

# Novi terapijski pristupi u liječenju osjetljivih i rezistentnih sojeva uzročnika tuberkuloze pluća

---

Ivić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:619811>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Ivić**

**Novi terapijski pristupi u liječenju osjetljivih i  
rezistentnih sojeva uzročnika tuberkuloze  
pluća**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Mateje Janković Makek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS KRATICA**

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

HIV- engl. human immunodeficiency virus- virus humane imunodeficijencije

M. tuberculosis- *Micobacterium tuberculosis*

BCG- *Bacillus Calmette Guerin*

TBC- tuberkuloza

DM- diabetes mellitus- dijabetes tipa 2

ARDS- engl. acute respiratory distress syndrome- akutni sindrom respiratornog distresa

CT-engl. computed tomography- računalna tomografija

NMR- engl. nuclear magnetic resonance- nuklearna magnetska rezonancija

CRP- C-reactive protein- C-reaktivni protein

SE- sedimentacija eritrocita

KKS- kompletna krvna slika

MGIT- engl. *Mycobacteria growth indicator tube*

MTBC- engl. *Micobacterium tuberculosis complex* – kompleks *M. tuberculosis*

AST- engl. antimicrobial susceptibility testing – testiranje antimikrobne osjetljivosti

BSL-3 –engl. bio safety level 3- biosigurnosni nivo 3

MDR-TB – engl. multidrug-resistant tuberculosis – višestruko rezistentna tuberkuloza

XDR-TB- engl. extensively drug-resistant tuberculosis – prošireno rezistentna tuberkuloza

RR-TB- engl. rifampicin-resistant tuberculosis – tuberkuloza neosjetljiva na rifampicin

ATL- antituberkulozni lijekovi

H- izoniazid

R- rifampicin

Rfb- rifabutin

Z- pirazinamid

E- etambutol

S- streptomycin

DNA- engl. deoxyribonucleic acid- deoksiribonukleinska kiselina

NGS- engl. next generation sequencing – sekvenciranje nove generacije

# SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
1.1	<b>Epidemiologija</b> .....	1
1.2	<b>Klinička slika</b> .....	2
1.2.1	Primarna tuberkuloza .....	3
1.2.2	Postprimarna tuberkuloza.....	4
1.2.3	Rizični čimbenici za aktivnu tuberkulozu pluća .....	4
1.3	<b>Dijagnostika</b> .....	5
1.3.1	Anamneza i klinički status .....	5
1.3.2	Radiološka dijagnostika .....	5
1.3.3	Laboratorijska dijagnostika .....	7
1.3.4	Mikrobiološka(etiološka) dijagnostika.....	7
1.4	<b>Ispitivanje osjetljivosti <i>M.tuberculosis</i> na antibiotike</b> .....	8
1.4.1	Laboratorijske metode ispitivanja osjetljivosti .....	8
1.4.2	Osjetljiva tuberkuloza .....	9
1.4.3	Rezistentna tuberkuloza .....	10
2.	TERAPIJA TUBERKULOZE .....	11
2.1	<b>Terapija tuberkuloze osjetljive na antituberkulotike 1. reda</b> .....	12
2.1.1	Standardni režim liječenja .....	12
2.1.2	Alternativni terapijski pristupi.....	13
2.1.2.1	Alternativni terapijski pristupi u slučaju intolerancije na jedan od antituberkulotika	13
2.1.2.2	Alternativni terapijski pristupi u slučaju razvoja toksične lezije jetre ili hepatitisa ...	14
2.1.2.3	Skraćivanje trajanja standardnog režima liječenja osjetljive tuberkuloze .....	15
2.2	<b>Terapija tuberkuloze rezistentne na standardne antituberkulotike</b> .....	17
2.2.1	Standardni režimi liječenja rezistentne tuberkuloze .....	17
2.2.1.1	Terapija tuberkuloze rezistentne na izoniazid, a osjetljive na rifampicin.....	18
2.2.1.2	Kraći terapijski režimi za višestruko rezistentnu tuberkulozu ( MDR-TB).....	18
2.2.1.3	Dulji terapijski režimi za višestruko rezistentnu tuberkulozu (MDR-TB) .....	19
2.2.1.4	Terapija MDR-TB rezistentne na fluorokinolone .....	20
2.2.2	Alternativni terapijski pristupi u liječenju rezistentne tuberkuloze .....	21
2.3	<b>Posebni terapijski problemi u liječenju tuberkuloze pluća</b> .....	22
2.3.1	Tuberkuloza u trudnica .....	22
2.3.2	Tuberkuloza u HIV pozitivnih bolesnika .....	23
2.3.3	Tuberkuloza u djece.....	23

3.	ZAKLJUČAK.....	25
4.	ZAHVALE .....	26
5.	LITERATURA .....	27
6.	ŽIVOTOPIS.....	36

## SAŽETAK

Novi terapijski pristupi u liječenju osjetljivih i rezistentnih sojeva uzročnika tuberkuloze pluća

Marko Ivić

Prema podacima SZO za 2019., procijenjeni broj novooboljelih od tuberkuloze u svijetu je oko 10 milijuna, a preminulih 1.4 milijuna. Tuberkuloza i u današnje vrijeme predstavlja vrlo značajan javnozdravstveni i stručni problem, pogotovo zbog porasta broja bolesnika koji imaju višestruko rezistentnu tuberkulozu (MDR-TB) i prošireno rezistentnu tuberkulozu (XDR-TB). Osjetljiva tuberkuloza se prema važećim smjernicama liječi terapijskim režimom koji se sastoji od intenzivne faze u trajanju od 2 mjeseca te faze održavanja koja najčešće traje 4 mjeseca. Novi terapijski pristupi u liječenju osjetljive tuberkuloze pluća su većinom dizajnirani kako bi se skratilo vrijeme terapije sa 6 mjeseci na 4 mjeseca uvođenjem fluorokinolona ili viših doza standardnih antituberkulotika, no za sada su se pokazali inferiornima u odnosu na standardni režim liječenja. Ono što obećava jesu studije o primjeni linezolida, klofazimina, bedakvilina i pretomanida u liječenju osjetljive tuberkuloze koje su u tijeku. Višestruko rezistentna i prošireno rezistentna tuberkuloza se prema smjernicama liječi primjenom duljih ili kraćih režima liječenja u trajanju od 9-12 odnosno 18-20 mjeseci primjenom najmanje 5 antituberkuloznih lijekova. Novi terapijski pristupi u liječenju rezistentne tuberkuloze također idu za skraćanjem duljine liječenja kao što je to u slučaju istraživanja osjetljive tuberkuloze. Korištenje modernih molekularnih metoda poput sekvenciranja nove generacije u testiranju rezistencije sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulozne lijekove važno je jer će u skoroj budućnosti omogućiti stvaranje individualiziranih režima liječenja temeljenih na genetskom profilu bakterija.

Ključne riječi: tuberkuloza, MDR-TB, XDR-TB, *M.tuberculosis*



## SUMMARY

New therapeutic approaches for the treatment of drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis

Marko Ivić

According to WHO data for 2019, the estimated number of new cases of tuberculosis and deaths attributed to tuberculosis are 10 million, and 1.4 million, respectively. Tuberculosis is still a very significant public health and professional problem, especially due to the increase in the number of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). According to the current guidelines, sensitive tuberculosis is treated with a therapeutic regimen consisting of an intensive phase lasting 2 months and a maintenance phase that usually lasts 4 months. New therapeutic approaches in the treatment of drug-sensitive pulmonary tuberculosis have mostly been designed to shorten therapy time from 6 months to 4 months by introducing fluoroquinolones or higher doses of standard antitubercotics, but so far without much success. What is promising are ongoing clinical studies on the use of linezolid, clofazimine, bedaquiline and pretomanide in the treatment of susceptible tuberculosis. MDR-TB and XDR-TB is treated according to the guidelines by applying longer or shorter treatment regimens lasting 9-12 or 18-20 months using at least 5 drugs. New therapeutic approaches in the treatment of drug-resistant tuberculosis also aimed to shorten the duration of treatment as well as the studies of drug-sensitive tuberculosis. The use of modern molecular methods such as next generation sequencing (NGS) in testing the resistance of *M. tuberculosis* strains to drugs will in the near future allow the creation of individualized treatment regimens based on the genetic profile of bacteria.

Key words: tuberculosis, MDR-TB, XDR-TB, *M.tuberculosis*

## 1. UVOD

Tuberkuloza je infektivna bolest uzrokovana jednom od bakterija iz *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa. Najčešće zahvaća pluća, ali mogu biti zahvaćeni i drugi organi poput mozga, kostiju, jetara ili bubrega. Čovjek je jedini prirodni domaćin, a bolest se prenosi kapljičnim putem od osobe s aktivnom tuberkulozom pluća koja u sputumu ima veliki broj mikobakterija.

Mikobakterije su aerobni, nepokretni asporogeni štapići. Fakultativno su intracelularne bakterije sa specifičnom građom stanične stijenke koja se sastoji od peptidoglikana na koji su vezani polisaharidi i arabinogalaktan. Unutar kompleksa *Mycobacterium tuberculosis* najznačajniji patogen je *M. tuberculosis* dok su rjeđi patogeni *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. microti*, *M. mungi*, *M. orygis* i *M. suricattae*.<sup>1</sup>

### 1.1 Epidemiologija

*M. tuberculosis* se dominantno prenosi kapljičnim putem (kapljičnim jezgrama) oboljele osobe aerosolizacijom sitnih čestica nastalih kašljanjem, kihanjem ili govorom. Ostali putevi prijenosa poput transmisije putem kože ili transplacentarno nisu uobičajeni niti epidemiološki značajni. Bovina tuberkuloza može nastati ingestijom nepasteriziranoga mlijeka ili mliječnih proizvoda. Izvor zaraze je primarno čovjek koji ima mikroskopski pozitivan iskašljaj (bolesnik sa plućnom tuberkulozom ili tuberkulozom larinksa). Bolest se uglavnom prenosi prilikom dugotrajnog bliskog kontakta, najčešće unutar obitelji ili u uskom prenapučenom smještaju.<sup>2</sup>

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2019. godinu u svijetu je broj novooboljelih od tuberkuloze oko 10 milijuna, a broj preminulih 1.4 milijuna. Od navedenih 10 milijuna novooboljelih, 1.2 milijuna čine djeca, većinom u zemljama u razvoju. U 8 država zabilježeno je 2/3 novooboljelih, a to su Indija, Indonezija, Kina, Filipini, Pakistan, Nigerija, Bangladeš i Južna Afrika. Ono što ohrabruje je pad incidencije

od oko 2% godišnje odnosno kumulativni pad od 9% između 2015. i 2019. godine. No, cilj SZO za navedeno razdoblje bio je kumulativni pad od 20%. Procjena je da je spašeno 60 milijuna života na svjetskoj razini pravovremenom dijagnostikom i terapijom tuberkuloze između 2000. i 2019. godine.<sup>3</sup>

Prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2019. godinu, u Republici Hrvatskoj je u 2019. godini zabilježeno 303 novoboljelih bolesnika uz 29 smrtnih slučajeva uzrokovanih tuberkulozom. Ti brojevi čine incidenciju od 7.5 na 100 000 stanovnika u 2019. godini odnosno mortalitet na 100 000 stanovnika od 0.7. Prema tim pokazateljima Hrvatska spada u zemlje sa niskom incidencijom i mortalitetom tuberkuloze. U usporedbi sa zadnjim desetljećima 20. stoljeća bilježi se značajni pad incidencije i mortaliteta (za usporedbu, 1999. godine zabilježeno je 1770 novooboljelih i 214 smrtnih ishoda što čini stopu incidencije od 37 i stopu mortaliteta od 4.5 na 100 000 stanovnika)<sup>4</sup>

## 1.2 Klinička slika

S obzirom na sjelo tuberkuloze razlikujemo plućnu i izvanplućnu tuberkulozu:

1. plućna tuberkuloza – tuberkuloza plućnog parenhima i/ili dušnika i bronha (uključujući larinks)
2. izvanplućna tuberkuloza – tuberkuloza koja zahvaća bilo koji drugi organ osim pluća (mozak, bubrezi, kost, jetra)

Najčešće sjelo izvanplućne tuberkuloze jesu limfni čvorovi pri čemu govorimo o tuberkuloznom limfadenitisu. Navedenom obliku tuberkuloze najviše su podložna djeca i HIV pozitivni bolesnici. Tuberkulozni limfadenitis obično zahvaća stražnje cervikalne i supraklavikularne limfne čvorove. Ostala česta sjela jesu pleura, urogenitalni sustav, kosti i zglobovi te serozne ovojnice. Prema istraživanju provedenom u Danskoj od 2009. - 2014., najčešća zabilježena sjela izvanplućne tuberkuloze bila su limfni čvorovi (55.4% bolesnika) i pleura (13.4% bolesnika).<sup>5</sup>

Diseminirana tuberkuloza obuhvaća:

1. tuberkulozu više od dvaju organskih sustava
2. milijarnu tuberkulozu (hematogeni rasap mikobakterija)
3. tuberkulozu kod koje je uzročnik *M. tuberculosis* kompleksa izoliran iz krvi

Glavni simptomi plućne tuberkuloze u odraslih:

1. kašalj koji traje dulje od 14 dana
2. povišena tjelesna temperatura
3. smanjenje apetita te gubitak na masi
4. noćno znojenje
5. umor

### **1.2.1 Primarna tuberkuloza**

Nakon kontakta sa *M.tuberculosis* dolazi do inicijalne infekcije pri čemu se razvija primarno žarište u plućnom parenhimu, limfangitis i uvećanje limfnih čvorova u hilusu pluća. U područjima sa velikom transmisijom tuberkuloze, ovaj oblik se najčešće viđa u djece, iako od njega mogu oboljeti i odrasle osobe.<sup>6</sup> U većini slučajeva primarna lezija zacijeli spontano pri čemu u plućima ostane kalcificirani čvorić. Ovaj oblik bolesti može biti asimptomatski, ili se očitovati vrućicom i, ponekad, pleuritičnim bolovima. U osoba sa oslabljenim imunitetom (pothranjenost, HIV infekcija) i djece koja nisu cijepljena, primarna infekcija može dovesti do razvoja izražene kliničke slike i komplikacija. U imunokompromitiranih osoba i djece mlađe od 2 godine koja nisu primila BCG cjepivo, može doći do prodora mikobakterija u krv te hematogenog rasapa što nazivamo milijarnom tuberkulozom. U bolesnika s rizičnim čimbenicima, primarna lezija se može proširiti i uzrokovati tuberkulozni pleuritis s pleuralnim izljevom te pojavu tuberkuloze bronha pri čemu nekrotični sadržaj iz zahvaćenog limfnog čvora fistulira u bronh.

### **1.2.2 Postprimarna tuberkuloza**

Postprimarna TBC je bilo koji oblik tuberkuloze koji nastaje nakon primarne infekcije, reinfekcijom ili endogenom reaktivacijom bolesti (u oko 5-10% bolesnika sa tuberkulozom). Najčešće se pojavljuje u plućima, ali može zahvatiti bilo koji organ u kojem se nađu zaraženi makrofagi. U ranoj fazi bolesti simptomi su često nespecifični i prikriveni, a uključuju vrućicu (često samo blago povišena temperatura, intermitentno), noćno znojenje, gubitak tjelesne mase, opću slabost i nemoć. U preko 90% slučajeva postprimarne tuberkuloze u odraslih postepeno se razvija kašalj: u početku neproduktivan i vremenski ograničen samo na jutro, a s razvojem bolesti postaje purulentan, ponekad sa primjesama krvi u iskašljaju. Hemoptizu razvija 20-30% pacijenata. <sup>7</sup>

### **1.2.3 Rizični čimbenici za aktivnu tuberkulozu pluća**

Rizik za razvoj i progresiju aktivne tuberkuloze pluća ovisi o brojnim socioekonomskim i rizičnim čimbenicima. Jednom kada se infekcija dogodila, povećana prijemčivost za razvoj aktivne bolesti može biti pripisana različitim komorbiditetima poput infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), dijabetesa, reumatoidnog artritisa i različitih drugih bolesti uključujući silikozu i fibrozu pluća. Od rizičnih čimbenika i navika značajni su intravenska upotreba droga, prekomjerna konzumacija alkohola i pušenje. <sup>8</sup> Otprilike 15% slučajeva tuberkuloze može se pripisati dijabetesu melitusu (DM) pri čemu se većina aktivnih infekcija mikobakterijom tuberkuloze događa u bolesnika s lošom kontrolom glikemije.<sup>9</sup> Bolesnici oboljeli od dijabetesa koji razviju aktivnu tuberkulozu pluća imaju izraženije simptome, pogotovo gubitak tjelesne mase, povišenu tjelesnu temperaturu, dispneju i noćno znojenje. <sup>10</sup>

## **1.3 Dijagnostika**

### **1.3.1 Anamneza i klinički status**

Svaka temeljita obrada bolesnika započinje kliničkom sumnjom na tuberkulozu koju potkrjepljuju simptomi i anamneza. Simptomi tuberkuloze nespecifični su i heterogeni i najčešće uključuju blago povišenu tjelesnu temperaturu, opću slabost i nemoć, gubitak na tjelesnoj masi, noćno znojenje te neke rjeđe kliničke entitete poput nodoznog eritema ili batićastih prstiju. Ukoliko se radi o plućnoj tuberkulozi najkarakterističniji je simptom dugotrajni kašalj (u >50% slučajeva traje duže od 2 do 3 tjedna), u početku suh i nadražajan, kasnije s purulentnim iskašljajem s ili bez primjesa krvi. Opsežna plućna tuberkuloza može uzrokovati dispneju, a rijetko i ARDS.

### **1.3.2 Radiološka dijagnostika**

Osnovu radiološke dijagnostike aktivne tuberkuloze čini standardni rendgenogram prsnog koša. Uobičajeno se snima radiogram u frontalnoj i lateralnoj projekciji, iako brojna istraživanja pokazuju da lateralna snimka ne poboljšava stupanj detekcije promjena povezanih sa tuberkulozom pluća.<sup>11</sup>

Nalaz na standardnoj snimci pluća u primarnoj tuberkulozi uključuje 4 entiteta: parenhimska bolest, limfadenopatija, milijarna bolest i pleuralni izljev. Tipično se parenhimska bolest vidi kao gusti homogeni parenhimski infiltrat, u bilo kojem režnju pluća, iako promjene u donjim i srednjim režnjevima govore u prilog tuberkuloze. Limfadenopatija je obično jednostrana (uglavnom na desnoj strani) i često uključuje hilus pluća i desnu paratrahealnu regiju. Milijarna tuberkuloza se u 85% svih slučajeva prezentira kao pravilno raspoređeni noduli veličine 2-3 milimetra sa dominacijom u donjim režnjevima pluća.

Postprimarna tuberkuloza najčešće se radiološki prezentira kao neoštro ograničena konsolidacija najčešće smještena u apikalnim i stražnjim segmentima gornjih režnjeva.

Kavitacije se nalaze u oko 50% pacijenata i najčešće su multiple i u područjima konsolidacije. Zahvaćenost bronha najbolje se vizualizira kompjuteriziranom tomografijom i uključuje stenozu bronha s ili bez kolapsa plućnih režnjeva ili hiperinflacije parenhima.<sup>12</sup>

Kompjuterizirana tomografija (CT) koristi se u posebnim slučajevima u kojima postoji veliki stupanj sumnje na tuberkulozu pluća, a standardna radiografska snimka prsnog koša ne otkriva promjene karakteristične za tuberkulozu pluća ili one nisu dovoljno specifične. Kompjuterizirana tomografija također treba biti razmotrena kao metoda dijagnostike u teško imunokompromitiranih pacijenata sa normalnom ili skoro normalnom standardnom rendgenskom snimkom pluća jer bolje može prikazati abnormalne limfne čvorove (limfadenopatiju medijastinuma) i suptilne promjene plućnog parenhima. CT može biti koristan i u razlikovanju aktivne i latentne infekcije.<sup>13</sup>

U usporedbi sa kompjuteriziranom tomografijom, nuklearna magnetna rezonancija (NMR) kao radiološka metoda postiže gotovo istu točnost i osjetljivost kao CT u dijagnostici aktivne tuberkuloze. Zbog manje dostupnosti i više cijene, nije metoda izbora u dijagnostici tuberkuloze osim u rijetkim slučajevima kada je potrebno izbjeći ionizirajuće zračenje.<sup>14</sup> Prema smjernicama *American College of radiology* za slikovnu dijagnostiku tuberkuloze, standardna radiografska snimka prsnog koša metoda je prvog izbora za dijagnostiku bolesnika s mogućom tuberkulozom pluća. Standardna radiografija je općenito prikladna metoda za dijagnostiku tuberkuloze pluća u pacijenata s novom izloženošću uzročniku ili visokim rizikom za razvoj tuberkuloze, pri čemu je potencijalno ograničene koristi u bolesnika bez kliničkih simptoma. Kompjuterizirana tomografija prsnog koša metoda je izbora za slučajeve u kojima je dijagnoza tuberkuloza vjerojatna, a nalaz standardne rendgenske snimke srca i pluća nije dovoljno dijagnostički specifičan.<sup>15</sup>

### 1.3.3 Laboratorijska dijagnostika

Hematološki i biokemijski nalazi iz krvi imaju vrlo ograničenu dijagnostičku važnost u tuberkulozi. Najčešći nalazi u rutinskoj laboratorijskoj obradi bolesnika oboljelih od tuberkuloze uključuju blagu do srednje tešku anemiju, leukocitozu, trombocitozu, blago povišen C-reaktivni protein (CRP) i blago ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE). Hematološki i biokemijski nalazi veliku važnost imaju u procesu uvođenja i praćenja nuspojava antituberkulozne terapije pri čemu se po važećim smjernicama rutinski vadi kompletna krvna slika (KKS) i hepatogram. Prema metanalizi o prevalenciji anemije u bolesnika s tuberkulozom nađeno je da je prevalencija anemije, neovisno o spolu, 61.53% (od toga je blaga anemija nađena u 35.67%, srednje teška u 31.19% , a teška u 11.61% bolesnika). U 49.82% slučajeva radilo se o anemiji kronične bolesti, a u 20.17% slučajeva o sideropeničnoj anemiji. <sup>16</sup>

### 1.3.4 Mikrobiološka (etiološka) dijagnostika

Osnovu dijagnostike i jedini siguran dokaz tuberkuloze čini izolacija uzročnika *M.tuberculosis* iz biološkog materijala. Temelj uspješne laboratorijske dijagnostike jest kvaliteta uzorka koji se analizira. Uobičajen algoritam dijagnostike aktivne tuberkuloze uključuje mikroskopiju uzorka, kultivaciju, identifikaciju uzročnika te test rezistencije na antituberkulotike. Mikroskopija acidorezistentnih bacila ostaje inicijalna metoda izbora za dijagnostiku aktivne tuberkuloze zbog niske cijene, brzine i visoke specifičnosti. Ukoliko se sumnja na plućnu tuberkulozu, prihvatljivi klinički uzorci jesu sputum, inducirani sputum, bronhoalveolarni lavat i tkivo dobiveno biopsijom pluća. Pri direktnom mikroskopiranju uzorka koriste se dvije različite tehnike. Prvo se radi detekcija svjetlosnim mikroskopom nakon bojanja karbolfuksinom po Ziehl-Neelsenu, a druga metoda je detekcija fluorescentnom mikroskopijom nakon bojanja auraminom.

<sup>17</sup> Kultivacija *M. tuberculosis* iz prikladnih kliničkih uzoraka osjetljivija je metoda od



mikroskopije i trenutno dostupnih molekularnih testova. Zlatni standard kultivacije *M. tuberculosis* predstavlja uporaba krutih podloga poput podloge po Loewenstein-Jensenu te tekućih podloga kao što je MGIT (*mycobacteria growth indicator tube*). Prosječno vrijeme javljanja pozitivnog nalaza kulture u krutoj podlozi je 16-29 dana, a u tekućoj 8-16 dana. Ukoliko nema porasta kolonija, negativan nalaz javlja se nakon kultivacije od ukupno 6 tjedana. Kultivacija je neophodna za ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike.<sup>18</sup> Nakon kultivacije mikrobakterija na mikrobiološkim podlogama slijedi identifikacija vrste unutar roda *Mycobacterium*. U identifikaciji pojedinih vrsta unutar MTBC koriste se biokemijske i molekularne metode detekcije. U današnje vrijeme zlatni standard identifikacije čine molekularne metode jer su komercijalno dostupni hibridizacijski testovi za identifikaciju većine klinički najvažnijih mikobakterija. U visokospecijaliziranim centrima za dijagnostiku tuberkuloze dostupna je i metoda sekvencioniranja genoma određivanjem slijeda nukleotida.<sup>19</sup>

## **1.4 Ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na antibiotike**

### **1.4.1 Laboratorijske metode ispitivanja osjetljivosti**

Nakon kultivacije i identifikacije vrste *M. tuberculosis* slijedi ispitivanje osjetljivosti na antibiotike koji se standardno koriste u liječenju tuberkuloze. Desetljećima je metoda izbora za ispitivanje osjetljivosti na antituberkulotike bila metoda proporcije po Canetti-ju na krutoj podlozi po Loewenstein-Jensenu. Veliki nedostatak ove metode je dugo vrijeme potrebno za porast kolonije *M. tuberculosis* na krutoj podlozi pa ju je zamijenilo ispitivanje osjetljivosti na tekućim podlogama u automatiziranim sistemima.

Preporučena metoda ispitivanja osjetljivosti na antituberkulotike u Republici Hrvatskoj prema programskim smjernicama za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze je fenotipski test osjetljivosti *M. tuberculosis* na tekućim podlogama s dodanim antituberkuloticima

prvog i drugog reda.<sup>20</sup> Fenotipske metode, tj. AST (engl. *antimicrobial susceptibility testing*) metode utemeljene na kulturi mikobakterija obično se koriste u zemljama s visokim dohotkom kako bi se potvrdila osjetljivost ili rezistencija na antituberkulotike u novim slučajevima tuberkuloze. Također se koriste za otkrivanje rezistencije u slučajevima tuberkuloze kod pacijenata s nekim čimbenicima rizika, u kombinaciji s genotipskim testovima. U zemljama s niskim prihodima genotipske metode detekcije mutacija za koje se zna da uzrokuju rezistenciju češće se izvode jer se izbjegavaju ograničenja u pogledu rada s živim kulturama mikobakterija i biološke sigurnosti.<sup>21</sup> Naime, zbog velike mogućnosti stvaranja zaraznog aerosola ispitivanje osjetljivosti na kulturama mikobakterija zahtijeva posebno opremljene laboratorije biosigurnosne razine 3 (BSL-3).

Danas su dostupne i metode brze dijagnostike tuberkuloze temeljene na amplifikaciji nukleinskih kiselina *M. tuberculosis* koje istovremeno mogu otkriti prisutnost mikobakterija u kliničkom uzorku i mutacije koje dovode do rezistencije na često primjenjivani antituberkulotik rifampicin. Jedan od najčešće primjenjivanih brzih testova, koji je dobio preporuku od Svjetske zdravstvene organizacije za primjenu u inicijalnoj dijagnostici tuberkuloze, je GeneXpert MTB/RIF Ultra test. Brzi testovi ubrzali su evaluaciju bolesnika za koje se sumnja da imaju tuberkulozu, te omogućili ranu terapiju pogotovo u zemljama sa nižim dohotkom s manjom dostupnošću specijaliziranih laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze.<sup>22</sup>

#### **1.4.2 Osjetljiva tuberkuloza**

Tuberkuloza osjetljiva na standardne antituberkulotike definirana je kao tuberkuloza uzrokovana sojem *M. tuberculosis* koji je in vitro osjetljiv na antituberkulotike 1. reda (izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol).

### 1.4.3 Rezistentna tuberkuloza

Rezistentna tuberkuloza definira se kao tuberkuloza uzrokovana sojem *M.tuberculosis* koji je in vitro rezistentan na barem jedan od standardnih antituberkulotika 1. reda. Osnovni uzrok nastanka rezistencije na antituberkulotike je ljudska pogreška (nepostojanje smjernica za liječenje, nepoštivanje smjernica, pogrešne doze ili kombinacije lijekova te nedovoljno praćenje učinka liječenja). Uz navedeno, i bolesnici mogu pridonijeti razvoju rezistencije odstupanjem od režima liječenja (najčešće zbog duljine trajanja liječenja i količine lijekova koji se svakodnevno uzimaju)

Višestruko ili multirezistentna tuberkuloza (*MDR-TB*) definirana je kao tuberkuloza uzrokovana sojem *M. tuberculosis* koji je in vitro rezistentan na najmanje izoniazid i rifampicin.

Ekstenzivno ili prošireno rezistentna tuberkuloza (*XDR-TB*) definira se kao tuberkuloza uzrokovana sojem *M. tuberculosis* koji je in vitro rezistentan na izoniazid, rifampicin, fluorokinolon i jedan od parenteralnih antituberkulotika drugog reda. Poseban oblik ekstenzivno ili prošireno rezistentne tuberkuloze čini tzv *pre-XDR-TB* definirana kao tuberkuloza uzrokovana sojem *M.tuberculosis* koji zadovoljava definiciju za višestruko rezistentnu tuberkulozu pri čemu je soj rezistentan i na bilo koji od fluorokinolona koji se koriste kao antituberkulotici drugog reda.<sup>23</sup>

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se u svijetu godišnje pojavi oko 600 000 pacijenata sa višestruko rezistentnom tuberkulozom (*MDR-TB*) ili tuberkulozom rezistentnom na rifampicin (*RR-TB*) dok je samo jedna četvrtina njih službeno detektirana i potvrđena.<sup>24</sup>

## 2. TERAPIJA TUBERKULOZE

Osnovni ciljevi uspješnog liječenja tuberkuloze uključuju eradikaciju infekcije, sprječavanje širenja infekcije na druge osobe, sprječavanje relapsa bolesti i sprječavanje nastanka rezistencije na lijekove.<sup>25</sup> Nastanak rezistencije *M. tuberculosis* na antituberkulotike danas je veliki javnozdravstveni i stručni problem. Prema procjenama SZO, samo je oko 25% bolesnika s rezistentnom tuberkulozom ispravno prepoznato, a rezistencija potvrđena laboratorijskim testiranjem.

Temelj liječenja bolesnika oboljelih od plućne tuberkuloze jest istovremena primjena nekoliko različitih antituberkuloznih lijekova (ATL) u standardiziranim režimima propisanim od strane SZO. Zadnje smjernice SZO za liječenje tuberkuloze izašle su 2020. godine i odnose se na liječenje rezistentne tuberkuloze. Većina bolesnika oboljelih od plućne tuberkuloze liječe se u bolničkim uvjetima na posebnim odjelima ili odsjecima unutar odjela pulmologije koji imaju mogućnost izolacije oboljelih od ostalih bolesnika, čime se sprječava prijenos bolesti. Liječenje se može započeti i izvanbolnički (ambulantno) ako je bolesnik dobrog općeg stanja, spreman na suradnju i česte kontrolne preglede, živi u dobrim socijalnim uvjetima, ima direktno mikroskopski negativan iskašljaj te ne živi u zajedničkom domaćinstvu s osobama koje imaju povećani rizik od obolijevanja od tuberkuloze.

Standardnim režimima liječenja tuberkuloze liječimo :

1. bolesnike s bakteriološki potvrđenom tuberkulozom (direktnom mikroskopijom uzorka ili kultivacijom na odgovarajućoj podlozi)
2. bolesnike s bakteriološki nepotvrđenom tuberkulozom koji imaju kliničke znakove tuberkuloze te postoji značajna sumnja da imaju tuberkulozu
3. bolesnike s bakteriološki nepotvrđenom tuberkulozom čiji je rendgenogram prsnog koša sumnjiv na aktivnu tuberkulozu (a druga etiologija je isključena)

4. bolesnike s bakteriološki nepotvrđenom tuberkulozom čije se kliničko stanje pogoršava uz drugu antibiotsku terapiju, a postoji sumnja na tuberkulozu

## 2.1 Terapija tuberkuloze osjetljive na antituberkulotike 1. reda

### 2.1.1 Standardni režim liječenja

Niz studija provedenih prije nekoliko desetljeća dovele su do kombinacije lijekova i trajanja režima koji se i danas koriste u liječenju osjetljive tuberkuloze.<sup>26 27</sup> U standardnom režimu liječenja osjetljivih sojeva tuberkuloze koriste se antituberkulotici 1. reda: izoniazid (H), rifampicin (R) i rifabutin (Rfb), pirazinamid (Z), etambutol (E) i streptomycin (S). Općenito, režimi liječenja osjetljive tuberkuloze sastoje se od dvije faze: intenzivne (početne) faze i faze nastavka (ili stabilizacije). U gotovo svih bolesnika s tuberkulozom uzrokovanom osjetljivim sojevima *M.tuberculosis* koristi se upravo dvofazni režim u trajanju od 6 do 9 mjeseci (većinom 6 mjeseci).

Standardni režim liječenja osjetljive plućne tuberkuloze prema SZO	
<b>Intenzivna (početna) faza</b>	<b>Faza nastavka (stabilizacije)</b>
Trajanje: 2 mjeseca	Trajanje: 4-7 mjeseci
Lijekovi: HRZE	Lijekovi: HR

Ukoliko je test osjetljivosti izoliranog soja dostupan prije kraja intenzivne faze (unutar 2 mjeseca) i tim se testom pokaže da je izolat potpuno osjetljiv na izoniazid, rifampicin i pirazinamid, etambutol se može izostaviti iz liječenja, bez smanjenja uspješnosti eradikacije uzročnika.<sup>28 29</sup>

Trajanje stabilizacijske faze treba produljiti na 7 mjeseci u slučajevima kada početna faza u terapiji nije sadržavala pirazinamid (Z) te u bolesnika s kavernoznim oblikom

tuberkuloze i/ili kod bolesnika po završetku intenzivne faze liječenja imaju pozitivnu kulturu iskašljaja unatoč provedenoj intenzivnoj fazi.<sup>30 31</sup>

Uspješnost izlječenja osjetljive plućne tuberkuloze je vrlo visoka (ukoliko se poštuju postulati liječenja) te do relapsa bolesti u bolesnika dolazi u svega 2-5% slučajeva nakon 6 mjeseci provedene terapije.

Usprkos postojanju učinkovite terapije i režima liječenja, u nerazvijenim državama s niskim zdravstvenim standardom i dalje se bilježe visoki rizik od relapsa bolesti i posljedično mortaliteta od tuberkuloze. Subsaharska Afrika, regija endemična za tuberkulozu, bilježi suboptimalne rezultate u liječenju tuberkuloze, pogotovo u bolesnika istovremeno inficiranih s HIV-om.<sup>32 33</sup>

Kako bi se smanjio rizik od nastanka relapsa bolesti, ali i razvoja rezistencije na antituberkulotike, preporuča se svakodnevna primjena lijekova. Ukoliko ista nije moguća, preferira se režim doziranja lijekova tri puta tjedno u odnosu na dva puta tjedno.<sup>34</sup> Kontinuirana i redovita primjena lijekova važnija je u inicijalnoj (intenzivnoj) fazi liječenja. Ukoliko je prekid liječenja trajao manje od dva tjedna, preporuka je nastaviti s liječenjem kako bi se kompletirao ukupni planirani broj doza, a ukoliko je prekid trajao duže od toga, preporuča se početi s terapijom od početka.

## **2.1.2 Alternativni terapijski pristupi**

### **2.1.2.1 Alternativni terapijski pristupi u slučaju intolerancije na jedan od antituberkulotika**

U slučaju nepodnošenja izoniazida, može se dati protokol koji sadržava rifampicin, pirazinamid i etambutol u trajanju od 6 mjeseci. Najčešći toksični učinci izoniazida uključuju hepatitis i jetrenu leziju, perifernu neuropatiju, akne, povišenu temperaturu te psihičke smetnje. Korekcija režima zbog toksičnih učinaka preporuča se samo kod klinički izraženijih i težih nuspojava. Ipak, zbog težeg podnošenja pirazinamida kod

dugotrajne primjene, alternativno se može primijeniti rifampicin i etambutol u trajanju od 12 mjeseci uz pirazinamid tijekom prva dva mjeseca liječenja (formula 2 REZ/10 RE).<sup>35</sup>

U slučaju nepodnošenja rifampicina primjenjuju se izoniazid i etambutol u trajanju od 12-18 mjeseci s pirazinamidom tijekom prva dva mjeseca (formula 2HEZ/10-16 HE). Aminoglikozid se može primijeniti u prva 2-3 mjeseca liječenja u svrhu skraćivanja ukupnog trajanja liječenja na 12 mjeseci ili u slučajevima bolesti koja na rendgenogramu prsnog koša izgleda vrlo prošireno. Najčešći toksični učinci rifampicina uključuju hepatitis i jetrenu leziju, sindrom influence, mučninu i povraćanje, trombocitopeniju i inapetenciju. U slučaju nepodnošenja pirazinamida u režimu se daju izoniazid i rifampicin u trajanju od 9 mjeseci, uz primjenu etambutola prva 2 mjeseca (formula 2 HRE/9HR). Toksični učinci pirazinamida uključuju hepatitis i jetrenu leziju, hiperuricemiju, artralgijske te bubrežno oštećenje.

### **2.1.2.2 Alternativni terapijski pristupi u slučaju razvoja toksične lezije jetre ili hepatitisa**

Više antituberkuloznih lijekova prvog reda (izoniazid, rifampicin, pirazinamid) mogu uzrokovati toksičnu leziju jetre i hepatitis. Rifampicin je povezan s kolestatskim uzorkom jetrenog oštećenja kojeg prati povišen bilirubin i alkalna fosfataza dok se kod toksičnog učinka izoniazida i pirazinamida jetreno oštećenje očituje porastom transaminaza. Asimptomatski porast transaminaza događa se u oko 20% bolesnika liječenih standardnim režimom liječenja osjetljive tuberkuloze.<sup>36 37</sup> U slučaju da se kod bolesnika razvije toksični hepatitis (vrijednost bilirubina  $\geq 50$   $\mu\text{mol/l}$  ili vrijednost transaminaza barem 5 puta veća od gornje granice normale u serumu ) antituberkuloznu terapiju treba obavezno prekinuti. Po normalizaciji vrijednosti transaminaza mogu se jedan po jedan ponovno uvesti lijekovi uz pažljivo monitoriranje laboratorijskih nalaza.

U slučajevima teških oblika tuberkuloze kod kojih nije prihvatljivo prekinuti liječenje, terapiju bi trebalo nastaviti alternativnim antituberkuloznim lijekovima (etambutol, fluorokinolon, aminoglikozid) sve dok se razina transaminaza ne normalizira ili padne ispod dvostruke vrijednosti gornje granice. Nakon toga se ponovno mogu pokušati uvesti, jedan po jedan, antituberkulotici prvog reda.

U bolesnika koji su imali tešku leziju jetre ili se porast transaminaza nije smanjio nakon prekida terapije, a toleriraju ponovno uvođenje rifampicina i izoniazida, ponovno uvođenje pirazinamida može biti opasno za jetrenu funkciju. U tom slučaju, režim liječenja može se modificirati na način da se pirazinamid potpuno izbací, a trajanje liječenja produlji na 9 mjeseci.<sup>38</sup> U bolesnika kod kojih nije moguće primjeniti niti jedan hepatotoksičan antituberkulozni lijek prve linije (izoniazid, pirazinamid, rifampicin), potencijalni alternativni režimi liječenja uključuju etambutol, levofloksacin ili moksifloksacin, neki od aminoglikozida te ostale antituberkulozne lijekove drugog reda. Optimalan izbor lijekova kao ni duljina trajanja liječenja nije sigurna (najmanje 18-24 mjeseca). Ipak, u većine pacijenata, ranim prepoznavanjem toksične lezije jetre i prekidom antituberkulotika prve linije koji je doveo do lezije, moguće je izbjeći potrebu za korištenjem antituberkulotika druge linije jer se u većine bolesnika radi o prolaznom oštećenju jetrene funkcije.<sup>39</sup>

### **2.1.2.3 Skraćivanje trajanja standardnog režima liječenja osjetljive tuberkuloze**

U zadnjem desetljeću pokušalo se dodatno skratiti liječenje osjetljive tuberkuloze uvođenjem fluorokinolona u režim liječenja. Više je kliničkih istraživanja pokazalo da su kratkotrajni režimi (u trajanju od 4 mjeseca) sa fluorokinolonima inferiorni standardnom terapijskom režimu tuberkuloze sa antituberkuloticima 1. reda.<sup>40</sup> U velikom (1931 ispitanika) randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom pokusu iz 2014. godine, u jednoj je grupi etambutol zamijenjen



moksifloksacinom, u drugoj izoniazid moksifloksacinom, dok je treća grupa (kontrolna skupina) primala standardni režim od 4 antituberkulotika. Pokazano je da su ispitanici koji su primali moksifloksacin u terapiji imali brži pad u količini mikobakterija u kliničkom uzorku, ali je u tim skupinama zabilježeno i više neuspjeha liječenja tako da je zaključeno da je kraći režim liječenja tuberkuloze moksifloksacinom u trajanju od 4 mjeseca inferioran u usporedbi sa standardnim režimom u trajanju od 6 mjeseci.<sup>41</sup> Fluorokinoloni za sada ostaju alternativni antituberkulozni lijekovi, koji bi se trebali koristiti isključivo u bolesnika s intolerancijom na neki od antituberkulotika prve linije ili s infekcijom rezistentnim sojem *M.tuberculosis* odnosno rezistentnom tuberkulozom. Kliničko ispitivanje sa primjenom rifapentina i fluorokinolona moksifloksacina u skraćenom režimu od 4 mjeseca također je pokazao inferiornost skraćenog režima naspram standardnog režima liječenja u trajanju od 6 mjeseci.<sup>42</sup>

Upotreba više doze rifampicina od standardne u liječenju plućne tuberkuloze rezultira bržom negativizacijom iskašljaja na *M.tuberculosis* u kulturi uz sličnu toksičnost kao u standardnom režimu tako da su više doze rifampicina potencijalni pristup u skraćenju trajanja liječenja tuberkuloze, ali su nužna dodatna istraživanja s većim brojem ispitanika.<sup>43</sup>

Linezolid, antibiotik koji se trenutno koristi kao jedan od antituberkuloznih lijekova 2. reda za terapiju višestrukorezistentne tuberkuloze, mogao bi imati ulogu u skraćivanju trajanja standardnog režima za liječenje osjetljive tuberkuloze. U multicentričnom randomiziranom istraživanju faze 2 provedenom na pacijentima s plućnom tuberkulozom u Južnoj Koreji, pokazano je da zamjena etambutola linezolidom tijekom intenzivne (inicijalne) faze liječenja u trajanju od 2 tjedna rezultira većim postotkom negativizacije sputuma u kulturama nakon 8 tjedana liječenja.<sup>44</sup> Linezolid je antibiotik sa vrlo uskim rasponom terapijske koncentracije, a i dugotrajni toksični učinci poput

optičke neuropatije i supresije koštane srži zahtijevaju oprez prilikom korištenja istoga uz nužna dodatna istraživanja. Trenutno se u svijetu provodi nekoliko kliničkih ispitivanja alternativnih terapijskih režima za osjetljivu tuberkulozu pluća poput upotrebe linezolida, klofazimina, bedakvilina i pretomanida čije rezultate možemo očekivati u 2021. i 2022. godini.<sup>45</sup>

## **2.2 Terapija tuberkuloze rezistentne na standardne antituberkulotike**

Rezistentna tuberkuloza definirana je kao tuberkuloza uzrokovana sojem *M. tuberculosis* koji je in vitro rezistentan na izoniazid i/ili rifampicin, s rezistencijom na bilo koji drugi lijek ili bez nje.

### **2.2.1 Standardni režimi liječenja rezistentne tuberkuloze**

Još uvijek ne postoje jedinstvene preporuke i smjernice kako najbolje kreirati režim liječenja rezistentne tuberkuloze (i koliko aktivnih lijekova režim treba uključivati). U svakom slučaju, terapijski režim treba kreirati individualno za svakog bolesnika, vodeći računa o rezultatu testa osjetljivosti, komorbiditetima i podnošljivosti. No, režimi bi načelno trebali sadržavati barem 5 aktivnih lijekova (odnosno 7 u intenzivnoj/inicijalnoj fazi liječenja). U određivanju strategije liječenja, a osobito ako se počinje s empirijskim liječenjem rezistentne tuberkuloze, važno je znati prevalenciju rezistencije na određene antituberkulotike. Kod bolesnika koji su već ranije liječeni od tuberkuloze, a kliničko stanje to dozvoljava, liječenje se započinje nakon primitka nalaza rezistencije. Danas je zlatni standard evaluacija rezistencije na molekularnoj razini u posebno opremljenim referentnim laboratorijima. Ukoliko molekularna procjena rezistencije nije dostupna, a bolesnikovo stanje ne dopušta odgodu liječenja do prispjeća nalaza osjetljivosti, u našim se uvjetima (niska stopa višestrukorezistentne tuberkuloze) može započeti liječenje režimom HRZES.

Prema važećim smjernicama SZO za liječenje tuberkuloze, pristup liječenju dijeli se na dulje režime u kojima je odabir lijekova strogo individualiziran te se bazira na rezultatima testa osjetljivosti i kraće režime koji su vrlo standardizirani te uključuju unaprijed određene lijekove i smiju se primjenjivati samo u strogo određenim skupinama bolesnika.

### **2.2.1.1 Terapija tuberkuloze rezistentne na izoniazid, a osjetljive na rifampicin**

U bolesnika u kojih je dokazan soj *M. tuberculosis* rezistentan na izoniazid, a osjetljiv na rifampicin, prema važećim smjernicama SZO preporuča se upotreba protokola koji se sastoji od rifampicina, etambutola, pirazinamida i levofloksacina u trajanju od 6 mjeseci. Rezistencija na rifampicin obavezno mora biti isključena molekularnim testom (Xpert MTB/RIF npr.). Ne preporuča se upotreba streptomicina u terapijskim režimima za tuberkulozu rezistentnu na izoniazid. Levofloksacin je fluorokinolon 1. izbora za terapijske režime tuberkuloze rezistentne na izoniazid jer se izloženost moksifloksacinu znatno smanjuje ukoliko se kombinira s rifampicinom (a takav učinak nije zabilježen sa levofloksacinom). Također, čini se da levofloksacin uzrokuje manje produljenja QT- intervala u usporedbi sa moksifloksacinom.

### **2.2.1.2 Kraći terapijski režimi za višestruko rezistentnu tuberkulozu (MDR-TB)**

Kraći režimi u trajanju od 9-12 mjeseci koji sadrže bedakvilin preporučuju se u slučaju pacijenata sa višestruko rezistentnom tuberkulozom (MDR-TB) ili tuberkulozom rezistentnom na rifampicin (RR-TB) koji ranije nisu bili liječeni lijekovima drugog reda i u kojih je rezistencija na fluorokinolone isključena. Kraći MDR-TB režim prema smjernicama SZO iz 2020. sadrži bedakvilin, levofloksacin/moksifloksacin, klofazimin, etionamid, etambutol, izoniazid (u visokoj dozi) i pirazinamid u trajanju od 4 mjeseca intenzivne faze liječenja (uz mogućnost produljenja na 6 mjeseci ako sputum ostane

pozitivan na mikobakterije na kraju 4. mjeseca) nakon čega slijedi 5 mjeseci liječenja s levofloksacinom/moksifloksacinom, klofaziminom, etambutolom i pirazinamidom. Bedakvilin se u ovom režimu koristi 6 mjeseci.<sup>46</sup> U bolesnika s RR-TB kod kojih je rezistencija na izoniazid odsutna ili nepoznata, a ne može se koristiti standardizirani kraći režim, preporuča se koristiti dulji režim kojem je dodan i izoniazid.

Terapijski režim se zbirno može prikazati kao:

4–6 Bdq(6 m) -Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx-Cfz-Z-E

Intenzivna faza: 4–6 Bdq(6 m)-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto

Stabilizacijska faza: 5 Lfx-Cfz-Z-E

### **2.2.1.3 Dulji terapijski režimi za višestruko rezistentnu tuberkulozu (MDR-TB)**

Svi bolesnici s višestruko rezistentnom tuberkulozom ili tuberkulozom rezistentnom na rifampicin mogu biti liječeni s duljim terapijskim režimima, ali dulji režimi se preporučuju za pacijente koji nisu prikladni za kraće režime ili one čiji sojevi su rezistentni na fluorokinolone.

Lijekovi koji se koriste u duljim režimima podijeljeni su u 3 skupine, sukladno najnovijim spoznajama o omjeru njihove učinkovitosti i sigurnosnog profila.

- Grupa A: levofloksacin/moksifloksacin, bedakvilin i linezolid (tim lijekovima treba dati prioritet)
- Grupa B: klofazimin, cikloserin/terizidon (ti se lijekovi dodaju u režim kao 2. izbor)
- Grupa C: etambutol, delamanid, pirazinamid, imipenem-cilastatin, meropenem, amikacin (streptomycin), etionamid/protionamid, p-aminosalicilna kiselina (PAS) (dodaju se u režim tek kada se broj aktivnih lijekova ne može postići kombinacijom lijekova grupe A i B)

Prema najnovijim smjernicama SZO za terapiju rezistentne tuberkuloze, levofloksacin ili moksifloksacin te linezolid trebaju biti u duljem režimu za terapiju rezistentne tuberkuloze. Klavulansku kiselinu ne treba koristiti u duljim režimima liječenja. Kanamicin i kapreomicin ne preporučuju se u duljim režimima u terapiji rezistentne tuberkuloze. Sumarno, u standardni dulji protokol liječenja rezistentne tuberkuloze treba uključiti sva 3 lijeka grupe A ukoliko nema kontraindikacija (fluorokinolon, bedakvilin i linezolid), 1 ili oba lijeka iz grupe B (klofazimin, cikloserin/terizidon) te lijekovima iz grupe C nadopuniti režim (pogotovo ako se u režimu ne mogu koristiti neki od lijekova grupe A i B). Izbor lijekova ovisiti će o dostupnosti lijekova, preferenciji primjene oralnog lijeka nad parenteralnim, rezultatima molekularnog testa osjetljivosti, pojavnosti rezistencije u populaciji, interakcijama među lijekovima te kliničkom stanju i komorbiditetima bolesnika. Dulji režimi obično traju 18-20 mjeseci (inicijalna intenzivna faza minimalno 8 mjeseci) i dizajniraju se da sadrže najmanje 5 aktivnih lijekova.

#### **2.2.1.4 terapija MDR-TB rezistentne na fluorokinolone**

Fluorokinoloni su antibiotici širokog spektra za koje je još 1984. pokazano da su korisni u liječenju tuberkuloze, te su kroz godine postali komponente standardnih terapijskih režima, pogotovo rezistentne tuberkuloze.<sup>47</sup> Globalno izvješće o tuberkulozi iz 2014. ukazuje na to da je oko 17% izolata višestruko rezistentne tuberkuloze (MDR-TB) rezistentno na fluorokinolone.<sup>48</sup> Rezistencija *M.tuberculosis* na fluorokinolone je povezana primarno sa mutacijama u enzimu DNA girazi. Drugi važan mehanizam rezistencije je postojanje efluks pumpe koja izbacuje lijek iz bakterijske stanice.<sup>49</sup>

Višestruko rezistentna tuberkuloza (MDR-TB) dodatno rezistentna na fluorokinolone čini posebnu skupinu rezistentne tuberkuloze u kojoj se primjenjuje režim SZO pod istraživačkim uvjetima s obzirom na to da se radi o obliku rezistentne tuberkuloze koji

slabo odgovara na terapiju uz čest neuspjeh liječenja i kasnu negativizaciju sputuma na mikobakterije. Režim se sastoji od 3 antituberkulotika bedakvilina, pretomanida i linezolida koji se primjenjuju u trajanju od 6-9 mjeseci. Uvjet je da pacijenti sa MDR-TB rezistentnom na fluorokinolone nisu prije koristili bedakvilin i linezolid odnosno da im nisu bili izloženi dulje od 2 tjedna. Pacijenti koji nisu kandidati za bedakvilin-pretomanid-linezolid režim mogu imati koristi od individualiziranog duljeg režima sastavljenog od antituberkulotika po prioritetima poštujući grupe A,B i C antituberkulotika.

### **2.2.2 Alternativni terapijski pristupi u liječenju rezistentne tuberkuloze**

Jedna od prvih studija koja se bavila alternativnim kraćim režimima terapije rezistentne tuberkuloze bila je opservacijska studija (praćeni su bolesnici oboljeli od višestruko rezistentne tuberkuloze od 1997. do 2007.g.) na kohorti ispitanika iz Bangladeša objavljena 2010. godine. Utvrdili su da je najučinkovitiji alternativni režim uključivao minimalno 9 mjeseci terapije s gatifloksacinom, klofaziminom, etambutolom i pirazinamidom, a u intenzivnoj fazi u trajanju od minimalno 4 mjeseca visoke doze izoniazida, protionamida i kanamicina. Navedeni režim uspješno je izliječio, bez relapsa, rezistentnu tuberkulozu u 87.9% pacijenata koji su primali navedeni režim. Teže nuspojave lijekova bile su rijetke i sve su riješene adekvatnom intervencijom.<sup>50</sup> Kraći režimi liječenja rezistentne tuberkuloze kao i korištenje nekih alternativnih antituberkulotika predmet su ozbiljnih istraživanja posljednjih godina. Temeljm ovih podataka je i donesena preporuka o uporabi kraćih režima u određenih, dobro odabranih bolesnika s MDR-TB:

2019. grupa istraživača proučavala je kraći režim za tuberkulozu rezistentnu na rifampicin i u kliničkom pokusu su došli do zaključka da u pacijenata sa tuberkulozom rezistentnom na rifampicin, a osjetljivom na fluorokinolone i aminoglikozide kraći

režim liječenja u trajanju od 9-11 mjeseci koji uključuje visoke doze moksifloksacina nije inferioran u usporedbi sa duljim režimom u trajanju od 20 mjeseci poštujući preporuke SZO. Ali, ispitanici u grupi koja je primala kraći režim liječenja su imali više ozbiljnijih nuspojava poput produljenja QT intervala, stečene rezistencije na aminoglikozide i fluorokinolone, pa i smrtnih ishoda.<sup>51</sup>

U tijeku je klinička studija koja se bavi uspješnošću kratkog režima koji sadrži samo oralne antituberkulotike baziranog na bedakvilinu čiji se rezultati očekuju 2022. godine.<sup>52</sup> Također je u tijeku i multicentrično randomizirano kliničko ispitivanje MDR-TB u kojem će se ispitivati individualizirani kraći režimi u trajanju od 9 ili 12 mjeseci za rezistentnu tuberkulozu bazirani na brzim molekularnim testovima osjetljivosti i sekvencioniranju nove generacije na najvažnije antituberkulotike 2. reda (pirazinamid, amikacin, moksifloksacin, protionamid i cikloserin). Rezultati se očekuju 2022. g.<sup>53</sup>

## **2.3 Posebni terapijski problemi u liječenju tuberkuloze pluća**

### **2.3.1 Tuberkuloza u trudnica**

Točna incidencija tuberkuloze u trudnoći nije poznata, ali se pretpostavlja da je incidencija jednaka onoj u općoj populaciji, a moguće i viša od opće populacije u zemljama s niskim dohotkom.<sup>54</sup> Neliječena tuberkuloza predstavlja veći rizik za majku i plod uspoređujući sa liječenjem tuberkuloze standardnim režimom lijekovima prvog reda.<sup>55</sup> Brojni su rizični čimbenici za majku i plod koji istovremeno imaju infekciju tuberkulozom, a uključuju veću učestalost spontanog pobačaja i prijevremenog porođaja, suboptimalni porast tjelesne mase u trudnoći, nisku porođajnu masu novorođenčeta i povećanu stopu neonatalne smrtnosti.<sup>56</sup> Preporučeni režim liječenja sadržava izoniazid, rifampicin i etambutol u svakodnevnoj primjeni tijekom 2 mjeseca, nakon čega slijedi faza stabilizacije (4-7 mjeseci izoniazid + rifampicin). Pirazinamid

nije u potpunosti kontraindiciran no izbjegava se od strane većine liječnika jer njegov na plod u smislu teratogenosti nije u potpunosti poznat. Teratogeno djelovanje streptomicina dokazano je i potkrijepljeno brojnim istraživanjima. Streptomicin može uzrokovati fetalne malformacije i paralizu 8. kranijalnog živca tako da je u terapiji trudnica sa tuberkulozom kontraindiciran.

### **2.3.2 Tuberkuloza u HIV pozitivnih bolesnika**

SZO procjenjuje da je 2017. 920 000 HIV pozitivnih osoba obolilo od aktivne tuberkuloze. Taj broj predstavlja 9% svih slučajeva tuberkuloze zabilježenih u svijetu 2017. godine. 75% slučajeva ko-infekcije HIV-om i tuberkulozom zabilježi se u Africi, dok je u južnoj Africi preko 50% pacijenata sa tuberkulozom HIV pozitivno. <sup>57</sup> Prema preporukama SZO, s obzirom na visok prevalenciju ko-infekcije sve bolesnike s dokazanom tuberkulozom trebalo bi testirati na HIV, a sve bolesnike s HIV infekcijom na tuberkulozu. Osnovni principi liječenja tuberkuloza u smislu izbora lijekova i duljine trajanja liječenja isti su kao i kod bolesnika negativnih na HIV, no na umu se trebaju imati potencijalne interakcije među antiretrovirusnim lijekovima i antituberkuloticima. Iako se preferira da antituberkulozni režim liječenja sadržava rifampicin, zbog njegovih učestalih interakcija s mnogim lijekovima koji se koriste u liječenju HIV infekcije, često se u liječenju koristi rifabutin.

### **2.3.3 Tuberkuloza u djece**

SZO procjenjuje da je 2012. u svijetu bilo oko 530 000 slučajeva tuberkuloze u HIV negativne djece te 74 000 smrtnih slučajeva povezanih s tuberkulozom. <sup>58</sup> Režimi liječenja tuberkuloze u djece ne razlikuju se značajno u odnosu na odrasle oboljele bolesnike osim po modifikaciji doza lijekova. U intenzivnoj fazi liječenja osjetljive tuberkuloze daju se tri do četiri lijeka (izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol) i



ta faza liječenje traje 2 mjeseca, isto kao i u režimu liječenja za odrasle. U fazi stabilizacije daju se dva lijeka (izoniazid i rifampicin) u trajanju od 4 do 10 mjeseci, ovisno o težini kliničke slike i sijelu bolesti. Kod djece je u određenim indikacijama opravdana primjena kortikosteroida (prednizon) osobito u slučaju tuberkuloze središnjeg živčanog sustava, komplikacija uslijed opstrukcije dišnih putova (zbog limfadenopatije) te tuberkuloze seroznih ovojnica (perikarda i pleure).

### 3. ZAKLJUČAK

Tuberkuloza je unatoč postojanju učinkovite terapije i terapijskih režima te mjerama prevencije i rane dijagnostike i dalje jedan od velikih javnozdravstvenih problema u brojnim zemljama svijeta, a posebno zabrinjava porast incidencije višestruko rezistentne i ekstrenzivno rezistentne tuberkuloze. Veliko opterećenje tuberkulozom i pratećim ko-infekcijama imaju siromašne zemlje u razvoju, pogotovo na afričkom kontinentu. Učinkovito suzbijanje i liječenje tuberkuloze zahtijeva rano prepoznavanje i specifičnu dijagnostiku koja se sastoji od kliničkih i slikovnih pretraga te etiološke mikrobiološke dijagnostike (izravno mikroskopiranje uzorka, kultivacija i testa osjetljivosti na antituberkulotike). U terapiji osjetljive tuberkuloze i dalje je zlatni standard režim liječenja SZO koji se sastoji od intenzivne (inicijalne) faze i faze stabilizacije. Usprkos postojanju nekoliko kliničkih istraživanja sa djelomično obećavajućim rezultatima na malom broju ispitanika, kraći režimi liječenja osjetljive tuberkuloze uvođenjem fluorokinolona ili većih doza antituberkulotika ostali su na eksperimentalnoj razini i za sada nisu ušli u službene smjernice liječenja osjetljive tuberkuloze. U terapiji višestruko rezistentne i ekstrenzivno rezistentne tuberkuloze i dalje su zlatni standard kraći ili duži režimi SZO u trajanju od 9-12 odnosno 18-20 mjeseci. Trenutno su u istraživanju kraći režimi liječenja rezistentne tuberkuloze bazirani na bedakvilinu, te istraživanje individualiziranih režima temeljenih na testiranju osjetljivosti na antituberkulotike sekvenciranjem nove generacije (NGS). U budućnosti možemo očekivati rezultate multicentričnih randomiziranih istraživanja kraćih režima temeljenih na novim kombinacijama antituberkulotika pa ostaje vidjeti hoćemo li u budućnosti pronaći kombinaciju antituberkulotika koja će skratiti tradicionalno trajanje liječenja temeljeno na trenutno važećim smjernicama ili smanjiti toksičnost standardne terapije tuberkuloze.

#### **4. ZAHVALE**

Na kraju ovog rada želim zahvaliti svima koji su zaslužni za izradu ovog diplomskog rada te svima koji su bili uz mene tijekom mog studija medicine, ali i cijelog života.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mateji Janković Makek na svoj ukazanoj pomoći, ljubaznosti i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

## 5. LITERATURA

<>

<sup>1</sup>Riojas MA , J McGough K, Rider-Riojas CJ, Rastogi N, Hazbón MH ,Phylogenomic analysis of the species of the Mycobacterium tuberculosis complex demonstrates that Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis, Mycobacterium caprae, Mycobacterium microti and Mycobacterium pinnipedii are later heterotypic synonyms of Mycobacterium tuberculosis, Int J Syst Evol Microbiol. 2018 Jan;68(1):324-332., doi:

10.1099/ijsem.0.002507

<sup>2</sup> Churchyard G , Kim P ,Shah S , Rustomjee R , Gandhi N , Mathema B , Dowdy D , Kasmar A, Cardenas V .What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview, J Infect Dis . 2017 Nov 3;216(suppl\_6):S629-S635, doi: 10.1093/infdis/jix362

<sup>3</sup> WHO Fact Sheet Tuberculosis, Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, datum pristupa 24.06.2021.

<sup>4</sup> Stevanović R, Capak K,Benjak T.Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis 2019. Hrvatski zavod za javno zdravstvo,Zagreb,2020..., dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis\\_Yerabook\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf)

<sup>5</sup> Holden IK , Lillebaek T , Andersen PH , Bjerrum S , Wejse C ,Johansen IS, Extrapulmonary Tuberculosis in Denmark From 2009 to 2014; Characteristics and Predictors for Treatment Outcome, Open Forum Infect Dis. 2019 Sep 3;6(10):ofz388 , doi: 10.1093/ofid/ofz388

<sup>6</sup> Popović Grle S, Tekavec Trkanjec J, Alilović A, Katalinić-Janković V.Plućna Tuberkuloza. Infektološki glasnik 33:2, 65–71 (2013)

<sup>7</sup> Loscalzo J. *Harrisons pulmonary and critical care medicine*. McGraw-Hill Education Medical. Third edition. 2017. Boston, Massachusetts

<sup>8</sup> Duarte R , Lönnroth K , Carvalho C , Lima f , Carvalho ACC , M Muñoz-Torrico i sur. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. Mar-Apr 2018;24(2):115-119 , doi: 10.1016/j.rppnen.2017.11.003

<sup>9</sup> Rossato Silva D , Muñoz-Torrico M , Duarte R , Galvão T , Henrique Bonini E, Ferlin Arbex F i sur. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018 Apr;44(2):145-152, doi: 10.1590/s1806-37562017000000443

<sup>10</sup> Dooley K , E Chaisson R. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009 Dec;9(12):737-46., doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8

<sup>11</sup> Eisenberg RL, Romero J, Litmanovich D, Boiselle PM, Bankier A. Tuberculosis: value of lateral chest radiography in pre-employment screening of patients with positive purified protein derivative skin test results. *Radiology*. 2009 Sep;252(3):882-7, doi: 10.1148/radiol.2523082019.

<sup>12</sup> Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. Sep-Oct 2007;27(5):1255-73. doi: 10.1148/rg.275065176.

<sup>13</sup> Piccazzo R , Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2014 May;91:32-40., doi: 10.3899/jrheum.140100.

<sup>14</sup> Busi Rizzi E , Schinina' V, Cristofaro M, Goletti D, Palmieri F, Bevilacqua N i sur. Detection of Pulmonary tuberculosis: comparing MR imaging with HRCT. *BMC Infect Dis.* 2011 Sep 16;11:243. doi: 10.1186/1471-2334-11-243

<sup>15</sup> Ravenel JG , Chung JH , Ackman JB , M de Groot P , Johnson BJ ,Jokerst C i sur. ACR Appropriateness Criteria ® Imaging of Possible Tuberculosis, *J Am Coll Radiol .* 2017 May; 14(5S):S160-S165. doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.022.

<sup>16</sup> Barzegari S, Afshari M , Movahednia M , Moosazadeh M. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Tuberc.* 2019 Apr;66(2):299-307., doi: 10.1016/j.ijtb.2019.04.002.

<sup>17</sup> Singhal R, Prasad Myneedu V . Microscopy as a diagnostic tool in pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2015 Mar;4(1):1-6. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.12.006.

<sup>18</sup> Katalinić- Janković V, Obrovac M, Žmak Lj. Mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze od Kocha do „point of care“ testa. *Infektološki glasnik* 33:2,53-58(2013)

<sup>19</sup> Machado D , Couto I , Viveiros M. Advances in the molecular diagnosis of tuberculosis: From probes to genomes. *Infect Genet Evol.* 2019 Aug;72:93-112. doi: 10.1016/j.meegid.2018.11.021.

<sup>20</sup> Programske smjernice za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze. Ministarstvo zdravstva, . Zagreb. 2019.

<sup>21</sup> Schön T, Miotto P , Köser CU, Viveiros M, Böttger E , Cambau E. Mycobacterium tuberculosis drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. Clin Microbiol Infect. 2017 Mar;23(3):154-160. doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.022. Epub 2016 Nov

<sup>22</sup> Stevens WS, Scott L, Noble L, Gous N, Dheda K. Impact of the GeneXpert MTB/RIF Technology on Tuberculosis Control. Microbiol Spectr. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0040-2016.

<sup>23</sup> Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, World Health Organisation, 2020.

<sup>24</sup> World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva. World Health Organization. 2017.

<sup>25</sup> Hopewell PC, i sur. International standards for tuberculosis care. Diagnosis, Treatment, Public Health. 3d Edition, 2014.

<sup>26</sup> Controlled clinical trial of four short-course(6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Lancet 1973; 1:1331.

<sup>27</sup> Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The result up to 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:727.

<sup>28</sup> Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e147.

<sup>29</sup> Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:423.

<sup>30</sup> Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 360:528.

<sup>31</sup> A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:262.

<sup>32</sup> Izudi J , Tamwesigire IK , Bajunirwe F .Treatment success and mortality among adults with tuberculosis in rural eastern Uganda: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2020 Apr 15;20(1):501. doi: 10.1186/s12889-020-08646-0.



<sup>33</sup> Izudi J ,Semakula D , Sennonno R, Tamwesigire IK , Francis Bajunirwe . Treatment success rate among adult pulmonary tuberculosis patients in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep 6;9(9):e029400. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029400.

<sup>34</sup> Johnston JC, Campbell JR, Menzies D. Effect of Intermittency on Treatment Outcomes in Pulmonary Tuberculosis: An Updated Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1211.

<sup>35</sup> Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996 Oct;9(10):2026-30. doi: 10.1183/09031936.96.09102026.

<sup>36</sup> Hassan HM , Guo HL , A Yousef B , Luyong Z , Zhenzhou J. Hepatotoxicity mechanisms of isoniazid: A mini-review. *J Appl Toxicol*. 2015 Dec;35(12):1427-32. doi: 10.1002/jat.3175. Epub 2015 Jun 10.

<sup>37</sup> Tostmann A , Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WCM, van der Ven A, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;23(2):192-202. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x. Epub 2007 Nov 6.

<sup>38</sup> Chang KC , Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1391-6. doi: 10.1164/rccm.200802-355OC. Epub 2008 Apr 3.

- <sup>39</sup> Babalık A , Arda H, Bakırcı N, Ağca S, Oruç K, Sule Kızıldaş, i sur. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks*. 2012;60(2):136-44.
- <sup>40</sup> Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD004795.
- <sup>41</sup> Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, i sur. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1577.
- <sup>42</sup> Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, i sur. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1599.
- <sup>43</sup> Velásquez GE , Brook MB , Coit JM i sur. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):657-666. doi: 10.1164/rccm.201712-2524OC.
- <sup>44</sup> Lee JK, Lee Y , Kim DK i sur . Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):46-55. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30480-8. Epub 2018 Nov 23.
- <sup>45</sup> Silva DR , Carvalho de Queiroz Mello F, Migliori GB. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new?. *J Bras Pneumol*. 2020 Mar 23;46(2):e20200009. doi: 10.36416/1806-3756/e20200009. eCollection 2020.

<sup>46</sup> WHO operational handbook on tuberculosis, Module 4: Treatment, Drug-resistant tuberculosis treatment. World Health organisation. 2020.

<sup>47</sup> Gay JD, DeYoung DR, Roberts GD. In vitro activities of norfloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*. *Antimicrob agents Chemother* 1984;26:94-6

<sup>48</sup> World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. , WHO/HTM/TB/2914.08 , Geneva, WHO; 2014.

<sup>49</sup> Jabeen K , Shakoor S ,Hasan R. Fluoroquinolone-resistant tuberculosis: implications in settings with weak healthcare systems. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:118-23. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.006.

<sup>50</sup> Van Deun A , Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684-92. doi: 10.1164/rccm.201001-0077OC. Epub 2010 May 4.

<sup>51</sup> Nunn AJ , Phillips PPJ , Meredith SK i sur. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1201-1213. doi: 10.1056/NEJMoa1811867. Epub 2019 Mar 13.

<sup>52</sup> Moodley R, Godec TR. STREAM Trial Team Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):29–35. doi: 10.1183/16000617.0080-2015.

<sup>53</sup> ClinicalTrials.gov . NGS-Guided(G) Regimens(R) of Anti-tuberculosis(A) Drugs for the Control(C) and Eradication(E) of MDR-TB (GRACE-TB) [about 14 screens] Bethesda: U.S. National Institutes of Health; dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604848>

<sup>54</sup> Loto OM , Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy.* 2012;2012:379271. doi: 10.1155/2012/379271. Epub 2011 Nov 1.

<sup>55</sup> Centre for Disease Control, „Treatment of tuberculosis“, *MMWR*, vol.52, no.RR-11,pp. 1-77, 2003.

<sup>56</sup> Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*, vol.56.,no.6,pp.494-499, 2001.

<sup>57</sup> Global Tuberculosis Report, 2018. World Health Organization; dostupno na: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).

<sup>58</sup> World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2013. Dostupno na: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html)

## 6. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci :

Ime i prezime: Marko Ivić

Datum i mjesto rođenja: 21.03.1995, Posušje, Bosna i Hercegovina

E-mail adresa: markoivicmail@gmail.com

### Obrazovanje:

2014.-danas Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2010.-2014. V. gimnazija Zagreb, prirodoslovno-matematički smjer

2005.-2010. Osnovna škola Horvati, Zagreb

2002.-2005. Prva osnovna škola Ogulin

### Studentske aktivnosti :

Članstvo u Studentskoj sekciji za infektologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Volontiranje u Pozivnom centru za pomoć u praćenju kontakata osoba pozitivnih na koronavirus (pandemija SARS-CoV-2 2020./2021.)

Volontiranje u Klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“ u traktu za prijamno trijažnu djelatnost - rad s COVID pozitivnim pacijentima, trijaža, uzimanje briseva (prosinac 2020.-lipanj 2021.)

Aktivno sudjelovanje na studentskom kongresu CROSS 14 2018. godine s prikazom slučaja *Newly diagnosed temporal arteritis in a patient with polymyalgia rheumatica in remission*

**Strani jezici :**

Engleski jezik: aktivno korištenje u čitanju, pisanju, slušanju i govorenju

**Ostale sposobnosti :**

Vozačka dozvola B kategorije

Poznavanje rada na računalu (MS Word, Excel i Power Point)

**Profesionalni interesi:**

Infektologija i pulmologija