

## EPIDEMIOLOŠKE OSOBITOSTI TUBERKULOZE U DJEČJOJ DOBI

ANAMARIJA JURČEV SAVIČEVIĆ\*

*Nakon što je desetljećima bila u sjeni, tuberkuloza u dječjoj dobi danas je u epicentru napora za eliminaciju ove davno poznate bolesti. Kao globalni cilj postavljena je težnja da djeca ne umiru od bolesti koja je izlječiva i preventabilna što je nedopustivo u vrijeme suvremene medicine i općenito napretka kojeg blagodarimo u 21. stoljeću. Prava pojavnost tuberkuloze u dječjoj dobi nije poznata, ali već i procjene od 74.000 umrle te više od pola milijuna oboljele djece, ukazuju na potrebu intenziviranja aktivnosti usmjerenih borbi protiv dječje tuberkuloze koja ima svoje kliničke i epidemiološke specifičnosti. Dijagnosticiranje bolesti u toj dobi kompleksno i zahtjevno, otežano nespecifičnim simptomima te paucibacilarnom prirodom bolesti. Kako dječja tuberkuloza predstavlja recentnu infekciju, njena pojavnost reflektira prijenos uzročnika i cirkulirajućih sojeva u populaciji, a time predstavlja dobar indikator učinkovitosti nacionalnih programa borbe protiv tuberkuloze. Globalna antituberkulozna strategija preporučuje nadzor djece koja su bila u kontaktu s tuberkuloznim bolesnikom i liječenje latentne tuberkulozne infekcije u toj dobi čime se iscrpljuje rezervoar budućih slučajeva preveniranjem reaktivacije bolesti. Potreba poboljšanja dijagnostike, kako infekcije tako i bolesti, te pronalazak učinkovitijeg cjepiva ostaju važnim odrednicama borbe protiv tuberkuloze u dječjoj dobi.*

Deskriptori: DJEČJA TUBERKULOZA, EPIDEMIOLOGIJA, BCG, PREVENCIJA, HRVATSKA

Tuberkuloza bilo gdje jest tuberkuloza svugdje

Iako smo tisućama godina udaljeni od mamuta i egipatskih mumija, na kojima su prvi put uočeni znakovi tuberkuloze, ova fascinantna bolest i dalje uspješno "ratuje" sa znanstvenicima i medicinarima svih specijalnosti. To je bolest kompleksne patogeneze i imunologije što je vjerojatno razlog nepostojanja boljeg dijagnostičkog testa i učinkovitijeg cjepiva (1). Međutim, tuberkuloza se uspješno liječi ako se bolesnik u potpunosti pridržava pravilno propisanog načina liječenja.

Najbolji način sprječavanja i suzbijanja ove bolesti jest rano otkrivanje i odgovarajuće liječenje što se smatra

najisplativijom od svih medicinskih intervencija u odnosu na sačuvane godine života (2).

Posljednji podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) pokazuju da je u 2012. godini od tuberkuloze umrlo 1,3 milijuna ljudi odnosno 17,6/100.000 ljudi (3). Bez obzira na to je li riječ o zanamarenim, kasno otkrivenim, neliječenim bolesnicima ili bolesnicima kojima su nedostupni učinkoviti lijekovi, podatak je podjednako zabrinjavajući.

Procjenjuje se da je u 2012. godini od tuberkuloze oboljelo 8,6 milijuna ljudi, odnosno 122/100.000, od kojih je 13% bilo inficirano HIV-om. Broj oboljelih je u padu od 2006. godine, a stope incidencije od 2002. godine, ali je taj pad spor i nije u skladu s planiranim i očekivanim zbog čega se procjenjuje da eliminacija ove bolesti (manje od 1 oboljelog na 1 milijun stanovnika), planirana za 2050. godinu, neće biti postignuta. Na uspješniju globalnu kontrolu tuberkuloze, a time i put prema konačnoj eliminaciji bolesti, bitno utječe pojava rezistentnih oblika bolesti, koinfekcija virusom hu-

mane imunodefijencije (HIV) te latentna tuberkulozna infekcija (LTBI) i aktivna bolest u dječjoj dobi (3, 4).

Znamo li stvarnu pojavnost dječje tuberkuloze?

Nakon što je desetljećima bila u sjeni, tuberkuloza u dječjoj dobi danas je u epicentru antituberkuloznih aktivnosti (5). Kao globalni cilj postavljena je težnja da djeca ne umiru od bolesti koja je izlječiva i preventabilna što je sramotno u vremenu suvremene medicine i općenito napretka kojeg blagodarimo u 21. stoljeću. Za 74.000 od približno 530.000 djece mlađe od 15 godina koja godišnje oboli od tuberkuloze (6% od ukupnih novooboljelih), bitka s tuberkulozom ipak završava fatalno. Procjenjuje se da svaki dan 200 djece mlađe od 15 godina umre od ove bolesti. Treba naglasiti da smrt djece od tuberkuloze u djece koinficirane HIV-om nije sadržana u ovim procjenama jer se prijavljuje kao smrt uzorkovana HIV-om, a ne tuberkulozom (3).

U Europskoj regiji SZO-a skoro 12.000 ili 7,6/100.000 djece mlađe od 15 godina je oboljelo od tuberkuloze u

2011. godini sa značajnom razlikom između zemalja Europske zajednice i onih koje to nisu (3.000 vs 9.000 djece, odnosno stopa od 4,0 vs 11,2 novooboljelih / 100.000) (6).

Nažalost, razumno je pretpostaviti da su pravi razmjeri dječje tuberkuloze daleko veći (5, 7). Tuberkuloza u dječjoj dobi se često propusti ili pogrešno dijagnosticira zbog nespecifičnih simptoma i nedovoljne bakteriološke konfirmacije. Nije poznato u kom dijelu se tuberkuloza krije u smrtnosti u dječjoj dobi prijavljenoj u globalnoj statistici, ne samo kao smrt od HIV-a, nego i pneumonije, pothranjenosti ili meningitisa. Često djeca s tuberkulozom dolaze iz siromašnih obitelji, s lošom zdravstvenom prosvijećenosti kao i ograničenim pristupom zdravstvenim uslugama.

Za nacionalne programe nadzora nad tuberkulozom (NTP) često su od interesa bili samo bakteriološki potvrđene tuberkuloze, posebno one s mikroskopski pozitivnim iskašljajima, kakve su rijetke u djece pa se ti slučajevi nisu ni prijavljivali. Upravo zbog takvih oblika bolesti koji su povezane s daleko manjom zaraznosti, dječjoj tuberkulozi se pridavao nizak javnozdravstveni značaj (5, 7).

Nova strategija Svjetske zdravstvene organizacije, "Stop TB Strategy 2006-2015", sa svojim ključnim komponentama naglašava potrebu intenziviranja aktivnosti prema vulnerabilnim populacijama poput dječje. To je još više potencirano u Post-TB Strategy koja će se provoditi od 2015. godine, u kojoj se borba protiv tuberkuloze u djece kao i njihova odgovarajuća skrb, nastoji globalno integrirati u skrb za cjelovito zdravlje djece.

To će zahtijevati izdašna financijska izdvajanja jer je samo za antituberkulozne aktivnosti u djece potrebno 80 milijuna dolara godišnje uz dodatnih 40 milijuna dolara za retrovirusnu i kotrimoksazol preventivnu terapiju djece koinficirane tuberkulozom i HIV-om (9, 10). Međutim, bez daljeg ulaganja i u nove dijagnostičke mogućnosti, terapijske modalitete i preventivne mjere, neće biti moguće ostvariti postavljene ciljeve (5, 11).

Uzročnik, izvor infekcije i put prijenosa

Najvažniji uzročnik tuberkuloze je *Mycobacterium tuberculosis* koji pripada *M. tuberculosis complexu*. Infekcija najčešće nastane od inhalacije kapljicnih jezgri prilikom kašlja, kihanja, pjevanja ili govora zaraznog tuberkuloznog bolesnika, kakvi su oni s plućnim ili laringealnim oblikom bolesti. Drugi oblici prijenosa (preko sluznica ili oštećenja na koži) iznimno su rijetki. Bovina tuberkuloza, koja se prenosi u kontaktu s govedima, nepasteriziranim mlijekom i mliječnim proizvodima, uspješno je stavljena pod kontrolu veterinarskim mjerama (1, 12).

Kliničke specifičnosti dječje tuberkuloze

Plućni oblici bolesti kreću se u rasponu od primarne plućne tuberkuloze (hilusne adenopatije s primarnom parenhimalnom bolesti ili bez nje), progresivne primarne plućne tuberkuloze (pneumonije, endobronhalne bolesti), kronične plućne tuberkuloze (kavernozna, fibrozna, tuberkulom) do milijarne tuberkuloze. Izvanplućna tuberkuloza može nastati u limfnim čvorovima, pleuri, mozgu i moždanim ovojnicama, koži, osteoartikularnom, probavnom, urogenitalnom i drugim sustavima (13).

Kod djece su simptomi bolesti često nespecifični, slabo izraženi i podukli poput umora, nezainteresiranosti za igru, slabijeg podnošenja školskih napora, noćnog znojenja, subfebriliteta, dugotrajnog, obično suhog i nadražajnog, kašlja, gubitka teka i mršavljenja, sukrvice u iskašljaju te ostalih simptoma ovisno o izvanplućnoj lokalizaciji bolesti (13, 14). Dijagnostika dječje tuberkuloze je kompleksna i zahtjevna, a postavlja se u pažljivoj i temeljitoj evaluaciji kombinacije epidemioloških, kliničkih, laboratorijskih, radioloških i ostalih podataka i pretraga. Podatak o postojanju kontakta s tuberkuloznim bolesnikom može pružiti dragocjenu smjernicu u procesu dijagnostike (15, 16). Poteškoće s iskašljavanjem i dobivanjem kvalitetnog uzorka sputuma, otežavaju zlatni dijagnostički standard- kultivaciju uzročnika (15, 16). Recentno istraživanje je pokazalo da samo

16,9% dječjih tuberkuloza je bakteriološki potvrđeno, što upućuje na nužnost unaprjeđenja dijagnostike bolesti u djece (7). Premda je s testovima otpuštanja gamma-interferona (IGRA) napravljen određeni napredak u dijagnozi LTBI, a brojna istraživanja o osjetljivosti, specifičnosti i prediktivnoj vrijednosti testova provedena i objavljena, procjene učinkovitosti testa u dječjoj dobi, još nisu konzistentne (17-19).

Većina istraživanja provedenih na djeci mlađoj od pet godina ili imunokompromitiranoj djeci, ukazala je na više od 4% neodređenih rezultata u IGRA testovima, sličnu osjetljivost i višu specifičnost od tuberkulinskog testa koja je od posebnog značaja u populaciji cijepljenoj Bacillus Calmette-Guerin (BCG) cjepivom (20, 21). Još nema dovoljno podataka ni o testu brze molekularne detekcije aktivne tuberkuloze i rezistencije na rifampicin (Xpert MTB/RIF) u dječjoj dobi koji je SZO promovirala na samom kraju 2010. godine kao prekretnicu za globalnu dijagnozu tuberkuloze premda neka istraživanja navode na optimizam (22-25).

Liječenje se temelji na šestomjesečnoj primjeni antituberkulotika na način da prva dva mjeseca liječenja započinju s četiri lijeka (izonijazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol) nakon čega slijedi liječenje s dva antituberkulotika (izonijazid i rifampicin) u trajanju od četiri mjeseca. Liječenje treba biti pod nadzorom uz pažljivo praćenje mogućih nuspojava. Dijete se u pravilu u početku liječi u bolnici, a kasnije lijekove obično djetetu daje roditelj ili skrbnik (13, 16, 26).

Epidemiološka obilježja dječje tuberkuloze

Dječja tuberkuloza ima određene epidemiološke osobitosti. Kao i kod odraslih osoba, rizik inficiranja je pretežno posredovan egzogenim čimbenicima, a rizik obolijevanja endogenim. Mogućnost inficiranja bitno ovisi o intenzitetu i bliskosti kontakta s tuberkuloznim bolesnikom te stupnjem njegove zaraznosti kao i uvjetima okoliša koji mogu olakšati prijenos bacila.

\*Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

Adresa za dopisivanje:  
Doc. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević, dr. med.  
Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije  
21000 Split, Vukovarska 46  
E-mail: anamarijajs@gmail.com

Smatra se da se nakon kontakta s tuberkuloznim bolesnikom, oko 30% osoba zarazi, odnosi razvije LTBI koja nosi doživotan rizik od reaktivacije tuberkuloze. Međutim, tijekom razdoblja latentne infekcije, osoba nema simptoma bolesti te nije zarazna za svoju okolinu. Procjena je da će svega 5-10% od ukupno zaraženih osoba jednog dana doista i oboljeti od tuberkuloze. Taj rizik, pak, ovisi o funkciji stanične imunosti i prirodnoj individualnoj osjetljivosti (12).

Za djecu je karakteristično da obolijevaju vrlo brzo nakon inficiranja, a taj je rizik najveći u dobi ispod dvije godine (30-40%). Nakon te dobi, rizik postepeno pada bivajući najniži (2%) u dobi od 5-10 godina. S početkom puberteta rizik ponovo raste, prvo u djevojaka, a onda i u dječaka te iznosi 10-20% što je više od prosječnog rizika u odrasloj dobi (Tablica 1) (27). Dob prilikom infekcije nije bitna samo u kontekstu rizika razvoja bolesti, nego o njoj ovisi i razvoj ozbiljnih oblika bolesti. U mlađe djece, česta je progresija primarnog kompleksa i diseminacija bolesti u smislu meningitisa i milijarne tuberkuloze. S adolescencijom se oblik bolesti se pomiče prema adultom tipu, s apikalnim plućnim infiltracijama i kavernama (27). Mlađa djeca su rijetko zarazna za svoju okolinu jer ne produciraju dovoljno infektivnog aerosola kašljanjem nego ga gutaju, dok veća djeca, ukoliko razviju adultne oblike bolesti, to mogu biti. U tom se slučaju i njihovi kontakti moraju tražiti i testirati kako na prisutnost bolesti, tako i latentne infekcije (28).

Tablica 1.  
Prosječan dobno specifičan rizik imunokompetentne djece za obolijevanje nakon primarne infekcije s *M. tuberculosis*

Dob prilikom primarne infekcije (godine)	Rizik od plućne bolesti (%)	Rizik od TB meningitisa ili milijarne TB (%)
<1	30-40	10-20
1-2	10	2-5
2-5	5	0,5
5-10	2	<0,5
>10	10-20	<0,5

Adaptirano iz: Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8: 392-402.

U zemljama visoke incidencije, dječja tuberkuloza otkriva se uglavnom pasivno, s pojavom simptoma koji vode do dijagnoze. Težište njihovih nacionalnih programa je otkrivanje i izlječenje bolesnika jer nemaju dovoljno resursa za dodatne protuepidemijske aktivnosti. Suprotno je u zemljama niske incidencije, gdje se djeca uglavnom otkrivaju aktivnim pristupom, tijekom traženja kontakata indeksnog slučaja. U takvim okolnostima djeca obično imaju manje proširene oblike bolesti i često su bez simptoma. Najčešće se zaraze od ukućana, pogotovo ako se radi o mlađoj djeci (29). Stoga izostanak skrininga djece i liječenja latentne tuberkulozne infekcije, s obzirom na veliki rizik progresije od infekcije u bolest, naročito u djece mlađe od pet godina te sklonost diseminiranim, fatalnim oblicima tuberkuloze u toj dobi, značajno smanjuje šanse uspješnog izlječenja i preživljavanja. Suvremeni nacionalni TB programi nužno sadržavaju nadzor djece koja su bila u kontaktu s tuberkuloznim bolesnikom i liječenje LTBI u djece čime se iscrpljuje rezervoar budućih slučajeva preveniranjem reaktivacije bolesti. To je posebno izraženo u zemljama niske incidencije kao jedna od ključnih komponenti eliminacije tuberkuloze (5, 26). Osnovni preduvjet za liječenje LTBI jest, naravno, pažljivo isključenje aktivne bolesti. Kako dječja tuberkuloza predstavlja recentnu infekciju, a ne reaktivaciju bolesti, ona reflektira prijenos uzročnika i cirkulirajućih sojeva u populaciji te predstavlja dobar indikator učinkovitosti nacionalnih programa borbe protiv tuberkuloze (28).

#### Bolje cjepivo - potreban akcelerator globalne eliminacije tuberkuloze

Već se dugo traga za cjepivom boljim od BCG-a koje se primjenjuje gotovo 100 godina. Njegova ograničenja su dobro poznata, a odnose se primarno na problem sprječavanja primarne infekcije i reaktivacije bolesti. S druge strane, cjepivo je niske reaktogenosti i cijene, a najveća vrijednost mu je u zaštiti djece od diseminiranih oblika tuberkuloze kao što su tuberkulozni meningitis i milijarna tuberkuloza. Na osnovi metaanaliza kontroliranih kliničkih pokusa procijenjena ukupna učinkovitost BCG-a je 50% (31). Zamjenu univerzalne politike BCG-iranja djece prema selektivnoj, usmjerenoj rizičnim skupinama, SZO preporučuje razmotriti kad prosječna godišnja stopa plućnih tuberkuloza s mikroskopski pozitivnim iskašljajima padne ispod 5/100.000 ili kad prosječna godišnja stopa tuberkuloznog meningitisa u djece mlađe od pet godina padne ispod 1/10 milijuna tijekom prethodnih pet godina ili kad prosječni godišnji rizik od tuberkulozne infekcije padne ispod 0,1% (32).

Među zemljama Europske zajednice stavovi o BCG cijepljenju variraju, a u većini zemalja niske incidencije odnose se na cijepljenje djece iz rizičnih populacija, poput migrantskih ili prije putovanja u zemlje visoke incidencije (33-35). Razvoj tehnike za genetsku manipulaciju mikobakterija, dovršenje sekvencioniranja genoma *M. tuberculosis* u 1990-im, kao i kontinuirana imunološka istraživanja, pružaju pretpostavku mogućnosti razvoja nove generacije cjepiva protiv tuberkuloze.

Istraživanja cjepiva protiv tuberkuloze paralelno se provode u dva smjera. U jednom se radi na tome da se BCG-sojevi genetski modificiraju kako bi očitovali imunodominantne gene ili kako bi se, opet genetskim inženjeringom, oslabili sojevi *M. tuberculosis* na način da budu bez gena koji su zaslužni za virulenciju. Takva bi se cjepiva u načelu upotrebljavala za primovakcinaciju. 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 primjenjuju u liječenju tuberkuloze (mrtvo cjepivo napravljeno od *Mycobacterium vaccae*, saprofita iz okoliša ili cjepivo od mikobakterijskih fragmenata) (3).

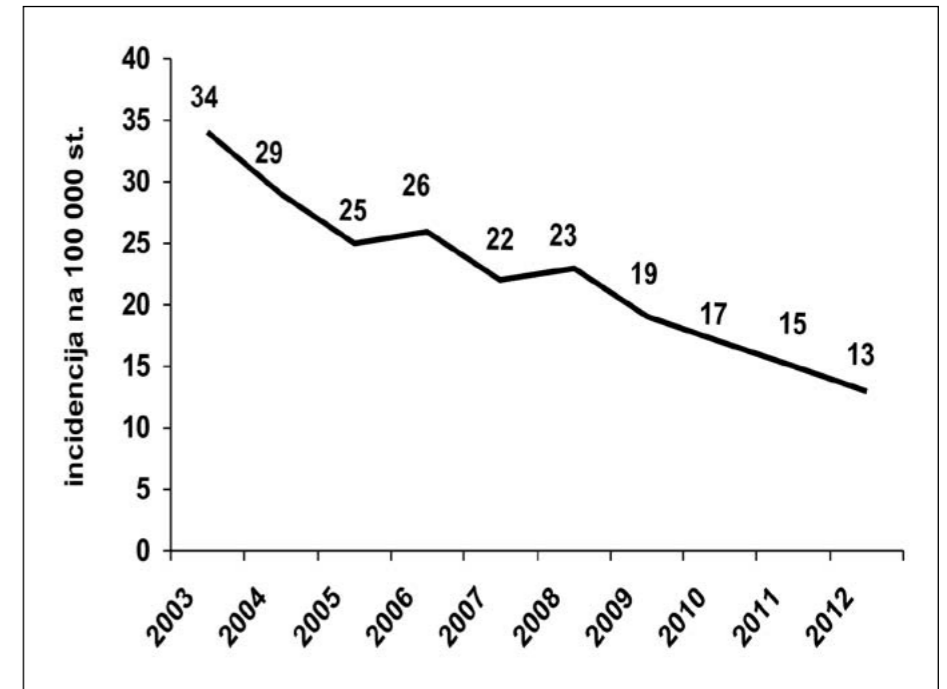
Trenutno se 10 novih cjepiva za prevenciju tuberkuloze ispituje u fazama I, II i II b te dva imunoterapijska cjepiva u fazama II i III (3). Velike nade polagale su se u cjepivo MVA85A, ali nedavno objavljeno istraživanje je pokazalo da cjepivo djeci koja su ga primila kao booster nakon BCG-a nije pružilo veću zaštitu od samog BCG-a (36).

#### Razmjeri tuberkuloze u Hrvatskoj s naglaskom na dječju dob

U Hrvatskoj je prijavljivanje tuberkuloze obvezno po Zakonu od zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Mnoge epidemiološke značajke tuberkuloze rutinski se prate u dugogodišnjem i pouzdanom sustavu praćenja čiji se podaci sabiru u Registru tuberkuloze Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) te redovito objavljuju u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu (37). Važno je napomenuti da kvaliteta podataka ovisi o kvaliteti prijavljivanja te se stoga u Hrvatskoj od 1998. godine, uveo dvojni sustav prijavljivanja tuberkuloze: od liječnika koji je dijagnosticirao bolest i laboratorija koji je izolirao uzročnika kako bi se osigurao što potpuniji epidemiološki obuhvat nad oboljelima od tuberkuloze (38).

Nakon 1955. god., kada je zabilježeno 20.000 novih bolesnika, broj oboljelih osoba polako se smanjuje do 556 prijavljenih u 2012., što čini stopu incidencije od 13/100.000 stanovnika (Slika 1). Tuberkuloza je i dalje zarazna bolest od koje umire najviše Hrvata (33 osobe u 2012. godini) i to u vrijeme dostupnog i učinkovitog liječenja, premda se stope mortaliteta od tuberkuloze smanjuju (37, 38).

Geografska distribucija stopa incidencije pokazuje veće stope u istočnim i sjevernim dijelovima zemlje nego u južnim. Te su razlike rezultat povijesnih događanja, geografskog položaja, a tome su pridonijele i recentne ratne i poratne



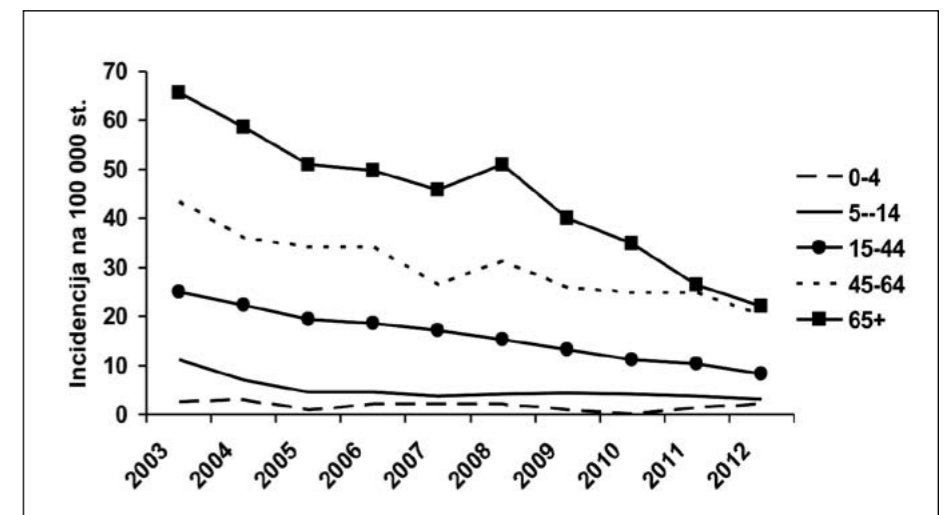
Izvor podataka: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi za 2003.-2012. godinu

Slika 1.  
Incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj, 2003.-2012.

migracije (37, 38). Od tuberkuloze najviše obolijevaju osobe najstarije dobne skupine (37). Smatra se da se u ovoj populaciji radi, u najvećem broju bolesnika, o infekciji koja je nastala u ranijoj životnoj dobi, ali sa slabljenjem obrambenih snaga organizma i komorbiditetom u ovoj dobi se reaktivira stari tuberkulozni proces. To je obilježje razvijenih zemalja svijeta. U zemljama u razvoju i u onima

s lošom epidemiološkom situacijom, tuberkuloza dominira u mlađim dobnim skupinama (3, 6). Kod nas se u toj dobnj skupini bilježe najniže stope incidencije (Slika 2) (37).

Kod publiciranja kako globalnih, tako i europskih analiza o tuberkulozi u dječjoj dobi, pod istom se podrazumijeva ona u djece do 14 godina. Stoga je



Izvor podataka: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi za 2003.-2012. godinu

Slika 2.  
Incidencija u Hrvatskoj po dobnim skupinama, 2003.-2012.

Tablica 2.  
Broj oboljele djece i incidencija tuberkuloze u dječjoj dobi u Hrvatskoj 2003.-2012. godine

Dobne skupine (godine)	Prosječna incidencija/100.000	Broj oboljele djece
0-4	1,67	40
5-9	3,89	97
10-14	5,64	152
15-19	8,29	247
Ukupno	4,87	536

Izvor podataka: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi za 2003.-2012. godinu.

u nastavku prikazana ta kategorija, kao i ona u djece do navršanih 18 godina, što odgovara posebnostima organizacije hrvatskog pedijatrijskog sustava. Ukupna prosječna desetogodišnja incidencija tuberkuloze u dobi od 0-14 godina iznosila je 3,7 ili 2,9% od ukupno prijavljenih tuberkuloza, a djece ispod 19 godina 4,9/100.000 ili 5,4% od ukupno prijavljenih bolesnika (37). Djeca ispod pet godina čine ukupno 13,9% oboljelih u dobi do 15 godina što je vjerojatno rezultat intenzivne obrade djece kod traženja kontakta tuberkuloznog bolesnika, liječenja latentne tuberkulozne infekcije u toj dobi, kao i dobrog cjepnog obuhvata BCG-cjepivom (Tablica 2) (37).

I u dječjoj dobi je zamjetan pad incidencije. U razdoblju od 1999.-2008. godine prosječna incidencija tuberkuloze u djece ispod 14 godina iznosila je 6,4/100.000, što je činilo 4% ukupno prijavljenih tuberkuloza u promatranom razdoblju (28).

Muškarci češće obolijevaju od tuberkuloze nego žene (37). Razlika u pojavnosti tuberkuloze po spolovima nije sasvim jasna. Smatra se da je vjerojatno posredovana hormonskim čimbenicima (38). Među oboljelima dominiraju oni s tuberkulozom pluća (90%), a više od 70% ukupno prijavljenih tuberkuloza je bakteriološki potvrđeno (37, 38). Po važećem Programu obveznog cijepljenja BCG-cjepivo se prima nakon rođenja (39). Cjepni obuhvat kod primovakcinacije BCG-om posljednjih 15 godina bio je prosječno viši od 97% (37). Taj je cjepni obuhvat iznad zakonskog minimuma koji iznosi 95%. Od 2005. godine obvezno cijepljenje BCG cjevivom je doživjelo značajne promjene. Od tada je ukinuto

docjepljivanje nereaktora u drugoj godini života te drugom razredu osnovne škole. Od ove, 2014. godine, ukinuto je tuberkulinsko testiranje i docjepljivanje nereaktora u sedmom razredu osnovne škole (39). Posljednjih deset je zabilježen samo jedan slučaj tuberkuloznog meningitisa u dječjoj dobi (do 14 godina) što je rezultat ovako visoke procijepljenosti djece te zasluga svih koji cijepljenje provode i nadziru (37).

Pojavnost rezistencije na antituberkulotike u Hrvatskoj je na niskoj razini. Prema podacima Registra za tuberkulozu HZJZ-a u razdoblju od 1996. do 2010. godine, udio bolesnika s rezistentnom TB kretao se od 1,7 do 5%. Bolesnici s multirezistentnom tuberkulozom su sporadični. U razdoblju od 1996. do 2010. god. zabilježeno je svega 20 bolesnika, a prošireno rezistentna tuberkuloza nije zabilježena (40).

#### Suzbijanje i sprječavanje dječje tuberkuloze u kontekstu eliminacije tuberkuloze

Epidemiološka situacija vezana uz tuberkulozu u Hrvatskoj je pod nadzorom. Kontinuirani pad stopa incidencije ove bolesti pokazatelj je da smo na dobrom putu prema zacrtanom cilju - stopi incidencije <10/100.000 stanovnika, a onda i prema eliminaciji bolesti. Udružene protutuberkulozne aktivnosti podupire povoljan kohortni učinak. Današnje dobne skupine s najvišom incidencijom tuberkuloze rođene su oko Drugoga svjetskog rata kad je incidencija tuberkuloze bila daleko viša nego sada te je postojao velik rizik od infekcije. Takve kohorte se prirodno zamjenjuju najmla-

đim generacijama koje rastu u vrijeme kad se pojavnost ove bolesti polako smanjuje pa tako i rizik inficiranja koji nosi mogućnost reaktivacije bolesti bilo kada tijekom života (40).

Respektirajući globalno iskustvo s kraja 80-godina prošlog stoljeća, bez obzira na povoljan kohortni učinak u Hrvatskoj, protutuberkulozne aktivnosti treba provoditi kako su zakonski zadane. Bilo kakvi propusti mogu lako uništiti uspjehe koje godinama svi zajedno postižemo, ponajprije u prevenciji obolijevanja djece i nastanku rezistentnih oblika bolesti. Borba protiv tuberkuloze bi u sebi trebala nužno sadržavati i aktivnosti usmjerene poboljšanju socioekonomskih uvjeta i prehrane, borbi protiv rizičnog životnih te prevenciju kroničnih, masovnih, nezaraznih bolesti. Stoga interakcija, sinergija i integracija tuberkulozne skrbi sa strategijama nadzora nezaraznih i zaraznih bolesti, bez narušavanja funkcionalnosti postojećih nacionalnih programa za tuberkulozu, ostaje potrebom uspješnije borbe protiv tuberkuloze (41).

Rana dijagnoza i rano liječenje oboljele djece te posebice liječenje LTBI u dječjoj dobi, uz urgentnu potrebu poboljšanja dijagnostike kako infekcije, tako i bolesti, te pronalazak učinkovitijeg cjepiva ostaju ključnim odrednicama borbe protiv tuberkuloze u dječjoj dobi.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.  
Author declare no conflict of interest.

#### LITERATURA

- Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
- Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. Lancet 2010; 375: 1814-29.
- World Health Organization. Global tuberculosis control 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med 2013; 368: 745-55.
- World Health Organization Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva: World Health Organization; 2013.

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm: ECDC; 2011.
- Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. Euro Surveill. 2011; 16 (12): 19825.
- Haas W. High time to tackle childhood tuberculosis. Euro Surveill. 2011; 16 (12): 19827.
- World Health Organization, Stop TB Partnership. The Stop TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2006.
- World Health Organization. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Available from: [http://www.who.int/tb/post2015\\_tbstrategy.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/post2015_tbstrategy.pdf?ua=1)
- Zumla A, Kim P, Maeurer M, Schito M. Zero deaths from tuberculosis: progress, reality, and hope. Lancet Infect Dis. 2013; 13: 285-7.
- Jurčev Savičević A. ZAŠTO, KADA, TKO, GDJE I KAKO? u traženju kontakata oboljelih od tuberkuloze. Lijec Vjesn. 2011; 133: 65-8.
- Zoričić Letoja I, Kristić Kirin B, Zimić L. Tuberkuloza u djece. U: Prevencija i liječenje infekcija dišnog sustava. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije s međunarodnim sudjelovanjem. Komiža: KBC Split - Klinika za dječje bolesti i Klinika za plućne bolesti; 2013.
- Hertting O, Shingadia D. Childhood TB: when to think of it and what to do when you do. J Infect. 2014; 68 (1): 151-4.
- Britton P, Perez-Velez CM, Marais BJ. Diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children. N S W Public Health Bull. 2013; 24: 15-21.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. N Engl J Med. 2012; 367: 348-61.
- Jurčev Savičević A, Katalinić-Janković V, Mise K, Gudelj I. The Role of Interferon-Gamma Release Assay in Tuberculosis Control. Arh Hig Rada Toksikol. 2012; 63: 49-59.
- Pavić I, Topić RZ, Raos M, Aberle N, Dodig S. Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of latent tuberculosis in children younger than 5 years of age. Pediatr Infect Dis J. 2012; 30: 866-70.
- Ling DI, Zwerling AA, Steingart KR, Pai M. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? Paediatr Respir Rev. 2011; 12: 9-15.
- Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, Boddi V, Galli L, Biggeri A, De Martino M. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a literature review. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25335-43.
- Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, Boddi V, Galli L, Biggeri A, De Martino M. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25: 557-64.
- Rachow A, Clowes P, Saathoff E et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2012; 54: 1388-96.
- Bates M, O'Grady J, Maeurer M et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. Lancet Infect Dis. 2013; 13: 36-42.
- Sekadde MP, Wobudeya E, Joloba ML et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in Uganda: a cross-sectional diagnostic study. BMC Infect Dis. 2013; 13: 133.
- Nicol MP, Workman L, Isaacs W et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2011; 11: 819-24.
- Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Naputak za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8: 392-402.
- Jurčev Savičević A, Mulić R, Klismanić Z, Katalinić-Janković V. Epidemiološki aspekti tuberkuloze - stare bolesti u djece 21. stoljeća. Acta Med Croatica. 2011; 65: 3-10.
- Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. Clin Infect Dis 2010; 50 (3): 184-94.
- Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J. 2011; 37: 690-711.
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271: 698-702.
- World Health Organization Position Paper. BCG vaccine. Wkly Epidemiol Rec. 2004; 79: 27-38.
- Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. PLoS Med. 2011; 8 (3): 1001012.
- Guthmann JP, Antoine D, Fonteneau L, Che D, Lévy-Bruhl D. Assessing BCG vaccination coverage and incidence of pediatric tuberculosis following two major changes in BCG vaccination policy in France. Euro Surveill. 2011; 16: 19824.
- Abubakar I, Matthews T, Harmer D et al. Assessing the effect of foreign travel and protection by BCG vaccination on the spread of tuberculosis in a low incidence country, United Kingdom, October 2008 to December 2009. Euro Surveill. 2011; 16 (12): 19826.
- Tameris MD, Hatherill M, Landry BS et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet. 2013; 381: 1021-8.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi za 2003.-2012. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2003-2012.
- Jurčev-Savičević A, Katalinić-Janković V, Gjenero-Margan I et al. Epidemiological Patterns of Tuberculosis in Croatia in the Period 1996-2005. Coll Antropol 2011; 2: 523-8.
- Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Trogodišnji Program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2014.-2016. godini. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, 2013.
- Jurčev-Savičević A. Suvremena pojavnost tuberkuloze. U: Prevencija i liječenje infekcija dišnog sustava. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije s međunarodnim sudjelovanjem. Komiža: KBC Split - Klinika za dječje bolesti i Klinika za plućne bolesti; 2013.
- Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. Lancet Infect Dis. 2013; 13: 436-48.

### Summary

#### EPIDEMIOLOGY OF CHILDHOOD TUBERCULOSIS

A. Jurčev Savičević

*After decades of being relegated to the shadows, the childhood tuberculosis epidemic is now in the global spotlight. The goal of a world with zero tuberculosis deaths in children have been endorsed by the global tuberculosis community to make this goal a reality. The real burden of childhood tuberculosis is still not fully known, but estimates revealed that up to 74.000 children die each year and children account for around half a million new cases annually. Tuberculosis in children, which is a preventable and curable infectious disease, has some specific clinical and epidemiological features. Diagnostic process in this age is complex and demanding, due to the nonspecific symptoms and paucibacillar nature of the disease. As childhood tuberculosis reflects ongoing transmission, it represents the efficiency of national tuberculosis programmes and the failure to control transmission in the community. Guidelines for childhood tuberculosis management have been developed and are already adopted by many countries. Global tuberculosis control strategy recommend intensive contact tracing of infectious tuberculosis patients and treatment of latent tuberculosis infection in children. Furthermore, the pool of infected children constitutes a reservoir for future transmission following disease reactivation in adulthood, thus fueling future epidemics. Refinement of existing tools and development and testing of new tools are urgently required to improve diagnosis and treatment of tuberculosis in children.*

Descriptors: CHILDHOOD TUBERCULOSIS, EPIDEMIOLOGY, BCG, PREVENTION, CROATIA

*Primljeno/Received: 11. 2. 2014.*

*Prihvaćeno/Accepted: 10. 3. 2014.*