

EPIDEMIOLOŠKI ASPEKTI TUBERKULOZE - STARE BOLESTI U DJECE 21. STOLJEĆA DANAS

ANAMARIJA JURČEV-SAVIČEVIĆ, ROSANDA MULIĆ,
ZORANA KLIŠMANIĆ i VERA KATALINIĆ-JANKOVIĆ

Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Split, Hrvatska

Tuberkuloza u djece je po svojim epidemiološkim i kliničkim osobitostima posebna bolest. Kako najveći dio djece ima mikroskopski negativne iskašljaje, smatralo se da oboljela djeca malo doprinose prijenosu bolesti. Stoga se tuberkulozi u djece pridavalo manje javnozdravstveno značenje te je uglavnom bila zanemarena u nacionalnim programima borbe protiv tuberkuloze. Kako tuberkuloza u djece obično nastane nakon brze progresije svježije infekcije, reflektira prijenos uzročnika i cirkulirajućih sojeva u populaciji pa je dobar indikator učinkovitosti nacionalnih programa. Neliječena je latentna infekcija među djecom izvor 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. Pitanje učinkovitijeg cjepiva, koje bi se moglo koristiti i za zaštitu djece inficirane HIV-om, ostaje potrebom za kvalitetniju prevenciju na globalnoj razini. Što bolje implementiranje nove Stop TB Strategije, u čijoj se osnovi nalazi i strategija *Directly Observed Treatment Short-Course* (DOTS) značajno doprinosi smanjivanju globalne pojavnosti tuberkuloze u odraslih, a time štiti i djecu od infekcije i bolesti. Takve mjere trebaju biti praćene i poboljšavanjem općih uvjeta (prehrane, socioekonomskih uvjeta i nadzora nad čimbenicima okoliša) za bolji utjecaj na smanjivanje morbiditeta i mortaliteta od tuberkuloze u dječjoj dobi.

Ključne riječi: tuberkuloza, djeca, tuberkuloza dječje dobi, epidemiologija, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Anamarija Jurčev-Savičević, dr. med.
Nastavni zavod za javno zdravstvo
Splitsko-dalmatinske županije
Vukovarska 46
21000 Split, Hrvatska

UVOD

Bez obzira na kontinuirane i intenzivne mjere borbe protiv tuberkuloze, to je odavno poznata bolest koja je i danas značajan javnozdravstveni problem. Porazni podaci o globalnoj pojavnosti tuberkuloze pokazatelj su da smo još uvijek daleko od njene eliminacije. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je u 2008. godini od tuberkuloze oboljelo 9,4, a umrlo 1,8 milijuna ljudi. Trećina svjetske populacije (2 milijarde ljudi) koja je zaražena bacilom tuberkuloze čini ogroman rezervoar tuberkuloze u godinama i desetljećima koji slijede. Koinfekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) i različiti oblici rezistencije na antituberkulotike, zahtijevaju dodatne, još intenzivnije napore u borbi protiv tuberkuloze (1). Kada je SZO 1993. godine tuberkulozu proglasila globalnom javnozdravstvenom prijetnjom, promovirala je strategiju DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*) kao na-

čin borbe protiv tuberkuloze. Ona se zasnivala na pronalaženju, liječenju i prijavljivanju najzaraznijih oblika bolesti, tj. plućnih tuberkuloza s mikroskopski pozitivnim iskašljajima koji su najzaslužniji za širenje i održavanje bolesti u populaciji (2).

Tuberkuloza u djece je po svojim epidemiološkim i kliničkim osobitostima posebna bolest. Nekoliko važnih epidemioloških aspekata dječje tuberkuloze predmetom je ovog rada. Tuberkuloza u djece dugo je vremena bila relativno zanemarena u nacionalnim programima borbe protiv tuberkuloze (NTP) (3), jer najveći dio djece oboljele od tuberkuloze ima mikroskopski negativne iskašljaje (4). To je imalo za posljedicu i nedovoljne spoznaje o globalnoj proširenosti tuberkuloze među djecom (2,3,5). Osim relativno manjeg javnozdravstvenog značenja koje joj se pridavalo, mišljenja da djeca malo doprinose transmisiji bolesti i rjeđe razvijaju ozbiljne oblike bolesti, razlog teškoća u procjeni stvarne prošire-

nosti tuberkuloze među djecom nalazi se u činjenici da se u djece dijagnoza postavlja teže nego u odraslih, uz češću pojavu izvanplućnih oblika bolesti (6,7). Smatra se da 15-20% od ukupnog broja novooboljelih od tuberkuloze nastane u dobi ispod 15 godina (7). Gotovo 75% djece oboljele od tuberkuloze u svijetu nalazi se u 22 zemlje s visokom incidencijom tuberkuloze (tzv. *high-burden countries*) (8). Od ukupno zabilježenih novooboljelih bolesnika, 25-40% su mlađi od 15 godina, a stope incidencije u toj dobnoj skupini kreću se u rasponu od 60-600/100 000 stanovnika godišnje (3,9). U Europi su posebno kritične zemlje istočne Europe nakon eksplozije tuberkuloze koja je pratila raspad bivšeg Sovjetskog Saveza (3). U zemljama niske incidencije, tuberkuloza među djecom se bilježi u 4-7% od ukupno novooboljelih slučajeva, a stope se kreću u rasponu od <1-15/100.000 stanovnika. Međutim, te stope mogu biti i puno veće (više od 50/100.000) ako se izdvojeno promatraju rizične skupine poput imigranata ili socijalno ugroženih dijelova populacije (2,3). Ne postoje ni pouzdani podatci o mortalitetu djece zbog tuberkuloze. Međutim, kako je pneumonija među najvažnijim globalnim uzrocima smrtnosti djece, a tuberkuloza važan uzrok pneumonije u mnogim zemljama, pretpostavlja se da zauzima značajno mjesto među uzrocima mortaliteta djece (3). Neke procjene govore da je tuberkuloza među 10 najvažnijih uzroka smrti u djece i da je odgovorna za 130.000 smrti godišnje (1).

Stop TB Strategija je nova strategija SZO-a za borbu protiv tuberkuloze na globalnoj razini, u čijoj se osnovi i dalje nalazi DOTS, ali je, između ostaloga, dječjoj tuberkulozi pridano posebno značenje unutar druge komponente strategije, osmišljene da odgovori na probleme visokorizičnih populacija poput dječje (10,11). Tako se tuberkulozu u dječjoj dobi, dugo skrivenu u sjeni tuberkuloze među odraslima, iznijelo na vidjelo i ukazalo na potrebu adekvatnog uključivanja u sustave nadzora nad tuberkulozom.

DIJAGNOSTIKA TUBERKULOZE U DJECE: PROBLEM KOJI JOŠ UVIJEK NIJE RIJEŠEN

Dijagnostika tuberkuloze u djece je drugačija nego u odraslih, iako imunokompromitirane osobe imaju sličan rizik obolijevanja i profil bolesti. Rijetko se nalaze klasični simptomi tuberkuloze koje obično nalazimo u odraslih. Simptomi su obično slabo izraženi, podmukli i neprimjetni te nema samoprepoznavanja bolesti (12). U zemljama niske incidencije u postavljanju dijagnoze u djece bitan je anamnestički podatak o odraslom bolesniku u dje-

tetovoj blizini te se takva djeca najčešće i otkriju u sklopu obrade kontakata odrasle osobe (13).

Zlatni standard u dijagnozi tuberkuloze je otkrivanje *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) u kulturi. Tuberkuloza dječje dobi smatra se paucibacilarnom te je stoga bakteriološka izolacija uzročnika iz kliničkih uzoraka iznimno teška, tim više što je dijete mlađe (14). 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 jer djeca stvaraju male količine sputuma koje ne iskašljavaju nego gutaju. Prosječno su pozitivni tek u 30-40% oboljele djece (14). Vodeći radiološki nalaz djece je hilarna limfadenopatija, ali su prisutne i parenhimatozne promjene (13,15,16). Kaverne su rijetko prisutne, najčešće među starijom djecom i adolescentima (13). Međutim, dio oboljele djece ima urednu rtg sliku pluća (4). Dijagnostički testovi zasnovani na imunološkoj memoriji, neovisno radi li se o kožnom (PPD) testu ili testovima otpuštanja interferona-gamma (IGRA), ne mogu služiti u dijagnozi bolesti jer su dokaz kontakta s *M. tuberculosis*, a ne bolesti. Kako IGRA testovi ne detektiraju kontakt s cjepnim, *Mycobacterium bovis* BCG-sojem mikobakterija, zbog veće specifičnosti i slične osjetljivosti imaju određene prednosti pred kožnim testom u dijagnostici latentne tuberkulozne infekcije (LTBI), premda je zabilježen veliki postotak neodređenih rezultata pa uporaba IGRA-i u djece i interpretacija nalaza zahtijeva oprez (17-20).

Za različite druge dijagnostičke metode (*MB redox*, *Solid culture colorimetric systems*, *Phage-based test*, *MODS test*, *LAM urine test* ili različiti testovi amplifikacije nukleinskih kiselina) nema dovoljno podataka za uporabu u djece, nisu testirani na djeci ili nisu pogodni za uporabu u djece (4,21). Stoga se potraga za pravim testom koji sigurno može odvojiti infekciju od aktivne bolesti nužno mora nastaviti, posebno za dijagnostiku u male djece i imunokompromitiranih odraslih.

DOB KAO VAŽAN RIZIČNI ČIMBENIK OBOLIJEVANJA I KLINIČKE SLIKE

Dob u kontekstu obolijevanja od tuberkuloze povezana je sa sazrijevanjem celularnog imuniteta. Smatra se da se to događa tek s dvije godine života (22). Djeca obolijevaju najčešće vrlo brzo nakon inficiranja. Dob ispod dvije godine je prvo visokorizično razdoblje, jer prosječno 30-40% zaražene djece obolijeva ubrzo nakon infekcije. Česta je progresija primarnog kompleksa i diseminacija bolesti u smislu

meningitisa i milijarne tuberkuloze u kojih je smrtnost posebno izražena (23,24). Nakon te dobi rizik postepeno pada do najnižeg od 2% u tzv. sigurnim školskim godinama, od 5. do 10. godine života (2). Adolescencija je sljedeće visokorizično razdoblje u kojem obolijeva prosječno 10-20% inficiranih adolescenata, a oblik bolesti se pomiče prema adultnom tipu, s apikalnim plućnim infiltracijama i kaverna (7,24). Ako se ti rizici usporede s prosječnim rizikom u odrasloj dobi od 5% do 10%, vidljivo je da su najmlađi posebno ugroženi od tuberkuloze samo zbog svoje dobi i nedovoljne zrelosti imunološkog sustava, prvenstveno staničnog imuniteta (24). Plućna parenhimna bolest i intratorakalna adenopatija bilježe se u 60-80% slučajeva tuberkuloze u djece. U odnosu na odrasle, kod djece je česta pojava izvanplućnih oblika bolesti što dijagnostiku čini opsežnijom i kompleksnijom. Među njima dominira limfadenopatija (67%), zatim bolest centralnog nervnog sustava (13%), pleuralni (6%), milijarni (5%) i koštano-skeletni oblik bolesti (4%) (4).

S obzirom na velike rizike obolijevanja nakon izloženosti nameće se kao nužnost kemoprofilaksa djece izoniazidom, ako do takve izloženosti i/ili infekcije dođe.

ODRASLI „KAŠLJAČ“ U OKOLINI DJETETA KAO NAJČEŠĆI IZVOR DJETETOVE INFEKCIJE

Rizik infekcije svake osobe, tako i djeteta primarno je uvjetovan egzogenim čimbenicima. Vjerojatnost kontakta s oboljelim od tuberkuloze, bliskost i trajanje tog kontakta, stupanj infektivnosti oboljelog i karakteristike okoliša odlučujući su čimbenici prijenosa tuberkuloze (25). U zemljama visoke incidencije djeca odrastaju u okolnostima visoke izloženosti bacilu tuberkuloze, a tuberkuloza se među njima otkriva uglavnom pasivno, s pojavom simptoma koji vode do dijagnoze. U takvim je okruženjima dječja tuberkuloza često povezana sa siromaštvom, malnutricijom te napućenim uvjetima življenja, a često i rada djece, s posljedično većom smrtnošću i slabijim uspjehom liječenja (4). Suprotno je u zemljama niske incidencije, gdje se djeca uglavnom otkrivaju aktivnim pristupom, tijekom traženja kontakata indeksnog slučaja (2). U takvim okolnostima djeca obično imaju manje proširene oblike bolesti i često su bez simptoma, pravilno se liječe i imaju dobre ishode liječenja (4). Stoga je s obzirom na mogućnost zaražavanja i visoki rizik obolijevanja nakon zaražavanja, tijekom epidemiološke obrade bolesnika od tuberkuloze, važno tražiti i pod nadzor staviti svu djecu u kontaktu. Takav pri-

stup je uvršten u standarde nadzora nad tuberkulozom u okviru nove Stop TB Strategije (11,26). Ako je dijete indeksni slučaj, intenzivno se traži odrasli zarazni bolesnik u njegovoj okolini. Djeca se obično zaraze od ukućana, pogotovo ako se radi o mlađoj djeci (27). Starija se djeca mogu zaraziti i od nekog kontakta izvan kuće kao što su učitelji, školski kolege ili prijatelji (15,27). Sama djeca su rijetko zarazna za svoju okolinu, jer nisu sposobna producirati dovoljno infektivnog aerosola kašljanjem (13,15), osim veće djece koja, kako je spomenuto, mogu razviti adultne oblike bolesti (24,28).

HIV/TB-SMRTONOSNI KOKTEL: KURATIVNI I PREVENTIVNI PROBLEM

Značajan utjecaj na globalnu epidemiologiju tuberkuloze ima HIV-koinfekcija. Osobe inficirane HIV-om i *M. tuberculosis* imaju iznimno veliki rizik od razvoja manifestne bolesti (relativni rizik 50-110) (29). U 2008. godini zabilježeno je 1,4 milijuna oboljelih i 500 000 umrlih od tuberkuloze među HIV-positivnim osobama (1). Epicentar HIV/TB epidemije nalazi se u sub-saharskoj Africi gdje živi 78% oboljelih (30). Istraživanja pokazuju da se prevalencija HIV infekcije među djecom s tuberkulozom kreće od manje od 5% u industrijaliziranim zemljama do 50% u visoko endemskim područjima Afrike (3). HIV-koinfekcija ionako zahtjevnu dijagnozu tuberkuloze u djece čini još težom zbog nespecifičnih kliničkih i radioloških znakova (31,32). HIV-positivna djeca često imaju različite druge bolesti pluća poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*, limfocitnog intersticijskog pneumonitisa te drugih virusnih i bakterijskih pneumonija što se može pogrešno protumačiti kao tuberkuloza, premda takva djeca mogu imati više uzroka plućne bolesti istodobno (9). Iako liječenje HIV/TB-koinficirane djece smanjuje morbiditet i mortalitet, optimalno vrijeme uvođenja visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART) još treba definirati, posebno zbog interakcija lijekova (33). Rifampicin, inducirajući citokrom p450 enzime, smanjuje serumske razine gotovo svih inhibitora proteaza. Naročiti problem u doziranju efavirenza je dob ispod 3 godine što dovodi do odgađanja antiretrovirusnog liječenja do završene antituberkulozne terapije (ATL) ili liječenja višim dozama nevirapina. Osim toga, kombinacija HAARTA i ATL-a nosi sa sobom mogućnost ozbiljnih nuspojava (4). Zaštita djece oboljele od AIDS-a ili HIV-inficirane djece cijepljenjem *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) cjepivom je poseban problem jer nema dokaza da je u takve djece cjepivo učinkovito, a može nastati BCG-om inducirana diseminirana bolest.

Stoga je cijepljenje takve djece kontraindicirano, čak i u visoko endemskim zemljama, a prevencija bolesti takve djece poseban problem (8,30,34). Dodatan problem u zemljama u kojima su obje bolesti raširene, a to su obično zemlje u razvoju, niskog socio-ekonomskog statusa, jest činjenica da mnoga djeca odrastaju bez roditelja umrlih bilo zbog AIDS-a ili TB-a. Stoga nadzor nad liječenjem oboljele djece nije u skrbi roditelja nego je prepušten bližoj ili daljoj rodbini, ili vrlo često domovima za nezbrinutu djecu ili različitim humanitarnim organizacijama (35).

BCG CJEPIVO: ŠIROKA UPORABA, UČINKOVITOST NEDOVOLJNA

BCG je najviše rabljeno cjepivo u svijetu s preko 4 milijarde cijepljenih osoba od 1921. godine. Uvršteno je u kalendare cijepljenja gotovo svih zemalja u svijetu osim Nizozemske i Sjedinjenih Američkih Država (36). Rijetke nuspojave i niska cijena su među njegovim kvalitetama, a glavni je nedostatak nedovoljna učinkovitost. Poznato je da cijepljenje novorođenčadi ne sprječava ni primarnu infekciju niti reaktivaciju bolesti. Stoga je utjecaj cijepljenja na obolijevanje u odrasloj dobi zanemariv (37).

Učinkovitost cjepiva ispitivana je u mnogim kliničkim istraživanjima. Njihovi rezultati, moguće zbog razlika u dizajnu i kvaliteti praćenja cijepljenih osoba, varirali su od 0% do 80% u sprječavanju plućnog oblika tuberkuloze (36). Jedna često citirana meta-analiza je procijenila prosječnu učinkovitost cjepiva od 50% (38). Međutim, najveća vrijednost cjepiva je u preveniranju ozbiljnih, proširenih oblika tuberkuloze poput milijarne tuberkuloze i tuberkuloznog meningitisa. Više je manjih istraživanja ukazalo na prosječnu učinkovitost cjepiva od 64% u nastanku tuberkuloznog meningitisa i 78% u nastanku milijarne tuberkuloze među najmlađim dobnim skupinama (38). To su razlozi zbog kojih SZO i dalje preporučuje cijepljenje novorođenčadi, a prestanak cijepljenja predlaže kada se epidemiološka situacija u određenoj zemlji do te mjere poboljša da stopa oboljelih s mikroskopski pozitivnim iskašljajima iznosi manje od 5/100 000 stanovnika ili stopa djece mlađe od 5 godina oboljele od tuberkuloznog meningitisa iznosi manje od 1 na 10 milijuna djece u prethodnih 5 godina ili godišnji rizik od infekcije bude 0,1% ili manji (8,39). U zemljama visoke incidencije BCG-cijepljenje je vrlo učinkovita intervencija protiv ozbiljnih oblika tuberkuloze u dječjoj dobi (39). Zemlje niske incidencije tuberkuloze uglavnom modificiraju svoje preporuke za cijepljenje na djecu iz rizičnih skupina (npr., imigranti) (40,41). Stoga

ne čudi da je među ključnim komponentama nove strategije STOP TB intenzivno istraživanje novog cjepiva protiv tuberkuloze (10,11), koje bi trebalo biti učinkovito i sigurno i u velikom dijelu svjetske populacije koji je već cijepljen BCG-cjepivom, kao i u osoba inficiranih HIV-om. Razvoju novih cjepiva pristupa se s više polaznih stajališta. Istraživanja se uglavnom zasnivaju na poboljšavanju sadašnjeg cjepiva na način da se BCG-sojevi genetski modificiraju kako bi ispoljili imunodominantne gene (rBCG30, rBCG Δ ureC:Hly+) ili na slabljenju sojeva *M. tuberculosis* opet genetski manipuliranih kako bi bili bez gena koji su zaslužni za virulenciju (MTB-VAC01, *M. tuberculosis* Δ RD1 Δ pan CD). Takva bi cjepiva se u načelu koristilo u primovakcinaciji (37,42). Drugi je pristup usmjeren na razvoj novih cjepiva koji bi pojačali imunološki odgovor nakon primovakcinacije BCG-om (MVA85A, AERAS-402, AdAg85A, M72, Hyvac-1, Hyvac-4 i druga) (30,37). Također se radi na razvoju cjepiva koja bi ubrzavala ili poboljšavala učinak antituberkuloznih lijekova kao što je mrtvo cjepivo napravljeno od *Mycobacterium vaccae*, saprofita iz okoliša ili cjepivo od mikobakterijskih fragmenata (RUTI). Trenutno je 11 cjepiva završilo ispitivanja u laboratoriju i ušlo u različite faze kliničkih pokusa (37). Kombinacija bolje dijagnostike, novih lijekova i novog cjepiva nesumnjivo bi značajno utjecala na nadzor nad tuberkulozom. Pronalazak učinkovitog cjepiva koje bi spriječilo infekciju živim bacilom ili progresiju infekcije u bolest vjerojatno bi imao najveći utjecaj na eliminaciju bolesti (30,42).

TUBERKULOZA U DJEČJOJ DOBI - INDIKATOR USPJEŠNOSTI NACIONALNIH PROGRAMA BORBE PROTIV TUBERKULOZE

Smatra se da je tuberkuloza u dječjoj dobi prvenstveno rezultat svježije infekcije, a ne reaktivacije bolesti. Većina takvih slučajeva nastane nakon brze progresije svježije infekcije pa stoga reflektira prijenos uzročnika i cirkulirajućih sojeva u populaciji te je dobar indikator učinkovitosti nacionalnih programa borbe protiv tuberkuloze (2,8,9). Incidencija dječje tuberkuloze raste zajedno s incidencijom bolesti u odraslih kada sustav nadzora loše funkcionira, stoga je za smanjivanje pojavnosti bolesti u djece nužno provoditi mjere suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze među odraslima. Razina prijenosa bolesti ovisi o broju izvora zaraze koji šire bolest unutar populacije. Intenzivne mjere ranog otkrivanja i brzog i pravilnog liječenja tuberkuloze u odraslih su najuspješnija intervencija u nadzoru nad tuberku-

lozom te se neminovno odražavaju i na pojavnost bolesti u dječjoj populaciji (28).

Neliječena latentna infekcija među djecom je osim toga izvor širenja bolesti u sljedećim generacijama. Ako se kao cilj postavi eliminacija tuberkuloze, nužno je djelovati na smanjenje mogućnosti reaktivacije infekcije stečene u djetinjstvu. To je važan dio strategija u zemljama niske incidencije i onim zemljama koje tome streme (43). U takvim se zemljama najveća prevalencija LTBI-a nalazi u najstarijim generacijama koje su rođene u vrijeme visokog rizika od infekcije i uz to imale dugotrajnu kumulativnu vjerojatnost zaražavanja. Nasuprot njima, najmlađe generacije imaju nizak rizik od infekcije te se s vremenom svaka generacija zamjenjuje novom u kojoj je taj rizik još manji, pod pretpostavkom da se radi o kontinuiranom padu incidencije u populaciji. Kako bi se takav razvoj situacije održao, potrebno je smanjiti rizik infekcije novih generacija ranim otkrivanjem i brzim liječenjem bolesnika sa zaraznim oblikom tuberkuloze. U okolnostima u kojima se ipak inficiraju, potrebno je spriječiti razvoj bolesti. Stoga u zemljama niske incidencije, kao dio strategije eliminacije tuberkuloze, važno mjesto zauzima kemoprofilaksa svih zaraženih osoba, a posebno djece (43,44). Osnovni preduvjet za kemoprofilaksu kako djece, tako i odraslih, jest isključenje aktivne bolesti. Poboljšanje socioekonomskih uvjeta života i rada, kvalitetna prehrana, promjena rizičnog životnog stila (pušenje, alkoholizam, narkomanija) je obično izvan nacionalnih programa nadzora nad tuberkulozom, ali se u okviru sustavno provedenih ostalih javnozdravstvenih programa može očekivati njihov utjecaj na smanjivanje incidencije tuberkuloze u djece (28).

TUBERKULOZA U DJECE U HRVATSKOJ

Kvalitetni epidemiološki podatci predstavljaju jedan od najboljih načina praćenja bolesti tijekom vremena (9). U Hrvatskoj je prijavljivanje tuberkuloze obvezno po Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Stoga se i obolijevanje djece kontinuirano prati u informacijskom sustavu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo putem Registra tuberkuloze, zahvaljujući čemu imamo precizne podatke o kretanju tuberkuloze među djecom (45). Hrvatska je zemlja srednje incidencije tuberkuloze (stopa od 23/100.000 u 2008. godini) s višegodišnjim silaznim trendom u svim dobnim skupinama, posebno najstarijim. I u dječjoj dobi se zamjećuje pad incidencije, sporiji nego u starijih dobnih skupina, što je tipično za populacije s malim brojem oboljelih (45). U desetogodišnjem razdoblju, od 1999. do 2008.

godine, prijavljeno je 535 djece oboljele od tuberkuloze u dobi od rođenja do 14 godina, odnosno oko 4% od ukupno prijavljenih slučajeva tuberkuloze. Prosječne stope incidencije tuberkuloze djece od 0 do 4, 5-9 i 10-14 godina iznosile su 3,88, 6,04 i 9,32/100.000 stanovnika. Ukupna prosječna desetogodišnja incidencija tuberkuloze u dobi 0-14 godina iznosila je 6,41/100.000 stanovnika. Tuberkulozni meningitis se u dječjoj dobi posebno prati kao pokazatelj uspješnosti obveznog cijepljenja BCG-om. U dvadesetogodišnjem razdoblju, od 1989. do 2008. godine, zabilježeni su sasvim rijetki slučajevi tog teškog oblika tuberkuloze u djece. U tom razdoblju (1989.-2008.) je oboljelo svega desetoro djece, šestoro u dobnj skupini 0-4 godina, te po dvoje u dobnim skupinama 5-9 i 10-14 godina (45,46). U Hrvatskoj se cijepljenje novorođene djece nalazi u kalendaru obvezne imunizacije. Cijepljenje novorođenčadi BCG cjepivom u rodilištima uspješno se odvija, s visokim cjepnim obuhvatom djece koji je u zadnjih 10 godina iznosio od 95,8% do 99,1%, prosječno 97,7%. Taj je cjepni obuhvat iznad zakonskog minimuma koji iznosi 95% (47). Od 2005. godine obvezno cijepljenje BCG cjepivom je doživjelo značajne promjene. Od tada je ukinuto docijepljivanje nereaktora u drugoj godini života te u drugom razredu osnovne škole. S daljim padom incidencije tuberkuloze planira se ukinuti jedino preostalo docijepljivanje nereaktora, ono u sedmom razredu osnovne škole. Cijepljenje novorođenčadi će se i dalje nastaviti u skladu s preporukama SZO.

TUBERKULOZA U DJECE: KAKO DALJE?

Prognoza tuberkuloze koja je rano otkrivena i pravilno liječena odlična je pa se razvoj novih dijagnostičkih metoda i lijekova za dječju tuberkulozu nameće kao nužnost u borbi protiv dječje tuberkuloze. Pitanje učinkovitijeg cjepiva, koje bi se moglo koristiti i za zaštitu djece inficirane HIV-om te djece već cijepljene BCG cjepivom, ostaje potrebom za kvalitetniju prevenciju na globalnoj razini. Što bolje implementiranje nove Strategije Stop TB, u čijoj se osnovi nalazi i DOTS, značajno doprinosi smanjivanju globalne pojavnosti tuberkuloze u odraslih, a time štiti i djecu od infekcije i obolijevanja. Takve mjere moraju biti praćene i poboljšavanjem općih uvjeta (prehrane, socioekonomskih uvjeta i nadzora nad čimbenicima okoliša) za bolji utjecaj na morbiditet i mortalitet od tuberkuloze u dječjoj dobi. U sustavu nadzora nad tuberkulozom u Hrvatskoj, koji se oslanja na navedenu strategiju, tuberkulozi djece se obraća posebna pozornost uzimajući u obzir posebne epidemiološke i kliničke osobitosti tuberkuloze u djece.

L I T E R A T U R A

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. (WHO/HTM/TB/2009.426). Geneva: World Health Organization, 2009.
2. Donald PR, Maher D, Qazi S. A research agenda to promote the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 370-80.
3. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 498-510.
4. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 3: 184-94.
5. Teo SS, Alfaham M, Evans MR i sur. An evaluation of the completeness of reporting of childhood tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 176-9.
6. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 27-49.
7. Marais BJ, Gupta A, Starke JR, El Sony A. Tuberculosis in women and children. *Lancet* 2010; 375: 2057-9.
8. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. (WHO/HTM/TB/2006.371) Geneva: World Health Organization, 2006.
9. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 636-47.
10. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy. *Lancet* 2006; 367: 952-5.
11. World Health Organization. Implementing the WHO Stop TB Strategy. A handbook for national tuberculosis programmes. (WHO/HTM/TB/2008.401) Geneva: World Health Organization, 2008.
12. Zoričić-Letoja I. Osobitosti dječje i adolescentne tuberkuloze. U: Simpozij: Zajedno protiv dječje tuberkuloze. Zbornik radova. Zagreb: Dječja bolnica Srebrnjak i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010.
13. Rigouts L. Clinical practice: diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1285-90.
14. 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; 173: 1078-90.
15. Morcillo N. Tuberculosis in children. U: Palomino JC, Leao SC, Ritacco V, ur. Tuberculosis 2007. From basic science to patient care. Dostupno na: www.tuberculosis-textbook.com Datum pristupa informaciji 08. rujna 2010.
16. Milković D, Richter D, Zoričić-Letoja I, Raos M, Koncul I. Chest radiography findings in primary pulmonary tuberculosis in children. *Coll Antropol* 2005; 29: 271-6.
17. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F i sur. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009; 123: 419-24.
18. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics* 2009; 123: 30-7.
19. Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR i sur. Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2355-7.
20. Mack U, Migliori GB, Sester M i sur. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956-73.
21. Lighter J, Rigaud M. Diagnosis childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009; 39: 61-88.
22. Donald PR, Marais BJ, Barry CE 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375: 1852-4.
23. 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; 173: 1078-90.
24. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS i sur. 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.
25. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: IUATLD, 1999.
26. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 2nd ed. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
27. Aberle N, Ferić-Miklenić M, Kljajić-Bukvić B, Publicić J, Boranić M. Sources of infection in childhood tuberculosis in a region of east Croatia. *Coll Antropol* 2005; 29: 475-9.
28. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1305-13.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2000;49 (No. RR-6).

30. Hanekom WA, Lawn SD, Dheda K, Whitelaw A. Tuberculosis research update. *Trop Med Int Health* 2010; 15: 981-9.
31. Zar HJ, Connell TG, Nicol M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: new advances. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 277-88.
32. Jeena PM. The interaction of HIV and tuberculosis in childhood. *S Afr Med J* 2007; 97(10 Pt 2): 989-91.
33. Bong CN, Chen SC, Jong YJ i sur. Outcomes of HIV-infected children with tuberculosis who are started on antiretroviral therapy in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 34-8.
34. Hesseling AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1376-9.
35. Donald PR. Childhood tuberculosis: the hidden epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 627-9.
36. Connelly Smith K, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccine. U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ur. *Vaccine*. 5. izd. Amsterdam: Elsevier, 2008.
37. Kaufmann SH, Hussey G, Lambert PH. New vaccines for tuberculosis. *Lancet* 2010; 375: 2110-9.
38. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS i sur. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
39. World Health Organization Position Paper. BCG vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79: 27-38.
40. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173-80.
41. Altes HK, Dijkstra F, Lugnèr A, Cobelens F, Wallinga J. Targeted BCG vaccination against severe tuberculosis in low-prevalence settings: epidemiologic and economic assessment. *Epidemiology* 2009; 20: 562-8.
42. Martín C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Respir J* 2005; 26: 162-7.
43. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL i sur. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765-75.
44. Magdorf K, Detjen AK. Proposed management of childhood tuberculosis in low-incidence countries. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 927-38.
45. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2009.
46. Jurčev-Savičević A. Epidemiologija tuberkuloze u djece. U: Simpozij: Zajedno protiv dječje tuberkuloze. Zbornik radova. Zagreb: Dječja bolnica Srebrnjak i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010.
47. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2008. godini. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2007.

S U M M A R Y

CHILDHOOD TUBERCULOSIS: AN ANCIENT DISEASE IN THE YOUNGEST GENERATION IN THE 21ST CENTURY FROM EPIDEMIOLOGICAL POINT OF VIEW

A. JURČEV-SAVIČEVIĆ, R. MULIĆ, Z. KLIŠMANIĆ and V. KATALINIĆ-JANKOVIĆ

Teaching Institute of Public Health of Split-Dalmatia County, Split, Croatia

Childhood tuberculosis (TB) has distinct epidemiological and clinical features. TB burden in children worldwide and in Croatia, the risk of infection and disease, as well as disease characteristics, sources of infection in children, diagnostic difficulties, impact of HIV on pediatric tuberculosis, limits of BCG- vaccine and program implications are discussed in this paper. Children younger than 15 years account for 15%-20% of global TB burden, which is often associated with severe TB-related morbidity and mortality. Childhood TB is rarely sputum-smear positive on microscopy. That is probably the reason for the lower priority traditionally given to children by TB control programs compared to that of adult disease. Young children are at a high risk of rapid progression from infection to disease, reflecting recent transmission rather than secondary reactivation. Therefore, the pediatric burden potentially provides a useful measure of current transmission within a community and it is a good indicator of the efficacy of TB control achieved in a particular community. Strict contact tracing and use of preventive chemotherapy is important to reduce TB-related suffering of children. Untreated latent TB infection in children provides the seed of the epidemic for the next generation. Evidence

of an adult TB index case is a clue for diagnosis of childhood TB in low-endemic countries. Prognosis of early detected and properly treated TB is excellent. Consequently, new diagnostic methods and treatment options are an imperative. Among HIV-coinfected children, the optimal timing for highly active antiretroviral therapy initiation and drug combinations that have minimal interactions with anti-TB drugs need to be further explored. The most effective vaccine, suitable even for HIV-infected children, remains the need for successful prevention at the global level. The Stop TB Strategy, which builds on the previous Directly Observed Treatment Short-Course Strategy (DOTS) developed by the World Health Organization, has a critical role in reducing the worldwide burden of the disease and thus in protecting children from infection and disease. The management of children with TB should be in line with the Stop TB Strategy, taking into consideration the particular epidemiology and clinical presentation of TB in children. In addition to reducing the burden of adult TB, attention to childhood nutrition and improvement of socioeconomic conditions of communities is likely to have an impact on TB transmission to children.

Key words: tuberculosis, children, childhood tuberculosis, epidemiology, Croatia