



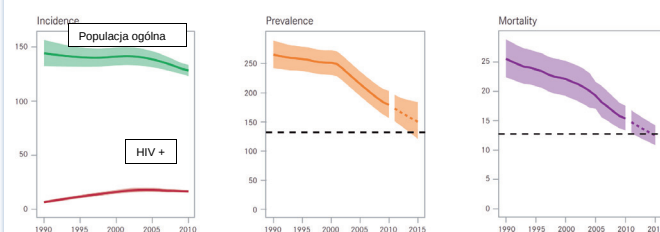
Gruźlica u osób zakażonych HIV

Gruźlica jest chorobą zakaźną powodowaną zakażeniem prątkiem gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis* – *M.tbc.*). Zakażenie szerzy się głównie drogą kropelkową, choć możliwe jest również nabycie infekcji drogą pokarmową (spożycie zakażonego mleka bądź mięsa). Pierwotne zakażenie *M.tbc.* może powodować rozwój procesu chorobowego bezpośrednio po nabyciu infekcji lub prątki mogą pozostawać w uśpieniu (zakażenie latentne) i dopiero reaktywacja zakażenia doprowadza do rozwoju objawów chorobowych. U osób ze sprawnym układem immunologicznym ryzyko reaktywacji latentnego zakażenia *M.tbc.* szacuje się na 10-15% w ciągu całego życia, zaś u osób zakażonych HIV prawdopodobieństwo to wynosi ok. 5-10% w każdym roku. Najczęstszą postacią kliniczną jest gruźlica płuc, ale możliwe jest zajęcie również innych układów i narządów (gruźlica pozapłucna).

Zgodnie z szacunkami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2010 r. wystąpiło ok. 8,8 mln przypadków gruźlicy i ok. 1,5 mln zgonów spowodowanych tą chorobą. W skali światowej stale obserwuje się zmniejszanie umieralności spowodowanej gruźlicą, od roku 2002 odnotowywany jest spadek częstości zachorowań (chorobowości) na gruźlicę w tempie 1,3% na rok w przeliczeniu na 100 000 osób, zaś od roku 2006 również obniżanie zapadalności na gruźlicę. Program działań WHO na rzecz ograniczenia szerzenia się gruźlicy – *Stop TB Partnership* – zakłada do 2015 r. zredukowanie umieralności z powodu gruźlicy o 50% w stosunku do wartości z roku 1990 oraz zbliżenie się do takiego stopnia redukcji w odniesieniu do chorobowości. Wydaje się, że celów tych nie uda się osiągnąć w krajach afrykańskich. Jednocześnie jako wzór prezentowany jest olbrzymi postęp, jaki w ciągu ostatnich 20 lat (1990 - 2010) osiągnięto w Chinach – zmniejszenie umieralności o prawie 80%, chorobowości o połowę i zapadalności w tempie 3,4% na rok.

W 2010 roku krajami o największej liczbie chorych na gruźlicę były: Indie z szacunkową liczbą chorych 2 – 2,5 mln, Chiny (0,9 – 1,2 mln), Republika Południowej Afryki (0,4 – 0,6 mln), Indonezja (0,37 – 0,54 mln) i Pakistan (0,33 – 0,48 mln). W Europie, w 27 krajach Unii Europejskiej i dodatkowo w Norwegii i Islandii, w roku 2009 zanotowano 79 655 przypadków gruźlicy, co stanowiło ponad 3 500 przypadków

Ryc. 1. Globalne trendy i ich estymacja do roku 2015 w zapadalności (incidence), częstości występowania (prevalence) i umieralności (mortality) związanej z gruźlicą. (Wartości w przeliczeniu na 100.000 osób)



Źródło: WHO 2011. Global Tuberculosis control. WHO, Genewa 2011.

mniej niż w roku poprzednim i było zgodne z trendem spadkowym odnotowywanym od 2002 roku, ze średnim rocznym tempem spadku 3,8%. Ponad trzy czwarte wszystkich zachorowań miało miejsce w 7 krajach (Francja, Niemcy, Polska, Rumunia, Hiszpania i Wielka Brytania), z których w każdym wystąpiło ponad 3 000 przypadków. Częstość występowania gruźlicy (w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców) najwyższa była w: Rumunii (108,2), krajach nadbałtyckich – Litwie (62,1), Łotwie (43,2), Estonii (30,7), Bułgarii (38,3), Portugalii (27,0) i Polsce (21,6). W Polsce w latach 2007 – 2008 – 2009 odnotowano odpowiednio 8 614, 8 080 i 8 236 przypadków gruźlicy.

Prawie jedna czwarta europejskich przypadków gruźlicy dotyczyła imigrantów, głównie z krajów azjatyckich i afrykańskich.

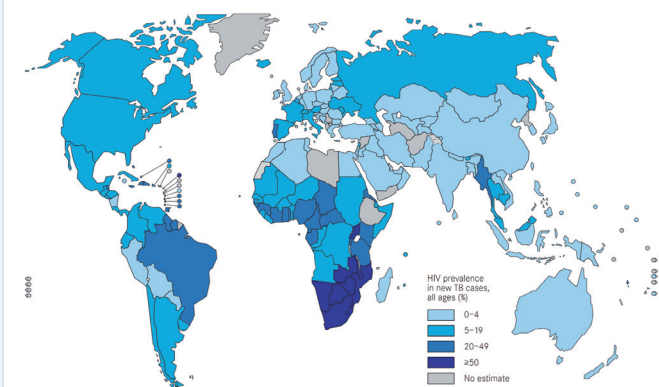
Gruźlica wśród osób zakażonych HIV Epidemiologia

Spośród 8,8 mln przypadków gruźlicy odnotowanych globalnie w roku 2010, ok. 1,1 mln dotyczyła osób zakażonych HIV (koinfekcja HIV-TB). Odsetek osób zakażonych HIV wśród chorych na gruźlicę jest najwyższy w krajach afrykańskich; w regionie tym żyje ok. 88% wszystkich chorych z koinfekcją HIV-TB.

Pomimo że spośród wszystkich chorych na gruźlicę w 2010 r. zakażeni HIV stanowili jedynie ok 13%, to udział zgonów wśród chorych z koinfekcją HIV-TB (350 tys.) wyniósł ok. 24% wszystkich zgonów spowodowanych gruźlicą.

Dane dotyczące Europy, pochodzące z lat 2007 – 2008 – 2009 wskazują, że odsetek osób zakażonych HIV wśród chorych

Ryc. 2. Szacowana częstość występowania zakażenia HIV wśród chorych na gruźlicę



Źródło: WHO 2011. Global Tuberculosis control. WHO, Genewa 2011.

na gruźlicę wynosił odpowiednio 2,4 – 3,1 – 2,3, wahając się od 12,2% w Portugalii do 0% w Słowenii. Kompletność tych danych pozostawia jednak wiele do życzenia m.in. dlatego, że tylko w 8 krajach europejskich znajomość statusu zakażenia HIV wśród chorych z gruźlicą przekraczała 50%.

W Polsce brak jest kompletnych danych dotyczących rozpowszechnienia zakażenia HIV wśród chorych na gruźlicę, a zgodnie z danymi zbieranymi z ośrodków sprawujących opiekę nad osobami zakażonymi HIV w latach 2000-2002 liczba przypadków gruźlicy rozpoznawanych wśród tych pacjentów wynosiła 56-68 rocznie.

W regionach o wysokiej częstości występowania gruźlicy stosowanie skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (cART) zmniejszyło liczbę zachorowań na gruźlicę wśród osób zakażonych HIV.

Zapobieganie

Metody nieswoiste zapobiegania zakażeniu *M.tbc.* obejmują szerokie propagowanie „kultury kaszlu”, a w przypadku kontaktu z chorymi prątkującymi – stosowanie środków ochrony osobistej (maski ochronne). Zaleca się izolację oddechową chorych prątkujących i niełączenie ich na jednej sali ze względu na możliwość wzajemnego nadkażenia szczepami lekoopornymi.

Profilaktyka swoista. Szczepienie BCG nie zapobiega zachorowaniu na gruźlicę, zmniejsza jednak ryzyko wystąpienia ciężkich postaci gruźlicy. Jej stosowanie (jako szczepionki żywej) u osób zakażonych HIV jest przeciwwskazane.

Postacie kliniczne

Gruźlica latentna – pacjenci są zakażeni prątkiem gruźlicy, ale nie mają objawów chorobowych i nie stanowią źródła zakażenia dla innych; zakażenie może ulec reaktywacji.

Gruźlica czynna (aktywna) – może być wynikiem zakażenia pierwotnego lub reaktywacji zakażenia latentnego.

U osób zakażonych HIV stopień upośledzenia sprawności układu immunologicznego ma istotny wpływ na obraz kliniczny choroby. U osób z $CD4^+ > 350$ kom/μl, najczęściej występuje gruźlica płuc. Wraz z obniżaniem liczby limfocytów,

częściej występują zmiany pozapłucne dotyczące: węzłów chłonnych, opłucnej, osierdza, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), kości i stawów oraz innych narządów. Mogą one towarzyszyć gruźlicy płuc lub stanowić jedyną lokalizację choroby. Objawom zależnym od lokalizacji narządu zajętego procesem chorobowym, zwykle towarzyszą objawy ogólne takie, jak: stany podgorączkowe i gorączka, nocne poty, postępujące osłabienie i wyniszczenie.

Rozpoznanie

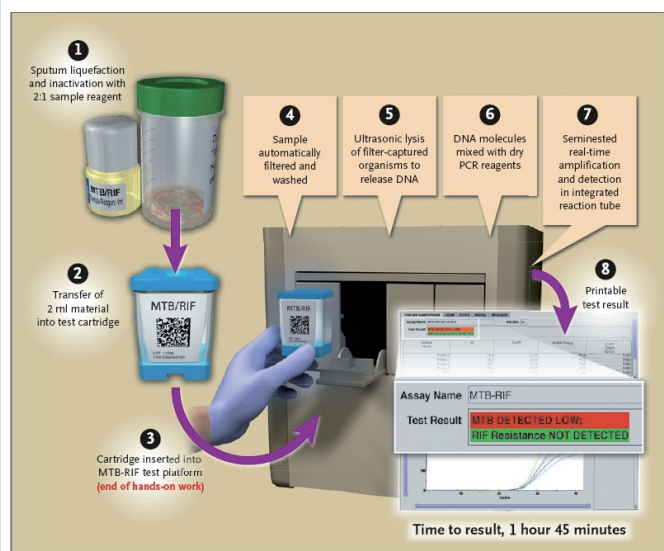
Rozpoznanie gruźlicy latentnej. Możliwe do zastosowania są dwie metody – *skórny test tuberkulinowy (STT)* i *testy IGRA*; każdą z nich cechują pewne ograniczenia.

Dodatni wynik STT lub „wiraż” tuberkulinowy (konwersja z ujemnego do dodatniego wyniku STT) potwierdza zakażenie *M.tbc.* Czulość tej metody u pacjentów zakażonych HIV jest niska, u osób z liczbą limfocytów $CD4^+ < 200$ kom/μl wynosi od 20 do 0%. Dodatkową trudność stanowi interpretacja wielkości nacieku u osób szczepionych BCG.

Testy IGRA są badaniami wykrywającymi we krwi produkcję interferonu γ w odpowiedzi na stymulację antygenami prątka. Najczęściej dostępne komercyjnie są testy: T-Spot TB i Quantiferon. U osób dorosłych, w ogólnej populacji, testy IGRA charakteryzują się wyższą czulością i swoistością w porównaniu do STT. Wśród zakażonych HIV zależność ta dotyczy jedynie testu T-Spot-TB, zaś test Quantiferon nie wykazuje przewagi nad STT. Upośledzenie funkcji układu immunologicznego nie wpływa na czulość testu IGRA w takim stopniu jak na STT. Większość paneli eksperckich zaleca stosowanie testów IGRA (często ze wskazaniem na Quantiferon) w diagnostyce latentnej postaci gruźlicy.

Pozytywny wynik testu STT lub IGRA zawsze wymaga wykluczenia czynnej postaci gruźlicy, ponieważ potwierdza on jedynie obecność zakażenia *M.tbc.*, nie różnicując czy jest to infekcja aktywna, czy latentna.

Ryc. 3 Xpert MTD/RIF



Źródło: N Engl J Med 2010; 363:1005-1015

Diagnostyka czynnej postaci gruźlicy. Złotym standardem w diagnostyce gruźlicy są badania bakteriologiczne obejmujące ocenę preparatów bezpośrednich, posiewy na podłożach stałych oraz płynnych wzbogaconych. W przypadku dodatniego wyniku badania bakterioskopowego, w celu szybkiego różnicowania pomiędzy *M. tuberculosis* a innymi drobnoustrojami kwasoopornymi, zaleca się wykonanie badań molekularnych. Przełom lat 2010-2011 rozpoczął nowy rozdział w diagnostyce gruźlicy. Do szerokiego stosowania, z poparciem rekomendacji WHO, wprowadzono Xpert MTD/RIF – szybki test umożliwiający wykrycie materiału genetycznego prątków oraz genu oporności na kluczowy lek przeciwprątkowy – rifampicynę (RIF).

W przypadku podejrzenia gruźlicy płuc podstawowym materiałem do badań są próbki płwociny (najlepiej po indukcji) i popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe. Przy podejrzeniu gruźlicy o lokalizacji pozapłucnej materiał do badań należy pobrać z miejsc i narządów, w których stwierdzana jest obecność zmian chorobowych. Pozapłucna postać gruźlicy często jest efektem krwiopochodnego rozsiewu prątków – w tych przypadkach dobrymi materiałami do badań są krew i szpik kostny.

Uzupełnieniem badań bakteriologicznych są badania obrazowe. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ >350 kom/μl radiogramy klatki piersiowej są podobne jak w ogólnej populacji chorych z gruźlicą. Zmiany guzkowe obecne są głównie w górnych płatach płuc, mogą towarzyszyć im nacieki i jamy. U chorych z liczbą limfocytów CD4+ <200 kom/μl rzadko dochodzi do tworzenia jam, a zmiany radiologiczne często obserwuje się w środkowych i dolnych polach płucnych, towarzyszyć im może powiększenie węzłów chłonnych wnek i/lub śródpiersia. Zmiany zapalne mogą być również rozsiane co świadczy o krwiopochodnym rozsiewie. U chorych zakażonych HIV brak zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie wyklucza gruźlicy układu oddechowego. Pozapłucne postacie gruźlicy wymagają obrazowania narządów zajętych procesem chorobowym, a interpretacja wyników tych badań niejednokrotnie jest niejednoznaczna i trudna. Ze względu na brak standaryzacji, niską czułość i swoistość Światowa Organizacja Zdrowia nie zaleca stosowania testów serologicznych do diagnostyki aktywnych postaci gruźlicy.

Leczenie

Zalecenia wszystkich paneli eksperckich obejmują prowadzenie leczenia przeciwprątkowego w systemie terapii dozorowanej (*DOT – direct observed therapy*). W Polsce zasada ta w praktyce nie jest realizowana.

Przed podjęciem *terapii latentnego zakażenia M. tuberculosis* zawsze konieczne jest wykluczenie aktywnej postaci gruźlicy. W leczeniu zakażenia latentnego zaleca się stosowanie izoniazydu (INH) przez 9 miesięcy lub rifampin: rifampicyny (RIF) lub rifabutyny (RFB) przez 4 miesiące.

Leczenie czynnej gruźlicy u pacjentów z koinfekcją TB/HIV nie odbiega od standardów stosowanych w ogólnej populacji i sprowadzają się do podawania 4 klasycznych leków p/prątkowych: RIF + INH + pyrazynamid (PZA) + etambutol (ETB) przez 8 tygodni (56 dawek), a następnie kontynuacji terapii dwoma lekami: RIF + INH – przez kolejne 4 miesiące. U chorych, u których po pierwszych 8 tygodniach terapii czterolekowej nie uzyskano odprątkowania lub którym przez pierwsze 8 tygodni nie podawano PZA, należy przedłużyć drugą, dwulekową fazę terapii do 7 miesięcy (łącznie 9 miesięcy leczenia).

Pacjenci leczeni zestawami bez rifampin (bez względu na powód) powinni przez pierwsze 8 tygodni otrzymywać INH + PZA + ETB + SM (lub amikacynę lub kapreomycynę), a następnie przez kolejne 7 miesięcy INH + PZA + SM.

Chorzy z gruźlicą pozapłucną wymagają prowadzenia terapii przez co najmniej 9 miesięcy, a w przypadku zajęcia OUN lub układu kostnego – 12 miesięcy. Przerwanie terapii 4-lekowej, bez względu na powód przerwania, na dłużej niż 14 dni, powinno powodować określanie czasu trwania terapii po jej wznowieniu, od początku.

Przedstawione powyżej zalecane okresy prowadzenia terapii są opiniami ekspertów i stanowią przeniesienie wiedzy i doświadczeń pochodzących z terapii osób HIV(-); brak jest dostatecznych badań dotyczących optymalnej długości trwania leczenia przeciwprątkowego u chorych zakażonych HIV.

W przypadku gruźliczego zapalenia osierdzia lub zajęcia OUN należy rozważyć dołączenie do terapii tuberkulostatycznej – steroidów, choć dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa ich stosowania z takich wskazań, w populacji osób zakażonych HIV są skąpe.

Leczenie przeciwprątkowe a cART

W sytuacji rozpoznania gruźlicy u chorego dotychczas nieleczonego antyretrowirusowo kluczowe jest określenie właściwego momentu rozpoczęcia cART. W przypadku pacjentów, u których do rozpoznania gruźlicy doszło w trakcie stosowania cART, głównym problemem jest uwzględnienie interakcji pomiędzy lekami i zminimalizowanie toksyczności obu form terapii.

Świadomość ryzyka nakładania się działań toksycznych leczenia przeciwprątkowego i cART oraz wysokiego ryzyko wystąpienia zespołu rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) przez wiele lat były powodem braku jednoznacznych zaleceń dotyczących wyboru optymalnego momentu do połączenia tych dwóch form terapii. Dogmatem pozostaje zasada, że leczenie przeciwprątkowe musi mieć zawsze pierwszeństwo przed cART.

Wyniki badań opublikowanych w ciągu ostatnich dwóch lat (SAPIT, Camelia, STRIDE - ACTG 5221) stworzyły podstawę do sformułowania zaleceń, w myśl których u wszystkich chorych z koinfekcją HIV-TB, cART należy rozpoczynać w trakcie leczenia przeciwprątkowego. Rozpoczęcie cART w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia tuberkulostatycznego należy uznać za uzasadnione u chorych z liczbą limfocytów CD4+ <50 kom/μl. Zalecenie to nie dotyczy chorych z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

U pacjentów z $CD4^+ \geq 50$ kom/ μ l, czas rozpoczęcia ART można indywidualizować, odsuwając go u większości z nich do czasu zakończenia intensywnej, czterolekowej fazy leczenia tuberkulostatycznego. Odmienne od zaleceń WHO, rekomendacje europejskie (EACS, PTN AIDS, BHIVA) liberalniej traktują rozpoczynanie cART w trakcie leczenia tuberkulostycznego u pacjentów z liczbą limfocytów $CD4^+ > 350$ kom/ μ l.

Rifamycyny (RIF i RFB) są induktorami enzymu CYP3A4 biorącego udział w metabolizmie wielu substancji i leków, tym inhibitorów proteazy (PI), nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV (NNRTI) oraz antagonistów koreceptora CCR5. Stosowanie rifampin łącznie z wymienionymi lekami antyretrowirusowymi skutkuje istotnymi zmianami stężeń wpływającymi na efekty terapeutyczne i toksyczność. RFB jest słabszym induktorem CYP3A4 niż RIF. Przy odpowiedniej modyfikacji dawek umożliwia to stosowanie RFB z PI i niektórymi NNRTI.

RIF zwiększa ponadto aktywność jelitowej glikoproteiny P, co wpływając na wchłanianie, dystrybucję i eliminację PI, praktycznie uniemożliwia łączne stosowanie RIF i PI.

Rifampicina jest również silnym induktorem UDP-glukuronylotransferazy, enzymu odpowiedzialnego za glukuronizację inhibitora integrazy HIV – raltegrawiru (RGV). Wspólne stosowanie RGV i RIF prowadzi do obniżenia stężeń i pola pod krzywą raltegrawiru poniżej wartości terapeutycznych. Interakcji tej nie wykazano dla RFB i RGV.

Przy konieczności połączenia terapii przeciwprątkowej z cART jako zestaw pierwszego wyboru zaleca się stosowanie efawirenu z tenofowirem i emtrycytabiną, a jako alternatywny inhibitor proteazy wzmacniany rytonawirem w połączeniu z tenofowirem i emtrycytabiną, ale wówczas jedyną możliwą do zastosowania rifamycyną jest RFB. Ze względu na znacznie mniejsze doświadczenia ze stosowaniem RFB w terapii gruźlicy w porównaniu z RIF oraz doniesienia dotyczące selekcjonowania szczepów prątków opornych na rifamycyny w trakcie terapii RFB i PI wzmacnianymi rytonawirem, zaleca się dokładne monitorowanie chorych pod tym kątem.

W sytuacji gdy oprócz terapii przeciwprątkowej i cART prowadzone jest leczenie innych schorzeń, (np. przeciwgrzybicze, przeciwdrgawkowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, antyarytmiczne) ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy lekami jest szczególnie wysokie.

Zespół rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) to zespół objawów rozwijających się w przebiegu zaburzonych mechanizmów regulacyjnych w układzie immunologicznym w efekcie skutecznej terapii cART wyrażającej się zahamowaniem re-

plikacji HIV i szybkim przyrostem liczby limfocytów $CD4^+$. Ryzyko wystąpienia ZRI jest wyższe u chorych, u których cART rozpoczynane jest w zaawansowanych stadiach zakażenia HIV. Częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy oceniana jest według różnych autorów na kilkanaście do ponad 40%. ZRI w przebiegu gruźlicy może mieć postać reakcji paradoksalnej lub ujawnienia się gruźlicy po rozpoczęciu cART.

Reakcja paradoksalna – może wystąpić u chorych, u których po uzyskaniu wstępnej poprawy po leczeniu tuberkulostatycznym, po dołączeniu cART obserwuje się pogorszenie stanu ogólnego, wystąpienie nowego umiejscowienia zmian chorobowych lub progresję zmian obserwowanych wcześniej. Ta postać ZRI może wystąpić w kilka-kilkanaście dni po rozpoczęciu cART, ale również w późniejszym okresie stosowania cART.

Ujawnienie się gruźlicy po włączeniu cART (unmasking TB). Zwyczajnie rozwija się w ciągu kilku miesięcy od włączenia cART u pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej gruźlicy z powodu jej subklinicznego przebiegu spowodowanego anergią wynikającą z upośledzenia funkcji układu odpornościowego. Niektóre z postaci ZRI ze względu na lokalizację zmian i nasilenie odczynu zapalnego mogą zagrażać życiu chorego. Należą do nich gruźliczaki, w tym w OUN, tamponada serca, niewydolność oddechowa, pęknięcie śledziony, ostra niewydolność nerek, chłonnokotok do jamy brzusznej (*chylous ascites*). Rozpoznanie ZRI w dużym stopniu jest rozpoznaniem „z wykluczenia” – nieskuteczności terapii przeciwprątkowej, rozwoju innego zakażenia oportunistycznego czy nowotworu. Wykonanie STT przed rozpoczęciem leczenia przeciwprątkowego i stwierdzenie jego konwersji („wirażu” tuberkulinowego) w trakcie terapii tuberkulostatycznej może ułatwić rozpoznanie ZRI.

W łagodnie przebiegającym ZRI może wystarczyć zastosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Cięższe przypadki wymagają zastosowania steroidów. Zawieszenie cART należy rozważyć jedynie w przypadkach o bardzo ciężkim, zagrażającym życiu przebiegu.

Regina B. Podlasin

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Piśmiennictwo:

1. WHO 2011. *Global Tuberculosis control*. WHO, Genewa 2011. www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. *Annual epidemiological report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data*. 2011. www.ecdc.europa.eu
3. Poznak ALi wsp. *British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011*. HIV Medicine 2011, 12, 517–524.
4. Abdool Karim SS i wsp. *Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment*. N Engl J Med 2011;365:1492–501.
5. Podlasin RB. Gruźlica i zakażenie *Mycobacterium Avium complex*. W: *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV*. Zalecenia PTN AIDS. PTN AIDS, Warszawa 2011; 137 – 147.

kontra 

Redakcja:
Redaktor naczelna – Katarzyna Gajewska
Zastępca redaktor naczelnej – Iwona Kłapińska
Sekretarz redakcji – Maryla Rogalewicz
Wydawca:
Krajowe Centrum ds. AIDS

Adres redakcji:
ul. Samsonowska 1, 02-829 Warszawa
tel. (+22) 331 77 77, fax (+22) 331 77 76
e-mail: kontra@aims.gov.pl
www.aims.gov.pl

Exemplarz bezpłatny
Redakcja zastrzega sobie prawo
adjustacji i skracania artykułów.