

TUBERKULÓZA A JEJÍ REZISTENTNÍ FORMY

MUDr. Václava Bártů

Pneumologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice Praha

Tuberkulóza (TB) je infekční onemocnění vyvolané *Mycobacterium tuberculosis komplex*, které se šíří kapénkovou nákazou. Údaje o incidenci, prevalenci a mortalitě tohoto onemocnění ve světě se dlouhodobě nemění. Konzervativní léčba TB spočívá na principech kombinované, plně kontrolované, jednorázové a ve dvou fázích (iniciální a pokračovací) podávané antituberkulotické terapie. Příčin vzniku rezistentních forem TB je celá řada. Významnou roli má tzv. lidský fenomén, chybně vedená léčba TB a migrace obyvatelstva. V léčbě citlivé formy TB se aplikují antituberkulotika (AT) 1. řady sestavené dle kategorie onemocnění do léčebných režimů v délce 6 – 9 měsíců. Při zjištění rezistence kmene *M. tuberculosis komplex* je třeba léčbu modifikovat. Dle rozsahu rezistence na AT 1. řady se do léčebného režimu zařazují AT 2. řady včetně preparátů neregistrovaných v České republice, u kterých je zjištěna citlivost k danému mykobakteriálnímu kmenu. Jde o dlouhodobou léčbu trvající řadu měsíců až několik let s méně příznivým výsledkem.

Klíčová slova: tuberkulóza, rezistentní formy, antituberkulotika, standardní a individuální léčebné režimy.

TUBERCULOSIS AND ITS RESISTANT FORMS

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis complex* spread by droplets by the air. Data regarding incidence, prevalence and mortality of this disease in the world are without changes for long time. Treatment of TB is based on the principles of combined, fully controlled, once a day dosing and in two phases (initial and continuation) administered antituberculosis drugs. There are many causes of resistant TB. The important role plays "man-made phenomenon", mistakes in treatment management of TB, migration of population. In the therapy of sensitive form of TB the antituberculosis drugs of first-line are administered according to the treatment regimens for period of six to nine months. In the case of resistant *M. tuberculosis complex* the therapy is modified. Sensitive first-line and second-line drugs or antituberculosis drugs which are not registered in the Czech Republic should be taken into consideration when designing a regimen. The duration of the therapy is many months or even several years with least favorable outcome.

Key words: tuberculosis, resistant forms, antituberculosis drugs, standardized and individualized regimens.

Interní Med. 2007; 9(9): 372–373

Epidemiologie tuberkulózy

Tuberkulóza je v posledních letech v popředí zájmu Světové zdravotnické organizace (SZO) a údaje o incidenci, prevalenci a mortalitě tohoto onemocnění ve světě se dlouhodobě nemění. Třetina populace je *M. tuberculosis* infikována. Každý rok TB onemocní kolem 8 milionů lidí a 1,5 milionů na toto onemocnění umírá. V České republice (ČR) má incidence TB v posledních letech příznivý průběh. V roce 2006 bylo hlášeno celkem 973 nových případů a recidiv TB. Cizinci představovali 13 % těchto nemocných a pocházeli především z Ukrajiny, Slovenska, Vietnamu, Číny, Mongolska. ČR se řadí k zemím s příznivou situací TB. Obdobná situace je i u případů multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB). Mezi státy s vysokou incidencí a prevalencí MDR-TB se řadí především bývalé země SSSR a asijské státy (2). Předpokládá se, že počet pacientů s MDR-TB ve světě dosáhl jeden milion.

Situace MDR-TB v ČR se dlouhodobě nemění. Představuje 2 % z celkového počtu tuberkulózních onemocnění a jedná se přibližně o 20 pacientů ročně. S ohledem na celkovou situaci TB ve světě je i v této skupině pacientů vyšší zastoupení cizinců z výše zmíněných zemí, kteří tvoří přibližně jednu třetinu nemocných.

Rezistence kmene *M. tuberculosis komplex* na antituberkulotika

Alarmujícím momentem se stává rozšiřující se rezistence na AT 1. a 2. řady. Proto SZO klade mimořádný důraz na to, aby základním laboratorním požadavkem kromě mikroskopického a kultivačního vyšetření a identifikace kmene *M. tuberculosis komplex* bylo provedení testů citlivosti na základní AT. Příčin vzniku rezistence kmene je celá řada. Mezi časté příčiny patří tzv. „man made fenomén“. Do této skupiny patří neadekvátní léčebný režim a dávky AT, nekontrolovaná léčba, intolerance preparátů, přerušovaná a předčasně ukončená AT terapie při špatné spolupráci pacienta (3, 4). V posledních letech představuje výrazný rizikový moment pro šíření rezistentních forem TB zvýšená migrace obyvatel (1). Důsledkem těchto okolností pak vlastní rezistence mykobakterií vzniká genetickou mutací, selekcí a následným pomnožením rezistentních mutant. Takto dochází k získané/sekundární rezistenci. Pokud se pacient infikuje tímto kmenem, aniž by se kdykoliv dříve pro TB léčil po dobu více než 1 měsíce, jedná se o iniciální/prímární rezistenci.

Rezistentní formy TB

Vznik prvních případů rezistence se datuje od r. 1943, kdy byl Semanem Waksmanem objeven

Streptomycin. Ten se začal s velkým nadšením používat v léčbě TB, ale po krátké době několika měsíců došlo k rozčarování při poklesu terapeutické účinnosti právě vznikem rezistence kmene. Výskyt MDR-TB je zaznamenán v r. 1970 po zavedení rifampicinu do léčebného režimu. Jako **monorezistentní** TB je označováno onemocnění, kdy prokázané *M. tuberculosis* je při testu citlivosti in vitro rezistentní pouze na jedno AT první řady. **Polyrezistencí** se rozumí rezistence kmene na více než jedno AT první řady mimo současně se vyskytující rezistenci na isoniazid a rifampicin. Rezistence minimálně na kombinaci isoniazidu a rifampicinu se nazývá **multirezistence**. V r. 2006 byl zaznamenán další výskyt mimořádně závažné a rozsáhlé rezistence, která dostala označení XDR-TB – **extenzivní léková rezistence**. Dle první definice SZO z března 2006 se jedná o *M. tuberculosis*, které je kromě rezistence na isoniazid a rifampicin dále odolné minimálně na další 3 preparáty z AT druhé řady. Podle novější verze SZO z října 2006 je dnes XDR-TB označena jako onemocnění, kdy vyvolavatel je kromě multirezistence necitlivý na jakékoliv fluorochinolonové antibiotikum a současně minimálně na jedno ze tří parenterálních antibiotik – capreomycin, kanamycin a amikacin (3, 7). Jde vlastně o ještě více terapeuticky a epidemiologicky

Tabulka 1. Příčiny rezistence TB

- neadekvátní léčebný režim
- chybné dávkování
- nekontrolovaná léčba
- intolerance preparátů
- předčasné ukončení léčby
- špatná spolupráce pacienta
- genetická mutace mykobakterií
- migrace obyvatel
- neúčinná léčba
- selekce a pomnožení rezistentních mutant

komplikovanější formu MDR-TB, kdy se léčebné možnosti stávají velmi omezené. Udává se, že XDR-TB tvoří 4–19 % všech onemocnění MDR-TB (5). V kombinaci s HIV/AIDS se jedná o smrtelné onemocnění a dle zprávy z Jižní Afriky je medián přežití 16 dnů (6).

Strategie léčby rezistentních forem tuberkulózy

Tato nová a alarmující situace dle doporučení SZO klade důraz na optimální strategii léčby TB, správné používání léčebných režimů, zkušenosti s používáním AT druhé řady a zajištění přímo kontrolované léčby nejlépe po celou dobu terapie. Pro volbu léčebných režimů u rezistentních pacientů s použitím AT druhé řady jsou dvě možnosti. Lze použít standardní doporučené režimy, kdy všichni pacienti v dané kategorii dostávají stejnou léčebnou kombinaci. Jako druhou variantu lze aplikovat individuálně sestavené režimy dle výsledků zachované citlivosti kmene na AT pro konkrétního pacienta. Jde o náročnější způsob léčby, ale pro pacienta výhodnější, protože je zaručena tolerance a úplná citlivost podávané kombinace (3, 8). Z antituberkulotických preparátů 2. řady lze považovat za prioritní pro léčbu rezistentních forem tyto: amikacin, kanamycin, capreomycin, fluorochinolony, ethionamid, prothionamid, cykloserin, terizidon, thiacetazon, paraaminosalicylovou kyselinu. Jednotlivé léky jsou sestaveny do skupin podle sestupné účinnosti (tabulka 2). Pro léky nižších skupin je příznačný menší léčebný efekt, ale vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků.

Tabulka 2. Skupiny AT dle terapeutické účinnosti

1. skupina	isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol
2. skupina	streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin, viomycin
3. skupina	fluorochinolony – ciprofloxacin, oxloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin
4. skupina	bakteriostatická AT – ethionamid, prothionamid, cycloserin, terizidon, thioacetazon, paraaminosalicylová kyselina
5. skupina	nejasná účinnost – clofazimin, claritromycin, linezolid, amoxicillin/clavulanát

Na všechny tyto preparáty je třeba provádět testy citlivosti. V léčebném režimu se doporučuje aplikovat minimálně 4 citlivé preparáty z uvedených skupin se zjištěnou citlivostí a s co nejvyšší účinností. Iniciální fáze léčby včetně parenterální aplikace antibiotik je doporučena na dobu 6 měsíců. Po prvních 3 měsících denního parenterálního podávání lze tato antibiotika aplikovat intermitentně za kontroly biochemických parametrů. Celková doporučená doba léčby by měla trvat minimálně 18 měsíců po dosažení bakteriologické konverze sputa, u rozsáhlých nálezů až 24 měsíců. Je třeba si uvědomit, že zjištěný stav rezistence *M. tuberculosis* odpovídá bakteriologické populaci v době odběru materiálu. Při trvalé pozitivitě sputa během prvních měsíců léčby či při opakovaném zjištění po období kultivační negativity je třeba opakováním testů vyloučit, že nedošlo k dalšímu rozšíření rezistence na ostatní preparáty (3).

Literatura

1. Enarson DA. Migrant tuberculosis: a moving target. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 945.
2. Falzon D, Infuso A, Belghiti F. In the European Union, TB patients from former Soviet countries have a high risk of multidrug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 954–958.
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organisation 2006: WHO/HTM/2006. 361.
4. Migliori GB, Hopewell PC, Blasi F, Spanevello A, Raviglione MC. Improving the TB case management: the International standards for tuberculosis care. *Eur Respir J* 2006; 28: 687–690.
5. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007; 29: 423–427.
6. Kapp C. XDR tuberculosis spreads across South Africa. *Lancet* 2007; 369: 729.
7. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis – implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 7: 656–659.
8. Yagui M, Perales MT, Asencios L et al. Timely diagnosis of MDR-TB under program conditions: is rapid drug susceptibility testing sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 838–843.

Léčba jak plicní, tak i mimoplicní formy rezistentní TB se řídí dle shodných léčebných režimů. V indikovaných případech lze ještě medikamentózní léčbu rozšířit i o chirurgický přístup. Jde o doplňující léčbu, které předchází minimálně dvoutýdenní léčba. Po operačním zákroku pokračuje kombinací antituberkulotická léčba do plné délky. K resekčnímu plicnímu výkonu jsou indikováni pacienti s lokalizovaným nálezem v dobrém kardiopulmonálním stavu.

Závěr

I když žijeme v 21. století, nepodařilo se dosud TB eradikovat a další generace se budou s touto nemocí dále setkávat. Abychom ji mohli relativně úspěšně léčit, je třeba respektovat výše uvedená doporučení a terapeutické postupy. Tak, jak se rozšiřuje spektrum rezistentních AT 2. řady, lze předpokládat, že při provádění detailních testů rozšířené citlivosti na uvedené preparáty druhé řady dojde k zjištění XDR-TB i v našich podmínkách. Jednotka pro multirezistentní TB se spádem pro celou ČR, která je od letošního roku otevřena při Pneumologické klinice 1. LF UK a Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze v Krči, splňuje nejvyšší hygienická a technologická kritéria pro izolaci a léčbu těchto pacientů.

MUDr. Václava Bártů

Pneumologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice
Videňská 800, 140 00 Praha 4
e-mail: vaclava.bartu@ftn.cz