zemljama visoke incidencije tuberkuloze. Razlog tome je značajna učinkovitost cjepiva u sprječavanju potencijalno smrtonosnih oblika bolesti u djece (tuberkuloznog meningitisa i milijarne tuberkuloze).

Zemlje niske incidencije mogu ograničiti cijepljenje novorođenčadi i dojenčadi na rizične skupine definirane od strane nacionalnih eksperata ili na tuberkulin negativnu stariju djecu. Također u nekim zemljama niske incidencije cijepljenje je zamijenjeno intenzivnijim otkrivanjem tuberkuloze i nadziranim liječenjem. Preporučeni su i kriteriji koje je potrebno zadovoljiti za promjenu univerzalnog cijepljenja u selektivno. Uz osnovni preduvjet, učinkovit sustav prijavljivanja bolesti, trebalo bi zadovoljiti jedan od slijedećih uvjeta: prosječna godišnja stopa plućnih tuberkuloza s mikroskopski pozitivnim razmazima treba biti ispod 5/100 000 stanovnika ili prosječna godišnja stopa tuberkuloznih meningitisa u djece mlađe od 5 godina treba biti ispod 1/10 milijuna stanovnika tijekom prethodnih pet godina ili prosječan godišnji rizik od tuberkulozne infekcije treba biti ispod 0,1% (4,30).

Cijepljenje odraslih osoba se ne preporučuje, osim onih koji su tuberkulin negativni i u neizbježnom kontaktu s multirezistentnom tuberkulozom. Kod potonjih nema koristi od revakcinacije (4). U razvijenim zemljama cijepljenje je kontraindicirano kod stanja koja dovode do oslabljenog imuniteta, kao što su: infekcija HIV-om, dokazana ili sumnja na kongenitalnu imunodeficijenciju, leukemija, limfom, generalizirana maligna bolest ili kod osoba na imunosupresivnoj terapiji. Također, ne preporučava se ni kod trudnica ni osoba koje su na terapiji zračenjem (32). U revidiranim preporukama iz 2007. godine navodi se da se djeca koja su zaražena HIV-om ne cijepe, bez obzira jesu li asimptomatska ili ne, za razliku od stava iz 2004. godine (4,31). Međutim, kako su zemlje visoke incidencije zaraženih HIV-om ujedno i zemlje niskog socioekonomskog statusa, serološka dijagnostika najčešće nije dostupna pa se stoga veliki broj HIV pozitivnih ipak cijepi BCG cjepivom.

BCG cjepivo je sigurno te se lako se uklapa u nacionalne programe imunizacije. Također ne interferira s učinkovitošću drugih cjepiva koji se daju istovremeno što je veoma bitno pri zaštiti od zaraznih bolesti (4). Ipak bitno je naglasiti da nema značajan utjecaj na sprječavanje plućne tuberkuloze pa cjepivo ne može bitno utjecati na incidenciju tuberkuloze, a pogotovo ne na rastuću pandemiju HIV/AIDS-a te pojavu multirezistentne tuberkuloze (33). Sukladno tome, nadzor tuberkuloze primarno se zasniva na ranoj dijagnozi i ranom liječenju, liječenju latentne tuberkulozne infekcije te mjerama kontrole infekcije (4).

1.2.6. Nova cjepiva protiv tuberkuloze na obzoru

Postoji više novih cjepiva protiv tuberkuloze koja su u različitim fazama kliničkih ispitivanja. Nedostatak pouzdanog laboratorijskog pokazatelja imunosti na mikobakterije otežava razumijevanje samog djelovanja BCG cjepiva kao i stupnja zaštite koji nam ono pruža što utječe na razvoj novih cjepiva. Nove spoznaje i bolje razumijevanje imunološkog odgovora na tuberkulozu su neophodni za uspješan razvoj boljeg cjepiva od BCG-a koje je nužno potrebno (4).

Spor pad incidencije tuberkuloze na svjetskoj razini i sve veća prevalencija bolesnika s multirezistentnom tuberkulozom, opravdavaju potrebu za novim, učinkovitijim cjepivima protiv tuberkuloze. Procjenjuje se da je najmanje 8 milijardi US $ potrebno svake godine za dijagnostiku i liječenje tuberkuloze. Jedno novije istraživanje prikazuje model u kojem bi razvoj jednog novog BCG cjepiva u idućih 10-15 godina koštao 0,8-1 milijarde US $, oko 1% od današnjih troškova dijagnoze i liječenja. Navodi se da cijepljenje adolesecenata i odraslih s 60% učinkovitošću može sprječiti 30-50 milijuna novih slučajeva tuberkuloze do 2050 (34). Također je prikazano da izbor adolescenata kao ciljne skupine za cijepljenje protiv tuberkuloze može prevenirati pobolijevanje i smrtnost od tuberkuloze u dojenčadi i male djece te da je to učinkovitija cjepna strategija nego direktno cijepljenje dojenčadi sličnim cjepivom (35). Kako bi se razvilo učinkovito cjepivo, potrebno je poznavati tip imunog odgovora potrebnog za razvoj imunosti. Za mnoge zarazne bolesti koje se mnogu sprječiti cijepljenjem, zaštita se postiže prirodnim izlaganjem mikroorganizmu ili cjepivom induciranom proizvodnjom antitijela. Samo izlaganje *M. tuberculosis* ne izaziva dovoljan zaštitni imunitet. Nije dovoljno poznata kompleksna priroda prirođenog i stečenog staničnog imuniteta važna za svladavanje infekcije s *M. tuberculosis,* što bi znatno olakšalo razvoj učinkovitog cjepiva. Cjepiva se evaluiraju na pretkliničkim modelima životinja po pitanju sigurnosti, imunogenosti i djelotvornosti protiv virulentnog soja *M. tuberculosis*. Sljedeća

faza jest kliničko ispitivanje na ljudima gdje se ocjenjuje sigurnost i imunogenost (faza 1 i 2a). Nakon ispitivanja u ciljnim populacijama u svrhu optimiziranja doze i režima cijepljenja, učinkovitost obećavajućih cjepiva ispituje se u fazi 2b i 3 (3).

Po podatcima iz kolovoza 2016. godine, 13 cjepiva protiv tuberkuloze je u različitim fazama kliničkog istraživanja (3). Ova cjepiva služe za prevenciju infekcije (pre-ekspozicijska cjepiva), prevenciju primarne progresije infekcije u bolest ili prevenciju reaktivaciju latentne tuberkulozne infekcije (postekspozicijska cjepiva).

Jedan tip razvoja cjepiva usmjeren je poboljšavanju sadašnjeg cjepiva, na način da se BCG-sojevi genetski modificiraju kako bi ispoljili imunodominantne gene ili na slabljenju sojeva *M. tuberculosis* opet genetski manipuliranih kako bi bili bez gena koji su zaslužni za virulenciju. Drugi je pristup usmjeren na razvoj novih cjepiva s ciljem pojačavanja imunološkog odgovora nakon primovakcinacije BCG-om. Također se radi na razvoju cjepiva koja bi ubrzavala ili poboljšavala učinak lijekova koji se koriste u postojećem liječenju tuberkuloze. Trenutno se u fazi 1 kliničkog pokusa nalazi pet cjepiva (MTBVAC, Ad5 Ag85A, TB/FLU-04 L, ChAdOx1.85 A, MVA85A (Aerosol)), a fazi 2 i 3 osam novih cjepiva (M72/AS01E, H4:IC31, H56:IC31, VPM 1002, RUTI®, DAR-901 booster, ID93 + GLA-SE, Vaccae™) (36).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je preglednom studijom istražiti pojavnost tuberkuloze u Hrvatskoj, analizirati sheme BCG-cijepljenja u europskoj regiji SZO-a te razmotriti zadovoljavamo li preporuke SZO-a vezane za ukidanje univerzalnog cijepljenja BCG-cjepivom.

3. HIPOTEZA

Osnovna hipoteza rada:

1. Incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj je u padu.
2. Incidencija tuberkuloze u dječjoj dobi u Hrvatskoj je u padu.
3. Cjepni obuhvati BCG cjepivom u novorođene djece su vrlo visoki.
4. Prijavljene nuspojave BCG cjepiva su rijetke.
5. Hrvatska zadovoljava preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za ukidanje univerzalnog BCG-iranja.

4. MATERIJALI I METODE

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07) i Pravilniku o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti (NN 23/94), tuberkuloza je bolest koja podliježe obaveznom prijavljivanju epidemiološkoj službi. Uz prijavu tuberkuloze na obrascu za prijavu zaraznih bolesti, epidemiološkoj službi se prilaže i dodatna anketa s posebnim podatcima koji se odnose na tuberkulozne bolesnike. Tuberkuloza se prijavljuje nadležnoj epidemiološkoj ispostavi prema mjestu stanovanja koja je zatim paralelno upućuje u županijski zavod za javno zdravstvo i Registar tuberkuloze HZJZ-a. Od 1998. godine, sustav prijavljivanja tuberkuloze je dvojan: od liječnika koji je dijagnosticirao bolest i laboratorija koji je izolirao uzročnika. Takvim načinom prijavljivanja osigurava se potpuni epidemiološki obuhvat nad oboljelima od tuberkuloze. Iz tog razloga ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem s velikom vjerojatnošću predstavljaju sve oboljele od tuberkuloze u promatranom razdoblju. Epidemiološka situacija u Hrvatskoj prati se u informacijskom sustavu HZJZ-a koji nije doživio promjene od 1950. godine. Stoga porasti i padovi pobola tuberkuloze u takovu sustavu odražavaju stvarnu situaciju u populaciji.

Definicija tuberkuloze je postavljena u skladu s nacionalnim smjernicama koje su donesene po preporukama Svjetske zdravstvene organizacije.

U radu sam koristila podatke Registra za tuberkulozu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Registra nuspojava cjepiva Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te godišnja izdanja *World Health Organization: Global Tuberculosis Report* i *European Centre for Disease Prevention and Control: Tuberculosis Surveillance in Europe* (3, 37, 38, 39).

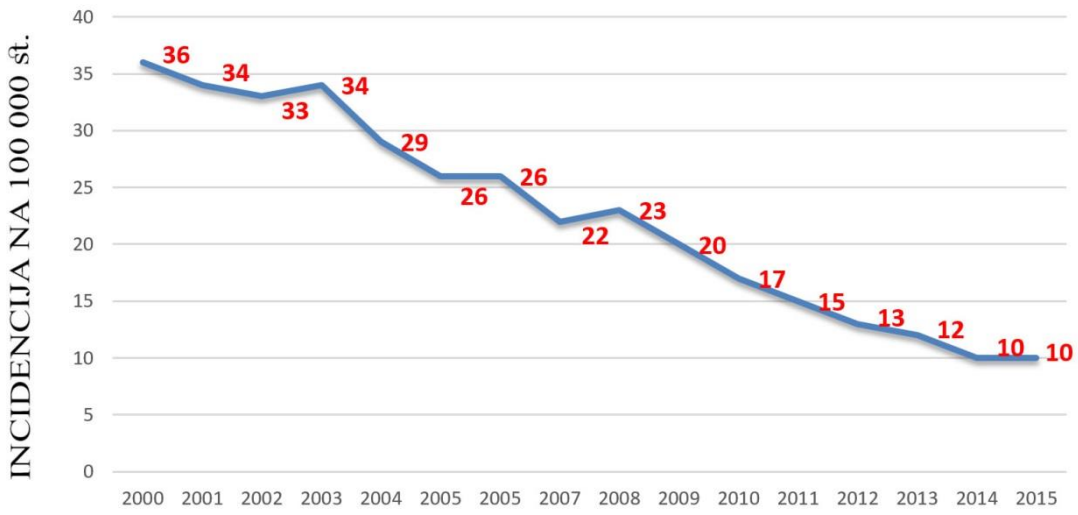
Podatci Registra nuspojava cijepljenja koji se odnose na BCG cjepivo dobiveni su ljubaznošću prim.dr.sc. Bernarda Kaića, voditelja Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Stope incidencije tuberkuloze za razdoblje od 2001.-2010. izračunate su prema Popisu stanovnika 2001. godine, od 2011.-2015. prema Popisu stanovnika 2011. godine Državnog zavoda za statistiku.

5. REZULTATI

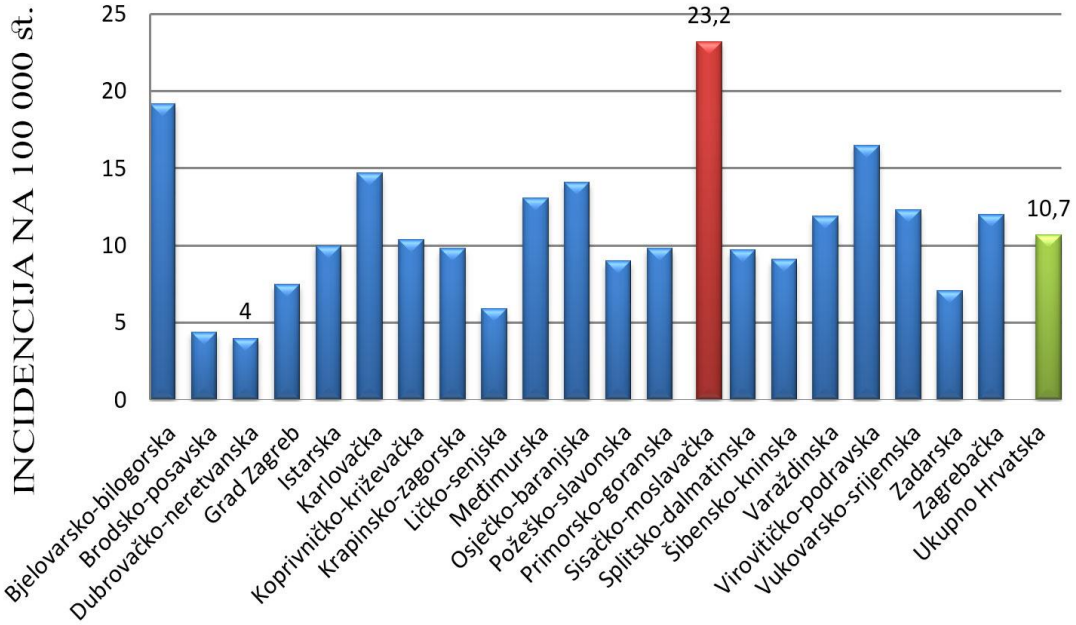
Korištenjem navedene literature pronađeni su potrebni rezultati za odbacivanje ili prihvaćanje postavljenih hipoteza. Sve su navedene stope incidencije i mortaliteta prikazane na 100 000 stanovnika.

5.1. POJAVNOST TUBERKULOZE U HRVATSKOJ



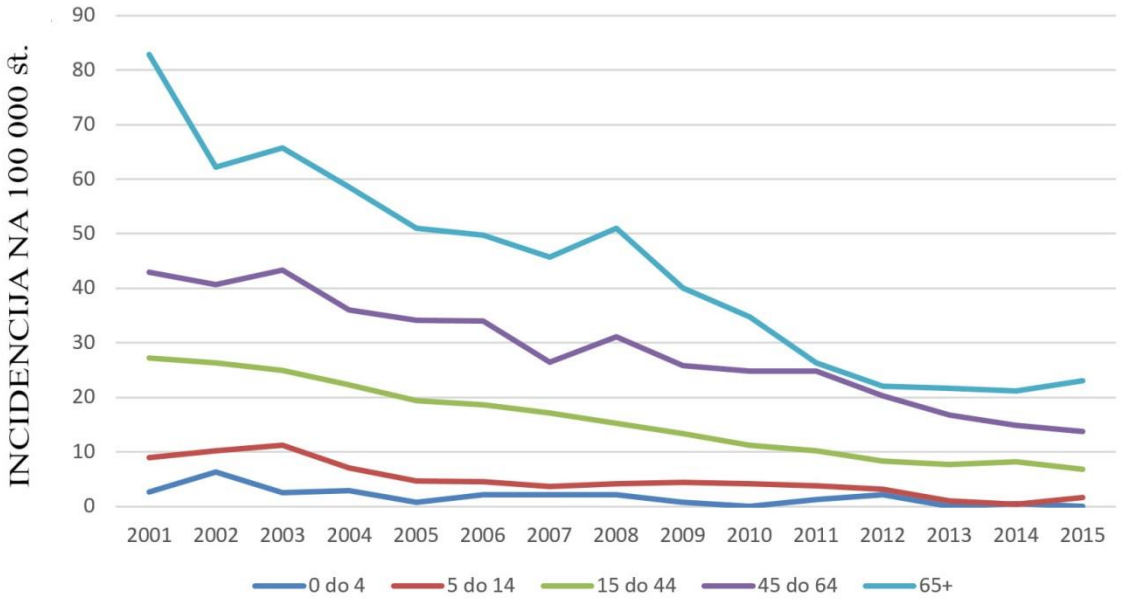
Slika 7. Grafički prikaz incidencije tuberkuloze od 2000.-2015. godine u Hrvatskoj

Praćenjem pojavnost tuberkuloze u razdoblju od 2000. godine do 2015. godine uočava se pad incidencije tuberkuloze među stanovništvom Hrvatske. Dok je 2000. godine iznosila 36/100 000 stanovnika, po zadnjim objavljenim podatcima iz 2015. godine incidencija je iznosila 10/100 000 stanovnika što govori u prilog silaznoj putanji incidencije tuberkuloze.



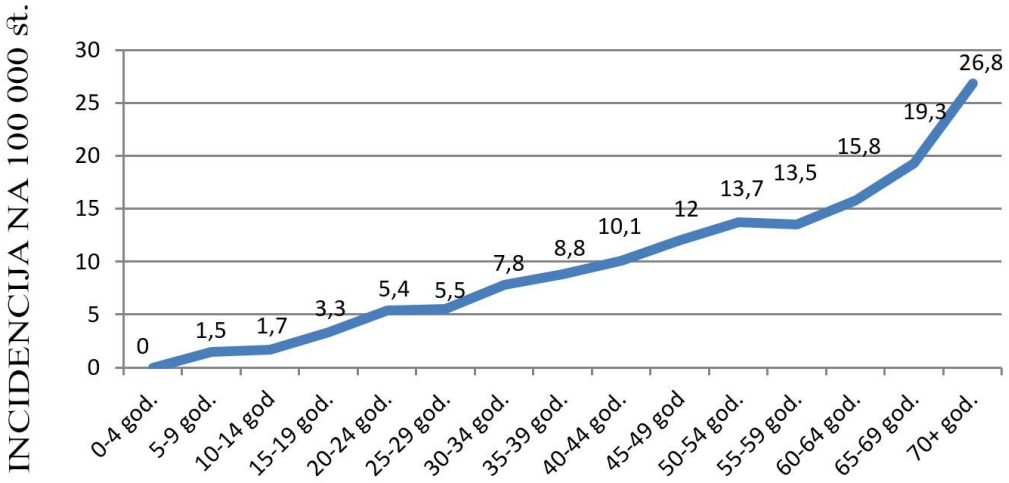
Slika 8. Grafički prikaz incidencije tuberkuloze po županijama 2015. godine u Hrvatskoj

Promatrajući pojavnost tuberkuloze po županijama 2015. godine vidljive su razlike između pojedinih županija. Izdvajaju se Sisačko-moslavačka županija, kao područje najveće incidencije tuberkuloze od 23,2/100 000 stanovnika i Dubrovačko-neretvanska županija, kao županija s najmanjom incidencijom, 4/100 000 stanovnika.



Slika 9. **Grafički prikaz incidencije tuberkuloze po dobnim skupinama 2001.-2015. u Hrvatskoj**

Prateći incidenciju tuberkuloze po pojedinim dobnim skupinama u radoblju od 2001. do 2015. godine u Hrvatskoj uočava se da incidencija raste sa dobi. Kod populacije 65+ godina uočava se najviša incidencija, a kod populacije od 0-4 godina najniža incidencija tuberkuloze tijekom cijelog promatranog razdoblja.



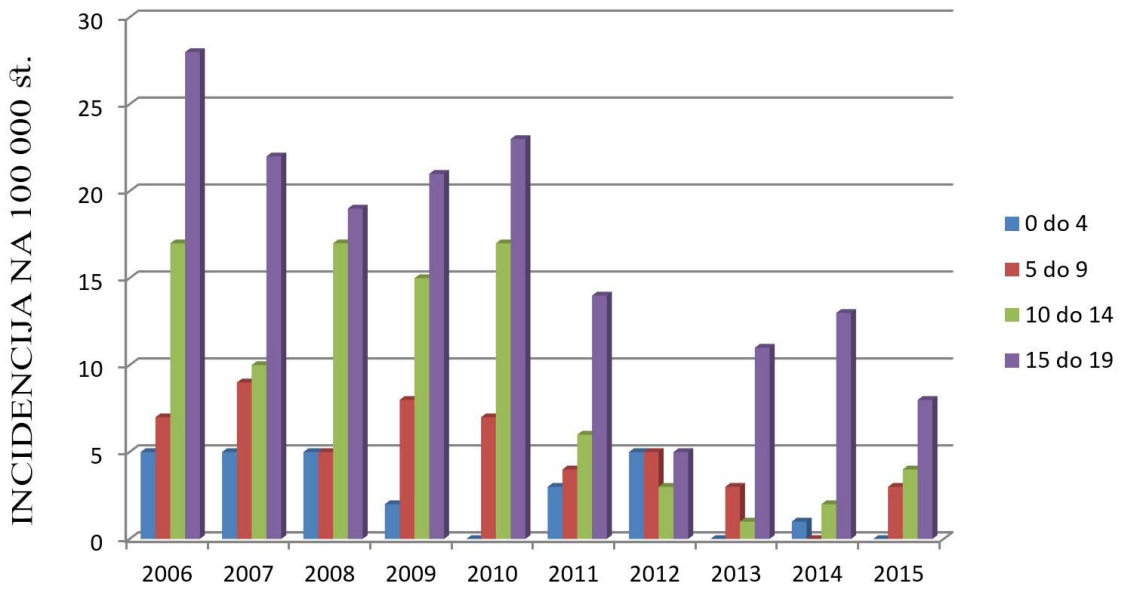
Slika 10. Grafički prikaz incidencije tuberkuloze po dobnim skupinama 2015. god. u Hrvatskoj

U 2015. godini trend se nastavio. Osobe od 70 i više godina imaju najveću incidenciju oboljevanja od tuberkuloze, 26,8/100 000 dok u najmlađoj dobnoj skupini nije bilo niti jednog oboljelog djeteta.

Tablica 2. Broj oboljelih od tuberkuloze u dobi od 0 do 19 godina u razdoblju od 2006.-2015. godine u Hrvatskoj

GODINA	APSOLUTNI BROJ
2006.	57
2007.	46
2008.	46
2009.	46
2010.	47
2011.	27
2012.	18
2013.	15
2014.	16
2015.	15
UKUPNO	**333**

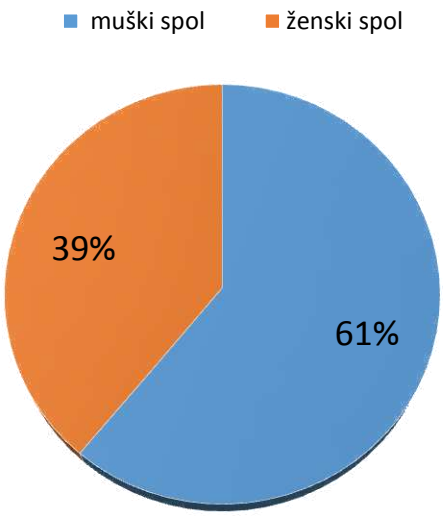
U promatranom desetogodišnjem razdoblju (2006. do 2015.) od tuberkuloze je oboljelo 333 djece u dobi od 0-19 godina. Uočljivo je da s godinama broj oboljele djece pada, od 57 djece u 2006. godini do svega 15 djece u 2015. godini.



Slika11. Grafički prikaz broja oboljele djece od tuberkuloze u dobi od 0 do 19 godina u razdoblju od 2006.-2015. god. u Hrvatskoj

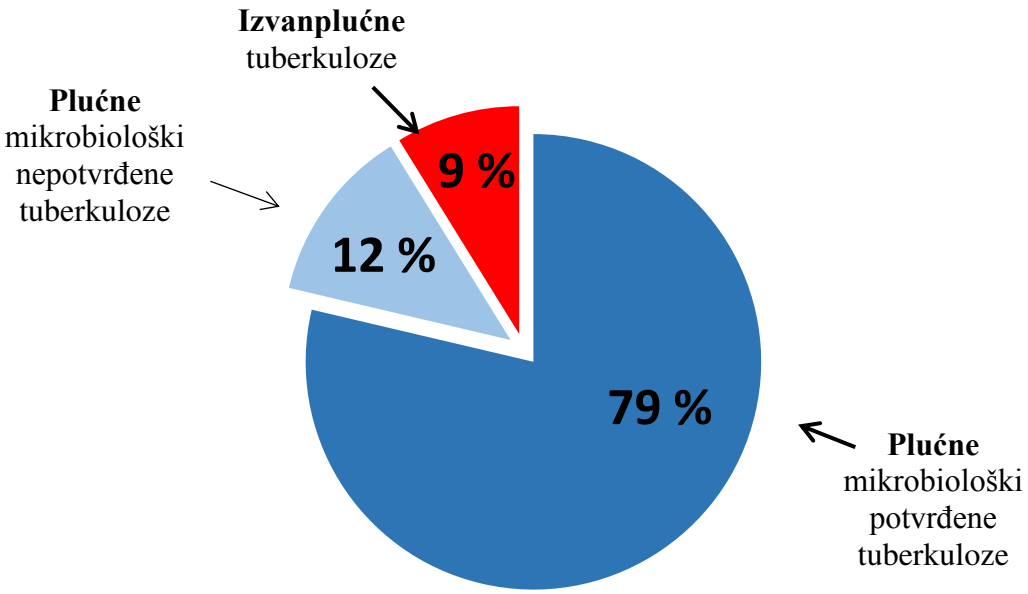
Promatrajući podatke u desetogodišnjem vremenskom razdoblju, od 2006. do 2015. godine koji prikazuju broj oboljele djece podjeljenih u četiri dobne kategorije, primjećuju se dvije činjenice: od 2006. godine broj oboljele djece u stalnom opadanju te da su djeca s povećanjem dobi podložnija obolijevanju od tuberkuloze.

Djeca dobi od 0 do 4 godine najmanje obolijevaju, pa se bilježi svega 26 slučajeva bolesti u promatranom razdoblju. Kod djece dobi od 5 do 9 godina zabilježen je 51 slučaj, a kod djece dobi od 10 do 14 godina 92 slučaja tuberkuloze. Najviše oboljevaju djeca u dobi od 15 do 19 godina gdje je zabilježeno 164 slučajeva tuberkuloze.



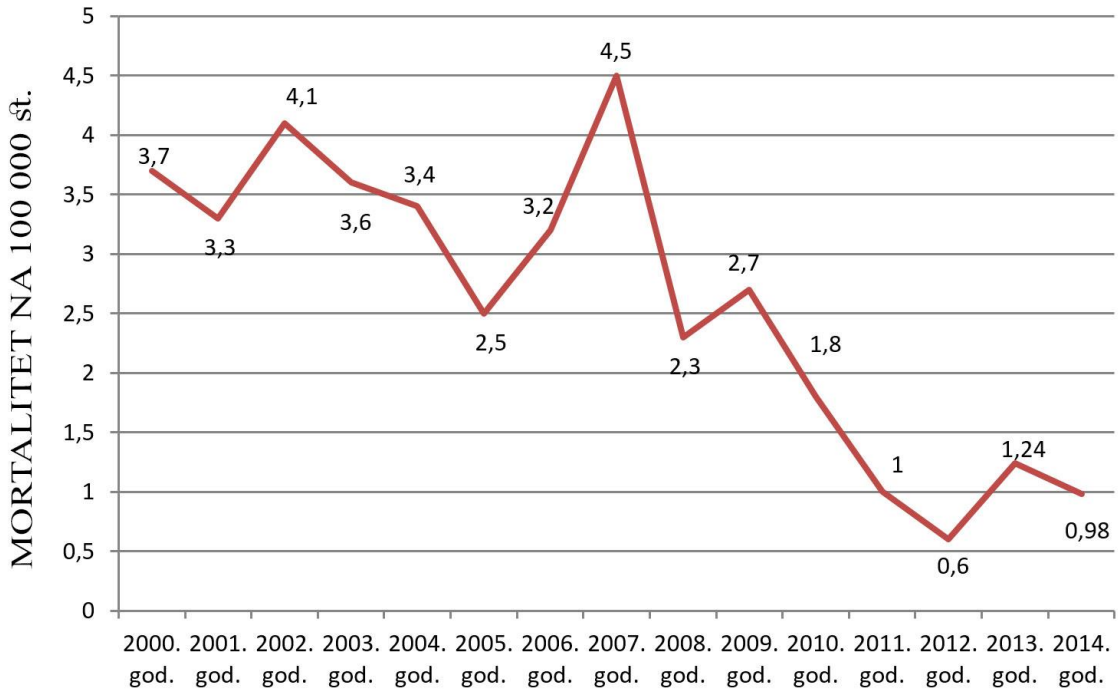
Slika 12. Grafički prikaz raspodjele tuberkuloze po spolu 2015. godine u Hrvatskoj

Prema dostupnim podatcima u 2015. godini 61 % oboljelih od tuberkuloze su bile osobe muškog spola, a 39% ženskog spola.



Slika 13. Grafički prikaz incidencije tuberkuloze po lokalizaciji u 2015. godini u Hrvatskoj

Najčešće sijelo tuberkuloze su pluća i na njih otpada 91% dijagnosticiranih slučajeva tuberkuloze od koji je većina (79%) mikrobiološki potvrđena. Na izvanplućne oblike tuberkuloze otpada svega 9% slučajeva u 2015. godini u Hrvatskoj.



Slika 14. Grafički prikaz mortaliteta od tuberkuloze u razdoblju od 2000. do 2015. godine u Hrvatskoj

U prvoj polovini prikazanog razdoblja vidljive su oscilacije u stopi mortaliteta, dok je u drugoj polovini, od 2009. godine uglavnom prisutan pad.

5.2. CIJEPLJENJE BCG-CJEPIVOM NOVOROĐENE DJECE I NUSPOJAVE CJEPIVA

Tablica 3. Cijepni obuhvat novorođenčadi za BCG u razdoblju 2006.-2015. godine u Hrvatskoj

GODINA	% CIJEPLJENE NOVOROĐENČADI
2006.	96,6
2007.	96,9
2008	99,1
2009.	99,1
2010.	98,7
2011.	97,1
2012.	99,3
2013.	98,9
2014.	98,1
2015.	98,6

Cjepni obuhvat novorođenčadi za BCG u Hrvatskoj u razdoblju od 2006. do 2015. godine je vrlo visok. Prosječna procijepljenost ciljane populacije u promatranom desetogodišnjem razdoblju iznosi 98,2%.

Tablica 4. BCG cijepljenje novorođenčadi 2015. godine po županijama u Hrvatskoj

	BCG cijepljenje novorođenčadi		
Županija	**Predviđeno**	**Cijepljeno**	**%**
Bjelovarsko-bilogorska	**617**	**617**	**100**
Koprivničko-križevačka	813	830	99,9
Karlovačka	981	976	99,5
Ličko-senjska	271	263	97,0
Osječko-baranjska	2.078	2.075	99,9
Virovitičko-podravska	677	661	97,6
Brodsko-posavska	1.374	1.371	99,8
Požeško-slavonska	955	949	99,4
Vukovarsko-srijemska	1.331	1.283	96,4
Istarska	1.732	1.726	99,6
Primorsko-goranska	2.298	2.260	98,3
Sisačko-moslovačka	858	850	99,1
Zadarska	1.596	1.579	98,9
Splitsko-dalmatinska	4.095	4.081	99,7
Dubrovačko-neretvanska	**1.135**	**1.135**	**100**
Šibensko-kninska	805	795	98,8
Međimurska	1.121	1.110	99,0
Varaždinska	**1.588**	**1.566**	**100**
Krapinsko-zagorska	860	859	99,9
Grad Zagreb	13.566	13.566	97,5
Zagrebačka	**19**	**9**	**47,4**
HRVATSKA	**39.134**	**38.583**	**98,6**

U 2015. godini se u Hrvatskoj cijepilo BCG-cjepivom 38 583 djece, što je 98,6% od djece planirane za cijepljenje. Promatrajući procijepljenost BCG-a po županijama 2015. godine vidljive su razlike između pojedinih županija. Županije sa 100%-om procjepljenošću novorođenčadi su Varaždinska, Dubrovačko-neretvanska i Bjelovarsko-bilogorska. Ostale županije također prate trend, sa pokojim postotkom razlike, od 96,4% do 99,9%. Županija koja se izdvaja je Zagrebačka, sa svega 47,4% cijepljene novorođenčadi u 2015. godini.

Tablica 5. Prijavljene nuspojave na BCG u razdoblju 1993.-2015. godine u Hrvatskoj

Nuspojava	**Broj**
Limfadenitis	34
Ubrzana reakcija na BCG	12
Produžena lokalna reakcija	10
Apsces	8
Eritem	4
Urtikarija	3
Lezija živaca	1
Konjuktivalne petehije	1
Nekroza kože	1
Ekcem	1
ID reakcija	1
Osteomijelitis	1
UKUPNO	**77**

U promatranom razdoblju od 1993. godine do 2015. godine Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo prijavljeno je ukupno 77 nuspojava na BCG cjepivo. Najučestalija nuspojava je bila limfadenitis s ukupno 34 prijavljena slučaja. Druge češće prijavljene nuspojave su produžena lokalna reakcija, ekcem, nekroza kože, osteomijelitis i druge.

5.3. SHEME BCG-CIJEPLJENJA U EUROPSKOJ REGIJI SZO-a

Za sve prikazane tablice izvor podataka je *WHO vaccine –preventable diseases: monitoring system 2015 global summary* (39).

Tablica 6. Zemlje Europske regije SZO s univerzalnim primarnim cijepljenjem BCG-om

Zemlja	Inc. /100 000	Raspored
Grčka	4.8	6. godina
Hrvatska	**10.7**	**Po rođenju**
Mađarska	12	Po rođenju
Makedonija	15	Po rođenju
Turska	18	2 mjeseca
Albanija	19	Po rođenju
Estonija	20	1-5. dan života
Poljska	21	Po rođenju
Crna Gora	21	Po rođenju
Srbija	24	Po rođenju
Portugal	25	Po rođenju
BIH	42	Po rođenju
Armenija	45	Po rođenju
Latvija	49	2- 5. dan života
Litva	62	3. dan života
Azerbajdžan	77	4-7. dan života
Rumunjska	81	Po rođenju
Uzbekistan	82	3.dan života
Gruzija	106	0-5. dan života
Kirgistan	142	Po rođenju
Moldavija	153	Po rođenju

Generalno gledajući, univerzalna primovakcinacija se provodi najčešće u zemljama, s iznimkom Grčke, u kojima je incidencija tuberkuloze iznad 10 / 100 000 stanovnika.

Tablica 7. Zemlje Europske regije SZO s univerzalnim primarnim cijepljenjem i docijepljivanjem BCG-om

Zemlja	Inc. /100 000	Raspored
Bugarska	27	Po rođenju, 7. mjesec, 7.,11.,17. god. *PPD- negativni!*
Bjelorusija	58	3-5. dan života, 7. god.
Turkmenistan	64	3. dan života, 14. god.
Rusija	84	3. dan života, 7. i 14. god.
Tadžikistan	91	3-5. dan života, 6. god.
Ukrajina	94	3-5. dan života, 7. god.
Kazahstan	99	Po rođenju, 6. god.

Revakcinacija u jednoj dozi se uglavnom primjenjuje u zemljama visoke incidencije na istoku Europe. Rekorder po broju revakcinacija je Bugarska, u kojoj se djeca ponovno cijepe čak četiri puta ukoliko im je tuberkulinski test negativan.

Tablica 8. Zemlje Europske regije SZO sa selektivnim cijepljenjem BCG-om

Zemlja	Inc./100 000	Raspored cijepljenja	Indikacije
Monako	2,2	Po rođenju	Dojenčad u riziku
Češka	4,6	Od 4. dana do 6. tjedna života	Dojenčad u riziku
Cipar	5,3	/	Osobe u kontinuiranom kontaktu sa zar.TB
Finska	5,6	Mlađa od 7 god	Djeca u riziku
Izrael	5,8	/	Nije navedeno
Italija	6	/	Zdr. djelatnici u visokom riziku
Švicarska	6,3	Po rođenju	Dojenčad u riziku
Luxemburg	6,6	/	Posebne indikacije
Irska	7,4	Po rođenju	Nema podatka
Švedska	7,5	Od rođenja - 6. mj.	Rizične skupine
Slovenija	7,7	Po rođenju	Rizične skupine
Norveška	8,1	6. tjedan života	Rizične skupine
Francuska	8,7	Po rođenju	Dojenčad u riziku
Malta	12	Po rođenju	Djeca roditelja iz zemalja visoke inc
Vel. Britanija	12	Po rođenju	Visoko riz. područja i /ili riz. skupine

U većini zemalja zapadne Europe prakticira se cijepljenje određenih rizičnih skupina. Rizične skupine pojedine zemlje su definirane od strane nacionalnih eksperata i stoga nisu univerzalno prihvaćene. Skupine povećanog rizika su primjerice djeca roditelja porijeklom iz zemalja visoke incidencije (više od 40/ 100 000 stanovnika), djeca koja će putovati u zemlje visoke incidencije na period duži od mjesec dana, djeca u obitelji s tuberkuloznim bolesnikom, djeca u visoko-rizičnim dijelovima zemlje (neki dijelovi Francuske, Velike Britanije), zdravstveni djelatnici, izbjeglice, azilanti iz ratnih zona i drugi.

Tablica 9. Zemlje Europske regije SZO bez BCG-iranja

Zemlja	Incidencija/ 100 000
Island	3,3
Nizozemska	5,8
Njemačka	6,2
Slovačka	6,7
Danska	7,1
Austrija	7,8
Belgija	9
Španjolska	12

U nekim zemljama cijepljenje BCG-om se ne provodi. To su redom zemlje čija je incidencija tuberkuloze ispod 10/100 000, s iznimkom Španjolske u kojoj je zabilježena incidencija od 12/100 000.

5.4. KRITERIJI SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE ZA UKIDANJE UNIVERZALNOG BCG-CIJEPLJENJA

Prema preporukama SZO-a, zemlje niske incidencije mogu ograničiti cijepljenje novorođenčadi i dojenčadi na prepoznate rizične skupine ili na tuberkulin negativnu stariju djecu. U nekim od tih zemalja cijepljenje je zamijenjeno intenzivnijim otkrivanjem tuberkuloze i nadziranim liječenjem. Preporučeni su i kriteriji za izmjenu univerzalnog u selektivno cijepljenje (4,30).

Osnovni preduvjet je učinkovit sustav prijavljivanja bolesti. U Republici Hrvatskoj se prakticira dvojan sustav prijavljivanja tuberkuloze:

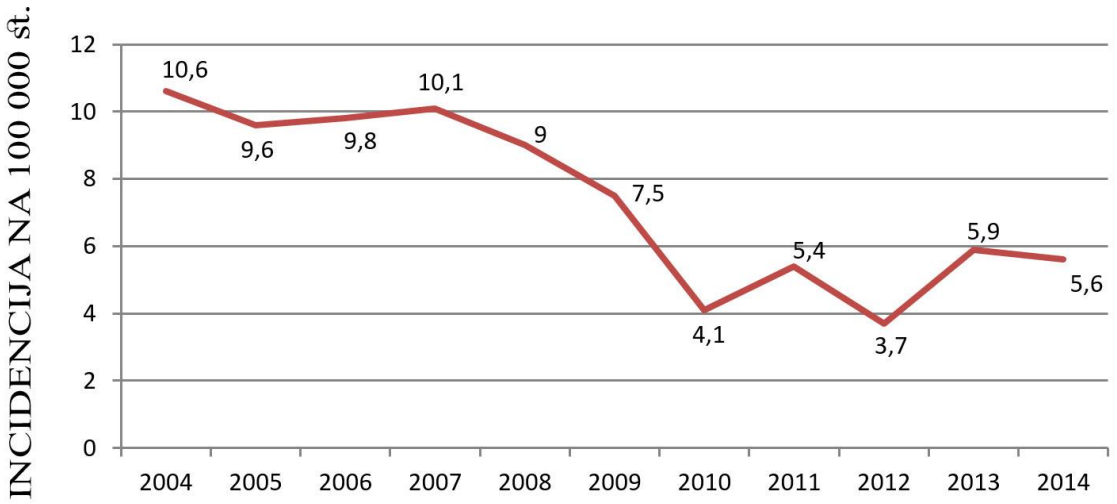
Obvezna prijava oboljenja ili smrti od tuberkuloze od strane liječnika ordinarijusa
+
Obvezno prijavljivanje izoliranog *Mycobacterium tuberculosis* od strane mikrobiologa

Uz učinkovit sustav prijavljivanja, potrebno je zadovoljiti i jedan od slijedećih uvjeta:

1. Prosječna godišnja stopa plućnih tuberkuloza s mikroskopski pozitivnim razmazima manja od 5/100 000 stanovnika.

2. Prosječna godišnja stopa tuberkuloznih meningitisa u djece mlađe od 5 godina manja od 1/10 milijuna stanovnika tijekom prethodnih 5 godina.

3. Prosječan godišnji rizik od tuberkulozne infekcije manji od 0,1%.



Slika 15. Grafički prikaz incidencije plućnih tuberkuloza s mikroskopski pozitivnim razmazima u razdoblju od 2004.-2014. godine u Hrvatskoj

Pregledavajući rezultate pozitivnih mikroskopskih razmaza osoba oboljelih od plućne tuberkuloze u razdoblju od 2004. do 2015. godine uočava se pad incidencije. Najviša stopa je zabilježena 2004. godine kada je iznosila 10.6/100 000 te od tada polagano opada. 2014. godine stopa je iznosila 5.6/100 000 što je veoma blizu prosječnoj godišnjoj stopi od 5/100 000 koja bi po SZO zadovoljila jedan od uvjeta za konverziju sheme cijepljenja u Hrvatskoj, iz postojeće univerzalne u selektivnu. Prosječna incidencija u zadnje tri godine iznosi 5,06/100 000.

Tablica 10. Oboljeli od tuberkuloznog meningitisa u dobi od 0 do 19 godina od 1995. - 2014. godine u Hrvatskoj

	Broj oboljelih po dobnim skupinama dječje dobi			
Godina	**0-4**	**5-9**	**10-14**	**15-19**
1995.		**1**		
1996.				
1997.				
1998.				**1**
1999.	**1**			
2000.				
2001.	**2**			
2002.			**1**	
2003.				
2004.			**1**	
2005.				
2006.				
2007.				
2008.				
2009.				
2010.				
2011.				
2012.				
2013.				
2014.				
Ukupno	**3**	**1**	**2**	**1**

U zadnjih dvadeset godina prijavljeno je ukupno sedmero djece s tuberkuloznim meningitisom, od kojih troje u dobnoj skupini od 0-4 godine. Međutim, niti jedan slučaj tuberkuloznog meningitisa u dječjoj dobi nije zabilježen još od 2004. godine.

Što se tiče trećeg kriterija SZO-a, prosječnog rizika od tuberkulozne infekcije manjeg od 0,1%, takvi podatci nisu dostupni za Hrvatsku.

6. RASPRAVA

Prema zadnjim podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj u 2015. godini iznosila je 10/100 000 i nastavak je polaganog, ali kontinuiranog pada incidencij. Prema tim podatcima pripadamo u skupinu zemalja s niskom incidencijom tuberkuloze. Uočljiv je pad broja oboljelih, od preko 20 000 bolesnika prijavljenih sredinom prošlog stoljeća, do 448 bolesnika zabilježenih 2015. godine (38, 40).

Promatravši incidencije po županijama uočava se da se veće stope incidencije bilježe u istočnim i sjevernim županijama, negoli u južnim. Te se razlike objašnjavaju dijelom povijesnim nasljeđem, dijelom geografski, a dijelom i recentnim ratnim i poratnim migracijama (41). Županija sa najvišom incidencijom 2015. godine je Sisačko-moslavačka dok je najniža stopa je zabilježena u Dubrovačko-neretvanskoj županiji

Raspodjela po dobi pokazuje sliku sličnu razvijenim europskim zemljama, u kojima najviše obolijevaju najstarije dobne skupine, a najmanje djeca (3, 34). To je pokazatelj dobre epidemiološke pojavnosti tuberkuloze jer je tuberkuloza u starijoj životnoj dobi najvjerojatnije posljedica reaktivacije latentne infekcije, stečene tijekom života, najvjerojatnije u djetinjstvu danas starijih osoba, kada je bilo puno više tuberkuloze nego danas, pa je shodno tome rizik zaražavanja bio daleko veći. Tome zasigurno pridonosi oslabljeni imunitet uz komorbiditet koji prati stariju životnu dob što može dovesti do reaktivacije starog procesa (41).

Kod djece vrijedi da je tuberkuloza najčešće posljedica svježe infekcije, dakle cirkulacije uzročnika tuberkuloze u sredini u kojoj se dijete kreće, posebice kod male djece. Uočljivo je da su stope incidencije tuberkuloze u djece vrlo niske i da se penju s dobi djeteta. U 2015. godini je 15 djece do 19 godina oboljelo od tuberkuloze, a u zadnjih šest godina prosječno oboljeva 25 djece godišnje.

Osobe muškog spola su podložnije oboljevanju od tuberkuloze čemu govori u prilog i podatak iz 2015. godine da je 61% oboljelih od tuberkuloze muškog spola, a 39% ženskog spola (37, 41).

Dominiraju plućne lokalizacije bolesti, koje su većinom bakteriološki potvrđene. Odgovarajuća mreža od 14 mikobakterioloških laboratorija omogućuje dobru dostupnost mikrobiološke dijagnostike tuberkuloze, posebice kultivaciju uzročnika koja je, uostalom, zlatni standard dijagnoze (9, 38).

Zadnjih dvadeset godina slučajevi tuberkuloznog meninitisa među djecom su sporadični, a zadnjih deset godina nije zabilježen niti jedan.

Procjepljenost djece BCG cjepivom u novorođenačkoj dobi u 2015. godini iznosila je 98,6%, a u zadnjih deset godina prosječno 98,2% . Visoka procijepljenost, naime više od

95% ciljane populacije se propisno cijepi BCG-cjepivom prema redovitim izvješćima epidemiološkoj službi, mogla bi biti jedan od uzroka ovakve odlične epidemiološke situacije vezane uz tuberkulozni meningitis djece, kao i smjernice iz nacionalnog programa za borbu protiv tuberkuloze po kojima se djeca u konaktu sa zaraznim tuberkuloznim bolesnikom nadziru i odmah liječe preventivnom terapijom (38).

Kada govorimo o BCG-cijepljenju u Hrvatskoj se prakticira univerzalno primarno cijepljenje. Po važećem kalendaru obvezne imunizacije u Republici Hrvatskoj, cijepi se sva novorođenčad (15).

Kod rasprave o mogućoj reaktogenosti cjepiva, na raspolaganju su podatci Registra nuspojava cjepiva HZJZ-a, po kojima je od 1993. do 2015. godine Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo prijavljeno 77 nuspojava na BCG cjepivo, najčešće u prvoj godini života, a dominirao je limfadenitis i jače lokalne kožne reakcije (38).

Ozbiljnije nuspojave cjepiva koje ugrožavaju život djece nisu zabilježene, što se uklapa i u podatke iz literature koji govore u prilog niske reaktogenosti i sigurnosti ovog cjepiva (23, 30).

Analiza postojećih shema cijepljenja BCG-om pokazala je da se zasnivaju na cijepljenju cijele populacije određene dobi (univerzalna imunizacija) ili određene skupine populacije (selektivna imunizacija). Također se može raditi o jednokratnom cijepljenju (primovakcinacija ili primarno cijepljenje) te o jednoj ili više dodatnih doza nakon prve doze (revakcinacija ili docijepljivanje). Uz njih postoje i zemlje u kojima se uopće ne prakticira cijepljenje BCG-om.

Generalno gledajući, univerzalna primovakcinacija se provodi najčešće u zemljama, u kojima je incidencija tuberkuloze iznad 10/100 000 stanovnika. U većini zemalja zapadne Europe prakticira se cijepljenje rizičnih skupina. Različite zemlje različito definiraju svoje rizične skupine i sukladno tome cijepe samo određene dijelove populacije. Kako je prethodno prikazano, neke zemlje zastupaju stav da cijepljenje nije potrebno nego naglasak stavljaju na intezivnije otkrivanje tuberkuloznih bolesnika i njihovo nadzirano liječenje, kao i liječenje latentno inficiranih osoba (30, 39).

Kako se raspravlja o promjeni kalendara cijepljenja vezanog uz BCG-cjepivo u Hrvatskoj, dakle univerzalne imunizacije novorođenčadi, potrebno je sagledati koliko smo na tragu kriterija kojima SZO predlaže zamjenu univerzalnog cijepljenja selektivnim.

SZO je u siječnju 2004. godine postavila jasne kriterije za promjenu sheme cijepljenja BCG-om (30). Kod zemalja niske incidencije tuberkuloze, <10/100 000, da bi došlo do konverzije sheme cijepljenja, potrebno je najprije ispuniti osnovni preduvjet, a to je dvojni

sustav prijavljivanja. Hrvatska prakticira dvojni sustav prijavljivanja od 1998. godine, pri čemu je svaki tuberkulozni bolesnik prijavljen i od strane liječnika ordinarijusa i od strane laboratorija u kojem je izoliran uzročnik. Ostali uvjeti, od kojih je potrebno zadovoljiti barem jedan, su:

1. Prosječna godišnja stopa plućnih tuberkuloza s mikroskopski pozitivnim razmazima manja od 5/100 000 stanovnika;
2. Prosječna godišnja stopa tuberkuloznih meningitisa u djece mlađe od 5 godina manja od 1/10 milijuna stanovnika tijekom prethodnih 5 godina;
3. Prosječan godišnji rizik od tuberkulozne infekcije manji od 0,1%.

Hrvatska stvarnost je slijedeća. Incidencija najzaraznijih tuberkuloznih bolesnika u populaciji, onih s plućnim tuberkulozama s mikroskopski pozitivnim razmazima je 5,6/100 000 stanovnika u 2014. godini (4,37). Posljedni zabilježeni slučaj tuberkuloznog meningitisa u djece ispod 5 godina datira iz 2001. godine, a što se tiče zadnjeg potencijalnog kriterija, prosječnog godišnjeg rizika od infekcije, trebalo bi provesti dodatna istraživanja jer podataka za Hrvatsku nema.

Preporuke SZO su preporuke relevantne svjetske medicinske organizacije, a konačna odluka primarno ovisi o stavu nacionalnih eksperata. Moguće su tri opcije:

- cijepljenje može ostati kao jest, dakle univerzalno cijepiti svu novorođenčad
- cijepljenje može postati selektivno, dakle cijepiti samo određene rizične skupine
- cijepljenje se može ukinuti.

Hrvatska zadovoljava kriterije SZO-a koji se tiču stabilnog sustava prijavljivanja i pojavnosti meningitisa u djece ispod pet godina. Kako je razvidno iz prikazanih podatka, epidemiološka situacija vezana uz tuberkulozu u Hrvatskoj je povoljna. Incidencija je u polaganom, ali kontinuiranom padu. Sve manje djece godišnje obolijeva, a slučajevi tuberkuloznog meningitisa među djecom mlađom od 5 godina nisu zabilježeni već 14 godina (38). S obzirom na visoki cjepni obuhvat treba imati na umu da tuberkuloznog meningitisa među djecom možda nema upravo zbog toga što nam je dječja populacija odlično procijepljena BCG-om.

Kod donošenja odluke o promjeni sheme cijepljenja trebalo bi, uz podatke epidemiološke pojavnosti, uzeti u obzir i slijedeće čimbenike koji pripadaju širem društvenom kontekstu. U zadnje vrijeme u cijelom svijetu, pa i u Hrvatskoj, jača pokret protivnika cijepljenja. Njihove su aktivnosti uglavnom usmjerene protiv cjepiva kojima se djeca štite od ospica, rubeole, zaušnjaka, difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa i drugih cjepiva, dok se cjepivo protiv tuberkuloze ne spominje često u tom “paketu”. Cijepljenje BCG-om najčešće

nije “na meti” antivakcinalista. Možda tome možda pridonosi činjenica da se djeca cijepe još u rodilištu pa roditelji često nisu ni svjesni da će se dijete cijepiti. Također, tuberkuloza je još uvijek stigmatizirajuća bolest koja oboljele ispunjava sramom i strahom te obilježava na negativan način (42). Sustav cijepljenja u rodilištima odlično funkcionira čemu svjedoče i visoki cjepni obuhvati, a reaktogenost cjepiva je niska.

Razdoblje u kojem se razmišlja o promjeni sheme cijepljenja može poslužiti intezivnijem praćenju pedijatrijske TB i boljoj identifikaciji rizičnih skupina. Bolje praćenje tuberkuloze moglo bi se postići i prikupljanjem novih podataka u dopunskoj prijavi tuberkuloze poput zemlje rođenja roditelja, pojave TBC u obitelji vremenski neograničeno, boljim prijavljivanjem BK neg TBC te analizom “*foreign born*” tuberkuloznih bolesnika.

Ako se odluči o ukidanju univerzalnog BCG cijepljenja novorođenčadi, trebali bismo dobro identificirati rizične skupine i u tim rizičnim skupinama osigurati visoke cjepne obuhvate. Međutim, to postavlja i brojna organizacijska pitanja. Tko će definirati koje dijete pripada u rizičnu skupinu? Liječnik obiteljske medicine koji ima najviše podataka i najbolje poznaje majku? Ginekolog koji prati trudnoću? Netko treći? Treba li obavijestiti majku da se baš njeno dijete treba cjepiti protiv tuberkuloze za razliku od druge djece? Treba li odbiti majku u želji za BCG-iranjem djeteta ako ne pripada rizičnoj skupini?

Sva ta, a i brojna druga pitanja, treba dobro definirati, a sustav pripremiti da bude spreman za uspješno provođenje selektivnog cijepljenja.

Postoji i mogućnost potpunog ukidanja cijepljenja koje sa sobom nosi rizik ponovne pojave diseminiranih oblika bolesti u djece, pa i smrtnih ishoda kakve smo već zaboravili.

Problem promjene sheme cijepljenja zasigurno zahtjeva analizu najkompetentnijih stručnjaka na nacionalnoj razini čemu može pridonjeti i ovaj rad.

7. ZAKLJUČCI

1. Incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj je u padu.

   Incidencija tuberkuloze je u laganom, ali kontinuiranom padu. Posljednji podatci Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2015. godinu pružaju nam ohrabrujući podatak da je incidencija oboljelih od tuberkuloze za 2015. godinu svega 10/100 000 čime ulazimo u skupinu zemalja s niskom incidencijom

2. Incidencija tuberkuloze u dječjoj dobi u Hrvatskoj je u padu.

   Promatrajući podatke u razdoblju od 2006.-2015. godine primjećuje se pad incidencije tuberkuloze po svim dobnim kategorijama djece od 0 do 19 godina sa svega 15 slučajeva bolesti u 2015. godini.

3. Cjepni obuhvati BCG-cjepivom u novorođene djece su vrlo visoki.

   Cjepni obuhvat novorođenčadi za BCG u Hrvatskoj je jako visok. U periodu od 2006. do 2015. godine 98,2% ciljane populacije se propisno cijepilo prema redovitim izvješćima epidemiološkoj službi što je vrlo zadovoljavajuće.

4. Prijavljene nuspojave BCG-cjepiva su rijetke.

   Prijavljene nuspojave uzrokovane BCG cijepljenjem su rijetke o čemu svjedoči podatak od 77 prijavljenih nuspojava u razdoblju od 1993. do 2015. godine od čega 34 otpada na limfadenitis, a ozbiljnije nuspojave kao što su osteomijelitis i nekroza kože su izolirani slučajevi.

5. Hrvatska zadovoljava preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za ukidanje univerzalnog BCG-iranja.

   S obzirom na stav Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine i postavljene kriterije, iz ovog rada je vidljivo da Hrvatska zadovoljava preporuke SZO za ukidanje univerzalnog BCG-iranja. Naime Republika Hrvatska ispunjava osnovni preduvjet, a to je učinkovit sustav prijavljivanja te nema ni jedan prijavljeni slučaj tuberkuloznog meningitisa djece mlađe od 5 godina u posljednjih 14 godina. Međutim, ukidanje univerzalne imunizacije nužno zahtjeva široku stručnu raspravu, uz analizu prednosti i mana promjene sheme BCG-iranja i kvalitetnu organizacijsku pripremu eventualnog selektivnog cijepljenja.

8. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Zink AR, Sola C, Reischl U, Grabner W, Rastogi N, Wolf H, i sur. Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. J Clin Microbiol. 2003 Jan;41(1):359–67.
2. WHO: Tuberculosis [Internet]. World Health Organization; October 2016 [citirano 22.11.2016.]. Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/.
3. WHO: Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citirano 15.01.2016.]. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1.
4. Jurčev-Savičević A. Cijepljenje protiv tuberkuloze u Hrvatskoj i svijetu. U: Bralić I. i sur. Cijepljenje i cjepiva. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 241-49.
5. Gjenero-Margan I. Tuberkuloza (Tuberculosis activa). U: Ropac D, ur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. str. 136-42.
6. Jindal SK, Shankar PS, Raoof S, Gupta D, Aggarwal AN, Agrawal R. Textbook of Pulmonary and Critical Care Medicine. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2011.
7. Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emission of respirable pathogens. J Occup Environ Hyg. 2005 Mar;2(3):143-54.
8. CDC: Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; December 30, 2005 [citirano 15.01.2016.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm.
9. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.
10. ECDC: Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; March 2016 [citirano 28.11.2016.]. Dostupno na: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-eu.pdf.
11. WHO: WHO recommends new tuberculosis test [Internet]. Geneva: World Health Organization; 11 August 2016 [citirano 28.11.2016.]. Dostupno na: http://www.who.int/tb/features_archive/TB_LAMP/en/.

12. WHO: The End TB Strategy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citirano 07.12.2016.]. Dostupno na: http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1.
13. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, i sur. Interferon-γ releaseassays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011 Jan;37(1):100-11.
14. CDC: Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2005 Dec [citirano 08.12.2016.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4.htm.
15. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Trogodišnji program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj 2016-2018. Dostupo na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Trogodi%C5%A1nji-Program-obveznog-cijepljenja-u-Hrvatskoj-2016.-2018..pdf.
16. Vidić Đ, Jurčev-Savičević A. Tuberkulinsko testiranje u eri interferonskih testova. Javno zdravstvo. 2008;3:24-26.
17. Rigouts L. Clinical practice: diagnosis of childhood tuberculosis. Eur J Pediatr. 2009;168: 1285-90.
18. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 15; 173: 1078-90.
19. Jurčev-Savičević A, Mulić R,Klišmanić Z, Katalinić-Janković V. Epidemiološki aspekti tuberkuloze – stare bolesti u djece 21. stoljeća danas. Acta Med Croatica, 65 (2011) 3-10.
20. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. Clin Infect Dis. 2010; 50 Suppl 3: 184-94.
21. CDC: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis --- United States, 1993—2006 [Internet]. Washington, DC: Centers for disease Control and Prevention; March 23, 2007 [citirano 30.11.2016.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/Mmwr/preview/mmwrhtml/mm5611a3.htm.
22. WHO: Global actions and investment fall far short of those needed to end the global TB epidemic, Global Tuberculosis Report [Internet]. World Health Organization; 2016 [citirano 02.12.2016.]. Dostupno na:

http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary.pdf?ua=1.

23. Connely Smith K, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccines. U: Vaccines. 6. izd. Plotkin SA, OrensteinWA, Offit PA, ur. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2013.
24. Van Deinse F, Sénéchal F. BCG on Sauton'smedium; Effect of a long series of subcultures on the morphological and biological properties of BCG cultures. Bull World Health Organ. 1950;2(3):347-54.
25. Kim TH. High-viability lyophilized Bacille Calmette-Guérin vaccine produced by deep-culture technique. Appl Environ Microbiol. 1977 Nov;34(5):495-9.
26. Von Reyn CF. BCG, Latitude, and Environmental Mycobacteria. Clin Infect Dis. 2014 Aug 15;59(4):607-8.
27. Moliva JI, Turner J, Torrelles JB. Prospects in Mycobacterium bovis Bacille CalmetteetGuérin (BCG) vaccine diversity and delivery: why does BCG fail to protect against tuberculosis? Vaccine. 2015 Sep 22;33(39):5035-41.
28. Richardus RA, Alam K, Pahan D, Feenstra SG, Geluk A, Richardus JH. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: a cluster randomized controlled trial (MALTALEP study). BMC Infect Dis. 2013 Oct 3;13:456.
29. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E i sur. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyse of the published literature. Pediatrics. 1995 Jul;96(1 Pt 1):29-35.
30. World Health Organization: BCG vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2004 Jan 23;79(4):27-38.
31. World Health Organization; PositionPaper. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec. 2007;21:193-6.
32. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Costa Carvalho B, Allwood Z i sur. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;133(4):1134–41.
33. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E i sur. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA. 1994;271:698-702.

34. WHO: Global tuberculosis report 2015 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citirano 15.01.2016.]. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.
35. Wilkie ME, McShane H. TB vaccine development: where are we and why is it so difficult? Thorax. 2015;70(3):299-301.
36. Fletcher HA, Schrager L. TB vaccine development and the End TB Strategy: importance and current status. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016 Apr;110(4):212-8.
37. ECDC: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016 [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2016 [citirano 20.01.2017.]. Dostupno na: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf.
38. HZJZ: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015 [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2016 [citirano 15.12.2016.]. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/10/Ljetopis_2015_IX.pdf.
39. WHO: WHO vaccine – preventable diseases: monitoring system 2016 global summary [Internet]. World Health Organization; 2016 [citirano 20.01.2017.]. Dostupno na: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc[r][]=EURO&sc[d]=&sc[v][]=BCG&sc[OK]=OK.
40. Jurčev Savičević A, Katalinić-Janković V, Gjenero-Margan I, Šimunović A, Vidić Đ, Gunjača J, i sur. Epidemiological Patterns of Tuberculosis in Croatia in the Period 1996-2005. Coll Antropol. 2011;2:523-8.
41. Jurčev-Savičević A, Puntarić D, Šimunović A, Miše K, Kožul K, Brzović M, Šupe Parun A, Jelavić M, Nataša A, Samardžić S, Ćurin K. Nacionalni javnozdravstveni programi. U: Puntarić D, Ropac D, Jurčev-Savičević A (ur.). Javno zdravstvo. Osijek: Medicinska naklada; 2015. str. 347-422.
42. Jurcev Savicevic A. Attitudes towards tuberculosis and sources of tuberculosis information: study of patients in out-patient settings in Split, Croatia. Acta Clin Croat. 2011;50:37-43.

9. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Preglednom studijom istražiti pojavnost tuberkuloze u Hrvatskoj, analizirati sheme BCG-cijepljenja u europskoj regiji SZO-a te razmotriti zadovoljavamo li preporuke SZO-a vezane za ukidanje univerzalnog cijepljenja BCG-cjepivom.

Materijali i metode: U radu su korišteni podatci Registra za tuberkulozu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Registra nuspojava cjepiva Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te godišnja izdanja *World Health Organization: Global Tuberculosis Report* i *European Centre for Disease Prevention and Control: Tuberculosis Surveillance in Europe.* Podatci Registra nuspojava cijepljenja koji se odnose na BCG cjepivo dobiveni su ljubaznošću prim.dr.sc. Bernarda Kaića, voditelja Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Rezultati: U Hrvatskoj se prakticira univerzalna primovakcinacija BCG-om u novorođenačkoj dobi. U periodu od 2006. do 2015. godine 98,2% ciljane populacije se propisno cijepilo prema redovitim izvješćima epidemiološkoj službi, što cjepni obuhvat čini vrlo visokim. Incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj je u laganom, ali kontinuiranom padu. Posljednji podatci za 2015. godinu govore u prilog tome, a sa stopom od 10/100 000 ulazimo u skupinu zemalja s niskom incidencijom. Najviša stopa je primjećena u Sisačko-moslavačkoj županiji, 23,2/100 000, a najniža u Dubrovačko-neretvanskoj županiji sa svega 4/100 000 stanovnika. Prateći incidenciju tuberkuloze po dobnim skupinama u radoblju od 2001. do 2015. godine uočava se da incidencija raste sa dobi. 2015. godina tome svjedoči pa u skladu s tim osobe dobi 70 i više godina imaju najveću incidenciju oboljevanja od tuberkuloze, 26,8/100 000, dok u najmlađoj dobnoj skupini nije bilo niti jednog oboljelog djeteta. 61 % oboljelih od tuberkuloze su bile osobe muškog spola, a 39% ženskog spola. Najčešće sijelo tuberkuloze su pluća i na njih otpada 91% dijagnosticiranih slučajeva (79% mikrobiološki potvrđena). Na izvanplućne oblike tuberkuloze otpada 9% slučajeva u 2015. godini. Prijavljene nuspojave su rijetke, 77 u razdoblju od 1993. do 2015. godine od čega 34 otpada na limfadenitis, dok su ozbiljnije nuspojave rijetkost. Prema preporukama SZO-a, za prelazak sa univerzalnog na selektivno cijepljenje, zemlje niske incidencije mogu ograničiti cijepljenje novorođenčadi i dojenčadi na prepoznate rizične skupine ili na tuberkulin negativnu stariju djecu. Promatrajući postavljene preduvjete i kriterije Hrvatska preduvjet ispunjava još od 1998. godine, uvodeći dvojni sustav prijavljivanja tuberkuloze, a dodatni uvjet koji ispunjava je da je prosječna godišnja stopa tuberkuloznih meningitisa u djece mlađe od 5 godina manja od 1/10 milijuna stanovnika

tijekom prethodnih 5 godina. Naime u Hrvatskoj je zadnji slučaj tuberkuloznog meningitisa kod djece mlađe od 5 godina zabilježen 2001. godine.

Zaključak: S obzirom na stav Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine i postavljene kriterije, iz ovog rada je vidljivo da Hrvatska zadovoljava preporuke SZO za ukidanje univerzalnog BCG-iranja. Naime Republika Hrvatska ispunjava osnovni preduvjet, a to je učinkovit sustav prijavljivanja te nema ni jedan prijavljeni slučaj tuberkuloznog meningitisa djece mlađe od 5 godina u posljednjih 14 godina. Međutim, ukidanje univerzalne imunizacije nužno zahtjeva široku stručnu raspravu, uz analizu prednosti i mana promjene sheme BCG-iranja i kvalitetnu organizacijsku pripremu eventualnog selektivnog cijepljenja.

10. SUMMARY

Diploma theisis title: BCG vaccination in Croatia and the world

Objective: systematic review to investigate the incidence of tuberculosis in Croatia, analyze schemes of BCG vaccination in the European Region of the WHO, and to consider whether we meet the recommendations of the WHO regarding the abolition of universal vaccination of BCG vaccine.

Design: Systematic review.

Materials and Methods: The data were gathered from the Register of tuberculosis of the Croatian Institute for Public Health and the Registry of the side effects of vaccines of the Croatian Institute for Public Health and the annual edition of the *World Health Organization: Global Tuberculosis Report* and *The European Centre for Disease Prevention and Control: Tuberculosis Surveillance in Europe*. Data from The Registry of side effects related to the BCG vaccine were obtained by the courtesy of prim.dr.sc. Bernard Kaića, head of the Department for Infectious Disease Epidemiology of the Croatian Institute for Public Health.

Results: In Croatia, according to the Childhood Vaccination Program (CVP) active immunization against TB is mandatory. The practiced scheme is universal primary BCG immunization in the neonatal period. In the period from 2006 to 2015, 98.2% of the target population is vaccinated properly according to regular reports of the epidemiological service, which makes the vaccination rate very high. The incidence of tuberculosis in Croatia is in a slight but continuous decline. Recent data for 2015 are in favor of it, and with a rate of 10/100 000 Croatia belongs to the group of countries with a low incidence of TB. The highest rate was observed in Sisačko-moslavačka county with rate of 23.2/100 000, and the lowest in the Dubrovačko-neretvanska county with rate of only 4/100 000 inhabitants. Tracking the incidence of tuberculosis by age group, from 2001 to 2015 it can be seen that incidence increases with age. 2015 corresponds with that. Accordingly to the newest data persons aged 70 years and older have the highest incidence of tuberculosis, 26.8/100 000, while in the youngest age group there wasn't a single case of tuberculosis reported. 61% of tuberculosis patients were male and 39% female gender. The *most common seat* of the disease are the *lungs* and they account for 91% of all diagnosed cases (79% microbiologically confirmed). Extrapulmonary forms of tuberculosis account 9% of all cases in 2015. Reported side effects are rare, 77 in the period from 1993 to 2015, of which 34 were lymphadenitis, while serious side effects were uncommon. According to the recommendations of the WHO,

the shift from universal to selective vaccination scheme in the low-burden countries of TB may be limited on the vaccination of the newborns and infants of recognized high-risk groups for TB or to tuberculin-negative older children. In some countries with low TB prevalence, BCG vaccination is largely replaced by intensified case detection and supervised early treatment. Observing the set of conditions and criteria, Croatia meets the prerequisite since 1998 by introducing an efficient notification system: dual system tuberculosis report. The additional requirement that Croatia fulfills is that an average annual notification rate of tuberculous meningitis in children aged under five years is below 1 per 10 million population during the previous five years. Namely in Croatia the last case of tuberculous meningitis in children aged under five years was reported in 2001.

Conclusion: In view of the attitude of the World Health Organization in 2004 and set of the criteria from this study, it shows that Croatia meets the WHO recommendations for the abolition of universal BCG vaccination. The Republic of Croatia fulfills the basic requirement, an efficient notification system, and has no case of tuberculous meningitis in children aged under five years reported in the last 14 years. However, the abolition of universal immunization necessarily requires extensive expert discussion and analysis of the advantages and disadvantages of schema changes of BCG vaccination and high-quality organizational preparation of the potential selective vaccination.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Maja Mikas

Datum i mjesto rođenja: 08.travnja 1991. godine

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Ivanićeva 15, 21 000 Split

Telefon: (+385) 95 849 3946

Elektronička pošta: maja.mikas@hotmail.co.uk

OBRAZOVANJE

1997. – 2005. Osnovna škola „Plokite“ u Splitu

2005. – 2009. I gimnazija, Split

2009. - Upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

- Engleski jezik (C1)
- Talijanski jezik (B1)