

C.Z.U.: 616-002.5-085

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.38>

NOI ABORDĂRI ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI DROGREZISTENTE

Evghenia CULA, ftiziopneumolog, doctorandă

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: mdevghenia@gmail.com

Rezumat.

Tuberculoza drogrezistentă (TB MDR), rezistentă la izoniazidă și rifampicină, continuă să fie una dintre cele mai importante amenințări în adresa controlului epidemiei de TB. În ultimii ani, s-au înregistrat progrese promițătoare în paradigma tratamentului TB MDR: noi medicamente și-au demonstrat activitatea împotriva *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) și mai multe regimuri scurte, integral orale pentru tratarea TB MDR au prezentat rezultate promițătoare. Scopul acestei revizuii cuprinzătoare este de a rezuma regimurile recomandate de OMS pentru tratarea TB MDR și, de asemenea, rezumăm noile perspective privind tratamentul pacienților cu TB MDR.

Cuvinte cheie: tuberculoza, TB MDR, tratament.

Summary: Recent advances in the treatment of drug resistant tuberculosis.

Multidrug-resistant (MDR TB) tuberculosis (TB), resistant to isoniazid and rifampicin, continues to be one of the most important threats to controlling the TB epidemic. Over the last few years, there have been promising advances in the paradigm of MDR TB treatment: new drugs have shown activity against *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) and several all-oral short regimens to treat MDR TB have shown promising results. The purpose of this comprehensive review is to summarize the recommended regimens to treat MDR TB, and we also summarize new insights into the treatment of patients with MDR TB.

Keywords: tuberculosis, MDR TB, treatment.

Резюме: Новые подходы в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ TB), резистентный к изониазиду и рифампицину, остается одной из важнейших угроз для контроля эпидемии туберкулеза. За последние несколько лет в парадигме лечения МЛУ TB произошли многообещающие сдвиги: новые препараты показали активность против *Mycobacterium tuberculosis* (MBT), а несколько коротких схем лечения МЛУ TB показали многообещающие результаты. Целью данного комплексного обзора является обобщение рекомендуемых ВОЗ схем лечения МЛУ TB, а также изложение новых взглядов на лечение пациентов с МЛУ TB.

Ключевые слова: туберкулез, TB МЛУ, лечение.

Introducere.

Tuberculoza (TB) rămâne o problemă de sănătate publică la nivel global și este una dintre cele mai răspândite cauze de deces printre bolile transmisibile din lume. În anul 2022, se estima că 10,6 milioane de oameni vor dezvolta TB și 1,3 milioane vor deceda din cauza bolii. Pentru anul 2022, au fost estimate aproximativ 410.000 de cazuri noi de tuberculoză drogrezistentă sau rezistentă la rifampicină (TB MDR/RR). În timp ce toate aceste cazuri, ar fi fost eligibile pentru un regim de tratament pentru TB MDR/RR, de către țări au fost raportate doar 175.650 de cazuri incluse în tratament. Răspândirea tuberculozei rezistente la medicamente (TB MDR) reprezintă o amenințare pentru sănătatea publică la nivel global, cu consecințe grave pentru cei afectați.

Deși s-a înregistrat o scădere a incidenței și mortalității prin TB în ultimii ani, suntem încă departe

de a atinge obiectivele globale privind TB propuse de OMS în strategia „End TB” lansată în anul 2015, care vizează reducerea numărului absolut de decese cauzate de TB cu 95% și a numărului absolut de cazuri noi de TB cu 90% până în anul 2035 [1].

Conform Raportului Global TB 2024, publicat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pe 29 octombrie 2024, la nivel mondial, în anul 2023, 79% din persoanele diagnosticate cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic au fost testate pentru rezistența la rifampicină, (73% în 2022, 69% în 2021 și considerabil mai bine decât nivelul pre-pandemic de 62% în 2019). În regiunea europeană a OMS, aproximativ jumătate din cazurile estimate de TB MDR/RR sunt diagnosticate: 34 630 de cazuri notificate față de un număr estimat de 61 500. Majoritatea (85%) a cazurilor de TB sunt raportate de către 18 țări din Europa de Est și Asia Centrală,

țări cu prioritate ridicată în cadrul OMS, Regiunea Europeană [2,3]. Din aceste 18 țări, 13 sunt din spațiul post sovietic (Armenia, Azerbaidjan, Belarus, Georgia, Kazahstan, Kârgâzstan, Letonia, Lituania, Republica Moldova, Tadjikistan, Turkmenistan, Ucraina și Uzbekistan). Managementul pacienților cu tuberculoză TB MDR/RR este o provocare clinică majoră datorită complexității diagnosticului, duratei tratamentului, frecvenței reacțiilor adverse și costului ridicat al medicamentelor [4].

Scopul studiului este de a rezuma principalele scheme utilizate pentru tratamentul TB RR/DR, recomandate de OMS.

Materiale și metode.

În acest studiu au fost utilizate publicații științifice recente și acte normative din baze de date precum: PubMed, Google Scholar, Science Direct și Cochrane Library, alături de rapoartele OMS. Au fost analizate rezultatele studiilor, privind schemele utilizate pentru tratamentul TB MDR/RR. Metodele principale au inclus analiza de conținut a literaturii pentru tratamentul TB MDR/RR.

Rezultate și discuții.

În ultimii zece ani, cercetările aprofundate, privind noi medicamente și regimuri pentru tratarea tuberculozei, au deschis calea pentru dezvoltarea și evaluarea mai multor regimuri noi. Dovezile generate de aceste cercetări au oferit o bază științifică solidă pentru ca Organizația Mondială a Sănătății (OMS) să își actualizeze documentele de politici, care au fost adoptate treptat de către țări. Utilizarea de medicamente noi și modificate, cum ar fi Bedaquilinum, Pretomanidum, Linezolidum și Delamanidum, trecerea de la regimurile mai vechi pe bază de injectabile la regimuri de medicamente cu administrare totalmente orală, au condus la îmbunătățire considerabilă a ratei de succes a tratamentului pentru persoanele cu TB MDR/RR. La nivel global, în anul 2022, la pacienții cu TB MDR/RR, care au început tratamentul în 2021, rata de succes a tratamentului a fost de 63%, reflectând o majorare esențială de la 50% în 2020.

Până în anul 2016, tratamentul TB MDR se baza pe un medicament injectabil plus o fluorochinolona (moxifloxacin, levofloxacin sau gatifloxacin) cu o durată de 18-20 de luni sau mai mult [5]. În anul 2016, ghidurile OMS de tratament pentru TB MDR, în baza rezultatelor a mai multor studii publicate, care au inclus cohorte de pacienți cu TB MDR tratați cu regimuri de tratament cu o durată cuprinsă între 9 și 12 luni, au recomandat pentru prima dată utilizarea unui regim de tratament de scurtă durată la pacienții selectați [6, 7, 8, 9]. În plus, schema de tratament includea un medicament injectabil și Isoniazidum în

doze mari, acestea fiind responsabile pentru o frecvență înaltă de reacții adverse, inclusiv tulburări auditive și renale. Mai multe studii au evaluat un nou regim de medicamente cu o durată mai scurtă și administrare integral orală (fără utilizarea unei aminoglicozide injectabile), cu rezultate încurajatoare. Ca rezultat, noile directive ale OMS pentru tratamentul TB MDR/RR s-au schimbat substanțial [10]. Încercările de a reduce durată tratamentul și de a utiliza o combinație de medicamente, care este mai ușor de tolerat, mai eficientă și mai puțin costisitoare au început încă din anii 90[8]. Ca urmare, un regim de tratament destul de standardizat, care durează 9-12 luni, a fost dezvoltat și studiat la pacienți selectați din diferite țări.

Începând din anul 2018, OMS a recomandat regimuri integral orale pentru tratamentul TB MDR/RR, ceea ce a fost un progres istoric, comparativ cu regimurile anterioare, care includeau preparate injectabile [11]. Cele mai recente recomandări pentru tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente includ trei grupuri de regimuri [12, 13]. Primul grup constă din două regimuri de 6 luni; toate medicamentele sunt cu administrare orală, și sunt recomandate pentru persoanele cu TB MDR/RR (cu sau fără rezistență la fluorochinolone). Al doilea grup include mai multe regimuri de tratament de scurtă durată, integral orale, cu o durată de 9 luni, recomandate pentru persoanele cu TB MDR/RR, care nu au rezistență confirmată la nici una din fluorochinolone. Al treilea grup conține regimuri cu o durată de 18-20 luni, care pot include un medicament injectabil (Amikacină). Regimurile din primul grup, cu o durată de 6 luni, sunt prioritare pentru tratamentul TB MDR/RR, în timp ce regimurile din grupul trei sunt recomandate ca o ultimă soluție.

În prezent, în Republica Moldova, pentru tratamentul tuturor cazurilor de TB, inclusiv și cele cu TB MDR/RR se utilizează Protocolul Clinic Național „TB la adult”, aprobat prin ordinul MS nr. 121 din 31.01.2024 și Protocolul Clinic Național „TB la copil”, aprobat prin ordinul MS nr. 970 din 03.11.2023. Ambele protocoale au fost revizuite și actualizate în conformitate cu cele mai recente recomandări ale OMS. La inițiativa OMS, începând cu luna septembrie, anul 2020, în Republica Moldova, a fost lansat studiul operațional(SO) regional „Evaluarea eficacității și siguranței regimurilor scurte de tratament modificate (mSTR) a TB MDR/RR, cu utilizarea medicamentelor doar cu administrare orală”. Schemele scurte de tratament pentru TB RR (mSTR), modificate complet, propuse în cadrul studiului actual, sunt elaborate în baza recomandărilor OMS din anul 2019, privind compoziția regimului și numărul de medicamente eficiente, în care se

utilizează toate medicamentele din grupul A, grupul B și Delamanidum din grupul C [14]. Durata tratamentului a fost selectată pe baza dovezilor disponibile, 9 luni (39 săptămâni) de tratament și 12 luni de monitorizare după încheierea tratamentului.

Cele mai recente recomandări, bazate pe dovezi, pentru tratamentul TB MDR/RR și TB pre-XDR, au fost publicate de OMS în luna iunie, 2024 [13]. Actualizarea din anul 2022 a ghidurilor de tratament al TB MDR/RR, a inclus și a priorizat un nou regim de 6 luni – BPaLM, ca tratament de elecție pentru pacienții eligibili [10]. Noul regim BDLLfxC, va permite extinderea utilizării regimurilor de 6 luni pentru copii, adolescenți și femeile însărcinate, care nu pot beneficia de regimul BPaLM recomandat în prezent, din cauza absenței datelor de siguranță și de dozare pentru Pretomanidum [13].

Concluzie.

În ultimii ani, s-au produs schimbări semnificative în tratamentul TB MDR/RR. Există medicamente noi și au fost elaborate mai multe regimuri scurte, integral orale, cu rezultate încurajatoare. Disponibilitatea și accesibilitatea medicamentelor, care compun aceste regimuri, este esențială pentru tratarea cu succes a pacienților, cu minimalizarea riscului de dezvoltare a rezistenței. Pacienții cu TB MDR/RR beneficiază de o vigilență sporită prin monitorizare atentă în ceea ce privește răspunsul la tratamentul administrat, în scopul identificării timpurii a reacțiilor adverse și evitarea modificării regimului de tratament din cauza toxicității.

Bibliografie.

- World Health Organization Implementing the End TB Strategy. Antimicrob. Agents Chemother. 2014; 58:7250–7257.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis: the Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region, 2011–2015 5 p.
- European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023–2021 data. Stockholm, Sweden; and Copenhagen, Denmark: ECDC & WHO Regional Office for Europe, 2023, 15 p.
- Kohler S, et al. *The contribution of drug import to the cost of tuberculosis treatment: A cost analysis of longer, shorter, and short drug regimens for Karakalpakstan, Uzbekistan*. PLoS Glob Public Health 2022;2(8): e0000567.
- World Health Organization. WHO Treatment of Tuberculosis Guidelines. 4th ed. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2010, 84 p.
- Falzon D., Schünemann H.J., Harausz E., González-Angulo L., Lienhardt C., Jaramillo E., Weyer K. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur. Respir. J. 2017; 49:1602308.
- van Deun A., Maug A.K.J., Salim M.A.H., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182:684–692.
- Piubello A., Harouna S.H., Souleymane M.B., Boukary I., Morou S., Daouda M., Hanki Y., van Deun A. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: No relapses. Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Against Tuberc. Lung Dis. 2014; 18:1188–1194.
- Kuaban C., Noeske J., Rieder H.L., Aït-Khaled N., Abena Foe J.L., Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Against Tuberc. Lung Dis. 2015; 19:517–524.
- World Health Organization. Who Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment—Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020, 12 p.
- Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://iris.who.int/handle/10665/275383>).
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022, 6 p. (<https://iris.who.int/handle/10665/365308>).
- Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, August 2024, 3 p. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/378472>).
- WHO Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2019, 19 p. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
- World Health Organization. Who Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment—Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020, 41 p.