

Katarzyna Kruczak, Ewa Niżankowska-Mogilnicka

Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Niżankowska-Mogilnicka

Gruźlica wielolekooporna — współczesne problemy

Multidrug resistance tuberculosis — current problems

Abstract

The rising occurrence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin, is a serious worldwide problem. The treatment of MDR-TB with alternative chemotherapy is difficult due to side-effects and treatment duration. It is also very expensive and sometimes unsuccessful. DOTS and DOTS-Plus strategy are necessary to achieve a good tuberculosis control.

Key words: multidrug resistant tuberculosis, extensively drug resistant tuberculosis, DOTS-Plus

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 276–283

Streszczenie

Wzrastająca zapadalność na gruźlicę wielolekooporną, czyli gruźlicę z opornością co najmniej na rifampicynę i izoniazyd, jest poważnym światowym problemem. Leczenie gruźlicy wielolekoopornej lekami drugiego wyboru jest związane z wieloma efektami ubocznymi i długim okresem terapii; jest też bardzo drogie i niejednokrotnie kończy się niepowodzeniem. W celu osiągnięcia dobrej kontroli gruźlicy niezbędne jest postępowanie zgodnie ze strategią DOTS i DOTS-Plus.

Słowa kluczowe: gruźlica wielolekooporna, gruźlica z rozszerzoną opornością prątków na leki, DOTS-Plus

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 276–283

Wstęp

Wprowadzenie do leczenia gruźlicy skojarzonej chemioterapii ponad 50 lat temu spowodowało dalszy spadek zapadalności na tę chorobę w krajach uprzemysłowionych, jednak nadal gruźlica pozostaje drugą po AIDS przyczyną zgonów na świecie [1]. Nowym, narastającym problemem staje się zjawisko lekooporności prątków, zwłaszcza w ubogich krajach, gdzie notuje się 95% przypadków gruźlicy. Szczególny związek istnieje między lekoopornością a narastającą częstością zakażenia HIV w krajach afrykańskich i azjatyckich [2]. Alarmującym problemem staje się zwłaszcza gruźlica wielolekooporna (MDR-TB, *multidrug resistant tuberculosis*) definiowana jako oporność na co najmniej izonia-

zyd i rifampicynę, a w ostatnich latach gruźlica z lekoopornością wielolekową o rozszerzonej oporności prątków (XDR-TB, *extensively drug resistant tuberculosis*) na izoniazyd, rifampicynę, chinolony oraz aminoglikozydy lub kapreomycynę [2, 3].

Zjawisko lekooporności towarzyszyło leczeniu gruźlicy już od momentu wprowadzenia pierwszych leków przeciwprątkowych. Kiedy w 1943 roku odkryto streptomycynę i zastosowano ją w terapii, obserwowano szybką poprawę zmian chorobowych w gruźlicy, które ulegały spektakularnej regresji, a rozmiar bakteriologiczny płwociny stał się ujemny. Jednak w większości przypadków po chwilowej poprawie dochodziło do nawrotów; monoterapia streptomycyną prowadziła więc do wznowy choroby. Zjawisko to zostało wyjaśnione

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kruczak, Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, tel.: (012) 430 52 66, faks: (012) 430 51 58, e-mail: kruzca@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.05.2008 r.
 Copyright © 2009 Via Medica
 ISSN 0867–7077

później, kiedy zaobserwowano, że w obrębie każdego dzikiego szczepu prątka gruźlicy jest wiele komórek zawierających spontaniczne mutacje, opornych na co najmniej jeden ze znanych leków przeciwprątkowych. W jamistej postaci gruźlicy, w jamie o średnicy 2,5 cm może się znajdować około 10 milionów prątków i odpowiednio dużo prątków opornych na leki, to jest na każdy milion prątków jeden prątek oporny na izoniazyd (INH), a na każde 10 milionów prątków jeden oporny na rifampicynę (RFM); prątki podwójnie odporne na INH i RFM spotyka się niezwykle rzadko [2, 4, 5].

W populacji zawierającej około milion prątków gruźlicy liczba mutantów opornych na INH w stężeniu 0,05 $\mu\text{g/ml}$ wynosi od 20 000 do 40 000; w populacji zawierającej 100 prątków liczba prątków opornych jest odpowiednio mniejsza (tylko 0–4 prątków opornych na lek w tym samym stężeniu) [4].

Genetyczne mutacje zachodzą spontanicznie, a obecność opornych mutantów zależy od pochodzenia szczepu, stężenia leku w miejscu zmiany, jej rozległości, ogólnej liczby prątków [4].

Po rozpoczęciu leczenia tylko jednym lekiem spada gwałtownie liczba prątków, jednakże jest to tylko wrażliwa na ten lek część populacji; prątki odporne znajdują w tej sytuacji sprzyjające warunki do rozmnażania. Po około 4 miesiącach leczenia jednym lekiem prątki odporne zastępują w populacji prątki wrażliwe; szczep staje się w pełni oporny. Zjawisko to nazwano *fall and rise* — kontrolna plwocina w trakcie leczenia początkowo staje się negatywna (*fall*), a następnie ponownie pozytywna (*rise*) [6].

Przyczyny lekooporności

Rozróżnia się lekooporność pierwotną i nabytą. Pacjent z lekoopornością pierwotną nie leczył się nigdy wcześniej, a prątki gruźlicy będące przyczyną jego choroby pochodzą od osoby, która choruje na gruźlicę lekooporną, spowodowaną zazwyczaj jej niewłaściwym leczeniem.

Nabyta oporność na leki powstaje w sytuacji, gdy pacjent początkowo choruje na gruźlicę wywołaną prątkami wrażliwymi na leki, które następnie stają się na nie odporne w trakcie leczenia.

Obecność prątków opornych na leki jest wynikiem spontanicznych mutacji zachodzących naturalnie. Do zjawiska lekooporności doprowadził jednak swoim błędnym działaniem człowiek; niewłaściwe leczenie pozwala opornym prątkom zdominować cały szczep. Błędy w leczeniu wynikają z braku lub niewłaściwych zasad leczenia gruźlicy, braku dobrze wyszkolonego personelu i braku tak zwanych narodowych programów zwalczania

gruźlicy, umożliwiających przez znaczne wsparcie państwa prawidłowe prowadzenie procesu diagnostyki i terapii [8].

Nieprawidłowe leczenie to także podawanie leków złej jakości, o niewystarczającej biodostępności i w nieprawidłowych dawkach. Właściwie stosowana chemioterapia gruźlicy wywołanej prątkami wrażliwymi na leki pierwszego wyboru oraz szybka identyfikacja gruźlicy lekoopornej (przez wykonywanie testów lekooporności) z zastosowaniem odpowiedniego schematu leczniczego jest najlepszym sposobem zapobiegania lekooporności. Podstawowym błędem jest dodawanie pojedynczych leków do schematu (czyli stosowanie monoterapii), co sprzyja wspomnianemu już zjawisku *fall and rise*. Najlepszą metodą zapobiegającą jest stosowanie odpowiedniego zestawu wielolekowego. Zestaw złożony z kilku leków w czasie fazy wstępnej i w fazie kontynuacji redukuje ryzyko selekcji szczepów opornych. Głównym założeniem terapii wielolekowej jest to, że szczep oporny na lek A (INH) jest zabijany przez lek B (RFM) i na odwrót [7, 8].

Wiele przyczyn zjawiska lekooporności leży po stronie chorego w wyniku braku współpracy w procesie leczniczym, nieprzestrzegania przez niego zasad regularnego zażywania leków w przepisanej dawce, niezgłaszania się na wizyty kontrolne. Wiele czynników, takich jak: bezdomność, alkoholizm, narkomania, złe warunki społeczno-ekonomiczne, choroby psychiczne, często bywa przyczyną braku współpracy chorego.

Epidemiologia gruźlicy wielolekoopornej

Wyniki badań dotyczących zjawiska wielolekooporności prowadzonych w ramach projektu *World Health Organization* (WHO) w latach 1994–1999 wykazały, że 70% nowych przypadków MDR-TB wystąpiło w 10 krajach; wydawało się więc, że jest to problem lokalny. Większość wszystkich przypadków gruźlicy pozostawała wyleczalna (> 85%) po zastosowaniu standardowej chemioterapii tanimi lekami, tak zwanego pierwszego wyboru [2].

Wyniki kolejnych badań nad lekoopornością prowadzonych w latach 1996–1999 w 54 krajach ujawniły, że największe wskaźniki lekooporności wystąpiły w Estonii (36,9%), w prowincji Henan w Chinach (35%), w obwodzie iwanowskim w Rosji (32,4%) oraz na Litwie (29,9%). Zanotowano tam bardzo wysokie wskaźniki wielolekooporności, zarówno pierwotnej (występującej w gruźlicy zdiagnozowanej po raz pierwszy), jak i w gruźlicy z lekoopornością nabytą (już uprzednio leczonej): w Estonii częstość gruźlicy wielolekoopornej pierwotnej i nabytej wynosiła odpowiednio: 14,1%,

18,1%; w prowincji Henan: 10,8%, 15,1%; a w obwodzie iwanowskim: 9,0%, 12,3% [2, 3, 9].

Wyniki badań WHO i *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) prowadzonych w latach 1999–2002 w 76 krajach wykazały, że wskaźnik lekooporności wynosił średnio 10,2% (0,0–57,1%) dla jednego z czterech głównych leków przeciwprątkowych (rifampicyny, izoniazydu, etambutolu, streptomycyny) oraz 1% (0,0–14,2%) w przypadku MDR-TB. Takie kraje i regiony, jak: Kazachstan, Uzbekistan, Estonia, Izrael, Litwa, Łotwa, obwód tomski oraz chińskie prowincje Liaoning i Henan, charakteryzowały się wysoką częstością występowania MDR-TB (powyżej 6,5%).

W 2000 roku oszacowana liczba przypadków gruźlicy MDR na świecie wynosiła 273 000 [10], a w 2004 roku już 424 000 (4,3% wszystkich nowo wykrytych i wcześniej leczonych przypadków gruźlicy), z czego liczbę przypadków wielolekooporności nabytej oszacowano na 181 408 (1,84%). W trzech krajach: Chinach, Indiach i Rosji zanotowano aż 62% wszystkich przypadków lekooporności. Innymi tak zwanymi gorącymi plamami (*hot spots*) MDR-TB były: Ameryka Łacińska, Afryka Południowa, Azja (Wietnam, Tajlandia, Korea, Filipiny) [10, 11].

W ogłoszonym 27 lutego 2008 roku raporcie WHO oszacowana liczba przypadków gruźlicy wielolekoopornej w 2006 roku wynosiła około 500 000, co stanowiło 5% wszystkich przypadków gruźlicy na świecie. Połowa tych przypadków wystąpiła w Indiach i Chinach, a 7% w Rosji. Raport WHO stwierdza, że około 7% przypadków gruźlicy wielolekoopornej to przypadki XDR-TB (patrz poniżej), które zanotowano już w 45 krajach (w krajach byłego Związku Radzieckiego liczbę przypadków XDR-TB ocenia się na około 10%) [12].

Występowanie zjawiska lekooporności wiąże się (zwłaszcza w krajach byłego ZSRR) z niewydolną strukturą ochrony zdrowia, złą kontrolą leczenia gruźlicy oraz dramatycznym pogarszaniem się warunków społeczno-ekonomicznych ludności. „Epidemia” MDR-TB wystąpiła także przejściowo w Nowym Jorku na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku z powodu niedofinansowania oraz zmniejszenia liczby pracowników ochrony zdrowia, a także nasilenia się zjawiska bezdomności oraz drastycznego wzrostu zakażeń HIV [10]. Zjawisko to zostało jednak szybko opanowane.

Nowe alarmujące zjawisko — gruźlica XDR

W marcu 2006 roku raporty *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) oraz WHO zwróciły uwagę na nowe alarmujące zjawisko — wystę-

powania gruźlicy XDR [11, 13]. W raporcie przedstawiono wyniki badania, które dotyczyło oporności na leki, w tym oporności na co najmniej 3 leki tak zwanej drugiej linii. Zanalizowano szczepy pochodzące od 17 690 chorych z 49 krajów (14 laboratoriów): 20% okazało się szczepami wielolekoopornymi, z czego 10% szczepami XDR. Obecność szczepów XDR stwierdzono wówczas w 17 krajach, na wszystkich kontynentach (4% w Stanach Zjednoczonych, 15% w Korei, 19% na Litwie) [13].

W sierpniu 2006 roku na Konferencji w Toronto poświęconej AIDS doniesiono o epidemii wysoce odpornej gruźlicy w szpitalu Tugela Ferry w prowincji KwaZulu-Natal w Republice Południowej Afryki. Zaobserwowano, że pacjenci zakażeni wirusem HIV i równocześnie chorzy na gruźlicę, którzy otrzymywali leczenie przeciwgruźlicze i antyretrowirusowe, nie odpowiadali na terapię i w większości szybko umierali z powodu gruźlicy. Podejrzewając u nich gruźlicę XDR, przeprowadzono badania u 55 pacjentów. Testy lekowrażliwości wykazały oporność na wszystkie leki pierwszego wyboru oraz kanamycynę, amikacynę i wszystkie fluorochinolony. Wyniki badań szczepów metodą *spoligotyping* wykazały, że 85% szczepów należało do rodziny wielolekoopornych prątków KwaZulu-Natal (KZN) (F15/LAM4/KZN), dominujących na tym obszarze przed 1995 rokiem, należących do rodziny Bejiing [13]. W 2006 roku większość pacjentów w szpitalu Tugela-Ferry była zakażona szczepami wielolekoopornymi z rozszerzoną opornością na leki XDR F15/LAM4/KZN, pochodzącymi ze szczepów wielolekoopornych występujących wcześniej na tym terenie [14]. Do zjawiska tego doszło, chociaż w Republice Południowej Afryki zastosowano DOTS-Plus do leczenia gruźlicy wielolekoopornej już w 2001 roku. Strategia ta nie była jednak oparta na testach lekowrażliwości na leki tak zwanego drugiego wyboru. W zależności od wrażliwości na etambutol chory otrzymywał leczenie zawierające etambutol lub cykloserynę w połączeniu z: pyrazynamidem, etionamidem, kanamycyną i cyprofloksacyną lub ofloksacyną. Oporność na etionamid dotyczyła szczepów F15/LAM4/KZN już w 1997 roku, zawsze w połączeniu z opornością na etambutol. Oporność na kanamycynę wykryto w 1999 roku, a na fluorochinolony rok później. Nie odnotowano oporności na cykloserynę i pyrazynamid (ze względów technicznych nie wykonywano testów lekowrażliwości). Pierwsze szczepy XDR F15/LAM4/KZN zidentyfikowano w 2001 roku i od tego czasu, mimo wprowadzonej w tym samym okresie strategii DOTS-Plus, z powodu niewykonywania testów lekowrażliwości dochodziło do rozprzestrzeniania się najbardziej

opornych szczepów. Równocześnie nieskuteczne leczenie zbyt małą liczbą leków prowadziło do szybkich zgonów chorych [14].

Szczepy lekooporne będące przyczyną wzrostu liczby przypadków gruźlicy lekoopornej w Stanach Zjednoczonych, Południowej Afryce oraz w krajach byłego Związku Radzieckiego miały również genotyp Beijing występujący od dawna w Azji oraz innych częściach świata [15].

W Polsce gruźlica XDR nie stanowiła dotąd dużego problemu epidemiologicznego. W prowadzonych przez prof. Zwolską i wsp. badaniach w latach 1997–2004 stwierdzono wśród szczepów MDR obecność tylko jednego szczepu XDR. Analiza genetyczna wykazała, że szczep ten należy do rodziny molekularnej, mającej spoligotyp opisany w międzynarodowej bazie jako H1 1558 [16]. Problem gruźlicy wielolekoopornej w Polsce jednak narasta — w kontynuowanych badaniach do 2006 roku stwierdzono obecność szczepów XDR pochodzących już od 7 chorych, a w 2008 od 13. Szczepy te pochodziły od osób chorych na gruźlicę — głównie obcokrajowców, również od dzieci, a także od kobiety ciężarnej. Wśród nich znalazły się najgroźniejsze szczepy Beijing (informacja ustna prof. Zwolskiej).

Diagnostyka gruźlicy lekoopornej

Diagnostyka laboratoryjna MDR-TB opiera się na hodowli szczepu. Możliwość wykonania rozmazu płwociny, hodowli szczepu oraz testów lekowrażliwości stanowi kluczowy element kontroli gruźlicy. Test lekowrażliwości dla rifampicyny i izoniazylu jest niezbędny w prowadzeniu leczenia gruźlicy lekoopornej; mniej istotne są testy lekowrażliwości dla streptomycyny i etambutolu. Testy dla leków drugiego wyboru powinny być wykonywane przez laboratoria referencyjne mające odpowiednie uprawnienia [17]. Zastosowanie płynnych pożywek do hodowli w systemach automatycznych pozwala skrócić czas do uzyskania wyników lekowrażliwości z 4–6 tygodni do 5–14 dni [10].

W badaniach przesiewowych grup pacjentów obciążonych dużym ryzykiem gruźlicy wielolekoopornej, we wczesnej identyfikacji nieprawidłowych schematów leczenia, a także w potrzebie szybkiej izolacji pacjentów stosuje się tak zwane szybkie testy lekowrażliwości [17]. Ich powstanie było możliwe dzięki poznaniu genomu prątka gruźlicy i wyodrębnieniu genów odpowiedzialnych za lekowrażliwość na leki przeciwgruźlicze. Obecność niezmutowanej formy tych genów i ich produktów (np. enzymów) powoduje wrażliwość na

leki przeciwgruźlicze (przez oddziaływanie leków zablokowaniu ulegają wówczas istotne funkcje życiowe prątków i ich śmierć) [10].

Izoniazyl działa na komórkę prątka przez zahamowanie syntezy kwasów mykologicznych oraz inne przemiany w metabolizmie lipidów prątka, rifampicyna hamuje transkrypcję materiału genetycznego prątka. W przypadku pyrazynamidu sugeruje się działanie leku na syntezę kwasów tłuszczowych, etambutol doprowadza do zahamowania syntezy arabinogalaktanu, a streptomycyna, amikacyna i kapreomycyna hamują syntezę białek prątka. Fluorochinolony hamują gyrazę DNA, a etionamid uniemożliwia syntezę kwasów mykologicznych prątków.

Mutacje w genach odpowiedzialne za lekooporność uniemożliwiają oddziaływanie leków przeciwprątkowych na komórki prątka i prowadzą do zjawiska lekooporności [10, 18].

Metody oparte na PCR (*polymerase chain reaction*) i sekwencjonowaniu DNA [16], wykrywające mutacje bezpośrednio w materiale pobranym od pacjenta (*line probe assay* – INNO Lipa RiF-TB oraz *Geno-type MTBDR assay*) [19, 20], umożliwiają szybkie wykrycie mutacji w genach i tym samym określenie oporności danego szczepu na leki. Testy te — podobnie jak test oparty na typowaniu fagowym [20–22] czy test lekooporności polegający na stwierdzeniu lekowrażliwości bezpośrednio pod mikroskopem, dzięki którym, stosując pożywkę Middlebrook 7H9, można zaobserwować wczesny wzrost szczepu (jest to tzw. *MODS, microscopic observation drug-susceptibility assay*) — nie są jednak powszechnie dostępne we wszystkich krajach i nie stosuje się ich rutynowo jako testy diagnostyczne [21, 23].

Leczenie gruźlicy lekoopornej

Jak już wspomniano, występowanie gruźlicy lekoopornej wiąże się najczęściej ze źle funkcjonującym systemem kontroli gruźlicy. W celu poprawy wskaźników wyleczeń WHO wprowadziło DOT (*directly observed therapy*) [24], a następnie w 1993 roku nową strategię kontroli gruźlicy, zwaną DOTS (*directly observed treatment short-course*) [25]. Strategia DOTS opiera się na 5 punktach tworzących warunki sprawnej kontroli gruźlicy:

- 1) wsparcie programów gruźlicy ze strony czynników rządowych;
- 2) funkcjonowanie dobrze wyposażonych laboratoriów prątka;
- 3) prowadzenie standaryzowanego leczenia pod nadzorem;

- 4) dostarczanie wysokiej jakości leków przeciwpłatkowych;
- 5) monitorowanie i analiza systemu leczenia.

Wsparcie ze strony rządu polega na stworzeniu odpowiedniej infrastruktury do procesu kontroli oraz pomocy w realizacji tak zwanych narodowych programów gruźlicy. Sieć laboratoriów prątka o odpowiednich stopniach referencyjności, zapewniających szybką diagnostykę jest kluczowym elementem kontroli gruźlicy. Niezbędne są stałe kontrole jakości (wewnętrzne i zewnętrzne) wykonywanych badań przez wytypowane przez WHO nadrzędne krajowe referencyjne laboratorium prątka; testy lekowrażliwości powinny być dostępne.

Do stworzenia standardów leczenia w danym kraju niezbędne są dane dotyczące lekooporności w dobrze zdefiniowanych grupach chorych, obejmujących nowo, jak również uprzednio leczonych.

Aby dobrze przeprowadzić proces leczenia, niezwykle ważna jest dobra znajomość rodzaju stosowanych leków przeciwpłatkowych, zwłaszcza drugiego wyboru, oraz możliwość zastosowania DOT.

Dostarczanie wysokiej jakości leków stwarza niekiedy duże problemy — niejednokrotnie ich produkcja jest limitowana, a rejestracja czasochłonna. Leki te ze względu na częste reakcje uboczne oraz słabą odpowiedź kliniczną są odstawiane. W leczeniu mogą być stosowane jedynie leki dopuszczone do produkcji przez WHO [17].

W każdym kraju musi istnieć system rejestracji przypadków gruźlicy, wyników hodowli i testów lekowrażliwości, a także rejestracja rodzaju zastosowanego leczenia i jego rezultatów. System monitorowania i analizy leczenia jest kluczowy dla kontroli gruźlicy [17].

Strategia DOTS (mimo że sama bardzo kosztowna) obniża koszty leczenia gruźlicy przez zmniejszenie liczby nowych przypadków oraz tak zwanych wznów; zmniejsza też liczbę niepowodzeń leczniczych oraz przypadków gruźlicy lekoopornej. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* propaguje rozszerzanie DOTS na nowe regiony świata w celu zwiększenia wykrywalności nowych przypadków gruźlicy przez nową inicjatywę *Fund for Innovative DOTS Expansion through Local Initiatives to Stop TB* (FIDELIS) [26]. Niestety, strategia DOTS okazała się mało efektywna w MDR-TB. Dlatego WHO zarekomendowało nową strategię DOTS-Plus, której bazą jest DOTS, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wykonanie testów lekowrażliwości oraz ostrożne wprowadzanie leków przeciwgruźliczych drugiej linii, mając na uwadze ich koszt oraz dostępność [27].

Aktualnie istnieją 3 możliwe strategie leczenia MDR-TB [17]:

- 1) standardowa terapia na podstawie danych dotyczących lekooporności w poszczególnych kategoriach leczniczych, w których wszyscy pacjenci danej kategorii są leczeni tym samym zestawem leków;
- 2) terapia empiryczna, podczas której leki każdego pacjenta są ustalane na podstawie jego wcześniejszego leczenia oraz na podstawie aktualnych danych dotyczących lekooporności; powszechnie każda terapia empiryczna jest modyfikowana po otrzymaniu indywidualnych testów lekowrażliwości;
- 3) terapia indywidualna w zależności od historii leczenia i indywidualnych testów lekowrażliwości.

WHO rekomenduje następujące strategie lecznicze [17]:

- leczenie standardowe opierające się na danych dotyczących lekooporności w obrębie poszczególnych kategorii leczniczych — chorzy z danej kategorii otrzymują ten sam zestaw leków;
- leczenie standardowe z następową terapią indywidualną — początkowo pacjenci w poszczególnych kategoriach otrzymują ten sam zestaw leków na podstawie danych dotyczących lekowrażliwości w tych grupach, a następnie zestaw ten jest modyfikowany po otrzymaniu wyników indywidualnych testów lekowrażliwości;
- terapia empiryczna z następową terapią indywidualną — zestaw leków jest dobrany na podstawie wcześniejszego leczenia chorego i zmodyfikowany po otrzymaniu wyników indywidualnych testów lekowrażliwości.

Terapia indywidualna pozwala na zastosowanie leczenia według testów lekowrażliwości dla każdego pacjenta z osobna; minimalizuje ona narastanie lekooporności. Ta strategia, chociaż kosztowna, w rzeczywistości może prowadzić do większego wskaźnika wyleczeń. Terapie standardowa i empiryczna wymagają dobrej wiedzy epidemiologicznej o wrażliwości na leki lokalnych szczepów; wyniki leczenia mogą być jednak gorsze w zależności od proporcji szczepów opornych na leki zawarte w schemacie leczniczym. Długoterminowy koszt zastosowanej terapii standardowej i empirycznej może być wyższy niż indywidualnej. Terapie te mogą być w rzeczywistości mono- lub duoterapiami i prowadzić do dalszej selekcji szczepów opornych.

Najczęściej stosowaną strategią leczniczą jest strategia leczenia standardowego z następowym leczeniem indywidualnym [17, 28].

Obecność zjawiska lekooporności jest zwykle podejrzewana przed uzyskaniem wyników hodowli i testów lekowrażliwości. Po uzyskaniu wyników testów terapia standardowa czy empiryczna powin-

na być natychmiast zastąpiona terapią zmodyfikowaną stosownie do testów lekowrażliwości. W przypadku chorego z udokumentowaną lekoopornością terapia powinna być ponownie zweryfikowana; testy lekooporności powinny być powtórzone, jeśli pacjent otrzymał nowe leki po ostatnim teście lekowrażliwości.

Zastosowanie niewłaściwej terapii w oczekiwaniu na testy lekowrażliwości może prowadzić do narastania lekooporności, powodując, że jej wyniki mogą już być nieaktualne po ich otrzymaniu [17, 28].

W leczeniu gruźlicy wielolekoopornej obowiązują kilka kluczowych zasad, których należy przestrzegać [17, 28]:

1. Przed włączeniem leków należy dokładnie przeanalizować wcześniejszą historię leczenia pacjenta, aby przewidzieć najbardziej prawdopodobny profil lekooporności.
2. Należy wziąć pod uwagę leki i strategie lecznicze stosowane w danym kraju oraz profile oporności na leki pierwszego i drugiego wyboru.
3. Trzeba stosować w leczeniu minimum 4 leki.
4. Jeden z leków powinien być podawany drogą parenteralną (aminoglikozyd lub kapreomycyna) przez co najmniej 6 miesięcy.
5. Leki powinny być podawane przez co najmniej 6 dni w tygodniu. Jeśli jest to możliwe: pyrazynamid, etambutol, fluorochinolon raz dziennie. Leki drugiego wyboru można również podawać raz dziennie w zależności od tolerancji chorego (z wyjątkiem etionamidu/protionamidu, cykloseryny i PAS podawanych w kilku dawkach). Dawki leków muszą być uzależnione od masy ciała.
6. Leczenie gruźlicy wielolekoopornej musi trwać co najmniej 18 miesięcy od negatywizacji płwociny; powinno być prowadzone zgodnie z DOT, na podstawie indywidualnych testów lekowrażliwości.
7. Pyrazynamid może być zastosowany w początkowych fazach leczenia, gdyż zapalnie zmienione środowisko płuc gwarantuje odpowiednie pH dla działania tego leku.

Do grup leków stosowanych w leczeniu MDR-TB należą [10, 17, 18, 28]:

I. Leki pierwszego wyboru (izoniazyd, rifampicyna, etambutol, pyrazynamid), które powinny być stosowane tylko wtedy, gdy jest udokumentowana lekowrażliwość lub przebieg dotychczasowego leczenia wskazuje na skuteczność.

Rekomenduje się duże dawki etambutolu (25 mg/kg) i pyrazynamidu (30 mg/kg), jeśli są dobrze tolerowane. Chociaż krzyżowa oporność rifampicyny z rifabutyną i rifapentyną jest powszechna, te ostat-

nie powinny być zastosowane w przypadku udokumentowanej wrażliwości. Rifabutina odgrywa szczególną rolę w leczeniu MDR-TB; jej zastosowanie zwłaszcza z ofloksacyną powoduje duży procent konwersji płwociny [10, 28].

II. Leki drugiego wyboru [10, 17, 28, 29]:

1. Leki podawane we wstrzyknięciu: streptomycyna, kanamycyna, amikacyna w dawce 15 mg/kg na dobę oraz kapreomycyna i wiomycyna w dawce 15 mg/kg/dobę.
2. Fluorochinolony: ciprofloksacyna (dawka dobową 750–1500 mg), ofloksacyna (600–800 mg), lewofloksacyna (500–600 mg, zwiększona do 600–800 mg w przypadku lekooporności), moksyfloksacyna (400 mg), gatifloksacyna (400 mg).
3. Doustne leki bakteriostatyczne drugiego wyboru: tioamidy — etionamid oraz protionamid (15 mg/kg/d.), cykloseryna (15 mg/kg/d.), terizidon (15 mg/kg/d.), kwas paraaminosalicylowy (0,2 g/kg/d.), tiacetazon (2,5 mg/kg/d.).
4. Leki przeciwgruźlicze o niejasnym mechanizmie działania przeciwpłatkowego: klofazymina (100 mg/dobę), amoksiklaw (125–875 mg 2 razy na dobę lub 250–500 mg 3 razy na dobę), linezolid (600 mg 2 razy na dobę) — badania dowiodły jego dużej skuteczności przeciwko *M. tuberculosis* (MIC od 0,5 do 2,9 μ /ml), szczególnie w gruźlicy wielolekoopornej, klarytromycyna (2 \times 500 mg/d.).

Leki drugiego wyboru stosowane w MDR-TB są bardziej toksyczne i gorzej tolerowane. Oto główne objawy uboczne wywołane przez nie [10, 17, 18, 28]:

- fluorochinolony: niepożądane reakcje z przewodu pokarmowego, zaburzenia OUN;
- pyrazynamid: brak apetytu, nudności, uczulenie na światło, hepatotoksyczność;
- etambutol: pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, reakcje skórne, ból stawów;
- tiacetazon: reakcje z przewodu pokarmowego, nadwrażliwość skórna, zawroty głowy, zapalenie spojówek;
- cykloseryna: ból głowy, depresja, utrata pamięci;
- kwas paraaminosalicylowy: reakcje ze strony przewodu pokarmowego;
- klofazymina: uczulenie na światło, hiperpigmentacja skóry, inne reakcje skórne;
- amoksiklaw: reakcje ze strony przewodu pokarmowego, nadwrażliwość skórna;
- linezolid: dyspepsja, biegunka, ból głowy.

Leczenie gruźlicy wielolekoopornej składa się z dwóch faz: pierwszej — kiedy lek jest podawany w postaci wstrzyknięcia oraz drugiej — po zakończeniu leczenia tym lekiem. Aminoglikozydy należą do najsilniejszych leków drugiej linii. Każ-

dy schemat MDR-TB powinien zawierać aminoglikozydy; powinno się je stosować co najmniej przez 6 miesięcy (lub 6 miesięcy po negatywizacji płwociny). U pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej streptomycynę lub u których szczepy są na nią odporne, alternatywne aminoglikozydy powinny być brane pod uwagę po otrzymaniu wyniku lekowrażliwości. Krzyżową oporność ze streptomycyną odnotowano w około 40% przypadków [28].

Fluorochinolony powinny zostać włączone do każdego zestawu lekowego tak szybko, jak to możliwe. Wysoko efektywne i dobrze tolerowane mają dużą aktywność przeciwprątkową. Stężenie MIC większości fluorochinolonów jest niskie i mimo krzyżowej oporności *in vivo* może dojść do korzystnego działania, pomimo udokumentowanej oporności na wąskie spektrum chinolonów [28].

Pozostałe leki drugiego wyboru powinny być stosowane zgodnie z lekowrażliwością ze względu na ich efekty uboczne, w zależności od masy ciała pacjenta i tolerancji [28].

Aminoglikozydy powinny być podawane przez około 6 miesięcy z wydłużeniem lub skróceniem tego okresu w zależności od ciężkości choroby i tolerancji na lek. Leczenie przerywane może być zastosowane po początkowej fazie leczenia codziennego [10, 17, 28].

Jak wspomniano, zalecana przez WHO długość leczenia to co najmniej 18 miesięcy po uzyskaniu ujemnego badania bakteriologicznego płwociny, nawet u HIV pozytywnych pacjentów. Niektóre doniesienia sugerują skrócenie tego okresu do 12 miesięcy od ujemnego badania bakteriologicznego płwociny w przypadku zastosowania zestawu z fluorochinolonem [30, 31]. Jednak w sytuacji pacjentów pozostających w immunosupresji, chorych na cukrzycę, krzemicę, mających duże zmiany na rentgenogramie klatki piersiowej, gruźlicę pozapłucną, szeroką oporność na leki lub „konwersję płwociny” po czasie dłuższym niż 3 miesiące od rozpoczęcia chemioterapii postuluje się prowadzenie leczenia przez okres dłuższy niż 12 miesięcy po negatywizacji badania płwociny w kierunku prątków [10].

W przypadku oporności na izoniazyd i rifampicynę WHO zaleca stosowanie [17]: pyrazynamidu z etambutolem, lekiem we wstrzyknięciu, fluorochinolonem (do rozważenia doustny lek bakteriostatyczny: jeden lek — jeśli oporność na etambutol i pyrazynamid została stwierdzona, dwa leki — jeśli zmiany są rozległe lub kwestionuje się wyniki testów lekowrażliwości).

Przy oporności na izoniazyd, rifampicynę (ze streptomycyną lub bez niej) oraz etambutol lub pyrazynamid: pyrazynamid lub etambutol i lek we wstrzyknięciu, fluorochinolon oraz co najmniej

dwa leki z grupy doustnych bakteriostatycznych. Więcej niż dwa leki z grupy bakteriostatycznych powinny być zastosowane, jeśli stwierdzono lub podejrzewa się oporność na etambutol i pyrazynamid. W przypadku braku możliwości doboru zestawu 4 leków na podstawie testów lekowrażliwości należy rozważyć wprowadzenie leków z kolejnej grupy (klofazymina, amoksiklaw, klarytromycyna, linezolid).

Leczenie operacyjne w gruźlicy wielolekoopornej jest brane pod uwagę w przypadku, gdy występuje ciężka lekooporność (zwłaszcza gdy prątki są wrażliwe tylko na 2–3 słabe leki, co nie rokuje powodzenia samej chemioterapii), przy zmianach zlokalizowanych, możliwych do resekcji, najlepiej jednostronnych przy dostatecznie dobrych wynikach badań czynnościowych płuc. Pomimo dużej lekooporności, chorzy powinni być przygotowani do operacji trwającym około 2 miesiące leczeniem przeciwprątkowym, które powinno być kontynuowane przez 18 miesięcy po operacji [5, 17, 18, 28, 32].

Gruźlica wielolekooporna i HIV

Zasady leczenia MDR-TB u osób zakażonych HIV są takie same, jak u osób HIV negatywnych. Gruźlica ta wiąże się z gorszym rokowaniem; leczenie powinno być prowadzone równolegle z terapią antyretrowirusową. Nie ma stwierdzonych interakcji między lekami drugiego wyboru a lekami antyretrowirusowymi, jednak możliwe są spotęgowane objawy ze strony układu nerwowego i pokarmowego oraz nefrotoksyczność. Dla zminimalizowania tych objawów, a także objawów tak zwanego *immune reconstruction syndrome*, można wprowadzić leki antyretrowirusowe po upływie 2–3 miesięcy od rozpoczęcia terapii lekami przeciwprątkowymi [28].

Gruźlica lekooporna a ciąża

Kiedy udowodniono teratogenność niektórych leków stosowanych w leczeniu MDR-TB, większość leków nie znalazła akceptacji w terapii ze względu na brak doświadczenia leczenia tymi lekami chorych w ciąży. Jeżeli choroba jest w stadium zagrażającym życiu matki lub płodu, ciąża nie jest bezwzględnie przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Ponieważ większość leków ujawnia teratogenność w pierwszych 3–4 miesiącach, należy rozważyć rozpoczęcie terapii po tym okresie; aminoglikozydy należy wykluczyć z zestawu leków całkowicie. Strategia leczenia powinna opierać się na 3–4 lekach zgodnie z lekowrażliwością, a po rozwiązaniu ważne jest włączenie aminoglikozydu [28].

Podsumowanie

Po wielu latach od odkrycia leków przeciwprątkowych i wydawałoby się opanowanej w wielu krajach gruźlicy, pojawił się nowy, zagrażający życiu milionów ludzi problem — gruźlica wielolekooporna. Jego największe nasilenie obserwuje się w Afryce (ze względu na zakażenia HIV) oraz w krajach byłego Związku Radzieckiego z powodu pogorszenia się warunków społeczno-ekonomicznych ludności w tych rejonach i słabego systemu ochrony zdrowia, a tym samym łatwiejszego szerzenia się gruźlicy i jej gorszej kontroli. Zlikwidowanie tego problemu będzie wymagać ciągłej współpracy międzynarodowej oraz pomocy instytucji rządowych i pozarządowych (chlubnym przykładem jest fundacja Billa i Melindy Gatesów) w przekazywaniu dotacji finansowych w celu stworzenia wysokiej klasy laboratoriów, zatrudnienia większej liczby pracowników ochrony zdrowia i socjalnych, a także wprowadzania na szeroką skalę zasad DOTS i DOTS-Plus w jak największej liczbie krajów.

Piśmiennictwo

- Bates J.H., Huitt G.A. Gruźlica i zakażenia prątkami atypowymi. W: Atlas chorób płuc. Via Medica, Gdańsk 2007: 119–132.
- Loddenkemper R., Sagabiel D., Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. 2002; 36: 66–77.
- Zignol M., Hosseini M.S., Wright A. i wsp. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. J. Infect. Dis. 2006; 194: 479–85.
- Pablos-Mendez A. How many drug-resistant tubercle bacilli can be found in the sputum of patients who have never received treatment for tuberculosis? W: Tomans tuberculosis. World Health Organization, Geneva 2004; 45: 203–208.
- Harkin T.J., Condos R. Management of multidrug-resistant tuberculosis. W: Rom W.N., Garay S.M. (red.). Tuberculosis. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004; 48: 729–738.
- Espinal M. What is “fall and rise” phenomenon and the “sequential regimen” mechanism? W: Tomans tuberculosis. World Health Organization, Geneva 2004; 44: 200–202.
- Espinal M. What are the different types of drug resistance? W: Tomans tuberculosis. World Health Organization, Geneva 2004; 43: 198–199.
- Espinal M., Frieden T. What are the causes of drug-resistant tuberculosis? W: Tomans tuberculosis. World Health Organization, Geneva 2004; 46: 207–208.
- Espinal M.A. The global situation of MDR-TB. Tuberculosis 2003; 83: 44–51.
- Yew W.W., Leung C.C. Management of multidrug-resistant tuberculosis: Update 2007. Respirology 2007 (online early articles).
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000–2004. MMWR 2006; 55: 301–305.
- WHO/IUATLD: Antituberculosis drug resistance in the world: fourth global report. February, 2008.
- Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006; 10: 1185–1187.
- Pillay M., Sturm A.W. Evolution of the extensively drug-resistant F15/LAM4/KZN strain of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu-Natal, South Africa. Clinical Infectious Diseases 2007; 45: 1409–1414.
- European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12: 736–743.
- Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z. Gruźlica wywołana prątkami o oporności XDR w Polsce. Badania mikrobiologiczne i molekularne. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 32–39.
- World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistance Tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva 2006.
- Kuś J. Leczenie gruźlicy. W: Rowińska-Zakrzewska E. Gruźlica w praktyce lekarskiej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 11: 213–230.
- Sekiguchi J., Miyoshi-Akiyama T., Augustynowicz-Kopec E. i wsp. Detection of multidrug-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. J. Clin. Microbiol. 2007; 45: 179–192.
- Cirillo D.M., Piana F., Frisicale L. i wsp. Direct rapid diagnosis of rifampicin-resistant *M. tuberculosis* infection in clinical samples by line probe assay (INNOLiPa Rif-TB). New Microbiol. 2004; 27: 221–227.
- Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part II. Active tuberculosis and drug resistance. Expert Rev. Mol. Diagn. 2006; 6: 423–432.
- Park D.J., Drobniewski F.A., Mayer A., Wilson S.M. Use a phage-based assay for phenotypic detection of mycobacteria directly from sputum. J. Clin. Microbiol. 2003; 41: 680–688.
- Shiferaw G., Woldeamanuel Y., Gebeyehu M. i wsp. Evaluation of microscopic observation of drug susceptibility assay (MODS) for detection of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). J. Clin. Microbiol. 2007; 45: 1093–1097.
- Bayer R., Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet 1995; 345: 1545–1548.
- World Health Organization Global Tuberculosis Programme. Global Tuberculosis Control. WHO/GTC/97.225. Geneva 1997.
- Rusen I.D., Enarson D.A. FIDELIS-innovative approaches to increasing global case detection of tuberculosis. Am. J. Public Health 2006; 96: 14–16.
- Dye C., Williams B.G., Espinal M.A., Raviglione M.C. Erasing the worlds slow strain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. Science 2002; 295: 2042–2046.
- Shin S.S., Alcantara F., Farmer P.E. Clinical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. W: Kaufmann S.H.E., van Helden P. Handbook of Tuberculosis. WILEY-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim 2008, 10: 181–211.
- Espinal M. What reserve regimens are available and what is their place in tuberculosis control programmes? W: Tomans tuberculosis. World Health Organization, Geneva 2004, 50: 215–219.
- Perez-Guzman C., Vargas M.H., Martinez-Rossier L.A. i wsp. Results of a 12-month regimen for drug-resistant pulmonary tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2002; 6: 1102–1109.
- Yew W.W., Chan C.K., Chau C.H. i wsp. Outcomes of patient with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. Chest 2000; 117: 744–751.
- Iseman M.D., Madsen L., Goble M., Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Clin. Chest Med. 1997; 18: 123–130.