

METODICKÉ USMERNENIE
HLAVNÉHO ODBORNÍKA MZ SR
o štandardizácii diagnostiky, dispenzarizácie a liečby tuberkulózy

Čl. I

Predmet metodického usmernenia

Toto metodické usmernenie určuje štandardné postupy diagnostiky, dispenzarizácie, liečby a hlásenia pacientov s tuberkulózou.

Čl. II

Definícia ochorenia

- (1) Tuberkulóza (TBC) je celosvetovo rozšírené infekčné ochorenie spôsobené *Mycobacterium tuberculosis* komplex.
- (2) *Mycobacterium tuberculosis* komplex je skupina obligátnych patogénov zahŕňajúcich niekoľko príbuzných druhov *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium Canetti* a *Mycobacterium pinnipedii*.
- (3) Väčšina ochorení je vyvolaná *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* sa uplatňuje len výnimočne a ochorenia ostatnými druhmi sú úplne raritné.

Čl. III

Epidemiologická charakteristika

- (1) Tuberkulóza je špecifické ochorenie, ktoré je vzhľadom na svoje osobitosť a závažnosť sledované oddelene od ostatných infekčných chorôb.
- (2) Medzi základné epidemiologické ukazovatele patrí:
 - a) mortalita - počet úmrtí na tuberkulózu počas jedného roka, udáva sa v absolútnych číslach alebo v prepočte na 100 000 obyvateľov.
 - b) incidencia - počet novozistených ochorení za jeden rok, vyjadruje sa v prepočte na 100 000 obyvateľov.
 - c) prevalencia - počet evidovaných chorých s manifestnou tuberkulózou na konci každého roku, vyjadruje sa obyčajne len v absolútnych číslach.
- (3) Význam a dôležitosť týchto ukazovateľov sa mení so závažnosťou epidemiologickej situácie.

Čl. IV

Definícia a klasifikácia prípadov

- (1) Jednotné kritériá pre definovanie prípadov tuberkulózy sú potrebné pre:
 - a) riadnu evidenciu a notifikáciu,
 - b) výber vhodného štandardného liečebného režimu,
 - c) štandardizáciu procesu zberu dát pre kontrolu tuberkulózy,
 - d) zhodnotenie prípadov podľa lokalizácie, bakteriologického nálezu a prípadnej predchádzajúcej liečby,
 - e) analýzu výsledkov liečby,
 - f) presné monitorovanie trendov a vyhodnotenie účinnosti liečebných programov.
- (2) Prípady tuberkulózy definujeme ako:

- a) podozrenie na tuberkulózu - osoba s príznakmi alebo znakmi, ktoré vzbudzujú dôvodné podozrenie na tuberkulózu;
- b) prípad tuberkulózy - definitívny prípad tuberkulózy alebo chorý, u ktorého bola tuberkulóza stanovená špecialistom v odbore pneumológia a ftyzeológia a bolo rozhodnuté o začatí liečby antituberkulotikami (každý chorý, liečený pre tuberkulózu má byť hlásený ako prípad tuberkulózy);
- c) definitívny prípad tuberkulózy - chorý, u ktorého bol z klinického materiálu identifikovaný *Mycobacterium tuberculosis* komplex buď klasickou kultiváciou alebo novšou metódou, ako je molekulárna LPA (line probe assay).

(3) Prípady tuberkulózy sú tiež klasifikované podľa:

- a) lokalizácie tuberkulózneho postihnutia
 - 1. pľúcna tuberkulóza - ochorenie postihujúce pľúcny parenchým, vrátane prípadov, kedy je súčasne s pľúcnou aj mimopľúcna forma tuberkulózy
 - 2. mimopľúcna tuberkulóza - označuje postihnutie iných orgánov než pľúc, napr. pleury, lymfatických uzlín (vrátane hilových a/alebo mediastinálnych), brucha, urogenitálnych ciest, kože, kĺbov a kostí, mozgových blán.
- b) výsledku bakteriologického vyšetrenia (vrátane rezistencie na antituberkulotiká)
 - 1. pľúcna tuberkulóza mikroskopicky pozitívna – ak je minimálne jedna vzorka spúta na začiatku liečby diagnostikovaná v certifikovanom mykobakteriologickom laboratóriu ako mikroskopicky pozitívna,
 - 2. pľúcna tuberkulóza mikroskopicky negatívna – v týchto prípadoch:
 - spútum je mikroskopicky negatívne, ale kultivácia na *M. tuberculosis* komplex je pozitívna;
 - na základe histologického obrazu z pľúcnej biopsie alebo inej vzorky tkaniva;
 - na základe rozhodnutia špecialistov podať kompletný antituberkulózný liečebný režim z dôvodu röntgenologického nálezu svedčiacieho pre tuberkulózu s dysefektom liečby širokospektrálnymi antibiotikami (s vylúčením antituberkulózných liekov, fluorochinolónov a aminoglykozidov).
- c) anamnézy predchádzajúcej liečby tuberkulózy
 - 1. novozistený prípad – tuberkulóza zistená v priebehu kalendárneho roka u pacienta, ktorý:
 - nemal nikdy diagnostikovanú tuberkulózu;
 - mal diagnostikovanú tuberkulózu, ktorá nebola nikdy predtým liečená;
 - dostával liečbu menej ako 1 mesiac;
 - 2. recidíva - pacient, ktorý bol v minulosti liečený a vyliečený na akúkoľvek formu tuberkulózy a stal sa znovu pozitívnym (ak ide o recidívu bakteriologicky negatívneho nálezu eviduje sa ako iný prípad);
 - 3. následná liečba po zlyhaní liečby - chorý zahajuje novú liečbu antituberkulotikami po zlyhaní predchádzajúceho režimu;
 - 4. následná liečba po prerušení liečby - ide o pacienta, ktorý mal prerušenú liečbu viac ako 2 mesiace a ostal ešte pozitívny alebo je negatívny, ale v röntgenologickom obraze má znaky aktivity procesu;
 - 5. transfer in - chorý prichádza z iného tuberkulózneho registra a pokračuje v liečbe;
 - 6. ostatné - táto kategória zahŕňa prípady, ktoré nespĺňajú definície vyššie uvedených kategórií, o ktorých je známe, že boli v minulosti liečené a nie je známy výsledok liečby alebo majú opakovanú liečbu pre bakteriologicky negatívnu tuberkulózu

d) HIV statusu

(4) Pacienti s mikroskopicky pozitívnym výsledkom spúta po opakovanej liečbe už nie sú označovaní ako "chronický" prípad, ale sú klasifikovaní podľa výsledku posledného liečebného cyklu.

Čl. V

Štandardný diagnostický postup pri tuberkulóze

- (1) Všetky osoby, ktoré majú príznaky, symptómy, históriu alebo rizikové faktory kompatibilné s tuberkulózou by mali byť vyšetrené na pľúcnu a/alebo mimopľúcnu formu tuberkulózy
- (2) Všetci pacienti (dospelí, mladiství a deti, ktoré sú schopné produkovať hlien) s podozrením na pľúcnu tuberkulózu by mal mať najmenej dve vzorky spúta odoslané na mikroskopické vyšetrenie, kultiváciu a testovanie citlivosti na lieky (DST) v certifikovanom laboratóriu. Ak je to možné, mala by aspoň jedna vzorka odobraná v skorých ranných hodinách. V prípade populácie s vysokým výskytom multirezistentnej tuberkulózy (MDRTB) treba vzorku odoslať na rýchle testovanie kultivačné a stanovenie citlivosti na rifampicín a izoniazid.
- (3) U všetkých pacientov (dospelí, mladiství a deti) s podozrením na mimopľúcnu tuberkulózu, treba odobrať vhodné vzorky z podozrivých miest za účelom mikroskopie, kultivácie, DST a histopatologického vyšetrenia v certifikovanom laboratóriu. V prípade populácie s vysokým výskytom MDRTB treba vzorku odoslať na rýchle testovanie kultivačné a stanovenie citlivosti na rifampicín a izoniazid.
- (4) Všetky osoby s röntgenologickými nálezmi na hrudníku pripomínajúcimi pľúcnu tuberkulózu by mali mať odobrané vzorky spúta na mikroskopické vyšetrenie, kultiváciu a DST v certifikovanom laboratóriu. V prípade populácie s vysokým výskytom MDRTB treba vzorku odoslať na rýchle testovanie kultivačné a stanovenie citlivosti na rifampicín a izoniazid.
- (5) Diagnóza kultivačne negatívnej pľúcnej tuberkulózy by mala byť založená na nasledovných kritériách:
 - a) všetky bakteriologické testy sú negatívne (vrátane priamych vyšetrení spúta, kultivácie a rýchleho molekulárneho testovania),
 - b) pri röntgenologickom vyšetrení hrudníka je nález kompatibilný s tuberkulózou,
 - c) je nedostatočná reakcia na terapeutický test širokospektrálnymi antimikrobiálnymi látkami (fluorochinolóny pôsobia proti *M. tuberculosis* a preto môžu spôsobiť prechodné zlepšenie u osôb s tuberkulózou, mali by sme sa ich indikovaniu vyhnúť).
- (6) U všetkých detí s podozrením na pľúcnu, pleurálnu, mediastinálnu alebo uzlinovú formu v oblasti hilových lymfatických uzlín tuberkulózy by sa malo dosiahnuť bakteriologické potvrdenie prostredníctvom vyšetrenia vhodných biologických vzoriek (vo vykašľanom alebo indukovanom spúte, bronchiálnom sekréte, pleurálnej tekutine alebo žalúdočnej šťave) mikroskopicky, kultivačne a DST v certifikovanom laboratóriu.
- (7) V prípade negatívnych bakteriologických výsledkov u detí by diagnóza tuberkulózy mala byť založená na:
 - a) prítomnosti abnormalít pri röntgenologickom vyšetrení hrudníka,
 - b) histórii expozície infekčným osobám,
 - c) vyšetreniach potvrdzujúcich tuberkulóznu infekciu - pozitívny tuberkulínový kožný test (TST) a/alebo interferón-gama verzia testu (IGRA),
 - d) klinických nálezov svedčiacich pre tuberkulózu.
- (8) U detí s podozrením na mimopľúcnu tuberkulózu treba získať vhodné vzorky z podozrivých miest za účelom mikroskopického, kultivačného a histopatologického vyšetrenia.

Čl. VI

Protiepidemické opatrenia

- (1) Každý lekár ošetrojúci pacienta na tuberkulózu musí z dôvodu ochrany verejného zdravia zabezpečiť zabránenie prenosu infekcie a rozvoja rezistencie na antituberkulotiká.

- (2) Pre splnenie tejto povinnosti lekár musí nielen stanoviť vhodný protiepidemický režim a tiež využiť úrady verejného zdravotníctva a/alebo agentúry domácej ošetrovateľskej starostlivosti pre potreby vykonania vyšetrovania kontaktov.
- (3) Všetci poskytovatelia zdravotnej starostlivosti by mali zabezpečiť, aby osoby, ktoré boli v úzkom kontakte s osobou s infekčnou formou tuberkulózy (napr. v rodinách, školách, azylových zariadeniach, DSS a väzniciach), boli vyšetrené v súlade s medzinárodnými odporúčaniami.
- (4) Riziko prenosu tuberkulózy závisí na koncentrácii mykobaktérií vo vzduchu, trvaní kontaktu a vnímavosti jedinca k infekcii. Stanovenie priorít pre kontaktné vyšetrovanie je založené na pravdepodobnosti, že kontakt:
- a) má nediagnostikovanú tuberkulózu,
 - b) je vysoké riziko, že bol infikovaný od zachyteného prípadu,
 - c) je vysoké riziko vzniku tuberkulózy, ak je infikovaný a je v nebezpečenstve, že sa u neho vyvinie závažné tuberkulózne ochorenie.
- (5) Deti do 5 rokov veku a osoby všetkých vekových kategórií s infekciou HIV, ktorí majú úzke kontakty s pacientom s tuberkulózou a ktorý po dôkladnom vyhodnotení nemajú aktívnu tuberkulózu, by mali byť liečení ako predpokladaná latentná tuberkulózná infekcia izoniazidom.
- (6) V prípade kontaktu s MDRTB je potrebné dôkladné vyšetrenie a dispenzarizácia bez podávania chemoprofylaxie izoniazidom.

Čl. VII

Koinfekcia HIV/AIDS a tuberkulózy

- (1) Vzhľadom na úzky vzťah medzi tuberkulózou a HIV infekciou sa odporúčajú integrované prístupy k prevencii a liečbe oboch infekcií.
- (2) HIV testovanie a poradenstvo by malo byť odporúčané u všetkých pacientov s tuberkulózou alebo u osôb podozrením na tuberkulózu.
- (3) U všetkých pacientov s tuberkulózou a HIV infekciou by mala byť prehodnotená indikácia antiretrovírusovej liečby v priebehu liečby tuberkulózy podľa závažnosti stavu ich imunity. Všetci pacienti indikovaní na antiretrovírusovú liečbu majú mať dostupné lieky.
- (4) Osoby s HIV infekciou, ktorí majú pozitívny test na prítomnosť predpokladanej latentnej infekcie *M. tuberculosis* – LTBI - (TST a/alebo IGRA), ale nemajú aktívnu tuberkulózu, by mali byť liečení chemoprofylakticky izoniazidom po dobu 6-9 mesiacov alebo akýmkoľvek novým režimom, pre ktorý budú k dispozícii nové poznatky.

Čl. VIII

Dispenzarizácia

A. Dispenzárna skupina P I - osoby liečené na pl'úcnu formu tuberkulózy

- (1) Do dispenzárnej skupiny P I sa zaraďujú osoby:
- a) s novozisteným ochorením,
 - b) s recidívou tuberkulózy,
 - c) ktoré zostávajú bakteriologicky pozitívne:
 - po liečbe štandardným režimom kategórie I,
 - po následnej liečbe kompletným režimom kategórie II,
- (2) Osoby sa dispenzarizujú v skupine P I počas liečenia antituberkulotikami a ďalších 6 mesiacov po skončení liečby.
- (3) Osoby z tejto dispenzárnej skupiny sa potom preradujú do skupiny P II.

(4) Osoby v tejto skupine sa pravidelne vyšetrujú bakteriologicky. Odber biologického materiálu (spúta) sa uskutočňuje:

- a) pred začatím liečby – tri vzorky (tri dni po sebe),
- b) po dvoch mesiacoch liečby – dve vzorky (dva dni po sebe),
- c) po štyroch mesiacoch liečby – dve vzorky (dva dni po sebe),
- d) po ukončení liečby antituberkulotikami – dve vzorky (dva dni po sebe),
- e) pred vyradením zo skupiny – jedna vzorka.

(5) Počas antituberkulotickej liečby sa robí laboratórna a klinická kontrola raz mesačne.

(6) Röntgenologické vyšetrenie pľúc sa uskutoční pri začatí a ukončení liečby antituberkulotikami, v ostatných prípadoch podľa klinického stavu pacienta.

B. Dispenzárna skupina P II - osoby po ukončení liečby na tuberkulózu pľúc

(1) Do dispenzárnej skupiny P II sa preraďujú osoby zo skupiny P I.

(2) Osoby sa dispenzarizujú v skupine P II 3 roky.

(3) Osoby z tejto dispenzárnej skupiny sa následne:

- a) vyradujú z dispenzárnej starostlivosti - pri priaznivom priebehu ochorenia;
- b) preraďujú do rizikovej skupiny R I - ak majú iné závažné ochorenie alebo sociálne zázemie, ktoré vyžaduje pravidelné sledovanie chorého (marginálne skupiny obyvateľstva).

(4) Bakteriologicky sa osoby v tejto skupine vyšetrujú v 6 mesačných intervaloch a to vždy odberom jednej vzorky materiálu, podľa klinického stavu sledovanej osoby i častejšie.

(5) Röntgenologicky sa vyšetruje len podľa klinického stavu a pred vyradením zo skupiny.

C. Dispenzárna skupina M I - osoby liečené na mimopľúcnu tuberkulózu

(1) Zaradenie, dispenzarizácia a vyradenie zo skupiny M I sú rovnaké ako u osôb zaradených do skupiny P I.

(2) Bakteriologické a röntgenologické vyšetrenia sa robia podľa odporúčania príslušného odborného lekára, podľa lokalizácie mimopľúcnej tuberkulózy.

(3) U osôb, ktoré sú sledované iba pre mimopľúcnu tuberkulózu, je potrebné urobiť pred zaradením do dispenzárnej skupiny aj bakteriologické vyšetrenie spúta (jedna vzorka) a röntgenologickú snímku hrudníka.

D. Dispenzárna skupina M II - osoby po skončení liečby antituberkulotikami pre mimopľúcnu tuberkulózu

(1) Zaradenie, dispenzarizácia a vyradenie osôb zo skupiny M II sú rovnaké ako u osôb zaradených do skupiny P II.

(2) Bakteriologické a röntgenologické vyšetrenia sa robia podľa odporúčania príslušného odborného lekára podľa lokalizácie mimopľúcnej tuberkulózy.

(3) U osôb sledovaných iba pre mimopľúcnu tuberkulózu je potrebné urobiť aj röntgenologickú snímku hrudníka pred vyradením zo skupiny.

E. Riziková skupina R I - osoby so zvýšeným rizikom ochorenia, ktoré boli pôvodne liečené na tuberkulózu

(1) Do dispenzárnej skupiny R I sa preraďujú osoby (vrátane detí) zo skupiny P II alebo M II v prípadoch ak:

- a) majú diabetes mellitus,
- b) sú liečení kortikoidmi,
- c) sú závislí na alkohole alebo iných omamných látkach,
- d) sú HIV pozitívni,
- e) majú silikózu pľúc,

- f) majú vredovú chorobu gastroduodéna,
 - g) psychiatrické ochorenie,
 - h) bol zistený imunodeficientný stav,
 - i) ide o príslušníkov marginálnych skupín obyvateľstva so slabým sociálnym zázemím, imigrantov, obyvateľov zariadení sociálnych služieb.
- (2) Do dispenzárnej skupiny R I sa zaraďujú aj osoby:
- a) s rozsiahlymi zvyškovými tuberkulóznymi léziami po liečbe,
 - b) liečené profylakticky antituberkulotikami - jedinci so zvýšeným rizikom ochorenia tuberkulózou a prítomnosťou závažných ochorení alebo okolností potencujúcich riziko (okrem kontaktov).
- (3) Do dispenzárnej skupiny R I zaraďujeme aj deti infikované tuberkulózou bez známk ochorenia v týchto prípadoch:
- a) hyperergenti s tuberkulínovou skúškou MTX II ≥ 15 mm;
 - b) deti s konverziou tuberkulínovej skúšky MTX II o 10 mm a viac v priebehu roka bez vzťahu k očkovaniu;
 - c) výskytu rozsiahlejších kalcifikátov a v detskom veku zriedkavejšie sa vyskytujúcich fibrotických lézií doteraz neliečených antituberkulotikami.
- (4) U detí je potrebné individuálne zvážiť podávanie chemoprofylaxie na základe dôkladného ftizeologického vyšetrenia, podrobnej rodinnej a osobnej anamnézy a kontroly predchádzajúcej BCG vakcinácie.
- (5) Bakteriologické vyšetrenie spúta sa uskutočňuje raz ročne (jedna vzorka).
- (6) Röntgenologické vyšetrenie pľúc sa uskutočňuje podľa klinického stavu sledovanej osoby a pred vyradením zo skupiny.
- (7) V skupine R I sa osoby sledujú tri roky. V individuálnych prípadoch sa môžu sledovať aj dlhšie, ak komplikujúce ochorenie progreduje alebo trvá. Deti infikované tuberkulózou bez známk ochorenia sa dispenzarizujú 18 mesiacov.
- (8) Ak u sledovaných osôb dôjde k ochoreniu na tuberkulózu, považuje sa to za recidívu ochorenia tuberkulózy (okrem osôb profylakticky liečených antituberkulotikami, kde v prípade ochorenia ide o novozistené ochorenie).

F. Riziková skupina R II - osoby v kontakte s aktívnou tuberkulózou

- (1) Do dispenzárnej skupiny R II sa zaraďujú osoby, ktoré boli v dlhšie trvajúcom kontakte s chorým zo skupiny P I alebo M I, ako aj osoby, ktoré žili v styku s nepoznanou bakteriologicky overenou tuberkulózou zistenou až pri úmrtí.
- (2) Pri zaradení do skupiny sa osoby vyšetrí röntgenologicky a tuberkulínovým testom.
- (3) Podľa výsledku tuberkulínového testu, stupňa kontaktu a epidemiologickej závažnosti zdroja sa individuálne rozhodne o chemoprofylaxii.
- (4) Počas chemoprofylaxie sa laboratórna kontrola hepatálnych testov vykoná na jej začiatku, minimálne raz za dva mesiace a pri jej ukončení.
- (5) Röntgenologická kontrola sa vykonáva pri vyradení zo skupiny.
- (6) Osoby sa vyradujú zo skupiny R II za jeden rok po doliečení chorého s aktívnou tuberkulózou, s ktorým boli v kontakte alebo po jeho úmrtí. Predpokladané trvanie dispenzarizácie je 18 mesiacov.
- (7) V prípade kontaktu s pacientom s chronickou formou tuberkulózy sa doba sledovania, frekvencia a druh kontrolných vyšetrení, ako i druh a dĺžka podávania chemoprofylaxie posudzujú individuálne.

Čl. IX

Zásady podávania chemoprophylaxie

- (1) Chemoprophylaxia sa podáva osobám, ktoré boli v dlhšie trvajúcom kontakte s chorým zo skupiny P I alebo M I, alebo osobám, ktoré žili v styku s nepoznanou bakteriologicky overenou tuberkulózou zistenou až pri úmrtí. Je podávaná na základe individuálneho rozhodnutia lekára podľa výsledku tuberkulínového testu, stupňa kontaktu a epidemiologickej závažnosti zdroja.
- (2) Chemoprophylaxia sa podáva v jednom z nasledujúcich režimov:
 - a) isoniazid 5 mg/ kg/ deň + pyridoxin po dobu 6 mesiacov;
 - b) isoniazid 5mg/kg/deň + rifampicín 10mg/kg/deň + pyridoxin po dobu 3 mesiacov.
- (3) V prípade kontaktu s pacientom s chronickou formou tuberkulózy sa druh a dĺžka podávania chemoprophylaxie posudzujú individuálne.
- (4) Ak indikujeme chemoprophylaxiu u dieťaťa s negatívnym tuberkulínovým testom, kontrola sa vykoná o tri mesiace. Ak má dieťa po 3 mesiacoch:
 - a) tuberkulínový test do 10 mm a röntgenologický nález je negatívny, môže sa uvažovať o ukončení chemoprophylaxie (je potrebné zohľadniť aj epidemiologickú závažnosť zdroja);
 - b) tuberkulínový test 10 mm a viac alebo došlo ku konverzii tuberkulínovej skúšky o 10 mm a viac, zváži sa kontrolný röntgenologický snímok pľúc, chemoprophylaxia sa ponechá do 6 mesiacov.
- (5) Počas chemoprophylaxie sa laboratórna kontrola hepatálnych testov vykoná na jej začiatku, minimálne raz za dva mesiace a pri jej ukončení.

Čl. X

Všeobecné zásady liečby tuberkulózy

- (1) Cieľom liečby tuberkulózy je:
 - a) vyliečiť chorého s tuberkulózou a zachovať kvalitu života a produktivitu,
 - b) zabrániť úmrtiu na aktívnu tuberkulózu a predísť neskorým následkom,
 - c) zabrániť relapsu ochorenia,
 - d) minimalizovať možnosť prenosu TB na ostatné osoby,
 - e) zabrániť vzniku získanej liekovej rezistencie.
- (2) Antituberkulózná liečba musí byť kombinovaná, aby sa zamedzilo vzniku rezistencie mykobaktérií na antituberkulotiká. V súčasnosti sa používajú krátkodobé režimy liečby vyžadujúce použitie baktericídnych antituberkulotík rifampicínu (RIF), isoniazidu (INH) a pyrazinamidu (PZA). Etambutol (EMB) a Streptomycin (STM) sú menej účinné preparáty, dôležité pri kombinovanej AT liečbe ako podporné lieky. Hlavné účinky antituberkulotík:
 - a) baktericídny účinok - definovaný ako schopnosť rýchlo usmrtiť aktívne rastúce mykobaktérie, napr. isoniazid a v menšej miere rifampicín a streptomycín;
 - b) sterilizačný účinok - definovaný ako schopnosť usmrtiť semidormantné mykobaktérie, napríklad rifampicín a pyrazinamid;
 - c) zabránenie vzniku liekovej rezistencie – napr. isoniazid a rifampicín; menej streptomycín, ethambutol a pyrazinamid
- (3) Účinnosť režimov, v ktorých sa použije ako základ isoniazid, rifampicín a pyrazinamid, je daná rýchlou sterilizáciou spúta a nízkym percentom relapsov ochorenia. Pred začatím liečby je potrebné zvážiť, o aký prípad tuberkulózy ide a aký režim pacientovi odporúčime.
- (4) Všetci pacienti (vrátane HIV infikovaných), ktorí neboli predtým liečení a bez rizikových faktorov rezistencie by mali byť liečení antituberkulotikami prvej voľby. Dávky antituberkulotík musia byť v súlade s medzinárodnými odporúčaniami (príloha 1).
- (5) Bolo by vhodné, keby iniciálna fáza liečby bakteriologicky overených prípadov tuberkulózy prebiehala formou hospitalizácie a izolácia chorého by mala byť najmenej do doby kultivačného overenia bakteriologickej negativity ochorenia.

(6) Dohľad a podpora počas antituberkulotickej liečby by mali byť individuálne a mali by byť v plnom rozsahu podľa doporučených postupov a dostupných podporných služieb, vrátane poradenstva a vzdelávania. Ústredným prvkom stratégie zameranej na pacienta, je použitie opatrení pre hodnotenie a podporu dodržiavania liečebného režimu a riešenia intolerancie, keď k nej dôjde. Tieto opatrenia by mali byť prispôbené individuálnej situácii pacienta, na základe podrobnej anamnézy pacienta a vzájomne prijateľné pre pacienta a poskytovateľa. Tieto opatrenia môžu zahŕňať priame pozorovanie požitia liekov (priamo kontrolovaná liečba) a identifikáciu a výcvik komunitnej sestry. Vhodné stimuly pre pacienta v liečbe a pre komunitnú sestru, vrátane finančných, sociálnych a psychosociálnych, môžu tiež slúžiť k posilneniu dodržiavania liečebného režimu.

(7) Odpoveď na liečbu u pacientov s plňucnou tuberkulózou by sa mala monitorovať nadväzujúcimi bakteriologickými vyšetreniami biologického materiálu (mikroskopicky aj kultivačne) v čase ukončenia iniciálnej fázy liečby (dva mesiace v prípade liekovo citlivej tuberkulózy). Ak je pri ukončení prvej fázy mikroskopia a kultivácia pozitívna, malo by byť spútum vyšetrené minimálne v trojmesačných intervaloch vrátane testovania citlivosti. U pacientov s mimoplňucnou tuberkulózou a u detí, ktoré nie sú schopné produkovať spútum, je odpoveď na liečbu hodnotená klinicky.

(8) V prípade predchádzajúcej liečby antituberkulotikami a v prípade expozície liekovo rezistentným formám tuberkulózy je potrebné myslieť na pravdepodobnosť rezistencie mykobaktérii. Vzorku spúta treba odoslať na rýchle testovanie kultivačné a stanovenie citlivosti na rifampicín a izoniazid do certifikovaného laboratória. V uvedených prípadoch treba súčasne urýchlene začať s edukáciou pacientov za účelom minimalizácie možnosti prenosu infekcie na okolie.

(9) Pacienti s liekovo rezistentnými formami tuberkulózy by mali byť liečení špeciálnymi režimami, ktoré obsahujú antituberkulotiká druhej voľby. Zvolený režim môže byť štandardizovaný buď na základe podozrenia alebo potvrdených vzoriek testovaním citlivosti na antituberkulotiká. Pri liečebnom režime by mali byť použité najmenej štyri lieky, vrátane injekčnej formy a pyrazinamidu, na ktoré sú tieto mikroorganizmy citlivé. Liečba by mala byť aspoň dvadsať mesiacov, odporúčaná intenzívna fáza liečby je osem mesiacov.

(10) Všetci poskytovatelia zdravotnej starostlivosti by mali uskutočniť dôkladné posúdenie podmienok, ktoré by mohli ovplyvniť odpoveď na liečbu antituberkulotikami alebo výsledky liečby. V iniciálnej fáze liečby poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vytvorí plán individuálnej starostlivosti, v ktorom budú začlenené aj ďalšie služby, ktoré podporia optimálny výsledok. Tento plán by mal obsahovať hodnotenie a odporúčania tak na liečbu tuberkulózy ako aj iných ochorení, s osobitným dôrazom na tie, u ktorých vieme, že ovplyvňujú výsledok liečby (napr. diabetes mellitus, závislosti).

(11) Dojčiaca žena s tuberkulózou by mala dostať kompletnú antituberkulotickú liečbu. Včasná a riadne aplikovaná liečba je najlepšia cesta k zabráneniu prenosu tuberkulózných bacilov na dieťa. Všetky antituberkulotické lieky sú kompatibilné s dojčením a žena, ktorá ich užíva môže normálne dojčiť.

(12) Rifampicín interaguje s perorálnymi kontraceptívami v zmysle zníženia ich ochranného účinku pred otehotnením. Žena užívajúca rifampicín a perorálnu antikoncepciu má v podstate dve možnosti: požiada gynekológa o predpis preparátu s vyšším obsahom estrogénu (50 ug) alebo inú formu antikoncepcie.

(13) Liečba glukokortikosteroidmi sa riadi individuálnym prístupom. Je indikovaná u foriem tuberkulózy s výraznejšou exudáciou, hlavne u tuberkulózy mozgovomiešných blán, serózných blán, u ťažkých toxických foriem tuberkulózy s celkovou alteráciou pacienta a u tuberkulózy nadobličiek. Liečbu začíname dávkou 0,5 – 1,0 mg prednizonu/kg hmotnosti u dospelých a 1-2 mg/kg hmotnosti u detí, resp. dávkou 100 mg – 300 mg hydrokortizonu za deň, prípadne zodpovedajúcim množstvom metylprednisolonu.

(14) Po vyšetrení celulárnej imunity a pri zistení závažnejšej poruchy v zmysle imunodeficiencie sa môžu v liečbe podať v spolupráci s lekárom špecialistom v odbore lekárska imunológia a alergológia imunomodulancia, ktoré prispievajú k úprave narušenej funkcie imunitného systému.

(15) Najčastejšie interakcie s antituberkulotikami sú spôsobené rifampicínom. Rifampicín indukuje procesy, ktorými sa metabolizujú iné lieky a tak znižuje koncentráciu a účinok týchto liekov. Udržanie dostatočného účinku týchto liekov môže vyžadovať zvýšenie dávky. Ak je rifampicín vysadený, efekt indukovaného metabolizmu ustúpi v priebehu 2 týždňov a dávkovanie iných liekov musí byť redukované. Rifampicín výrazne redukuje koncentráciu a účinok nasledujúcich liekov:

- a) antiinfektíva (zahrňajúce isté antivírusové preparáty, meflochín, azolové antimykotiká, klaritromycín, erytromycín, doxycyklín, atovaquon, chloramfenikol),
- b) hormonálna terapia, vrátane etinylestradiolu, norethidronu, tamoxifénu, levotyroxínu,
- c) metadon,
- d) warfarín,
- e) cyklosporín,
- f) kortikoidy,
- g) antikonvulzíva (vrátane fenytoínu),
- h) kardiovaskulárne lieky (vrátane digoxínu, digitoxínu, varapamilu, nifedipínu, diltiazemu, propranolu, metoprololu, enalaprilu, losartanu, chinidínu, mexiletínu, tocainidu, propafenónu – teofylínu),
- i) deriváty sulfonylmočoviny,
- j) hypolipidemiká, (vrátane simvastatínu a fluvastatínu),
- k) nortriptylín, haloperidol, quetiapín, benzodiazepíny (vrátane diazepam, triazolamu), zolpidem, buspiron.

(16)

Čl. XI

Štandardizované režimy liečby tuberkulózy pre definované skupiny pacientov

(1) Štandardizovaná liečba znamená, že všetci pacienti v definovanej skupine dostanú rovnaký liečebný režim.

(2) Pre pridelenie štandardizovaného režimu sa používajú rovnaké kategórie ako pre registráciu a hlásenie prípadov:

- a) **Nový pacient** - chorý nebol v minulosti liečený antituberkulotikami alebo mal liečbu antituberkulotikami kratšiu ako jeden mesiac, bez ohľadu na to, či bol bakteriologicky overený alebo nie. V iniciálnej fáze liečby, ktorá trvá dva mesiace, sa podáva kombinácia týchto štyroch antituberkulotík – isoniazid (H), rifampicín (R), pyrazinamid (Z) a etambutol (E). WHO už neodporúča vynechanie etambutolu počas iniciálnej fázy u HIV negatívnych pacientov s nekavernóznou, bakteriologicky negatívnou pľúcnou alebo mimopľúcnou tuberkulózou. U tuberkulózneho meningitídy má byť použitý streptomycín (S) namiesto etambutolu. V pokračovacej fáze v dĺžke trvania štyri mesiace sa podáva kombinácia dvoch antituberkulotík prvej voľby - isoniazid (H), rifampicín (R). U pacientov z oblastí s vysokým výskytom rezistencie na isoniazid, u ktorých testy citlivosti neboli vykonané alebo výsledok nie je k dispozícii pred začiatkom pokračovacej fázy, sa k uvedenej kombinácii antituberkulotík v pokračovacej fáze pridáva etambutol (E). Dávkovanie a frekvencia podávania antituberkulotík sú uvedené v prílohách 1 a 2.
- b) **V minulosti liečený pacient** (recidíva ochorenia) - v iniciálnej fáze liečby, ktorá trvá tri mesiace, sa v prvých dvoch mesiacoch podáva kombinácia týchto piatich antituberkulotík – isoniazid (H), rifampicín (R), pyrazinamid (Z), etambutol (E) a streptomycín (S). Následne sa jeden mesiac podáva kombinácia štyroch antituberkulotík – isoniazid (H), rifampicín (R),

pyrazinamid (Z) a etambutol (E). V pokračovacej fáze v dĺžke trvania päť mesiacov sa podáva kombinácia troch antituberkulotík prvej voľby - isoniazid (H), rifampicín (R) a etambutol (E). Dávkovanie je uvedené v prílohe 1. Odporúčaná je denná frekvencia podávania antituberkulotík.

- c) **Mimopľúcna tuberkulóza** - používajú sa rovnaké režimy ako pre pľúcne TB. Niektorí odborníci však odporúčajú u tuberkulózneho meningitídy 9 až 12 mesačné režimy pre riziko vážnych následkov a deväťmesačný režim u tuberkulózy kĺbov a kostí pre ťažkosti pri hodnotení liečebného efektu. Pokiaľ nie je podozrenie na rezistenciu, odporúča sa u tuberkulózneho meningitídy a perikarditídy adjuvantné podávanie kortikoidov. U tuberkulózneho meningitídy má byť použitý streptomycín miesto ethambutolu. Chirurgická liečba má v liečbe mimopľúcnej tuberkulózy len malú úlohu a je používaná pri riešení neskorých komplikácií choroby, ako je hydrocefalus, obštrukcie močových ciest, konstriktívna perikarditída a neurologické postihnutia u Pottovej choroby (spinálna tuberkulóza).
- d) **Deti** – liečba sa riadi rovnakými pravidlami ako u dospelých. Liečebné režimy sú rovnaké, ale dávka antituberkulotík závisí od hmotnosti dieťaťa. Odporúčané je denné podávanie antituberkulotík.
- e) **Osoby s nestabilným alebo pokročilým ochorením pečene** musia mať pred začatím liečby realizované vyšetrenia pečeňových testov, nakoľko isoniazid, rifampicín a pyrazinamid sú hepatotoxické (z nich je najmenej hepatotoxický rifampicín a najviac hepatotoxický je pyrazinamid). Ak je sérová hodnota alanínaminotransferázy pred začatím liečby vyššia než je trojnásobok normy, mal by sa použiť niektorý z nasledujúcich režimov, pričom rešpektujeme skutočnosť, že čím je poškodenie pečene nestabilnejšie alebo ťažšie, tým menej hepatotoxických liekov by sa malo použiť:
1. dva hepatotoxické lieky (je vhodnejšie než štandardný režim, kde sú tri) – jeden z troch vhodných režimov:
 - a. deväť mesiacov sa podáva kombinácia týchto troch antituberkulotík - isoniazid (H), rifampicín (R) a etambutol (E);
 - b. v iniciálnej fáze liečby, ktorá trvá dva mesiace, kombinácia týchto troch antituberkulotík – isoniazid (H), rifampicín (R) a etambutol (E); v pokračovacej fáze v dĺžke trvania šesť mesiacov kombinácia dvoch antituberkulotík - isoniazid (H), rifampicín (R);
 - c. šesť až deväť mesiacov sa podáva kombinácia troch antituberkulotík - rifampicín (R), pyrazinamid (Z) a etambutol (E);
 2. jeden hepatotoxický liek - v iniciálnej fáze liečby, ktorá trvá dva mesiace, kombinácia týchto troch antituberkulotík – isoniazid (H), streptomycín (S) a etambutol (E); v pokračovacej fáze v dĺžke desať mesiacov kombinácia dvoch antituberkulotík - isoniazid (H), etambutol (E);
 3. bez hepatotoxického lieku – osemnásť až dvadsaťštyri mesiacov podávaná kombinácia troch antituberkulotík – streptomycín (S), ethambutol (E) a fluorochinolón.
- Odporúča sa denné podávanie antituberkulotík.
- f) **Osoby so zlyhaním obličiek alebo ťažkou renálnou insuficienciou** – v iniciálnej fáze v trvaní dvoch mesiacov sa odporúča kombinácia štyroch antituberkulotík - isoniazid (H), rifampicín (R), pyrazinamid (Z) a ethambutol (E). V pokračovacej fáze v dĺžke štyri mesiace sa podáva kombinácia dvoch antituberkulotík – isoniazid (H) a rifampicín (R). Isoniazid a rifampicín sú eliminované biliárnou exkréciou a tak nie je nutná redukcia dávky. U ethambutolu a metabolitov pyrazinamidu je významná renálna exkrécia a tak je nutné dávky upraviť. Odporúča sa podávať antituberkulotiká trikrát týždenne v dávke pyrazinamid 25 mg / kg hmotnosti a ethambutol 15 mg / kg. U chorých s renálnou

insuficienciou je pridávaný k isoniazidu pyridoxín na prevenciu periférnej neuropatie. Pre zvýšené riziko nefrotoxicity a ototoxicity by sa streptomycín u chorých s renálnou insuficienciou nemal podávať. Ak ale musí byť streptomycín podaný, je dávka 15 mg / kg trikrát týždenne a jednotlivá dávka nemá presiahnuť 1 g. Sérové hladiny je nutné monitorovať.

Čl. XII

Registrácia a hlásenie prípadov, monitorovanie výsledkov liečby

- (1) Pacient je po stanovení diagnózy a zhodnotení jeho stavu dispenzarizovaný (podľa čl. VIII) v odbornej ambulancii v odbore pneumológia a ftizeológia a hlásený do Národného registra pacientov s tuberkulózou vo Vyšných Hágoch podľa jednej z týchto definovaných kategórií:
 - a) novozistený prípad,
 - b) recidíva,
 - c) po zlyhaní liečby,
 - d) následná liečba po prerušení,
 - e) iný prípad (napr. recidíva bakteriologicky negatívnej tuberkulózy)
 - f) transfer in – prevod z iného registra tuberkulózy v zahraničí,
- (2) Ak ide o prípad bakteriologicky pozitívnej pľúcnej tuberkulózy alebo o mimopľúcnu formu tuberkulózy, evidujúci lekár odošle pacienta do lôžkového zariadenia, aby sa začala adekvátna liečba s priamou kontrolou užívania antituberkulotík (DOTS – DIRECTLY OBSERVED), ktorou zabráňujeme vzniku multirezistentnej tuberkulózy. Povinnosťou lôžkových oddelení je uviesť v prepúšťacej správe dátum začatia antituberkulózneho liečby.
- (3) Písomný záznam o všetkých podaných liekoch, bakteriologickom stanovení a nežiaducich účinkoch liečby je nevyhnutné evidovať.
- (4) Na konci liečenia je lekár odbornej ambulancie v odbore pneumológia a ftizeológia, ktorý eviduje pacienta, povinný zhodnotiť priebeh liečby, jej úspešnosť a ukončiť liečbu.
- (5) Následne lekár vyplní a zašle povinné hlásenie o liečbe tuberkulózy, kde uvedie výsledok liečby pacienta podľa odporúčaní WHO:
 - a) vyliečený – pacient úspešne ukončil liečebný režim, je bakteriologicky negatívny;
 - b) ukončená liečba – pacient ukončil predpísaný liečebný režim, ale nie je k dispozícii výsledok mikroskopie alebo kultivácie spúta, röntgenologický obraz javí známky regresie resp. vyliečenia;
 - c) zlyhanie liečby – pacient, ktorý aj po 5 mesačnej liečbe zostáva stále bakteriologicky pozitívny alebo pôvodne bakteriologicky negatívny sa stal bakteriologicky pozitívnym;
 - d) úmrtie – pacient, ktorý zomrel počas trvania liečby antituberkulotikami na akúkoľvek príčinu (sem patria aj pacienti, ktorí zomreli na neliečenú tuberkulózu zistenú pri pitve);
 - e) prerušenie liečby – pacient, u ktorého bola prerušená liečba na dva mesiace a viac (tu sa hlásia aj pacienti, ktorí mali prerušenú liečbu antituberkulotikami pre ich závažné vedľajšie účinky);
 - f) odchod z evidencie – pacient prešiel z evidujúcej ambulancie do inej ambulancie a nie je známy výsledok liečby.

Literatúra:

1. World Health Organization: Treatment of tuberculosis guidelines. WHO – 4th edition. Geneva, 2010, ISBN 978 92 4 154783 3.
2. Yew W.W., Lange C., Leung C.C.: Treatment of tuberculosis: update 2010. Eur. Resp. J., 37, 2011, (2), 441-462
- 3, World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva, World Health Organization, ISBN 978-92-4-156438-0. 2011.

prof. MUDr.EvaRozborilová, CSc.
hlavný odborník MZSR pre odbor PaF

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
vedecký sekretár SPFS, konzultant WHO a ECDC pre TBC

PhDr. Jana Švecová, MBA
Národný register pacientov s tuberkulózou v SR

Žilina 28.9.2012

Príloha 1

Dávkovanie základných antituberkulotík

Liek (skratka lieku)	Odporúčené dávkovanie (rozpätie) v mg/kg			
	denná aplikácia		3x týždenne	
	Dávka (rozpätie)	Maximum (mg)	Dávka (rozpätie)	Maximum (mg)
isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
rifampicin (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
pyrazinamid (Z)	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
streptomycin (S)*	15 (12-18)		15 (12-18)	1000
ethambutol (E)	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-

*Chorí nad 60 rokov veku nemusia tolerovať dávku vyššiu ako 500 - 750 mg denne a tak niektoré štandardy odporúčajú v tejto vekovej skupine redukovať dávku na 10 mg / kg denne. Chorí s telesnou hmotnosťou pod 50 kg nemusia tolerovať dávku vyššiu ako 500 - 750 mg denne.

Frekvencia dávkovania antituberkulotík u nových pacientov

Frekvencia dávkovania		Poznámky
Iniciálna fáza	Pokračovacia fáza	
denne	denne	optimálne
denne	trikrát týždenne	Akceptabilná alternatíva pre nového TB pacienta, u ktorého je liečba priamo kontrolovaná (DOTS)
trikrát týždenne	trikrát týždenne	Akceptabilná alternatíva za predpokladu, že liečba je priamo kontrolovaná a pacient je HIV negatívny a nepochádza z oblasti s vysokou prevalenciou HIV

Poznámka: Denné podávanie AT v iniciálnej fáze liečby lepšie pomáha zabrániť vzniku získanej liekovej rezistencie, ako dávkovanie trikrát týždenne