

TUBERCULOZA MULTIDROG REZISTENTĂ ÎN ROMANIA ÎN ULTIMII ANI (2004-2007) – UN FENOMEN SOCIAL DE MAXIMĂ IMPORTANTĂ

*Multidrug resistant tuberculosis in Romania in the
past years (2004-2007) – a social phenomenon
of great importance*

Conf. Dr. Constantin Marica, Dr. Mihaela Tănăsescu,
Prof. Asoc. Dr. Cristian Didilescu, Dr. Domnica Chiotan,
Dr. Mara Popescu-Hagen
Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, București

REZUMAT

Rezistența la medicamentele utilizate în tratamentul tuberculozei și, în particular, al tuberculozei multidrogrezistentă, a devenit o problemă importantă de sănătate publică într-un mare număr de țări dar și un obstacol în lupta pentru controlul global al tuberculozei. În multe țări, extinderea rezistenței la antibiotice nu este cunoscută, iar managementul pacienților cu tuberculoza multidrogrezistentă este inadecvat. În țările unde a fost identificată rezistența la antibiotice, măsurile specifice necesare a fi luate în cadrul programelor de control al tuberculozei trebuie să se adreseze managementului complex și complet al pacienților cu tuberculoză și strategiilor de adoptat pentru prevenția propagării și diseminării rezistenței la tuberculostatice, incluzând aici și multidrogrezistența.

În România există două centre pentru managementul cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă: unul în București la Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” și altul la Bisericani în Județul Neamț.

Cuvinte cheie: tuberculoză, multidrogrezistentă, propagare, diseminare

ABSTRACT

The emergence of resistance to drugs used to treat tuberculosis (TB), and particularly multidrug resistant (MDR-TB), has become a significant public health problem in a number of countries and an obstacle to effective global Tb control. In many other countries, the extent of drug resistance is unknown and the management of the patients with MDR-TB is inadequate. In countries where drug resistance has been identified, specific measures need to be taken within TB control programmes to address the problem through appropriate management of patients and adoption of strategies to prevent the propagation and dissemination of drug resistance tb, including MDR-TB.

Two centers for the management of MDR-TB cases are present in Romania: one in Bucharest at The National Pneumology Institute “Marius Nasta” and the other at Bisericani (Neamt district).

Key words: tuberculosis, multidrug resistant, propagation, dissemination

Începând cu 1993 Organizația Mondială a Sănătății a considerat că „tuberculoza a creat o situație de urgență mondială”. Așa cum reiese din rapoartele anuale ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), tuberculoza înregistrează în lume

anual aproximativ 9 milioane de cazuri noi și 2 milioane de decese. Peste 80% dintre bolnavi se aflau în țări din Asia și din Africa sub-Sahariana (1,2). De altfel, față de anii precedenți, numărul de cazuri înregistrate a fost același sau a scăzut în

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Constantin Marica, Institutul de Pneumologie Marius Nasta, Șoseaua Viilor, Nr. 90, Sector 5, București

5 din cele 6 regiuni ale OMS, dar a crescut în Africa, mai ales din cauza răspândirii în continuare a infecției HIV. (5,6,7,8)

În contextul european al aderării României la UE, în țara noastră incidența tuberculozei înregistrează încă valori ridicate comparativ cu media țărilor din Uniunea Europeană (locul I între țările UE și locul III între țările Regiunii Europa a OMS), astfel că un răspuns coordonat la nivel național împotriva acestei maladii reprezintă o prioritate a politicii sanitare actuale.

Sensibilitatea la tuberculostatice a fost monitorizată în România încă din 1965, când a fost realizată prima ancheta națională de chimio-rezistență. Datele din ancheta națională de chimio-rezistență între anii 2003-2004 (11) au semnalat o prevalență a rezistenței la oricare din tuberculostaticele de prima linie (H,R,E și S) de 19,2% la 918 noi cazuri și de 36,6% la 424 cazuri de retratamente. Prevalențele rezistenței la H și a multidrogrezistenței au fost de 7,7%, respectiv, 2,8% la cazurile noi și de 28,1%, respectiv, 11,6% la cazurile cu retratamente. Datele din 2003-2004 sunt comparabile cu cele dintr-un studiu anterior de chimio-rezistență efectuat între anii 1994 și 1997 (12). Într-o anchetă extensivă din anul 2004 realizată asupra pacienților cu tuberculoză cronică, prevalența multidrogrezistenței a fost estimată la 32,7%. (13).

În plus, se subliniază necesitatea unei evaluări generale a fenomenului insistându-se în ultima vreme asupra tuberculozei XDR, definită ca rezistența la cele 2 medicamente majore (H;R) plus la orice fluorochinolonă și la cel puțin unul din cele 3 droguri injectabile de linia a II-a (Capreomicină, Kanamicină sau Amikacină) (2,10).

O evaluare făcută în 2005 de „Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis“ a indicat o rată a MDR-TB de 2,8 % la cazurile noi și de 11,6 % la recidive. Aceste valori ne situează sub nivelul altor țări din Europa de Est și țările fostei Uniuni Sovietice (pentru cazurile noi: Federația Rusă – 15,5%; Kazahstan – 28%; Republica Moldova – 18,8%; Lituania – 20%; Bulgaria - 5,7%) (8).

În România funcționează din 2004 cele două centre de excelență pentru tratarea TB MDR (Institutul „Marius Nasta“ – cu o capacitate de 60 paturi și Bisericiani cu o capacitate de 70 paturi), unde, din păcate, nu pot fi tratați mai mult de 30% dintre cazurile aflate în evidență cu TB MDR (având în vedere perioada prelungită de spitalizare necesară). Restul bolnavilor sunt preluați de rețeaua teritorială de specialitate.

În conformitate cu standardele internaționale, tratamentul TB MDR este prelungit (18-24 luni)

comparativ cu formele cu chimiosensibilitate, cu o fază intensivă de 6 luni în care se administrează zilnic 5-7 medicamente considerate a fi eficiente, unul din preparate fiind injectabil și o fază de continuare în care se administrează pe cale orală cel puțin 4 medicamente la care sensibilitatea este pastrată (3). Managementul cazurilor de TB MDR necesită dedicație și instruire specifică.

Costul mediu al unui tratament individualizat pentru TB MDR depășește de zeci de ori (în funcție de schemă și durată) costul tratamentului clasic.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Analiza comparativă a cazurilor de MDR-TB și a evoluției acestora sub tratament în cele două centre de excelență de la București și Bisericiani între anii 2004 și 2007.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a realizat un studiu retrospectiv asupra pacienților cu MDR-TB internați în Centrele de Excelență din România între 2004-2007. Evaluarea pacienților s-a făcut conform protocoalelor terapeutice elaborate în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei și la toți s-a considerat oportună administrarea tratamentului pe o perioadă de timp foarte lungă, mai mult de 24 luni. Rezultatele monitorizării pacienților au fost colectate la începutul lui 2007. Acest studiu este bazat pe datele furnizate de registrele de MDR-TB și de sistemul informatic cu privire la datele demografice, durata de spitalizare, categoria PNCT, leziunile radiologice, rezultatele examenelor bacteriologice în dinamică și rezultatele tratamentului pacienților cu MDR-TB. Pentru a fi acceptați în unul din cele două centre de tratament pacienții au trebuit să îndeplinească toate criteriile stabilite anterior prin protocol:

1. Criterii de includere în centrele de excelență

- Să fie posibilă confirmarea MDR de către un LNR
- Să fie de acord cu administrarea tratamentului sub directă observare zilnic, pe toată durata acestuia (în medie 24 luni)
- Să fie de acord cu spitalizarea până la negativare (posibil peste 6 luni).
- Să se poată asigura tratamentul direct observat după externarea din Centrul MDR (de către un cadru medical sau o persoană instruită)
- Au prioritate cazurile de TB MDR netratate anterior.

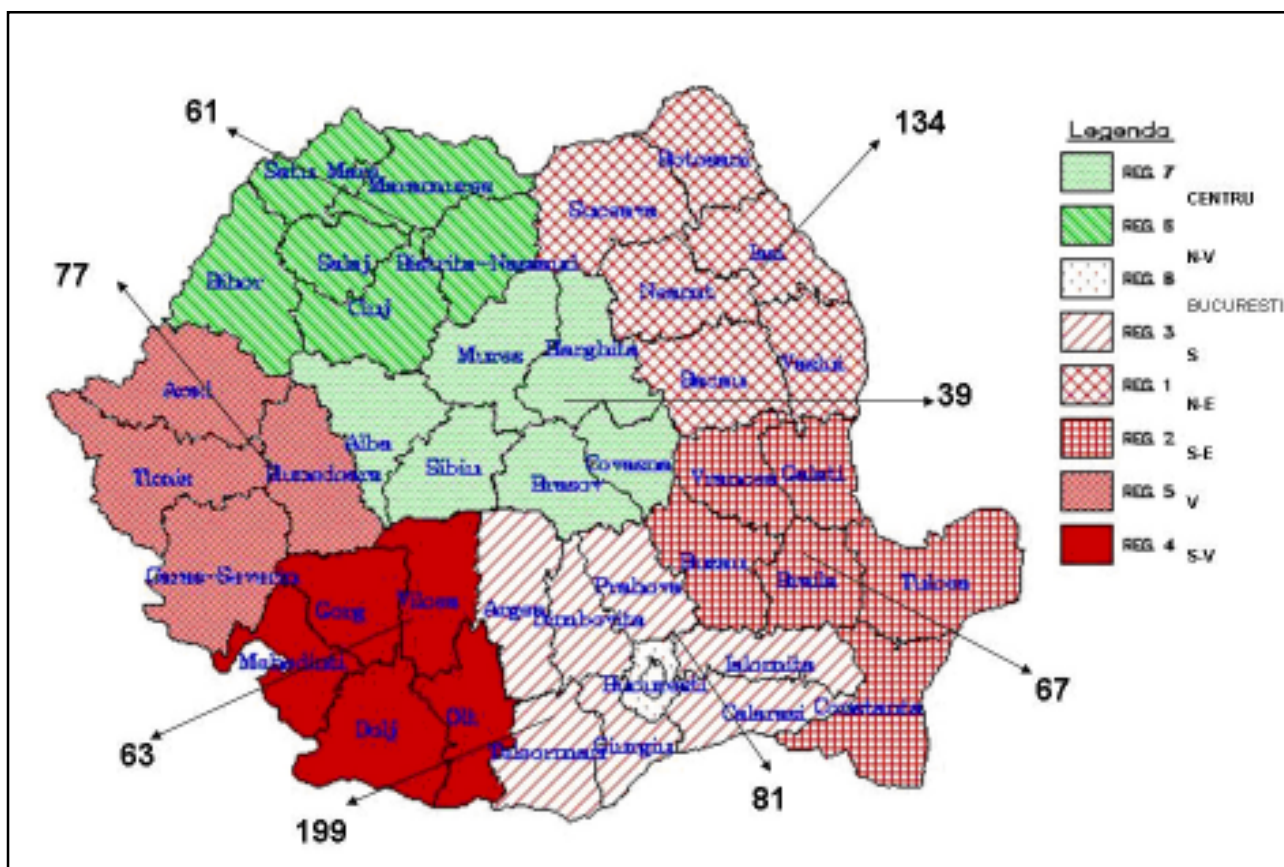


Figura 1. MDR în Euro-Regiunile din România în 2006 (721 cazuri)

2. Criterii de excludere:

- Pacientul refuză spitalizarea de lungă durată, până la negativare
- Pacientul refuză administrarea tratamentului sub directă observare sau nu acceptă eventualitatea de a fi tratat până la 24 luni sau mai mult
- Stadii terminale de boală cu speranța de viață mai mică decât durata tratamentului
- Lipsa rezervelor terapeutice
- Alte situații particulare care împiedică administrarea sub directă observare a tratamentului pe toată durata acestuia.

La mijlocul anului 2007 erau înregistrați un număr total de 305 pacienți în Centrul MDR București; acest studiu a inclus 170 de pacienți din Centrul MDR București care au îndeplinit toate criteriile de admitere și, respectiv, 294 pacienți admiși în Centrul de la Bisericani. Două comisii au fost alese să dezbată săptămânal strategia de tratament și management a cazurilor de MDR-TB la București și Bisericani.

Cazul nou de MDR-TB a fost definit ca fiind pacientul care nu a primit niciodată tratament anti TB sau care a primit tratament mai puțin de o lună.

Pacientul MDR-TB tratat anterior cu tuberculostatice de prima linie a fost definit ca fiind pacientul cu MDR-TB care a primit tratament cu tuberculostatice de prima linie mai mult de o lună.

Pacientul MDR-TB tratat anterior cu tuberculostatice de a doua linie a fost definit ca acel pacient cu MDR-TB care a fost tratat mai mult de o lună cu mai mult de un tuberculostatic de a doua linie (cu sau fără tuberculostatice de prima linie).

Șase categorii au fost utilizate pentru a defini rezultatele tratamentului: vindecat, tratament încheiat, decedat, abandon, eșec și transfer.

Standardele internaționale pentru colectarea datelor au fost dezvoltate în anul 2000. Acuratețea metodelor de laborator a fost verificată prin teste repetate de asigurare a calității elaborate de rețeaua laboratoarelor de referință TB ale WHO și IUATLD.

Rezultate

A) Date demografice:

Acest studiu s-a realizat pe un lot de:

- 170 pacienți cu MDR-TB tratați în perioada 2004-2006 în Centrul de la București;
- 294 pacienți cu MDR-TB tratați în perioada 2004-2006 în Centrul de la Bisericani.

În amândouă Centrele s-a remarcat internarea unui număr mai mare de femei decât de bărbați: 58% la București și 52% la Bisericiani.

Referitor la distribuția teritorială, la Centrul de la București majoritatea pacienților provin din mediul urban, în timp ce la Bisericiani majoritatea provin din mediul rural.

B) Durata de spitalizare

Durata recomandată de administrare a agenților injectabili, în faza intensivă, este ghidată de conversia examenului direct al sputei și de conversia culturilor. Recomandarea este ca agenții injectabili să fie continuați pentru cel puțin 6 luni după ce s-a obținut negativarea culturilor.

Durata medie de spitalizare a fost în anul 2006 mai mare la Centrul MDR-TB de la București – 117 zile, decât la Bisericiani – 92 zile.

C) Categoriile utilizate de Programul Național de Control al Tuberculozei

Pacienții au fost clasificați după categoriile PNCT. Cel mai mare grup este reprezentat de bolnavii cronici – la București 47,7%, iar la Bisericiani 22% din numărul total de pacienți cu MDR-TB înregistrați. Recidivele sunt mult mai frecvente la Bisericiani (40%) decât la București (17%). Majoritatea cazurilor noi sunt înregistrate la București (22,4%) comparativ cu Bisericiani (13%). Eșecurile terapeutice sunt mai frecvente în Centrul de la Bisericiani (21%) comparativ cu Centrul de la București (12,9%).

D) Datele examenului radiologic la începutul spitalizării

Clasificarea leziunilor de pe radiografia pulmonară arată un procent mai mare de leziuni de tip cavitătar (77,6%) la pacienții din Centrul MDR-TB de la București, comparativ cu pacienții de la Bisericiani (66%), unde acestea au fost mai scăzute. Leziunile de tip infiltrativ au fost prezente la 33% din pacienții de la Bisericiani și la 22,4% din cei de la București.

Radiografia pulmonară arată leziuni unilaterale în 53% din cazurile MDR-TB de la București și în 24% din cazurile de la Bisericiani. Leziunile bilaterale au fost prezente la 76% din pacienții internați la Bisericiani și la 47% din pacienții de la București.

E) Datele examenelor bacteriologice la începutul spitalizării:

În Centrul de excelență de la București au fost înregistrate un număr mai mare de examene

bacteriologice de spută și culturi pozitive (84,6%), decât la Bisericiani (75,3%). Cazurile MDR-TB cu frotiu negativ și culturi pozitive au fost într-un procent mai mare la Bisericiani (9,1%) decât la București (7,1%).

F) Rezistența la tuberculostatice

Rezultatele arată că prevalența medie a rezistenței la tuberculostatice a fost următoarea: Isoniazida (H) și Rifampicina (R) au avut o rezistență de 100%, streptomycină (S) – 61,7%, Kanamicina (AK) 31,5% și Etambutolul (E) – 23,2%. Frecvența rezistenței la INH și SM a fost mai mare decât la RIF și EMB. Rezistența la INH, SM, RIF și EMB a fost mai frecventă la cazurile tratate anterior, proporția de cazuri rezistente la 3 sau 4 tuberculostatice fiind semnificativ mai mare tot la acestea din urmă decât la cazurile noi, ceea ce denotă o creștere a rezistenței la tuberculostatice.

G) Numărul chimiorezistențelor.

Din numărul total de cazuri MDR-TB incluse în acest studiu, la Bisericiani majoritatea pacienților au fost rezistenți la HR și alte 2 tuberculostatice (34,73%), în timp ce la București ponderea cea mai mare au constituit-o pacienții cu rezistența la HR și un alt tuberculostatic (25,6%).

H) Tratamentul chirurgical la pacienții cu MDR-TB.

Tratamentul chirurgical a fost o opțiune terapeutică pentru 16 pacienți cu MDR-TB înrolați la București (16 cazuri de rezecții – lobectomii sau pneumonectomii).

Rezultate terapeutice

Dintre cei 394 pacienți pe care s-a realizat studiul de față, 200 pacienți MDR-TB erau înrolați în prima cohortă a proiectului DOTS-Plus (București+Bisericiani); dintre aceștia, la sfârșitul analizei mai erau **în tratament 16 bolnavi**.

Dintre cei 184 pacienți din prima cohortă a proiectului DOTS-Plus care au fost evaluați până în momentul efectuării studiului nostru, **55 pacienți sunt declarați cu tratamentul încheiat, iar 54 sunt declarați ca vindecați (o rată de succes terapeutic de 59,23%)**.

Restul de **75 de pacienți din cohorta I care nu mai sunt în tratament și nu au încheiat tratamentul** sunt:

- 24 decese (cauzate de forme extinse și grave de tuberculoză și a complicațiilor survenite în cursul tratamentului);

- 26 eșecuri terapeutice (epuizarea resurselor terapeutice);
- 25 abandonuri (din care 4 pacienți pierduți, din cauza plecării acestora în străinătate).

În momentul analizei a II-a cohorta nu avea încă numărul complet de pacienți înrolați (200) și este încă în curs de evaluare.

Rata de conversie a culturii (pentru prima cohortă) în cele două centre a fost:

Centrul de referință București

– Negativare M și C (durata medie 3-4 luni) la 121 bolnavi (72,5%)

Centrul de referință Bisericani

– Negativare M și C (durata medie 3-4 luni) la 188 bolnavi (64%)

DISCUȚII

Tuberculoza multidrogrezistentă definită ca tuberculoza rezistentă cel puțin la Rifampicină și Isoniazidă este un factor complementar pentru controlul bolii, din moment ce pacienții purtători de tulpini de M tuberculosis trebuie să fie tratați cu regimuri terapeutice conținând tuberculostatice de linia a doua care sunt mult mai scumpe, mai toxice și mult mai puțin eficiente.

De la înființarea Proiectului global al WHO și IUATLD de urmărire a chimiorezistenței anti-tuberculoase s-au emis trei rapoarte. Raportul WHO din 2004 a estimat prevalența anuală a MDR-TB în 69 de locații. În majoritatea țărilor Vestice și Central-Europene prevalența estimată a fost mai mică de 10 cazuri pe țara. Estonia, Letonia și 2 regiuni din Federația Rusă au estimat prevalențe între 99 și 248 cazuri de MDR-TB. Provinciile Henan și Hubei din China au estimat mai mult de 1000 cazuri, iar Kazakhstan și Africa de Sud mai mult de 3000 cazuri (6).

În 2004 un număr de 978 de cazuri MDR-TB au fost raportate din 38 de țări, 565 cazuri fiind din țările care aplică DOTS, majoritatea bărbați (80%).

În studiul de față distribuția pacienților MDR-TB arată o altă distribuție a pacienților admiși în centru: majoritatea sunt femei atât în Centrul de la București (58%), cât și în cel de la Bisericani (52%). Privitor la distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență: în Centrul de la București majoritatea provin din mediul urban (60%), în timp ce la Centrul de la Bisericani majoritatea provin din mediul rural (63%).

Legat de durata tratamentului, recomandarea este ca tratamentul să dureze cel puțin 18 luni după conversia culturilor. Extensia la 24 luni poate fi

indicată la pacienții cazuri cronice cu leziuni pulmonare extinse. Durata medie de spitalizare a fost mai mare la București (117 zile) unde au fost dominante cazurile de MDR-TB cu leziuni cavitare, decât la Bisericani (92 zile).

Majoritatea cazurilor noi de MDR-TB s-au înregistrat la București (22,4%) la Bisericani fiind numai 13%. Prevalența chimiorezistenței la cazurile noi este un indicator important al Programului de Control al Tuberculozei, reflectând de asemenea, performanțele Programului de Control pe o perioadă mare de timp precum și nivelul transmisiei infecției în comunitate.

Prevalența chimiorezistenței printre pacienții care au un istoric de tratamente anterioare a primit mai puțin atenție, întrucât supravegherea acestei populații este mai complexă. Acest grup cuprinde pacienții cronici cu eșecuri terapeutice, cei cu recidive și cei cu abandon terapeutic. Uneori aceasta populație reprezintă mai mult de 40% din cazurile MDR-TB cu examenul microscopic al sputei pozitiv. Prevalența chimiorezistenței variază foarte mult în subgrupele acestui tip de pacienți. Cazurile la primul eșec terapeutic sunt predominante la Bisericani (21%), comparativ cu București (12,9%). Cel mai mare grup este reprezentat de cronici: 47,7% la București și 22% la Bisericani. Cazurile cronice și eșecurile terapeutice au cel mai mare risc de a fi MDR-TB. Acestea au o mai mare probabilitate de a avea chimio-rezistență decât noile cazuri care au risc mai scăzut de MDR-TB.

Un mai mare procent din pacienți MDR-TB înregistrați atât la București (84,6%) cât și la Bisericani (75,3%) cu examen direct al sputei și culturi pozitive au leziuni extinse pulmonare.

Prevalența rezistenței la chimioterapie în cele 2 centre a fost: INH 100%, R- 100%, S- 61,7%, K – 31,5% și E – 23,3%. Rezistența la Rifampicină a fost evaluată ca un predictor al MDR-TB. Mono-rezistența la INH sau SM este poarta principală de achiziție a rezistentelor aditionale. Rezistența adițională la HR variaza de la 1 la 4. La București 72% dintre pacienții MDR au mai mult decât rezistența la HR în timp ce la Bisericani procentul acestora este de 83%.

Cea mai utilizată procedura chirurgicală la pacienții cu MDR –TB este rezecția. Este considerată ca fiind un adjuvant al chimioterapiei și este benefică pentru pacienții la care se întrunesc toate indicațiile chirurgicale. Chirurgicalizarea a fost o opțiune terapeutică pentru 17 pacienți MDR-TB din centrul de la București (16 cazuri de rezecție chirurgicală).

CONCLUZII

Tratamentul cazurilor de MDR-TB implică o strategie complexă, cu consumuri financiare mult mai mari decât pentru cazurile cu chimiosensibilitate pastrată. Astfel, implementarea programului DOTS Plus la nivel național devine o necesitate,

în scopul asigurării accesului la tratament al tuturor cazurilor de MDR-TB, ceea ce implică o susținere financiară reală. Desfășurarea unui plan operațional funcțional în managementul cazurilor cu chimiorezistență se face acord cu Planul Global STOP TB al OMS, având în vedere amenințarea reală pe care o reprezintă XDR-TB.(10)

BIBLIGRAFIE

1. **Raviglione MC, Pio A.** Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet* 2002;359:775-80.
2. **G.B. Migliori, P. C. Hopewell, F. Blasi, A. Spanevello and M. C. Raviglione** - Improving the TB case management: the International Standards for Tuberculosis care *Eur Respir J* 2006; 28:687-690
3. **C. Didilescu; C. Marica** - " Tuberculoza-trecut, prezent si viitor" Ed. Universitara "C. Davila" Bucuresti
4. **C. Marica; C. Didilescu** -" Epidemiologia bolilor pulmonare cronice cu extindere in masa"-Ed. Curtea Veche; 2000
5. WHO Report 2003; Global tuberculosis control- surveillance, planning, financing, (WHO/CDS/TB/2003.316)
6. WHO Report 2004 ; Global tuberculosis control- surveillance, planning, financing, (WHO/HTM/TB/2004.331)
7. WHO Report 2005; Global tuberculosis control- surveillance, planning, financing, (WHO/HTM/TB/2005.349)
8. WHO Report 2006; Global tuberculosis control- surveillance, planning, financing, (WHO/HTM/TB/2006.362)
9. Ghid Metodologic de Implementare a Programului National de Control al Tuberculozei 2007-2011
10. Stop TB Partnership. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015: Actions for life: towards a world free of tuberculosis. Geneva: WHO; 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35)
11. ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD - Fourth Global Report, The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis, Drug Resistance Surveillance 2002-2007 (WHO/HTM/TB/2008.394)
12. ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD - Second Global Report, The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994 – 1997 (WHO/TB/97.229)
13. **C. Marica, V. Spinu, C. Popa, E. Botezatu,** Surveillance multidrug – resistance in Romania 2004-2005 –ERJ 2007 vol. 30 Suppl. 51:741