

Felvértezett kórokozók

Az extenzív gyógyszerrezisztens tuberculosis kialakulása és terjedése

Vadász Imre

A XX. század második felében jelent meg a tuberculosisnak egy újabb, a korábbiaknál nehezebben gyógyítható, rosszabb prognózisú, multirezisztens formája (multidrug resistant tuberculosis: MDR). A WHO becslése szerint az évi 8-9 millió új tbc-s beteg közül mintegy félmillió szenved multirezisztens fertőzésben; a prevalencia ennek a kétháromszorosa lehet (1). Magyarországon 2005-ben az első ízben megbetegedettek között 3%, az ismételten megbetegedettek között 15% volt a multirezisztens tuberculosis eset, ez összesen 27 beteget jelent (2). (Ez az adat nem reprezentatív, hiszen a 2006-ban nyilvántartásba vett betegek közül sem történt tenyésztéses bakteriológiai vizsgálat 310 esetben, és gyógyszer-érzékenységi vizsgálatot csupán a tenyésztéssel pozitív betegek 67%-ánál végeztek.)

A multirezisztens tuberculosis gyógykezelését a gyógyszer-érzékenységi vizsgálatok eredménye alapján úgynevezett második vonalbeli („tartalék”) antituberkulotikumokkal kell végezni. Ezek a gyógyszerek kevésbé hatásosak és drágábbak, mint az első vonalbeli gyógyszerek, több a mellékhatásuk és a betegek hosszabb kezelésére van szükség. A multirezisztens tuberculosisos betegek gyógyeredménye rosszabb, mint az érzékeny baktériumot üritők.

Extenzív gyógyszerrezisztens tuberculosis

A CDC (US Centers for Disease Prevention and Control) és a WHO 2006 márciusában olyan multirezisztens *M. tuberculosis* törzsek megjelenéséről, illetve az általuk okozott megbetegedésekről számoltak be, amelyek rezisztensek voltak a második vonalbeli gyógyszerek hat csoportja közül legalább hárommal szemben (3). Ezeknek a törzseknek a megjelenésére 2000-ben figyeltek fel. A jelenséget extenzív gyógyszerrezisztens (XDR) tuberculosisnak nevezték el. A probléma súlyának, jelentőségének (gyakoriság, földrajzi elterjedtség) megállapítására vizsgálatot indítottak a nemzetközi („szupranacionális”) tbc-bakteriológiai referencialaboratóriumok hálózatának bevonásával.

MULTIREZISZTENS TUBERCULOSIS

A baktérium rezisztens a két leghatásosabb antituberkulotikummal, a rifampicinnel és az isoniciddal szemben.

A WHO, valamint a Tuberkulózis és Tüdőbetegségek Elleni Nemzetközi Unió (IUATLD) szupranacionális bakteriológiai referencialaboratórium-hálózatához hat világrészben 25 laboratórium tartozik. Ezek rendszeres kapcsolatban állnak a nemzeti tbc-referencialaboratóriumokkal, minőségbiztosítási szolgáltatást nyújtanak részükre a gyógyszer-érzékenységi vizsgálatok terén (4).

A vizsgálat értékelésénél néhány korlátozó körülményt figyelembe kell venni. Míg az első vonalbeli antituberkulotikumokra az érzékenységi vizsgálatok standardizált módszerekkel és táptalajon történnek, és ezeknek az eredménye jól reprodukálható, addig a második vonalbeli antituberkulotikumokkal nem ez a helyzet. Ebben nincsenek egységesen alkalmazott módszerek, különféle táptalajokat használnak, az eredmények reprodukálhatósága változó. Egyes laboratóriumok nem mindegyik második vonalbeli szerre határozzák meg az érzékenységet. Egységesen elfogadott követelmény minden izolált tbc-baktériumtörzs esetén az első vonalbeli szerekkel szembeni érzékenységi vizsgálatok elvégzése, de nem minden törzs érzékenységi vizsgálata történik meg a második vonalbeli szerekre, tehát az adatok nem reprezentatívak. Ez alól három ország kivétel: az Egyesült Államok, Litvánia és Dél-Korea.

A szupranacionális referencialaboratóriumokban 2000 és 2004 között 17 690 törzsön végezték el az

EXTENZÍV GYÓGYSZERREZISZTENS TUBERCULOSIS

A baktérium nemcsak rifampicinre és isonicidre rezisztens, hanem ezek mellett legalább három különböző csoportba tartozó, második vonalbeli antituberkulotikummal szemben is.

Levelezési cím: dr. Vadász Imre, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet;
2000 Szentendre, Nap u. 15. E-mail: vadim@szdv.hu

ELSŐ VONALBELI**ANTITUBERKULOTIKUMOK**

Izonid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol, streptomycin.

MÁSODIK VONALBELI**ANTITUBERKULOTIKUMOK**

Aminoglikozidok, polipeptidek, fluorokinolonok, tioamidok, cycloserin, paraaminoszalicilsav.

érzékenységi vizsgálatot a második vonalbeli antituberkulotikumok legalább három csoportjával szemben. A vizsgálat megállapításai szerint 20% volt köztük az MDR és 2% az XDR törzs. A vizsgált időszakban az XDR törzsek aránya mérsékelten emelkedett: 2000-ben 14, 2004-ben 34 ilyen törzset találtak (az MDR törzsek 5%-a, illetve 7%-a).

Az Egyesült Államokban az 1993 és 2004 között izolált MDR törzsek 67%-án végezték el a második vonalbeli antituberkulotikumok legalább három csoportjával szemben az érzékenységi vizsgálatot, és ezek 4%-a bizonyult XDR-nek. A vizsgált időszakban az MDR-esetek aránya csökkent (2,5%-ról 1%-ra), de közöttük az XDR-esetek aránya kissé emelkedett (4,1%, illetve 4,5%, a különbség nem szignifikáns). Az XDR-esetekben 64%-kal magasabb volt a kockázata annak, hogy a beteg a kezelés alatt meghal, mint az átlagosnál ugyancsak rosszabb prognózisú MDR-betegek esetében. Az XDR tuberculosis prognózisa az antibiotikumok felfedezése előtti helyzethez hasonló. A Tbc és Tüdőbetegség Elleni Nemzetközi Unió folyóiratának a témával foglalkozó szerkesztőségi közleménye a következő baljós kérdést teszi fel: „Az antibiotikum utáni korszakba léptünk?” (5).

Litvániában 2000 és 2002 között az MDR-esetek 19%-a volt XDR, és a gyakoriság ez alatt a három év alatt szignifikánsan emelkedett. A halálozás és a sikertelen kezelés aránya az XDR esetekben 54%-kal magasabb volt. Dél-Koreában 2004-ben 12 000, tenyésztéssel igazolt tbc-megbetegedést regisztráltak, közülük 11% volt MDR, ez utóbbiak 15%-a XDR – ez 200 beteg, ami csaknem hatszorosa az ebben az évben a világ többi részén felfedezett 34 XDR-esetnek.

HIV-pozitív személyek extenzív rezisztens tuberculosis

Vannak figyelmeztető jelei annak, hogy a HIV-fertőzés és az XDR-tuberculosis társulása katasztrofális következményekkel járhat (6). A Nemzetközi AIDS Társaság torontói kongresszusán 2006 augusztusában ismertették annak az 53 betegnek a körlefolysását, akiken Dél-Afrikában „valószínű XDR-tuberculosis” diagnosztizáltak. Közülük 44-nél végeztek HIV-tesztet, valamennyi pozitív volt. A betegek a diagnózis felállítása után átlagosan 16 napig éltek (2–210 nap). A betegek 36%-a korábban nem állt kórházi kezelés alatt, tehát

nem nosocomialis volt a fertőzésük. A HIV-pozitív betegek közül 15-en antiretroviralis kezelést is kaptak, ennek ellenére meghaltak. Az elvégzett gyógyszer-érzékenységi vizsgálatok az összes első vonalbeli antituberkulotikummal és a második vonalbeli antituberkulotikumok két csoportjával (aminoglikozidok – kanamycin és amikacin –, valamint fluorokinolonok) szemben rezisztenciát mutattak ki. A törzsek érzékenyek voltak ethionamidra és cycloserinre. Nem történt rezisztenciavizsgálat capreomycinnel és PAS-sal, ezért az XDR-tuberculosis csak valószínű és nem biztos, de ezt a két gyógyszert ebben a régióban nem használják. Az XDR újabb definíciójául egyébként azt ajánlják, hogy a fluorokinolonokkal és az injekcióban alkalmazható második vonalbeli antituberkulotikumokkal (kanamycin, amikacin, capreomycin) szemben rezisztens törzsek tartozzanak ebbe a csoportba.

Molekuláris biológiai vizsgálatokkal (spoligotyping) megállapították, hogy a vizsgált törzsek 85%-a *M. tuberculosis* KZN (KwaZulu-Natal) családjába, a többi pedig a Beijing (Peking) családba tartozik. A KZN család 1995 óta domináns ezen a területen. A terület tbc-bakteriológiai laboratóriumaitól kapott adatok szerint 68 kórház közül 27-ben ugyanilyen rezisztenciamintát mutató törzsek fordultak elő. Ez a rapid, fatális körlefolys eltér az XDR-tuberculosisnak a világ más részén tapasztalt viselkedésétől, és feltehetően a HIV-fertőzés miatt legyengült, károsodott immunrendszer gyors összeomlása eredményezte a gyors végkifejletet.

A terjedés megelőzése

Az MDR- és XDR-tuberculosis megjelenése és terjedése annak a következménye, hogy a tuberculosis elleni program nem megfelelő vagy annak végrehajtása során hibák történtek. Ennek figyelmeztető jele, ha az érintett területeken a tuberculosis gyogyeredménye jelentősen alatta marad annak a mértéknek, ami az ajánlásoknak megfelelő és „lege artis” végrehajtott programmal elérhető. A nem megfelelő gyogyeredmény oka az esetek többségében emberi mulasztás – elégtelen gyógyszer-kombináció vagy monoterápia alkalmazása, a kezelés ellenőrzésének hiánya, a gyógyszerellátás zavarai – és csak kivételesen oka a rossz gyógyszerfelszívódás. Az XDR-tuberculosis terjedéséhez hozzájárultak a rossz életkörülmények, a lakások és a kórházak zsúfoltsága, a tbc-s és HIV-pozitív betegek izolálásának elmaradása. Magyarországon a tuberculosisjárvány alakulása kedvező. Az incidencia 1995 óta ismét folyamatosan mérséklődik. A megbetegedések száma 2004 és 2005 között 18%-kal csökkent, és a csökkenés 2006-ban tovább folytatódott, ha nem is ilyen mértékben (a végleges adatok a kézirat leadásakor még nem voltak ismertek). Kedvező körülmény, hogy a HIV-fertőzöttek száma alacsony. Bár a rendelkezésre álló (nem reprezentatív) adatok szerint a rezisztens és a multirezisztens ese-

„Az antibiotikum utáni korszakba léptünk?”

tek aránya magasabb, mint a legtöbb alacsony prevalenciájú országban, az esetek kis száma miatt a probléma nem jelent kezelhetetlen járványügyi kockázatot.

Vannak azonban olyan jelenségek, olyan kockázati tényezők, amelyek miatt fel kell készülnünk, hogy az esetleg fellépő negatív tendenciát időben észleljük és megfelelőképpen reagáljunk rá. Ilyen kockázati tényező többek között a hajléktalanok rendkívül magas (az átlagpopulációhoz képest mintegy tizenkétszeres) morbiditása és rossz gyógyítási eredménye – amit elsősorban a terápiakövető magatartás hiánya (non-compliance) okoz –, valamint az a tuberculosist tekintve igen rossz epidemiológiai helyzet, amely egyes szomszédos országokban (Ukrajna, Románia) tapasztalható.

Fel kell készülnünk, hogy az esetleg fellépő negatív tendenciát időben észleljük és megfelelőképpen reagáljunk rá.

Nem nagymértékben, de emelkedik a HIV-fertőzöttek száma is. Feltétlenül és következetesen be kell tartani a Tuberkulózis Nemzeti Programban megfogalmazott követelményeket, ügyelve a program minőségbiztosításának megvalósítására (7). A gyakorlati teendők tekintetében végre kell hajtani a diagnosztikus és terápiás protokoll előírásait (8):

– Tuberculosis gyanúja esetén minden esetben tenyésztéses bakteriológiai vizsgálatokat kell végezni, ami a 2006-ban nyilvántartásba vett pulmonalis

esetek 18%-ában nem történt meg. A tenyésztésre egyrészt a diagnózis megalapozottságának igazolására, másrészt azért van szükség, hogy el lehessen végezni a kitenyészett baktériumok gyógyszer-érzékenységi vizsgálatát.

– Minden pozitív tenyésztés esetében el kell végezni az izolált törzsek gyógyszer-érzékenységi vizsgálatát a

hatásos antituberkulotikus kombináció megválasztása, valamint a gyógyszerrezisztens tuberculosis valódi súlyának meghatározása céljából.

– Minden MDR törzsen, lehetőleg minden második vonalbeli gyógyszerrel szemben is el kell végezni a gyógyszer-érzékenységi vizsgálatokat. Ha erre nincs lehetőség, akkor legalább a fluorokinolonokkal és az injekcióban alkalmazható szerekkel szemben kell gyógyszer-érzékenységi vizsgálatot végezni.

– A bakteriológiai diagnosztikában a jelenleg szinte kizárólagosan alkalmazott szilárd táptalaj (Löwenstein–Jensen) mellett valamennyi tbc-bakteriológiai laboratóriumban be kell vezetni és általánossá kell tenni a folyékony táptalajon történő tenyésztést is. Ilyen módon rövidebb idő alatt és több esetben lehet a baktériumműrtést igazolni.

– A Nemzeti Tuberculosis Referencialaboratóriumban biztosítani kell a molekuláris biológiai módszerek (RFLP: restrikciósfragmenthossz-polimorfizmus, „ujjlenyomat-technika”) alkalmazásának lehetőségét.

– Biztosítani kell a folyamatos antituberkulotikum-ellátást, és legalább a második vonalbeli antituberkulotikumok finanszírozását függetleníteni kell az intézmények gyógyszerkeretétől.

– Figyelembe véve a tuberculosis epidemiológiai helyzetét azokban az országokban, ahonnan már most is a legmagasabb a migráció és ahonnan várhatóan a jövőben is a legtöbben kívánnak áttelepülni Magyarországra, vissza kell állítani hazánkban azoknak a személyeknek a kötelező tüdőszűrő vizsgálatát, akik bármilyen okból itt kívánnak letelepedni. Jelenleg nincs lehetőség ebben a körben a tuberculosisban szenvedő vagy arra gyanús személyek azonosítására, és ez a tuberculosisfertőzés átvitelének és a gyógyszerrezisztens tuberculosis terjedésének a veszélyével jár.

IRODALOM

1. Global tuberculosis control. WHO Report 2006. Geneva, World Health Organisation (WHO/HTM/TB/2006.362).
2. A pulmonológiai intézmények 2005. évi epidemiológiai és működési adatai. Budapest: Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet; 2006.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – Worldwide, 2000–2004. *MMWR* 2006;55:301–5.
4. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, et al. Quality assurance program for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994–1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:748–56.
5. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? Editorial. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1185–7.
6. Ghandi NR, Moll A, Pawinski R, et al. High prevalence and mortality from extensively-drug resistant (XDR) TB in TB/HIV coinfecting patients in rural South Africa. Toronto, Canada: Late Breaker Session, XVI International AIDS Conference, 13–18 August 2006. Abstract THLB0210.
7. *Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium*. Tuberkulózis Nemzeti Program. Budapest: OKTPI; 1993.
8. *Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium*. Tuberkulózis. Diagnosztikus és terápiás protokoll. Budapest: 2006.