

Nebezpečí tuberkulózy vyvolávané extrémně rezistentními kmeny *Mycobacterium tuberculosis*

(Addressing the threat of tuberculosis caused by extensively drug-resistant
Mycobacterium tuberculosis)

Mezinárodní unie proti tbc a plicním nemocím při SZO
Weekly Epidemiological Report, No. 41, 13 October 2006, s. 386-390
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Podstata problému

Výskyt multirezistentní tuberkulózy (multi drug-resistant tuberculosis „MDRT“) v devadesátých letech 20. století se brzo ukázal být vážnou překážkou kontroly tuberkulózy ve světě. Jako multirezistentní se označují kmeny necitlivé aspoň na isoniazid a rifampicin. MDRT vyžaduje podávání antituberkulotik druhé řady, která jsou dražší a toxičtější než léky první řady. Je také třeba laboratoří, které jsou schopné detekovat multirezistentní kmeny *Mycob. tuberculosis*. V roce 2000 byly zjištěny první případy tuberkulózy (tbc), vyvolávané kmeny necitlivými na téměř všechna antituberkulotika druhé řady. Tato onemocnění byla označena jako extrémně lékově rezistentní tuberkulóza (extensively drug-resistant tuberculosis „XDR-TB“). Podle definice je vyvolávána kmeny *Mycobacterium tuberculosis*, necitlivými na 3 a více ze 6 antituberkulotik druhé řady.

Závažnost tohoto jevu a jeho geografické rozšíření bylo studováno prostřednictvím mezinárodní sítě tbc-laboratoří, pod patronátem US Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) v Atlantě a SZO. Na této práci se podílelo 49 států. Výsledkem bylo zjištění, že 20 % z počtu 17 690 kmenů, izolovaných ve spolupracujících státech, bylo multirezistentních a 10 % z těchto multirezistentních bylo extrémně rezistentních. Tyto kmeny našli v 17 státech ze všech zeměpisných oblastí. Je to důkaz, že XDR-TB je široce rozšířená, představuje ohrožení lidské společnosti, je překážkou kontroly tbc a navíc naznačuje možný vznik epidemie prakticky neléčitelné tuberkulózy.

V roce 2004 bylo ve světě zjištěno 424 203 případů MDRTB (95 % interval spolehlivosti je 376 019 až 620 061 případů), což činilo 4,3 % ze všech případů tuberkulózy. Asi 48 141 případů bylo v afrických zemích, vyznačujících se vysokou prevalencí HIV. Nepočtené zprávy o rezistenci na antituberkulotika v africkém regionu naznačují, že i když tamní prevalence MDR kmenů *Mycob. tuberculosis* je ve srovnání se situací ve východní Evropě a v Asii poměrně nízká, stále roste. Množí se obavy z vlivu infekce HIV na stoupající incidenci a úmrtnost tuberkulózy, znásobené také chyběním zdravotnické infrastruktury, schopné odhalit a léčit případy MDRTB.

V květnu 2005 bylo na konferenci v Atlantě referováno o nahromadění případů podobných XDR-TB v Jižní Africe (KwaZulu-Natal, Tugela Ferry). Ze 544 vyšetřených pacientů mělo 221 (24 %) MDRTB. Z těchto 221 případů bylo 53 (24 %) rezistentních na všechna antituberkulotika 1. řady a na dvě ze čtyř testovaných antituberkulotik druhé řady. Citlivost na zbylá antituberkulotika nebyla ověřována. Ač šlo o vysoce rezistentní případy tbc neodpovídaly definici extrémně rezistentní tbc. Bohužel 52 z 53 pacientů s touto suspektní XDR-TB zemřelo. Mezi nimi bylo vyšetřeno 44 osob na HIV a všichni byli pozitivní.

Situace v Jižní Africe

Je pravděpodobné, že jak MDR- tak XDR-tuberkulóza je v tomto regionu dosti rozšířenou infekcí, ale pro nedostatečnou kapacitu laboratoří zůstává neodhalená. Situaci ještě zhoršuje interakce infekce HIV a tbc. Poradní komise SZO doporučila opatření ke kontrole a prevenci obou infekcí a navrhla jejich začlenění do rutinního programu monitorování zdravotního stavu populace.

Na mimořádně svolané poradě v Johannesburgu ve dnech 7.-8. srpna 2006 projednávali výskyt MDRTB u HIV-pozitivních osob v natalské provincii KwaZulu. Další nové případy našli ve 28 ze 68 nemocnic této provincie. Mezi 52 zemřelými pacienty byli dva zdravotníci. Usoudili, že je třeba neodkladně zavést opatření ke kontrole šíření multirezistentních kmenů TB mezi HIV-pozitivními osobami. Proto připravili „akční plán“, který lze shrnout do sedmi bodů.

- 1) postižené státy vypracují vlastní akční (mobilizační) plán odpovědi na výskyt MDR-TB i XDR-TB a zajistí provádění základních represivních opatření ke kontrole tbc, odpovídající mezinárodním standardům práce u tbc;
- 2) co nejdříve uskuteční vyhledávání případů MDR-TB a XDR-TB podle jednotného protokolu. Cílem bude zjištění územního a časového rozšíření XDR-TB ve zvláště ohrožených skupinách populace;
- 3) podpora a rozšíření kapacity národních tbc-laboratoří s přihlédnutím ke všem nárokům na laboratorní postupy a na vedení těchto pracovišť;
- 4) začlenění protiepidemických postupů dle SZO do provozu zdravotnických zařízení, zvláště pak těch, které pečují osoby s HIV/AIDS;

Výhledově je třeba

- 5) za účelem skutečně efektivní reakce na výskyt MDR- a XDR-TB posílit postavení manažerů-kliniků a pracovníků ochrany veřejného zdraví;
- 6) podpořit všeobecnou dostupnost antiretrovirové terapie pro všechny tbc-pacienty pomocí úzké návaznosti terapeutických nebo ošetrovatelských programů pro osoby s HIV/AIDS;
- 7) dále podporovat a zvýšit financování výzkumu, zaměřeného na vývoj nových antituberkulotik a expresních diagnostických testů pro detekci MDR- a XDR-TB.

Světový plán boje s extrémně multirezistentní tuberkulózou

Na základě celosvětových špatných zkušeností s kontrolou tuberkulózy, vyvolávanou multirezistentními kmeny *Mycobacterium tuberculosis*, svolala SZO do Ženevy na 9.-10. října 2006 konferenci, která má vypracovat plán boje s XDR-TB. Orgány SZO budou mít za úkol

- stanovit optimální, koordinovanou reakci všech států na toto onemocnění,
- získat prostředky pro okamžitou reakci na výskyt XDR-TB ve světě,
- napomáhat sjednocení surveillace a péče o nemocné,
- studovat šíření XDR-TB v prostoru a čase,
- zajistit aktivní předávání informací členským státům a jiným organizacím,
- definovat optimální metody pro rychlé zjištění suspektních případů XDR-TB a pro okamžitou, účinnou terapii,
- určit přiměřená protiepidemická opatření ve zdravotnických zařízeních a
- při žádosti postižených států zabezpečit jim včasnou a dostatečnou pomoc.

Závěr

Vznik extrémně multirezistentní tuberkulózy vyžaduje intenzivní mezinárodní reakci, zaměřenou na bezvýjimečně zavedení pečlivé kontroly tuberkulózy a péče o nemocné ve všech státech a zařízeních. Cílem je zabránit vývoji rezistence na antituberkulotika, potlačit výskyt rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis*, omezit zdravotní dopad těchto onemocnění na zdraví celého lidstva a zajistit, že státy ohrožené multirezistentní tbc budou na toto riziko připraveny.

ooOoo

Poznámky překladatele

Také náš tisk, rozhlas a televize se zmiňují o nebezpečí opětovného výskytu tbc u nás, zejména v souvislosti s příchodem legálních i nelegálních migrantů z Ukrajiny a z dalších východních států. Nemáme potřebné předpisy umožňující kontrolu zdravotního stavu příchozích, která by účinně chránila obyvatelstvo před zavlečením tbc. Naopak máme téměř v každém okrese sdostatek osob, žijících tzv. na pokraji společnosti ze které tyjí. Obávám se, že veřejnost se až příliš spoléhá na ochranu neoblíbeným očkováním BCG vakcínou. To je dost nešťastné počínání.

Situaci v sousedním Německu za rok 2004 popisuje Zpráva německého ústředního výboru pro potlačování tuberkulózy, kterou uveřejnil L. Trnka a J. Wallenfels v časopise *Studia pneumologica et phtiseologica*, č. 4/2006 na stranách 172-4. Tamtéž je informace o 10. výroční zprávě SZO o dohledu, plánování a financování globální kontroly tuberkulózy (strany 175-176).

Infekce *Mycobacterium tuberculosis* je ve světě stále jednou z hlavních příčin nemoci a úmrtnosti. Účinnost prakticky jediné široce dostupné vakcíny BCG není optimální a pořád se hledají nové, lepší vakcíny proti tbc. Protože tbc se přenáší hlavně vzduchem vhodnější může být intranazální vakcinace. Živé chřipkové vakcíny by mohly být vhodným vektorem k imunizaci sliznic proti různým virovým i bakteriálním patogenům, včetně *Mycob. tuberculosis*. Rakouští a ruští experti zkonstruovali rekombinovaný NS gen viru chřipky, který exprimuje 6-kDa časný sekreční antigen („early secretory antigenic target protein“ ESAT-6), odvozený od *Mycob. tuberculosis* a vpravili jej do tří antigeně odlišných subtypů viru chřipky A. ESAT-6 byl nedávno odhalen jako faktor virulence a imunodominantní antigen, vylučovaný všemi virulentními kmeny mykobakterií. Chybí však ve výbavě *Mycob. bovis*, přítomného v BCG vakcíně. Prokázali, že vakcína obsahující rekombinovaný NS vektor navodila u myšek po intranazální aplikaci reakci CD4 buněk, specificky zaměřenou vůči *Mycob. tuberculosis*. Intranazální imunizace myšek a morčat vedla k ochraně proti tbc, při nejmenším rovnocenně imunitě po očkování BCG.

Je jasně prokázáno, že imunizace sliznic dýchacích cest např. intranazální aplikací BCG vakcíny, nebo adenovirovou vakcínou exprimující antigeny *Mycob. tuberculosis*, může být výhodnější, než parenterální imunizace proti tbc. Další směr vývoje dokonalejších vakcín proti tbc se zabývá využitím nově objevených antigenů *Mycob. tuberculosis*, které chybí v současné BCG vakcíně. Nejzajímavější z nich je FSAT-6 protein, který v pokusech zvyšuje pronikání umělými membránami. To naznačuje jeho úlohu při cytolýze infikovaných makrofágů, která pak umožňuje uvolněným mykobakteriím napadat další buňky. Je důležité, že protein FSAT-6, i další časné secernované antigeny, se zdají být silně imunogenní a navozují imunitní reakci Th1-buněk u zvířat i u lidí.

(Sereinig S, Stukova M, Zabolotnyh N. aj. „Influenza Virus NS Vectors Expressing the *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 Protein Induce CD4+ Th1 Immune Response and Protect Animals against Tuberculosis Challenge“ Clinical and Vaccine Immunology, Aug 2006, Vol.13, No.8, p. 898-904.

Tato práce mne zaujala nejen jako možné řešení přípravy mnohem účinnější vakcíny proti tbc a tedy i prevence onemocnění a jeho léčení antituberkulotiky, které však končí vznikem rezistence na podávané preparáty. Potvrzuje také výhody intranazální aplikace vakcín proti patogenům přenášeným vzduchem (jednoduchost, větší compliance, spolehlivost, láce). Připomněla mi naše velmi dobré výsledky s intranazální aplikací inaktivovaných chřipkových vakcín v terénních studiích s desetitisíci sledovaných osob. Ale připomněla mi i krátký studijní pobyt v Institutu gripa v bývalém Leningradě, kde se věnovali hlavně imunizaci živými chřipkovými vakcínami a naše informace o výsledcích s inaktivovanými vakcínami je snad překvapily. Dnes pracuje v Sankt-Peterburgu ve dvou nástupnických ústavech s jinými názvy většina autorů výše citované práce.

Ιnu, παντα ρει, nebo také - vše se vším souvisí.