

Habilitační práce

Multirezistentní tuberkulóza

MUDr. Václava Bártů, Ph.D.

**Pneumologická klinika 2. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol,
Praha**

Plicní oddělení, Medicon a.s., Praha

Obsah

1	ÚVOD	3
1.1	ETIOLOGIE ONEMOCNĚNÍ	4
1.2	EPIDEMIOLOGIE TUBERKULÓZY VE SVĚTĚ	4
1.3	EPIDEMIOLOGIE TUBERKULÓZY V ČESKÉ REPUBLICE	7
1.4	EPIDEMIOLOGIE MDR TB	8
1.5	REZISTENTNÍ TUBERKULÓZA – REZISTENCE M. TB	8
1.6	TYPY REZISTENCE	9
1.7	LÉČBA TUBERKULÓZY	10
1.8	LÉČBA MULTIREZISTENTNÍ TUBERKULÓZY	11
1.9	PERSPEKTIVY LÉČBY MDR TB, XDR TB	13
2	CÍLE PRÁCE	15
3	MATERIÁL A METODY	15
4	VÝSLEDKY	16
4.1	NÁRODNOST	16
4.2	POHLAVÍ	18
4.3	VĚK	19
4.4	BAKTERIOLOGICKÁ ZÁVAŽNOST ONEMOCNĚNÍ	21
4.5	REZISTENCE	23
4.6	LÉKOVÁ REZISTENCE	24
4.7	ROZSAH PLICNÍHO POSTIŽENÍ VE VZTAHU K BAKTERIOLOGICKÉ ZÁVAŽNOSTI	27
4.8	TUBERKULÍNOVÝ KOŽNÍ TEST DLE MANTOUX	27
4.9	CHRONICKÉ KUŘÁCTVÍ	30
4.10	SOCIÁLNÍ STATUS	31
4.11	SOCIÁLNÍ SKUPINY A BAKTERIOLOGICKÝ NÁLEZ	32
4.12	PŘIDRUŽENÉ CHOROBY A REZISTENCE	35
4.13	LÉČBA	37
4.14	DÉLKA HOSPITALIZACE	38
4.15	VÝSLEDEK LÉČBY	38
4.16	ÚMRTÍ, PŘÍČINY	40
4.17	VÝSLEDEK LÉČBY VE VZTAHU K BAKTERIOLOGICKÉMU ROZSAHU ONEMOCNĚNÍ	41
4.18	VÝSLEDEK LÉČBY VE VZTAHU K TYPU REZISTENCE, RIZIKOVÝM FAKTORŮM A PŘIDRUŽENÝM CHOROBÁM	43
5	ZÁVĚRY	46
6	SOUHRN	48
7	DISKUSE	55
8	SUMMARY	58
9	LITERATURA	65
9.1	LITERATURA	65
9.2	VLASTNÍ PUBLIKACE SE VZTAHEM K TEMATICE PRÁCE	71
9.3	POSTERY A PŘEDNÁŠKY SE VZTAHEM K TEMATICE PRÁCE	72
10	PŘÍLOHY	74

1 Úvod

Tuberkulóza (TB) je již řadu let označována za závažnou infekční chorobu celého světa. Jedná se o onemocnění, u kterého se očekávalo, že bude na konci 20. století v USA a některých západoevropských státech vymýceno. K tomuto však dosud nedošlo a TB zůstává jednou z hlavních příčin nemoci a úmrtnosti v globálním pohledu.

Dle Světové zdravotnické organizace (SZO) z r. 2016 se odhaduje, že ročně dochází k 10,4 miliónů nových onemocnění, z nichž 10% představují děti. V 60% se tato nová onemocnění TB vyskytují v Indii, Indonésii, Číně, Nigérii, Pakistánu, Jižní Africe. Nových případů multirezistentní TB je z tohoto počtu přibližně 480 tisíc a z nich 190 tisíc ročně zemře. Na TB ve světě umírá kolem dvou milionů lidí ročně. Každou minutu na TB umírají 3 osoby (1). Závažný dopad na tuto situaci má infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (Human Immunodeficiency Virus – HIV), která pomáhá snadnému šíření TB. Počet pacientů současně infikovaných TB a HIV je odhadován na 4,5 milionu (2). V zemích Evropské unie (EU) je stav poměrně příznivý – výskyt TB se pohybuje pod hladinou padesáti případů na sto tisíc obyvatel. Evropa je však obklopena zeměmi, kde je situace často šokující. V oblastech a státech východní Evropy se incidence TB pohybuje kolem 130/100 000 osob. Epidemiologicky závažné je Rusko. Patří mezi země s nejvyšším výskytem TB s vysokým zastoupením rezistentních a obtížně léčitelných forem TB (3). Česká republika (ČR) se řadí k zemím s příznivou situací. V roce 2016 bylo v ČR hlášeno 517 TB onemocnění a 26 osob na tuto nemoc zemřelo. U dětí se TB vyskytla v 10 případech. Průměrný věk nemocných byl 51 let. Počet osob s TB narozených mimo ČR bylo 151, což je 29 % z celkového počtu TB případů za rok 2016. Nejvíce pacientů pocházelo z Ukrajiny, Slovenska, Vietnamu, Rumunska (4).

V mezinárodním srovnání patří ČR k zemím s nízkým výskytem této nemoci (5). V posledních letech se se zvýšená pozornost věnuje závažné rezistenci vyvolavatele onemocnění *Mycobacterium tuberculosis* komplex (M. TB) k používaným a dostupným antituberkulotickým preparátům (AT). Mimo „citlivé TB“ jsou již několik let známy rezistentní a obtížně léčitelné formy TB. Nebezpečnost nových případů tuberkulózy spočívá v tom, že při nich působí bakterie odolné vůči dosud nejúčinnějším lékům proti této nemoci. Tím se zvyšující antimikrobiální rezistence stává světovou hrozbou. Dle SZO celosvětově roste počet případů onemocnění nebezpečnou rezistentní formou TB a zemřou desetitisíce lidí, pokud se tuto pandemii nepodaří zastavit. Současně SZO vyhlásila plán likvidace této

infekční nemoci na starém kontinentu do roku 2050 a požádala státy o pomoc. Léčba rezistentní tuberkulózy je velmi dlouhá a několikrát dražší než tradiční léčba (6,7).

1.1 Etiologie onemocnění

Etiologickým vyvolavatelem TB je *Mycobacterium tuberculosis komplex* (M. TB) z rodu *Mycobacterium*, které identifikoval v r. 1882 Robert Koch. Onemocnění se šíří především kapénkovou nákazou. Do komplexu mycobacterií, patří *M. tuberculosis* – nejčastější původce choroby, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, která vyvolávají onemocnění sporadicky. Jde o patogenní druhy mykobakterií, které jsou přenosné mezi lidmi. Mykobacteria mají dlouhou generační dobu a jsou schopna v lidském organismu přežít v dormantním - spícím - stavu po řadu let. Mykobacteria představují metabolicky heterogenní populaci, která vyžaduje specifický terapeutický přístup.

Jako primární TB je označováno stadium, kdy dochází k prvotnímu vniknutí M. TB do organismu. Po 6 týdnech dochází k projevům buňkami zprostředkované alergie oddáleného typu – IV. typ reakce. Toto stadium se projevuje pozitivním kožním tuberkulinovým testem (Mantoux reakce) a může zůstat klinicky němé. Postprimární TB se může projevit za zvláštních okolností. K vzplanutí onemocnění může dojít tzv. endogenní reaktivací subklinické infekce za nepříznivých podmínek, kterými jsou vysoký věk, alkoholismus, oslabení imunitního stavu léčbou, zářením, jinými chorobami, špatnými životními a sociálními podmínkami. Z toho vyplývá, že závažným rizikovým faktorem je dlouhodobé imunokompromitující onemocnění, stresující situace, špatné či slabé sociální zázemí, drogová závislost apod. Méně častou formou nákazy je tzv. exogenní superinfekce, kdy dojde k masivní expozici M. TB s následným vyvoláním onemocnění. Z tohoto pohledu jsou v největším riziku osoby v blízkém a dlouhodobém kontaktu k nemocné osobě. Tuberkulózní onemocnění může postihnout kterýkoliv orgán či tkáň (8).

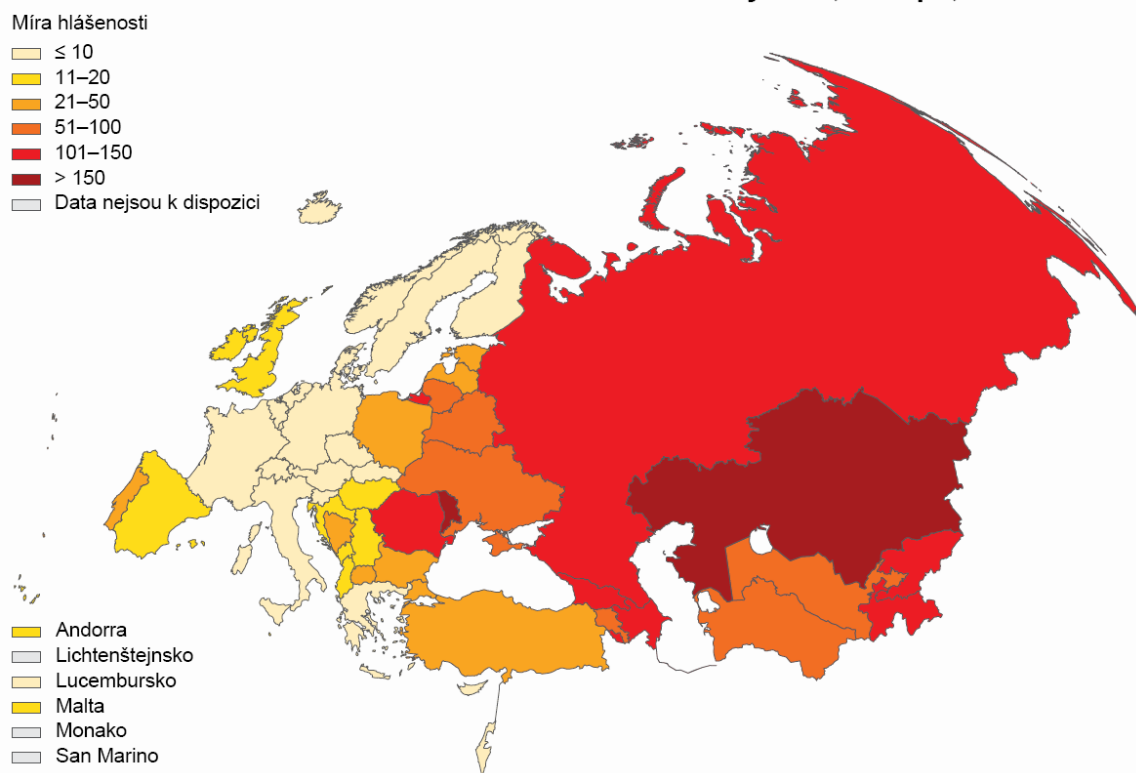
1.2 Epidemiologie tuberkulózy ve světě

Tuberkulóza je závažné onemocnění postihující populaci celého světa. Tuberkulóza je v posledních letech v popředí zájmu SZO a údaje o incidenci, prevalenci a mortalitě tohoto onemocnění ve světě se dlouhodobě nemění. Třetina lidstva - přibližně 1,9 miliardy osob - je M. TB infikována. Přibližně u 10 % z nich pak dochází k rozvoji onemocnění. Počet pacientů současně infikovaných M. TB a HIV je odhadován na 4,5 milionu. V roce 2016 bylo zjištěno přibližně 10,4 milionu nových případů TB, odhad úmrtí činí kolem 2 milionů

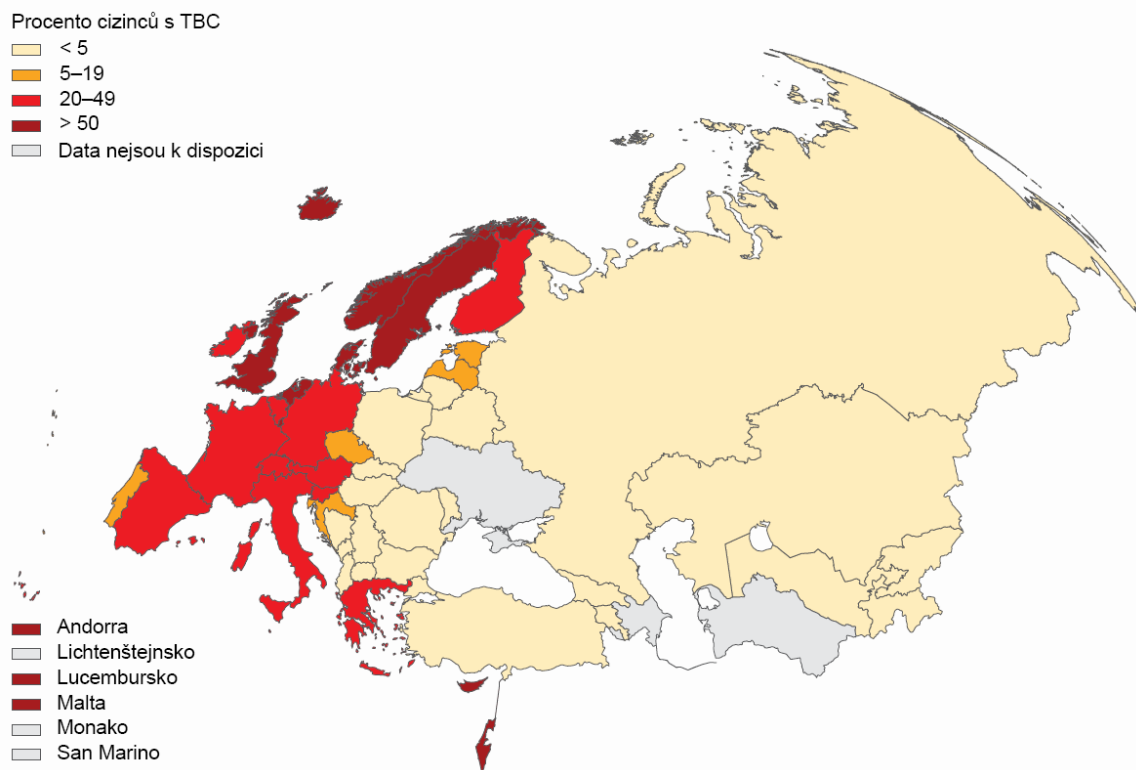
osob včetně 390 tisíc osob HIV pozitivních. U citlivé formy TB se udává úspěšnost léčby 83%, u multirezistentní TB je terapeutický úspěch zaznamenán v 52% a u extenzivně rezistentní formy TB pak jen 28% (9). Od roku 1995, kdy byla zahájena surveillance tuberkulózy v Evropě, počet ročně hlášených onemocnění poklesl téměř o 50 %. Výskyt tuberkulózy v jednotlivých zemích EU se významně liší, kolísá od 2,5/100 000 obyvatel na Islandu do 79,9/100 000 v Rumunsku, v 18 zemích Evropy je pod 10 případů/100 000. Přibližně 50 % onemocnění se vyskytuje ve třech zemích – Rumunsku, Polsku a Velké Británii, přičemž jen z Rumunska je hlášeno 27 % případů TB v Evropě. V roce 2014 byla tuberkulóza diagnostikována u 15 565 (27 %) cizinců, kteří se narodili mimo EU. V letech 2005 – 2014 narostl počet onemocnění cizinců z 20 % na 27 %, tento procentní nárůst ale nebyl doprovázen nárůstem počtu případů. Poměr onemocnění cizinců k počtu nemocných v jednotlivých zemích kolísá od 1 % v Bulharsku, Polsku a Rumunsku nad 75 % na Kypru, Islandu, Lucembursku, Maltě, Norsku a Švédsku. Ve čtyřech zemích (Francie, Německo, Španělsko a Velká Británie) bylo ze všech hlášených případů TB 75 % cizinců. Data ze zprávy „Tuberculosis surveillance in Europe“ popisují rozdílnou epidemiologickou situaci TB v zemích Evropského regionu. Bylo označeno 18 zemí jako vysoce prioritních z hlediska kontroly TB, z nichž pochází téměř 90 % všech případů TB a které se potýkají i s velkou zátěží multirezistentní a extrémně rezistentní TB. Jedná se o následující země: Arménie, Ázerbájdžán, Bělorusko, Bulharsko, Estonsko, Gruzie, Kazachstán, Kyrgyzstán, Litva, Lotyšsko, Republika Moldávie, Rumunsko, Ruská federace, Tádžikistán, Turecko, Turkmenistán, Ukrajina, Uzbekistán (10). Mnohem častěji se onemocnění TB vyskytuje u mužů než u žen. Tato skutečnost je odrazem vyššího zastoupení mužů v různých rizikových skupinách (bezdomovci, vězni, HIV infikované osoby). Nízký podíl v zemích mimo EU je dán do značné míry tím, že některé státy pacienty podle země původu nesledují, popř. vykazují velké procento případů neznámého původu. Údaje potvrzují rozdílnou epidemiologickou situaci v evropském regionu. Země na východě regionu se i nadále potýkají s vyšší zátěží onemocnění TB.

Dosud se nepodařilo v žádné zemi TB eradikovat - tj. snížit výskyt nových onemocnění na méně než 1 případ /1 000 000 obyvatel. Z těchto závažných epidemiologických důvodů je TB označena SZO za „globální ohrožení“ (11).

Hlášená onemocnění TBC na 100 tis. obyvatel, Evropa, 2009



Hlášené případy TBC mezi cizinci, Evropa, 2009



1.3 Epidemiologie tuberkulózy v České republice

V České republice má incidence TB v posledních letech příznivý průběh. V r. 2016 bylo hlášeno celkem 517 nových případů a recidiv onemocnění tuberkulózou (tj. 4,9 případu na 100 tisíc obyvatel). Jednalo se o 354 mužů a 163 žen. U cizinců v ČR bylo hlášeno 151 onemocnění. U obou pohlaví byla převažující diagnózou tuberkulóza dýchacího ústrojí, která byla zjištěna u 448 nemocných (86,4%). Mimoplicní forma TB byla zaznamenána u 69 osob. Bakteriologicky ověřeno bylo celkem 380 případů (73,5 %). Ve sledovaném období roku 2016 bylo hlášeno celkem 106 onemocnění mykobakteriózou jinou než TB. Nejčastěji se jednalo o mykobakteriózu vyvolanou *M. avium* a *M. kansasii*. Na TB v roce 2016 zemřelo 26 osob (4). ČR se řadí k zemím s nízkou zátěží TB.

Tabulka 1: Počty pacientů s TB v České republice v jednotlivých letech

rok	výskyt celkem	výskyt na 100 000 obyvatel
2000	1442	14
2001	1350	13,1
2002	1200	11,8
2003	1162	11,4
2004	1057	10,4
2005	1007	9,9
2006	973	9,4
2007	871	8,4
2008	879	8,4
2009	710	6,8
2010	680	6,6
2011	609	5,8
2012	611	5,8
2013	502	4,8
2014	514	4,9
2015	518	4,9
2016	517	4,9

1.4 Epidemiologie MDR TB

Mezi státy s vysokou incidencí a prevalencí MDR TB se řadí především bývalé země SSSR a asijské státy. Předpokládá se, že ve světě počet nových případů MDR TB se ročně blíží k půl miliónu a prevalence činí 1,5 milionu osob. Z nich 190 tisíc ročně zemře. Tento počet se nyní příliš nemění, ale zároveň se předpokládá, že 70 – 80% případů MDR TB není diagnostikováno. Tito lidé umírají neléčení, a při tom napomáhají šíření onemocnění (1).

Pacientů s MDR TB v ČR bylo v r. 2016 6 osob, s polyrezistencí jinou než MDR pak dalších 6 osob. Monorezistence byla zjištěna celkem u 17 pacientů, nejvíce na streptomycin – u 11 osob (4).

Česká republika představuje přirozený tranzit pro pacienty z Východní Evropy a Asie do zemí Střední a Západní Evropy. Z tohoto důvodu je věnována velká pozornost diagnostice TB a její léčbě u pacientů z těchto zemí, aby se zabránilo dalšímu šíření TB a jejich rezistentních forem (12).

1.5 Rezistentní tuberkulóza – rezistence M. TB

Vznik prvních případů rezistentní TB se datuje od r. 1943, kdy byl Semanem Waksmanem objeven Streptomycin. Ten se začal rychle používat jako jediný preparát v léčbě TB. Po několika měsících došlo však k rozčarování, kdy vznikem resistance kmene poklesla terapeutická účinnost. Geneticky podmíněná rezistence spočívá ve spontánní chromosomální mutaci s frekvencí 10^6 až 10^8 mykobakteriálních replikací. Následné šíření rezistentních kmenů a přenos na druhé osoby tento jev eskaluje (13). Rezistentní forma TB se rozvine v případě, že mykobakteria zmutují a jsou schopny přežít i při AT léčbě. Jedním z dalších příčin rezistence je podstata efluxních pump. Jedním ze způsobů, jak bakterie překonávají účinek antimikrobiální látky, je její zvýšené vylučování – eflux. Jedná se o aktivní odčerpávání látky ven z buňky za současné změny propustnosti membrány. V důsledku je pak snižena koncentrace antituberkulotika v buňce a tím ztrácí svoji terapeutickou účinnost. Vylučování se děje prostřednictvím proteinových pump zabudovaných v cytoplazmatické membráně buňky (14). K zajištění optimální léčby TB je vhodné provést vyšetření a identifikaci M. TB s provedením testů citlivosti na základní AT. Jako monorezistentní TB je označováno onemocnění, kdy kmen M. TB je při testu citlivosti *in vitro* rezistentní pouze na jeden přípravek AT první řady. Polyrezistencí se rozumí rezistence kmene na více než jedno AT první řady mimo současně se vyskytující rezistenci na isoniazid a rifampicin (15).

Výskyt multirezistentní TB (MDR TB) je zaznamenán od r. 1970 po zavedení rifampicinu do léčebného režimu. Multirezistentní TB je definována jako rezistence M. TB nejméně na isoniazid a rifampicin, kmen může být rezistentní i další antituberkulotika 1. řady. Podle SZO se odhaduje výskyt nových případů MDR TB na půl milionu ročně ve více než 80 zemích světa a přibližně čtvrtina těchto osob na toto onemocnění zemře. Následně byl v r. 2006 zaregistrován výskyt extenzivní rezistentní TB (extensively drug-resistant TB – XDR TB). Jde vlastně o ještě více terapeuticky a epidemiologicky komplikovanější formu MDR TB, kdy léčebné možnosti se stávají velmi omezené. XDR TB je tuberkulózní onemocnění, kdy vyvolavatel je kromě multirezistence necitlivý na jakékoliv fluorochinolonové antibiotikum a současně minimálně na jedno ze třech parenterálních antibiotik – capreomycin, kanamycin a amikacin. Udává se, že XDR TB tvoří 4 – 19 % všech onemocnění MDR TB. V kombinaci s HIV/AIDS se jedná o vysoce smrtelné onemocnění. Jedná se však o počet podhodnocený, protože ne ve všech zemích je k dispozici kvalitní laboratorní zázemí s možností provádět testy lékové citlivosti na AT nižších tříd. XDR TB byla zaznamenána již v téměř 50 zemích (16). V r. 2009 byla diagnostikována další rezistentní forma TB – tzv. totálně rezistentní TB (totally drug-resistant TB - TDR TB). Je to dosud nejzávažnější varianta TB. Je definována rezistencí kmene M. TB na všechny antituberkulotika první a druhé řady. První případy byly popsány u pacientů z různých zemí Asie – Iránu, Iráku, Afganistanu (1,17,18).

1.6 Typy rezistence

Celosvětově je závažným momentem rozšiřující se rezistence na antituberkulotika 1. a 2. řady. Proto je dle doporučení SZO nutností a základním laboratorním požadavkem kromě mikroskopického a kulturačního vyšetření i identifikace M. TB s provedením testů citlivosti na základní AT. Příčin vzniku rezistence kmene je celá řada. Jednu skupinu tvoří tzv. „man made“ příčiny, mezi které patří neadekvátní léčebný režim a dávky AT, nekontrolovaná léčba, intolerance preparátů, přerušovaná a předčasně ukončená AT terapie při špatné spolupráci pacienta (tabulka 2). Důsledkem těchto okolností pak vlastní rezistence mykobakterií vzniká genetickou mutací a následným pomnožením těchto rezistentních mutant. Takto dochází k získané/sekundární rezistenci (19). Pokud se pacient infikuje tímto kmenem, aniž by se kdykoliv dříve pro TB léčil po dobu více než 1 měsíce, jedná se o iniciální/primární rezistenci (20). Pro ekonomicky vyspělé země je typické vysoké zastoupení imigrantů v případech citlivé i rezistentní TB. Při tom u nich dominuje primární typ rezistence. Vysoká incidence rezistence mezi těmito osobami, které dříve nebyly léčeny

pro TB déle než 1 měsíc, potvrzuje selhání systému detekce, léčby a izolace osob s onemocněním TB. Tím dochází k snadnému šíření toho onemocnění do okolí a je jednou z příčin trvalého nárůstu počtu TB a MDR TB případů právě migrací těchto osob z epidemiologicky rizikových států (21, 22).

Tabulka 2: Příčiny rezistence TB

předcházející AT léčba
neadekvátní léčebný režim
chybné dávkování
nekontrolovaná léčba
intolerance preparátů
předčasné ukončení léčby
špatná spolupráce pacienta
genetická mutace mykobakterií
migrace obyvatel
neúčinná léčba

1.7 Léčba tuberkulózy

V případě TB je rčení „ léčba je prevence“ vysoce pravdivé. V terapii TB onemocnění se používají již desítky let preparáty, které se nazývají antituberkulotika. Jde o baktericidní a bakteriostatické přípravky, které se dnes používají prakticky jen na léčbu TB. Tímto přístupem zůstává zachovaná jejich citlivost a účinnost na M. TB. Léčba TB má svá zvláštní pravidla a doporučení vydaná SZO, která je třeba dodržovat a respektovat. Jedním z nich je i izolace infekčního pacienta, aby se zabránilo šíření TB onemocnění v populaci. Tento postup je zakotven v Zákonu o ochraně veřejného zdraví a ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví ČR. Léčba TB vychází z principů kombinované, jednorázové, plně kontrolované, dvoufázové léčby AT. Právě plně kontrolované léčebné režimy označované DOTS (Directly Observed Treatment Short-Course) jsou předpokladem lékové účinnosti. Tyto základní principy léčby vychází ze znalosti o metabolicky heterogenní populaci mykobakterií a jejich odlišné růstové aktivitě. Již řadu let je pro léčbu TB k dispozici pouze 5 účinných AT 1. řady s antituberkulózním efektem. Mezi ně patří baktericidně působící izoniazid, rifampicin, pyrazinamid, streptomycin a bakteriostatický ethambutol. Léčba je rozdělena na fázi úvodní a pokračovací. V první fázi je podávána obvykle čtyřkombinace

léků v denním režimu nebo třikrát týdně a trvá 2 měsíce. Recidiva TB si vyžaduje 3 měsíční léčbu kombinací všech pěti léků. Během ní dochází k likvidaci značné části mykobakteriální populace. Nejčastěji probíhá za hospitalizace, kdy je pacient postupně debacilizován a pro své okolí se stává neinfekčním. V druhé fázi pokračovací dostává pacient 2 až 3 AT preparáty a léčba trvá 4 až 5 měsíců. Probíhá zpravidla již ambulantně a jejím cílem je usmrcení zbývajících mykobakterií a sterilizace tuberkulózních lézí. Všechny léky se podávají vždy v jedné denní dávce, za kontroly zdravotnického personálu. V případě nespolupracujících pacientů lze i pokračovací fázi léčby podávat za hospitalizace obvykle na lůžkách následné péče. Všechna tato doporučení mají za úkol zabránit neefektivní terapii a snížit riziko pro pomnožení rezistentních mykobakteriálních kmenů. Tato dlouhodobá, několik měsíců trvající kombinační léčba má samozřejmě i své nežádoucí účinky. Nejzávažnější je hepatotoxicita isoniazidu a rifampicinu. Mezi další nežádoucí účinky patří nefrotoxicita a ototoxicita charakterizovaná často poruchou sluchu a závratěmi při aplikaci streptomycinu. U ethambutolu může dojít k neuritidě zrakového nervu. Projevy hyperurikémie a hepatotoxicity lze očekávat při léčbě pyrazinamidem (23,24).

1.8 Léčba multirezistentní tuberkulózy

Nová a alarmující situace u MDR TB vede k tomu, že SZO klade značný důraz na optimální strategii léčby TB, správné používání léčebných režimů, zkušenosti s používáním AT druhé řady, zajištění přímo kontrolované léčby nejlépe po celou dobu terapie a nezbytnou izolaci pacienta po dobu nakažlivosti. Při zjištění rezistence kmene M. TB je třeba léčbu modifikovat. Jde o dlouhodobou léčbu trvající řadu měsíců až několik let s méně příznivým výsledkem. V léčbě MDR TB se kromě citlivých AT 1. řady (pyrazinamid, ethambutol, streptomycin) používají preparáty 2. řady, které mají zachovalou antimykobakteriální účinnost. Antituberkulotika 2. řady doporučené pro léčbu MDR TB dle SZO jsou uvedeny v tabulce 3 (25). Pro léky nižších skupin je příznačný menší léčebný efekt, ale vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků. Pro volbu léčebných režimů u rezistentních pacientů s použitím AT druhé řady jsou 2 možnosti. Lze použít standardní doporučené režimy dle SZO, kdy všichni pacienti v dané kategorii dostávají stejnou léčebnou kombinaci. Jako druhou variantu lze aplikovat individuálně sestavené režimy dle výsledků zachované citlivosti kmene na AT pro konkrétního pacienta. Jde o náročnější způsob léčby, ale pro pacienta výhodnější, protože je zaručena tolerance a úplná citlivost podávané kombinace.

Tabulka 3: AT 2. řady doporučené pro léčbu MDR TB dle SZO

AT skupina	Přípravek
A	Fluorochinolony: Lefloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin
B	Parenterální: Amikacin, Capreomycin, Kanamyci, Streptomycin
C	Ostatní AT 2. řady: Ethionamid, Prothionamid, Cycloserin, Terizidon, Linezolid, Clofazimine
D	Další: Pyrazinamid, Ethambutol, vysoké dávky Isoniazidu; Bedaquiline, Delamanid, para-aminosalicylová kyselina, Imipenem + cilastatin, Meropenem, Amoxicillin + clavulanat, Thioacetazone

Na všechny tyto preparáty je třeba provádět testy citlivosti. V léčebném režimu se doporučuje aplikovat minimálně 4 citlivé preparáty z uvedených skupin se zjištěnou citlivostí a s co nejvyšší účinností. Optimálním základem léčby jsou fluorochinolony doplněny o parenterální přípravky. Ty by měly být aplikovány minimálně po dobu 6 měsíců a nejméně alespoň 4 měsíce po dosažení bakteriální kultivační konverze. Antituberkulotika 1. řady a ze skupiny C lze vsadit do kombinační léčby, pokud je zajištěna jejich citlivost. Po prvních 3 měsících denního parenterálního podávání lze tuto antibiotika aplikovat intermitentně za kontroly biochemických parametrů. Bedaquiline nebo delamanid ze skupiny D je vodné užít za situace, pokud preparáty ze skupiny A a B nemohou být užity pro riziko prodloužení QT intervalu (26). Linezolid je doporučen pro pacienty, u nichž je zjištěna rezistence na fluorochinolony. Je nutné však monitorovat jeho toxické účinky spočívající v neurotoxicitě nebo supresi kostní dřeně (27). Celková doporučená doba AT léčby by měla trvat 20 měsíců (28). Je třeba zdůraznit, že AT ze skupin A až D se vyznačují menší účinností vůči rezistentnímu kmenu M. TB, ale větší toxicitou (29). Při trvale pozitivě sputa během prvních měsíců léčby či při opakovaném zjištění po období kultivační negativity je třeba opakovaním testů vyloučit, že nedošlo k dalšímu rozšíření rezistence na ostatní preparáty. Udává se, že k tomuto fenoménu dochází v průměru po 4 – 5 měsících terapie až u 20 % případů. Pokud je pacient při plně kontrované terapii po 36 měsících stále bakteriologicky pozitivní, je prognóza onemocnění velmi nepříznivá a dle dosavadních doporučení by léčba měla být ukončena (30). Léčba jak plicní, tak i mimoplicní formy rezistentní TB se řídí dle shodných léčebných režimů. V indikovaných případech lze ještě medikamentózní léčbu rozšířit i o chirurgický přístup. Jde o doplňující léčbu, které předchází minimálně dvouměsíční AT terapie. Po resekčním řešení pak v plné délce pokračuje kombinační antituberkulotická léčba minimálně po dobu 18 – 24 měsíců. K chirurgickému plicnímu výkonu jsou indikováni pacienti s lokalizovaným nálezem,

nejlépe unilaterálním a s vyhovujícími kardiopulmonálními parametry (25,31). Pooperační mortalita se udává relativně nízká – méně než 5%, ale komplikovaný pooperační průběh se pohybuje mezi 12 – 30% případů (32). U nemocných, kteří nesplňují kritéria k chirurgické léčbě MDR TB, lze užít bronchoskopické zavedení chlopní do postižených oblastí. Tato metoda nahrazuje chirurgický volum redukční postup (33).

Ačkoliv jsou daná doporučení a konkrétní lékové kombinace pro všechny varianty lékové rezistence u MDR TB, je úspěšnost léčby 52 % (34). Proto se hledají další možnosti, jak tento nepříznivý výsledek změnit. Aminoglykosidy a fluorochinolony hrají klíčovou roli pro úspěšnou terapii MDR TB. Důležitým predisponujícím faktorem pro ztrátu citlivosti je jejich předcházející aplikace. Ze studií bylo prokázáno, že průkaz rezistence capreomycinu je spojen s nepříznivým průběhem léčby. Naopak rezistence na kanamycin nebo amikacin není indikátorem nepříznivé prognózy (6,35).

1.9 Perspektivy léčby MDR TB, XDR TB

Poslední doporučení SZO z r. 2016 pro léčbu MDR TB navrhuje kombinaci nejméně 5 preparátů včetně pyrazinamidu a 4 AT z 2. řady – viz tabulka 3. Do této kombinace je třeba zařadit jeden preparát skupiny A, jeden ze skupiny B, nejméně 2 přípravky ze skupiny C. Pokud je zachována citlivost na některý přípravek z D skupiny, lze ho též užít. I přes tato doporučení přetrvává nadále špatná adherence k dlouhodobé léčbě a výskyt závažných nežádoucích účinků. Proto se začínají vyhodnocovat kratší terapeutické režimy MDR TB zkrácené na 9 – 12 měsíců. Na takto modifikovanou léčbu je zaměřena studie STREAM 1. Je určena pro specifickou skupinu pacientů, u kterých je zjištěna intolerance nebo rezistence fluorochinolonového antibiotika a / nebo parenterálně aplikovaného přípravku. Léčebné režimy obsahují pětikombinaci AT včetně bedaquiline nebo delamanidu. Předpokládá se mnohem lepší adherence (25).

Jednou z dalších léčebných možností MDR TB je vysoká dávka isoniazidu v případech, že je zjištěna nízká hladina rezistence mykobakterie na tento přípravek. Doporučuje se podat 15 – 18 mg/kg isoniazidu denně. Jeho vysoká koncentrace má výrazný baktericidní efekt a dokáže příznivě ovlivnit bakteriologickou konverzi podloženou kultivační negativitou. Je třeba ale počítat s vyšším výskytem nežádoucích účinků typu polyneuropathií (25,35). Velkým příslibem je skupina fluorochinolonů, především moxifloxacin, gatifloxacin a levofloxacin, které zamezují růst mykobakterií inhibicí DNA gyrázy. Ze skupiny fluorochinolonů patří k nejúčinnějším. Jejich terapeutický baktericidní efekt je obdobný jako

u isoniazidu. Příznivé výsledky jsou uváděny při podání linezolidu v dávce 600 mg denně zvláště u nejzávažnější formy MDR TB – tzv. extenzivní lékové rezistentní TB - XDR TB. Jeho dlouhodobá aplikace by měla trvat 6 až 8 měsíců. Je doprovázena závažnými nežádoucími účinky, které jsou však reversibilní. Jedná se především o anémii, neutropenii, polyneuropathii (35). Dalším příslibem je uvedení nových AT na terapeutický trh. Nyní jsou ve studiích hodnoceny dva nové preparáty bedaquiline či delamanid. Bedaquiline je diarylchinolin. Působí inhibicí mykobakteriální adenosin trifosfát (ATP) syntázy, enzymu nezbytného pro tvorbu energie v M. TB. Inhibice ATP syntázy vede k baktericidnímu působení na replikující se i nereplikující se tuberkulózní bakterie. Farmakodynamické účinky bedaquiline působí proti M. TB u kmenů citlivých i rezistentních. Bedaquiline je také baktericidní vůči dormantním (nereplikujícím se) tuberkulózním bacilům. Mezi jeho závažné nežádoucí účinky patří prodloužení QT intervalu, hepatotoxicita a zažívací potíže (36,37). Přípravek delamanid se řadí k nitroimidazolům a je indikován k léčbě plicní MDR TB v rámci vhodného kombinovaného léčebného režimu v případech, kdy nelze účinný léčebný režim sestavit jinak. Farmakologický mechanismus účinku delamanidu zahrnuje inhibici syntézy součástí mykobakteriální buněčné stěny, kyseliny methoxymykolové a ketomykolové. Četnost spontánní rezistence mykobakterií k delamanidu in vitro je podobná jako četnost rezistence k isoniazidu a vyšší než četnost rezistence k rifampicinu. Bylo zjištěno, že během léčby dochází k výskytu rezistence k delamanidu. Nežádoucí účinky tohoto přípravku jsou obdobné jako u bedaquiline a navíc ještě může vovolat poruchy nervového systému, bolesti kloubů, svalů, hypokalemii a hyperurikemii (38,39)

Tak, jak se rozšiřuje spektrum rezistentních AT 1. a 2. řady, lze předpokládat, že při provádění detailních testů rozšířené citlivosti na výše uvedené preparáty druhé řady, může dojít k výskytu XDR TB i v České republice. Alternativní strategií v terapii především XDR TB je návrat k chirurgické léčbě, která se realizovala v 20. století. Jde jednak o aplikaci endobronchiálních chlopní, které způsobí atelektázu konkrétní části plicní tkáně drénované uzavřeným bronchem. Vhodné jsou především segmenty, kde jsou četné kavity. Další alternativou je pak dlouhodobé zavádění pneumothoraxu nebo resekční léčba (40).

2 Cíle práce

Studie byla provedena s cílem porovnat a vyhodnotit soubory pacientů s MDR TB narozených v ČR a mimo ČR, kteří byli léčeni v období od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2008 na Jednotce pro multirezistentní TB pro Českou republiku Pneumologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1. LF UK) a Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou (FTNsP).

Hlavní cíle této práce lze charakterizovat těmito body:

1. Analýza souboru pacientů s MDR TB a porovnání souboru pacientů s MDR TB narozených v České republice a pacientů narozených mimo Českou republiku
2. Analýza bakteriologické závažnosti onemocnění, typu rezistence a lékové rezistence obou skupin
3. Analýza přidružených chorob, rizikových faktorů a vzájemných souvislostí spojených s onemocněním u pacientů obou skupin
4. Vyhodnocení výsledku léčby

3 Materiál a metody

Bylo vyhodnoceno celkem 75 pacientů léčených pro MDR TB od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2008. Tito nemocní byli léčeni v letech 2000 až 2003 v Ústavu pro léčbu Tbc v Prosečnici, který se od r. 2004 stal součástí Pneumologické kliniky 1. LF UK a FTNsP. Od r. 2007 byli pacienti soustředěni na jednotce pro MDR TB, která byla otevřena přímo v areálu FTNsP po získání grantu Norských fondů.

Pacienti byli sledováni 6 až 24 měsíců po dokončení léčby. Nemocní byli rozděleni do 2 skupin podle místa narození na skupinu narozených v ČR (skupina A) a skupinu narozených mimo ČR (skupina B).

Každý případ MDR TB byl identifikován dle kritérií Světové zdravotnické organizace pro management rezistentní tuberkulózy. Obdobně dle tohoto dokumentu byla definována rezistence, vedena a vyhodnocena léčba a sledován její výsledek. Jako MDR TB případ bylo definováno onemocnění, u kterého byly infekční izoláty M. TB rezistentní in vitro alespoň na isoniazid a rifampicin.

U každého pacienta byly ošetřujícím lékařem odebrány anamnestické údaje, proveden snímek hrudníku v zadopřední a boční projekci. Serologický test na průkaz HIV byl se souhlasem pacienta vyšetřen u všech nemocných. Mikrobiologické testy zahrnovaly opakované mikroskopické a kultivační vyšetření, identifikaci kmene a testy lékové citlivosti.

Testy citlivosti byly provedeny na AT 1. řady (isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin, pyrazinamid) a AT 2. řady (capreomycin, amikacin, kanamycin, ethionamid, ofloxin, ciprofloxacin, cycloserine, clofazimin, para-aminosalicylová kyselina - PAS). Všechny tyto testy byly provedeny v Národní referenční laboratoři pro mykobakteria (NRLM) při Státním zdravotní ústavu (SZÚ). Testy citlivosti byly v souladu s Doporučenými standardními metodami v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí (SZÚ – NRLM, Praha 1998) provedeny doporučeným testem podle Canettiho (AT 1. řady, kanamycin, ethionamid, cykloserin a PAS). U amikacinu, rifabutinu, ofloxacinu, ciprofloxacinu, clofaziminu a capreomycinu byla použita mikrodiluční metoda ke stanovení jejich minimálních inhibičních koncentrací (MIC v mg/l). Od r. 2004 byla u kmenů M. TB s tzv. hraniční citlivostí na rifampicin nebo isoniazid potvrzena jejich rezistence na tyto léky testem GenoType® MTBDR (Hain Lifescience, Nehren, Německo).

Všichni pacienti byli léčeni dle doporučení SZO individuálními režimy. Tyto lékové kombinace vycházely z výsledků potvrzené zachovalé lékové citlivosti na AT 1. a 2. řady. Denní dávky byly stanoveny dle doporučení SZO. Pacienti byli po dosažení opakované kultivační negativity sputa léčeni ještě 18 měsíců.

Iniciální fáze léčby byla během hospitalizace až do dosažení opakované bakteriologické konverze sputa přímo sledována. Po převedení nemocných do pokračovací ambulantní péče nebylo u všech osob zajištěno přímé sledování terapie. Pacienti byli v tomto období hodnoceni měsíčně se zaměřením na toleranci léčby a její nežádoucí účinky. Informovaný souhlas pacientů k léčbě MDR TB byl získán u všech nemocných.

Statické zpracování bylo provedeno statistickou deskripcí a pomocí analýzy variace. Rozdíly spojitých parametrů mezi zkoumanými skupinami byly vyhodnoceny neparametrickou analýzou rozptylu testy Kruskal-Wallisovým nebo Wilcoxonovým. Hladina významnosti byla nastavena na hranici 0,05 (5 %)

4 Výsledky

4.1 Národnost

V hodnoceném souboru bylo celkem 75 pacientů s MDR TB, z nichž 42 (56 %) bylo narozeno v České republice (skupina ČR - A) a 33 (44 %) mimo ČR (skupina ostatní - B).

Pacienti ve skupině ostatní byli z těchto zemí: Ukrajina 12, Mongolsko 5, Rusko 3, Bělorus 2, Čečensko 2, Gruzie 2, Vietnam 2, Chorvatsko 1, Korea 1, Kyrgizie 1, Moldávie 1, Polsko 1.

Všichni pacienti měli plicní formu MDR TB. Žádný nemocný nebyl HIV pozitivní.

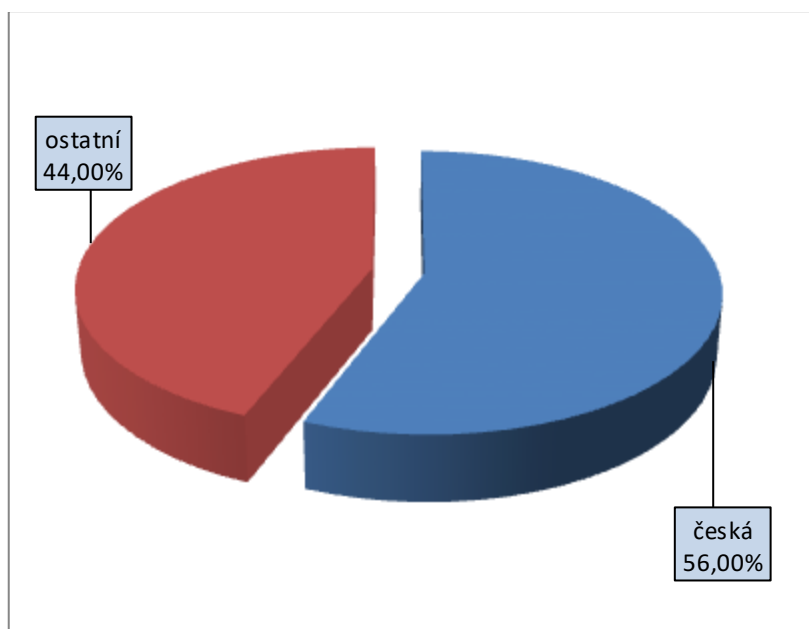
Tabulka 4: Zastoupení národností

Národnost	N	%
česká	42	56,00
ostatní	33	44,00
celkem	75	100,00

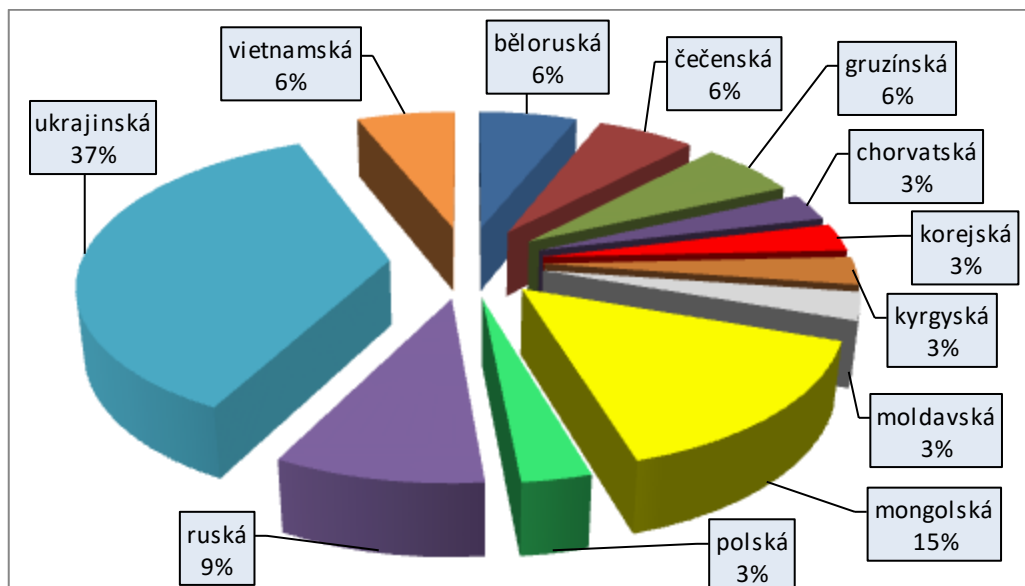
Tabulka 5: Zastoupení národností – detailní

Národnost	N	%	N kumul.	% kumul.
polská	1	1,33	1	1,33
běloruská	2	2,67	3	4,00
gruzínská	2	2,67	5	6,67
chorvatská	1	1,33	6	8,00
korejská	1	1,33	7	9,33
kyrgyzská	1	1,33	8	10,66
moldavská	1	1,33	9	11,99
mongolská	5	6,67	14	18,66
ruská	3	4,00	17	22,66
ukrajinská	12	16,00	29	38,66
vietnamská	2	2,67	31	41,33
česká	42	56,00	73	97,33
čečenská	2	2,67	75	100,00

Graf 1: Zastoupení národností



Graf 2: Zastoupení národností mimo české



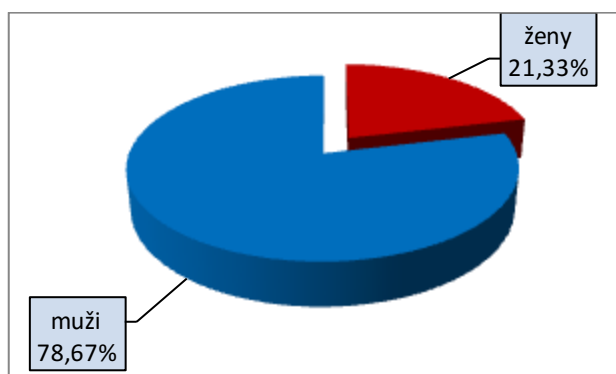
4.2 Pohlaví

Žen bylo z celého souboru 16 (21 %), z toho narozených v ČR 6 (8 %). Mužů bylo 59 (79 %), z toho narozených v ČR jich bylo 36 (48 %). Zastoupení pacientů ve skupině A bylo 42, toho mužů 36 (85 %). Ve skupině B 33 nemocných bylo mužů 23 (75 %) a žen 10.

Tabulka 6: Zastoupení dle pohlaví

Pohlaví	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
ženy (N)	6	8,00	10	13,33	16	21,33
muži (N)	36	48,00	23	30,67	59	78,67
celkem (N)	42	56,00	33	44,00	75	100,00

Graf 3: Zastoupení dle pohlaví



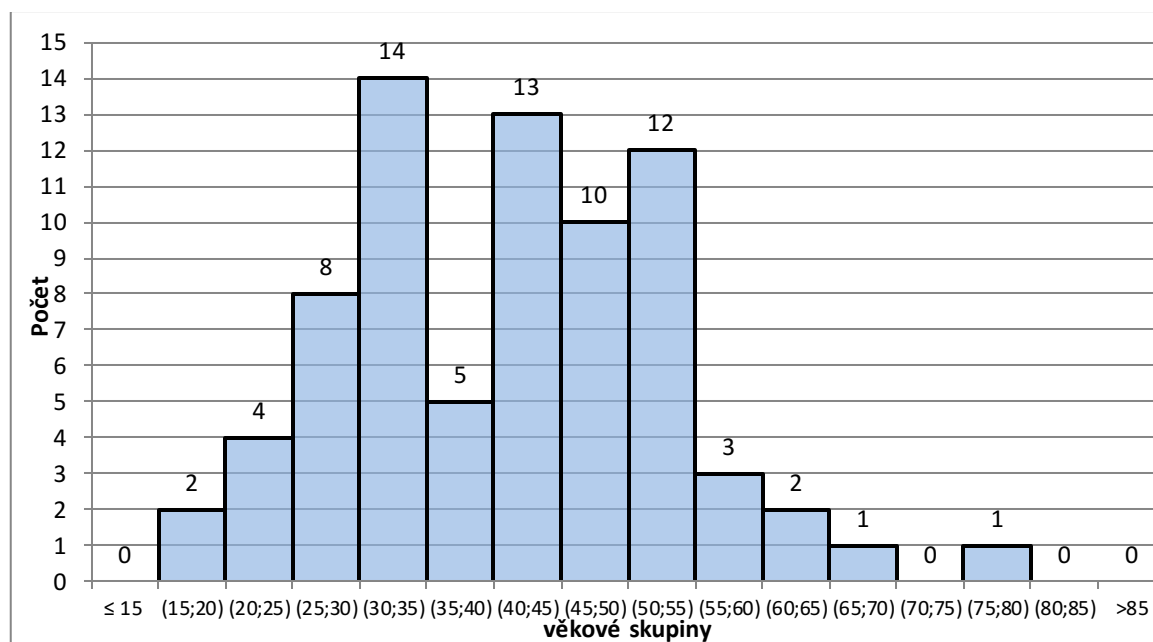
Rozdíl v zastoupení mužů a žen mezi skupinami nebyl sledován.

4.3 Věk

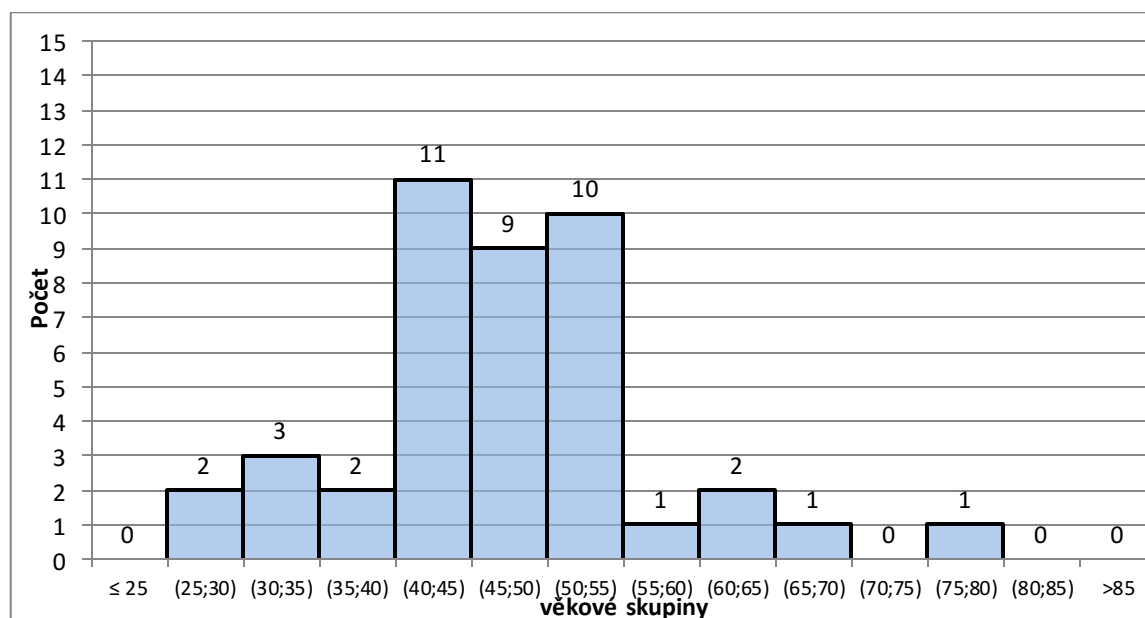
Průměrný věk všech 75 pacientů byl 41,6 let. U osob narozených v ČR byla tato hodnota 47,4 let a nejvíce pacientů se nacházelo ve věkové skupině 40 až 55 letých. U nemocných ze skupiny ostatní byl průměrný věk 34,2 roku a převážná část osob byla ve věku 20 až 35 let.

Cizinci byli významně mladší než skupina českých nemocných (P=0,00008).

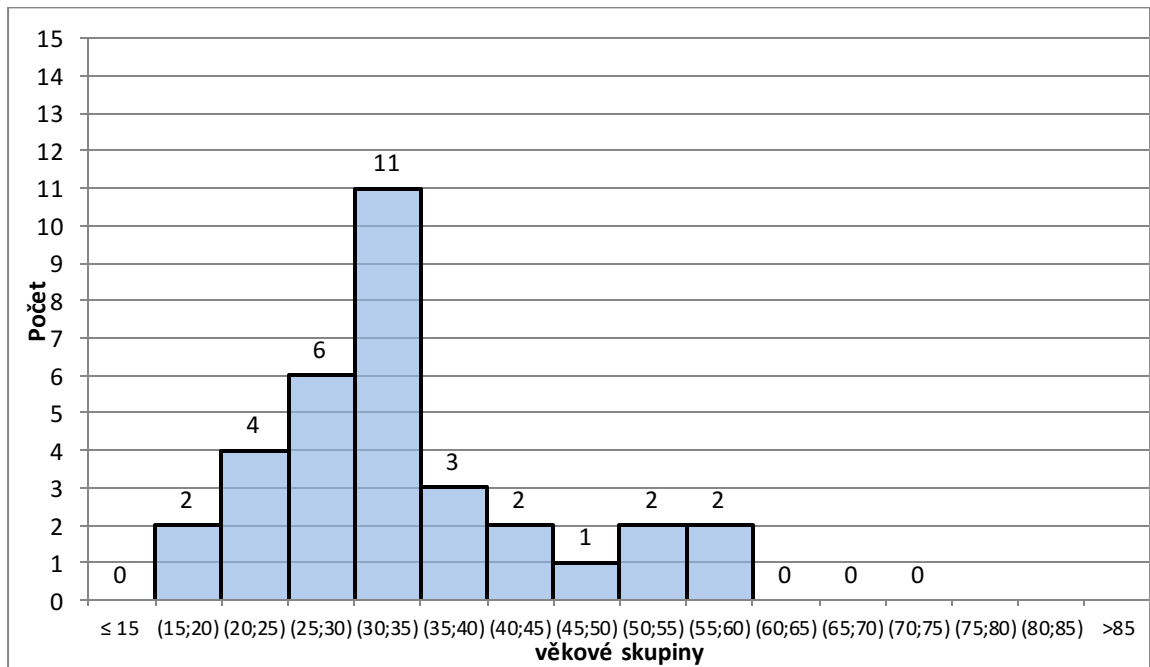
Graf 4: Zastoupení věkových skupin – všichni pacienti



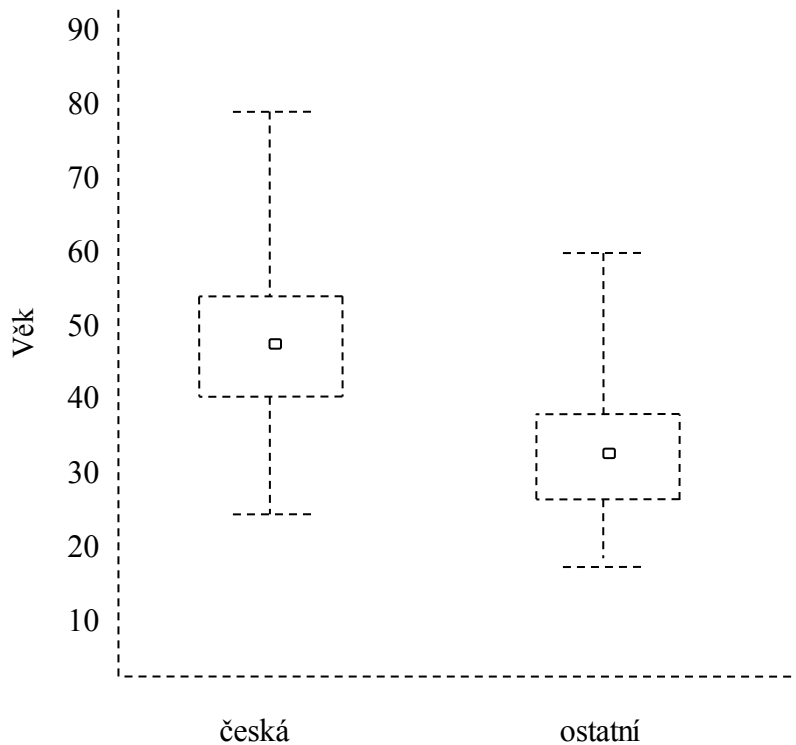
Graf 5: Zastoupení věkových skupin – národnost česká



Graf 6: Zastoupení věkových skupin – ostatní



Graf 7: Věková diference mezi skupinami dle národností



4.4 Bakteriologická závažnost onemocnění

Epidemiologicky závažných onemocnění – tj. mikroskopicky a kultivačně pozitivních (mp kp) bylo celkem 54 osob (72 %); mikroskopicky negativních a jen kultivačně pozitivních (mn kp) bylo 21 (28 %). Ve skupině nemocných z ČR bylo s nálezem mikroskopické a kultivační pozitivity 29, jen s kultivační pozitivitou 13. Ve skupině ostatních bylo 25 osob s průkazem mikroskopické a kultivační pozitivity a 8 jen s kultivační pozitivitou sputa.

Nelze tvrdit, že rozdělení dle bakteriologické závažnosti mp kp/mn kp je mezi skupinami národností různé.

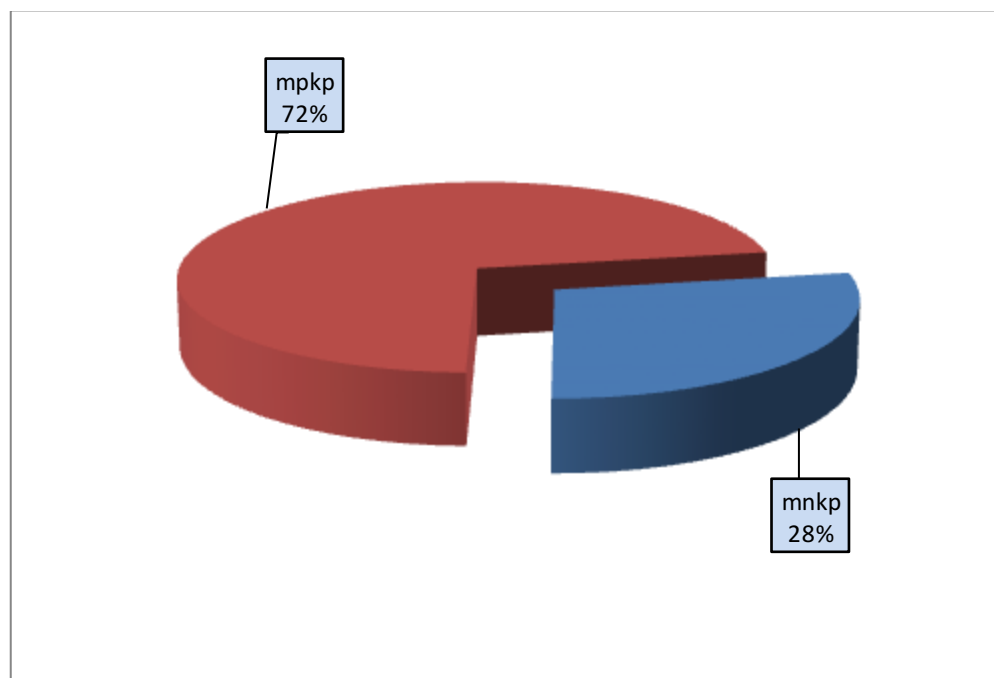
Tabulka 7: Bakteriologický nález

BK	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
mn kp	13	17,33	8	10,67	21	28,00
mp kp	29	38,67	25	33,33	54	72,00
celkem	42	56,00	33	44,00	75	100,00

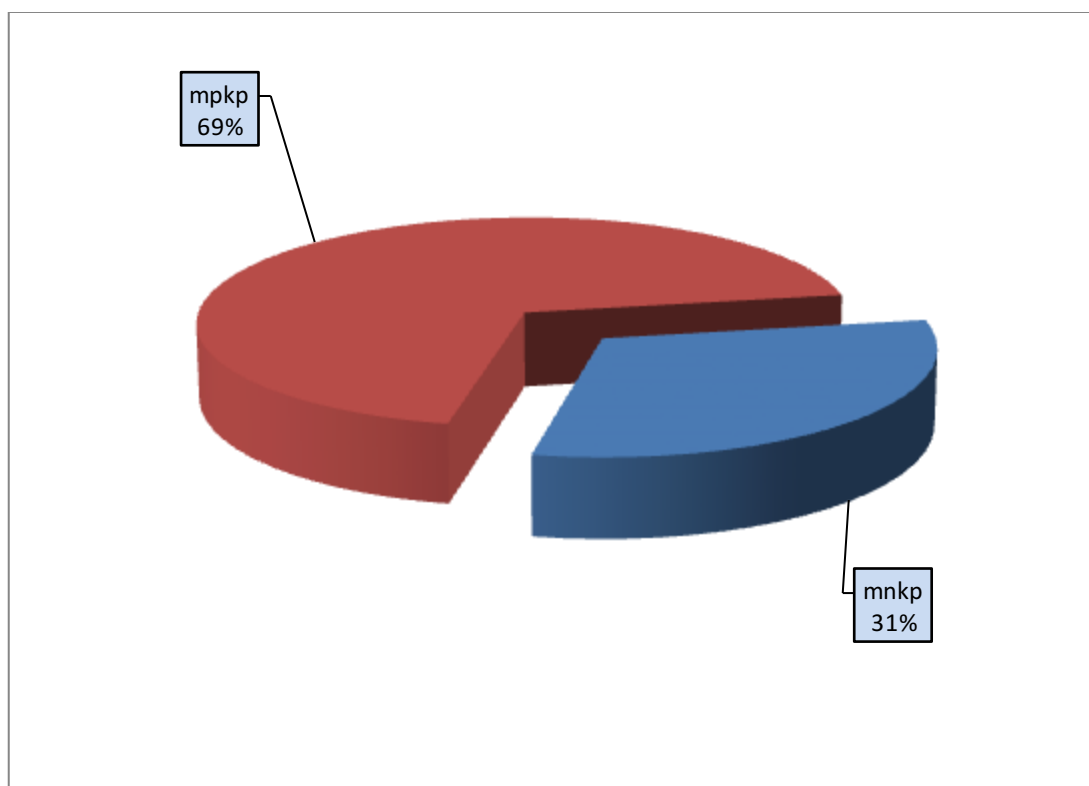
Statistické vyhodnocení k tabulce 7

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0,4127	0,5206

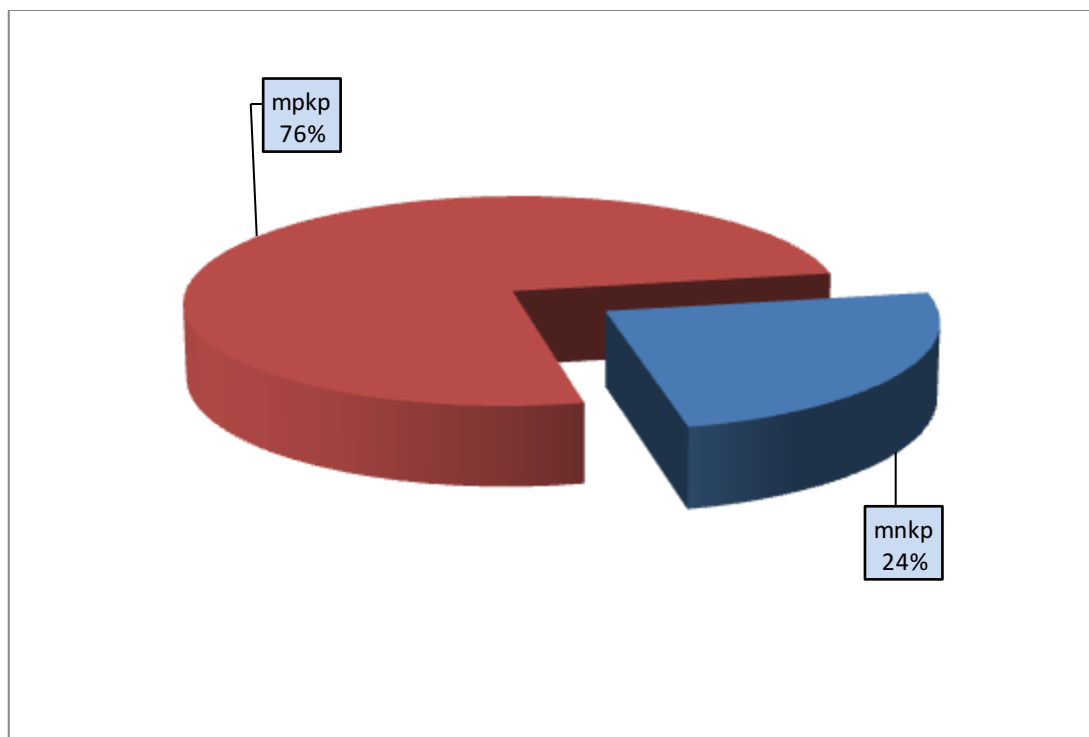
Graf 8: Bakteriologický nález – všichni pacienti



Graf 9: Bakteriologický nález – národnost česká



Graf 10: Bakteriologický nález – ostatní



4.5 Rezistence

Typ rezistence

Byl vyhodnocen dle anamnestických dat podíl primární a sekundární rezistence mezi oběma skupinami. Jako primární rezistence je označena léková rezistence v těch případech, kdy není známa informace o AT léčbě delší než jeden měsíc. U nemocných, kteří byli léčeni AT po dobu více než jednoho měsíce, je rezistence označena jako sekundární. Jednodušší označení je rezistence u nových případů (primární, iniciální) a u případů dříve léčených (sekundární, získaná).

Primární rezistence (P) byla v rámci celého souboru zjištěna u 43 osob (57,3 %), sekundární (S) u 32 nemocných (42,7 %). Ve skupině českých pacientů bylo toto rozložení 23 (54,8 %) a 19 (45,2 %) osob. Ve skupině ostatních byly rezistence rozděleny na primární u 20 (60,6 %) a sekundární u 13 (39,4 %).

Vyhodnocením Chi-square testem nebylo prokázáno odlišné zastoupení primární a sekundární rezistence mezi skupinami pacientů.

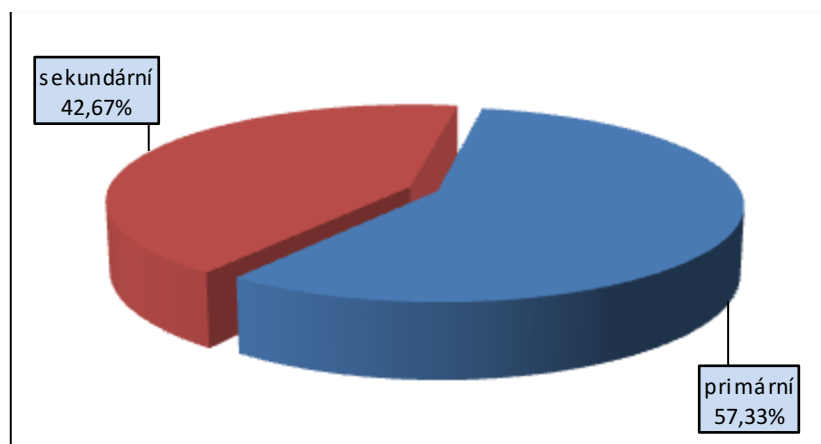
Tabulka 8: Typy rezistence

Rezistence	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
primární	23	30,67	20	26,67	43	57,33
sekundární	19	25,33	13	17,33	32	42,67
celkem	42	56,00	33	44,00	75	100,00

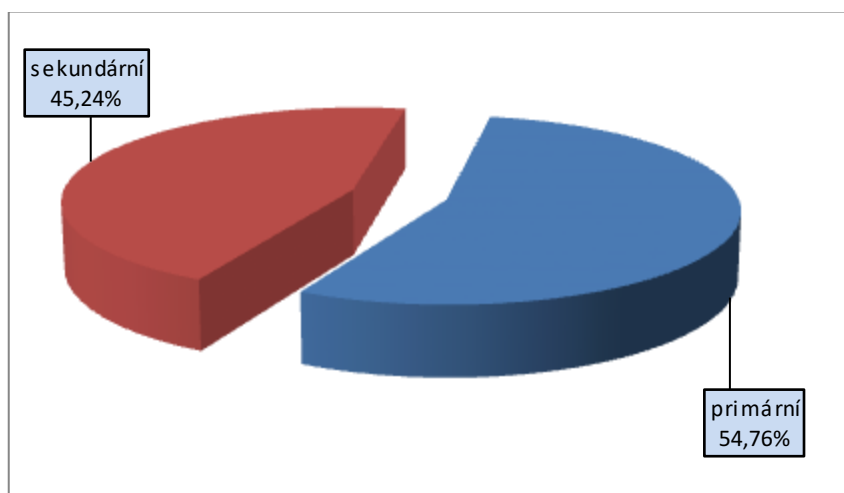
Statistické vyhodnocení k tabulce 8

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0,2580	0,6115

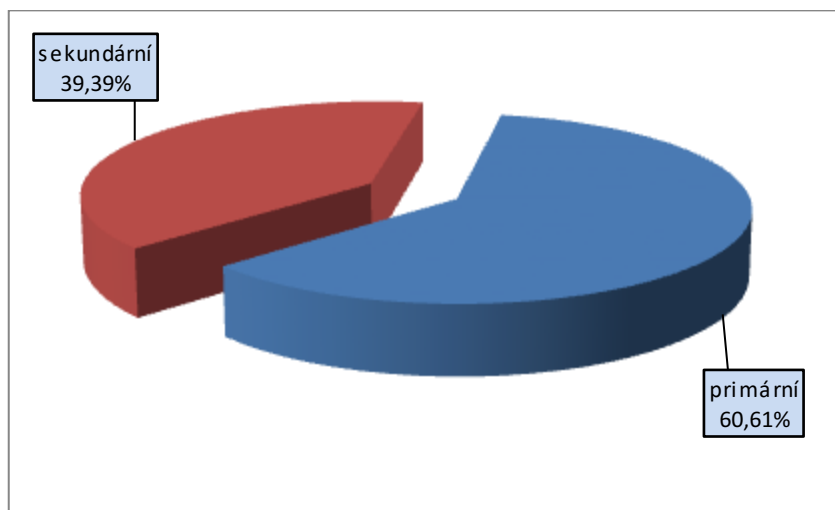
Graf 11: Typy rezistence – všichni pacienti



Graf 12: Typy rezistence – národnost česká



Graf 13: Typy rezistence – ostatní



4.6 Léková rezistence

Bylo vyhodnoceno zastoupení rezistentních antituberkulotik 1. linie jak u celého souboru, tak mezi jednotlivými skupinami. U obou skupin byla nejčastěji zjištěna rezistence na 4 AT. V celém souboru byla zastoupena u 37 osob (52 %). U skupiny českých pacientů se jednalo o 23 případů (55 %), u skupiny ostatní o 14 případů (49 %). Základní léková rezistence na isoniazid a rifampicin, která je pro MDR TB určující, se vyskytla v nízkém počtu u obou skupin nemocných. V české skupině byla shledána u 9 osob (19 %), u skupiny ostatní u 6 (18 %).

Nelze tvrdit, že uvedené četnosti rezistentních AT se liší mezi skupinami dle národností.

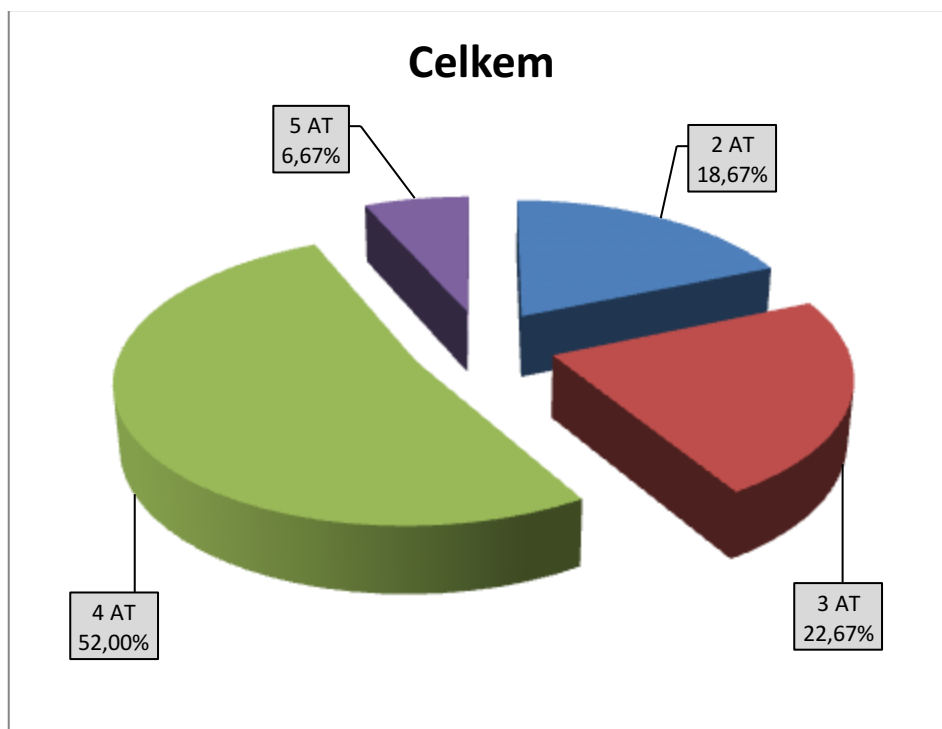
Tabulka 9: AT rezistence

AT rezistence	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
HR	8	19,05	6	18,18	14	18,67
HRE	5	11,90	0	0,00	5	6,67
HRS	3	7,14	8	24,24	11	14,67
HRZ	1	2,38	0	0,00	1	1,33
HRES	23	54,76	14	42,42	37	49,33
HREZ	0	0,00	1	3,03	1	1,33
HRSZ	0	0,00	1	3,03	1	1,33
HRESZ	2	4,76	3	9,09	5	6,67
	42	100,00	33	100,00	75	100,00

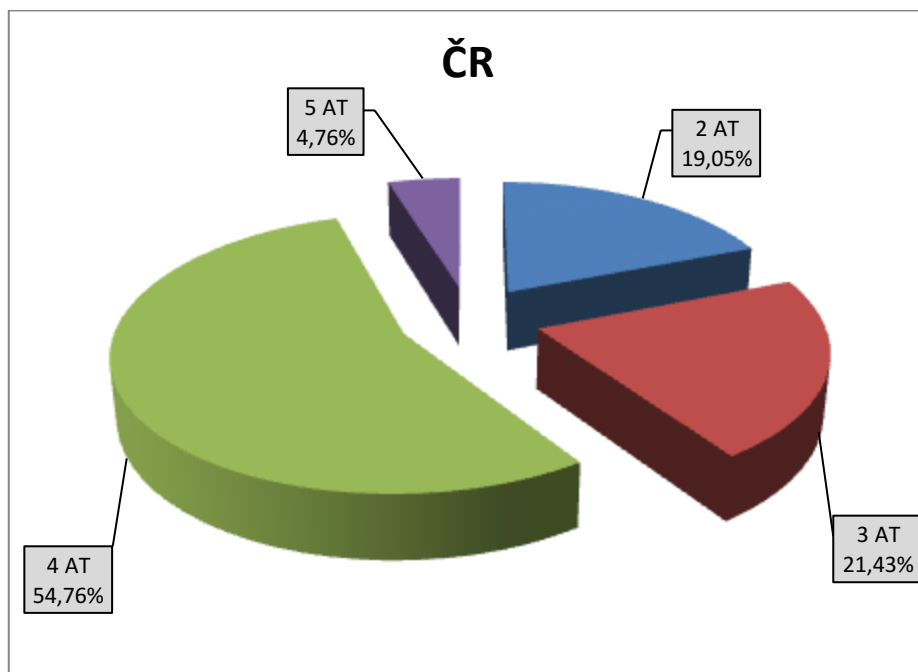
Statistické vyhodnocení k tabulce 9

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	3	0,7315	0,8658

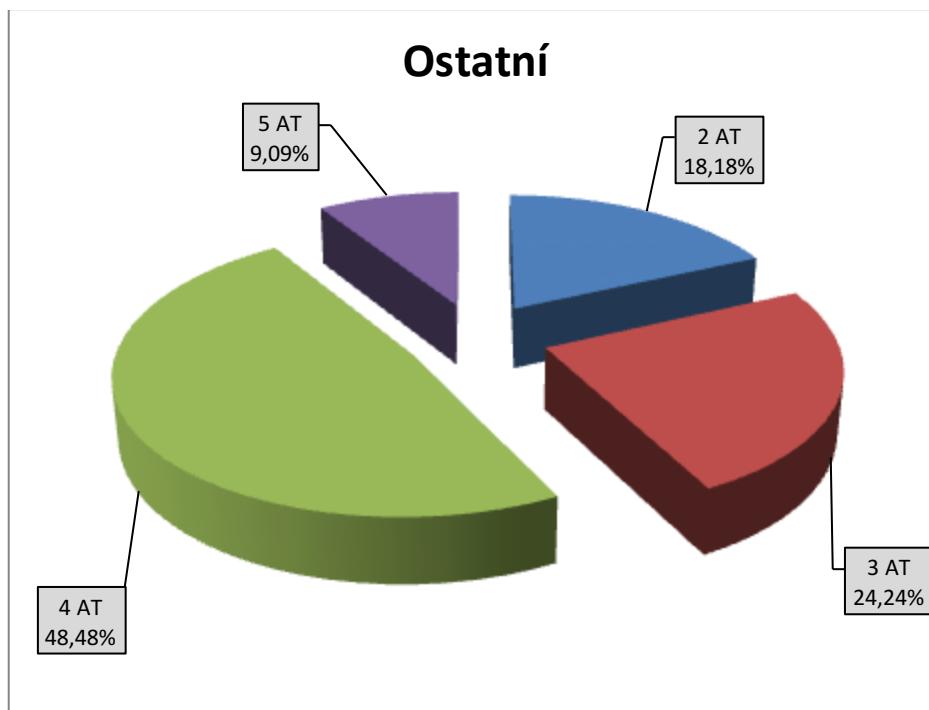
Graf 14: AT rezistence – všichni pacienti



Graf 15: AT rezistence – národnost česká



Graf 16: AT rezistence – ostatní



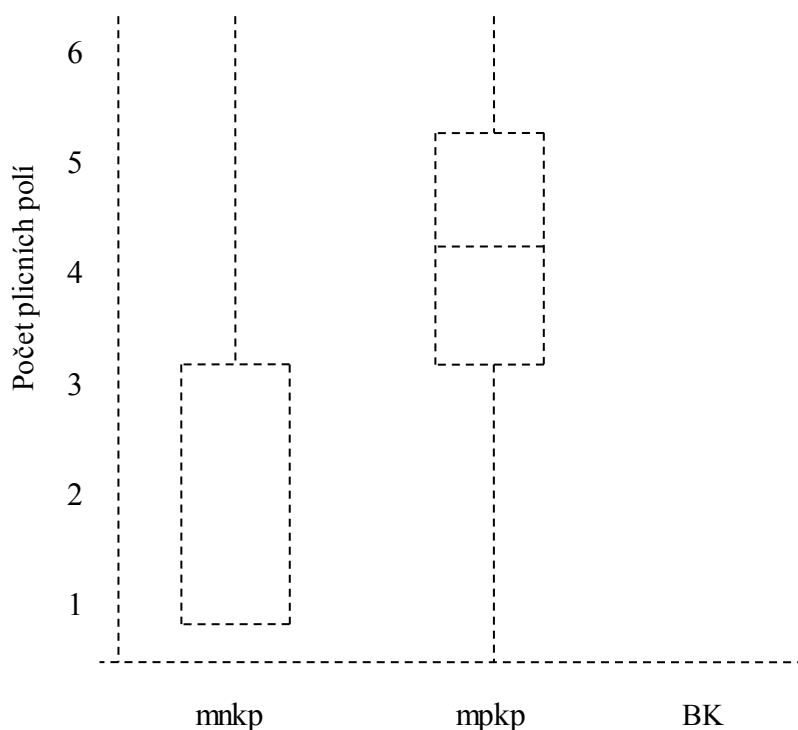
4.7 Rozsah plicního postižení ve vztahu k bakteriologické závažnosti

MDR TB

Byla vyhodnocena vazba mezi počtem postižených plicních polí tuberkulózním zánětem a závažností bakteriologické nálože charakterizována mikroskopickou a kultivační pozitivitou. Pacienti s nejzávažnější formou MDR TB s mikroskopickou pozitivitou měli i největší počet postižených plicních polí.

Byl prokázán statisticky významný rozdíl v počtu postižených plicních polí tuberkulózním onemocněním mezi skupinou pacientů jen s kultivační pozitivitou sputa a skupinou pacientů, u kterých byla potvrzena mikroskopická a kultivační pozitivita.

Graf 17: Nález BK a rozsah plicního postižení



4.8 Tuberkulínový kožní test dle Mantoux

U 57 pacientů byl proveden tuberkulínový kožní test dle Mantoux II.

Mezi oběma skupinami pacientů nebyl prokázán významný rozdíl v hodnotách tuberkulínového testu.

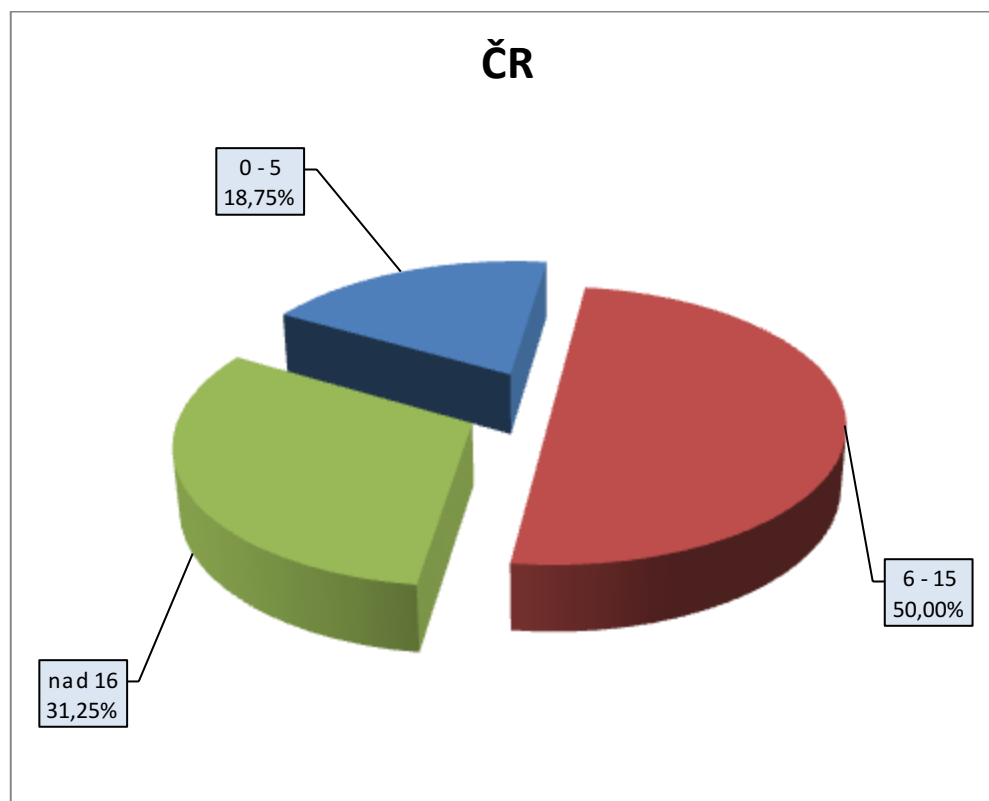
Tabulka 10: Tuberkulínový test

MX II. milimetr	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
0 - 5	6	10,53	3	5,26	9	15,79
6 - 15	16	28,07	12	21,05	28	49,12
nad 16	10	17,54	10	17,54	20	35,09
celkem	32	56,14	25	43,85	57	100

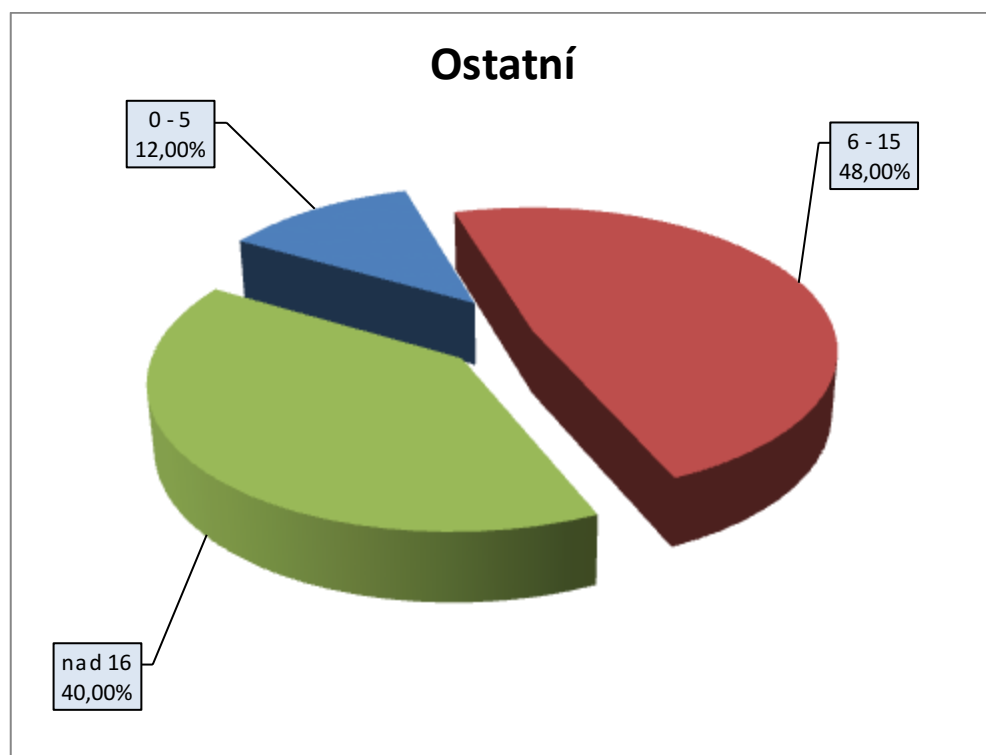
Statistické vyhodnocení k tabulce 10

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	2	0,7227	0,6967

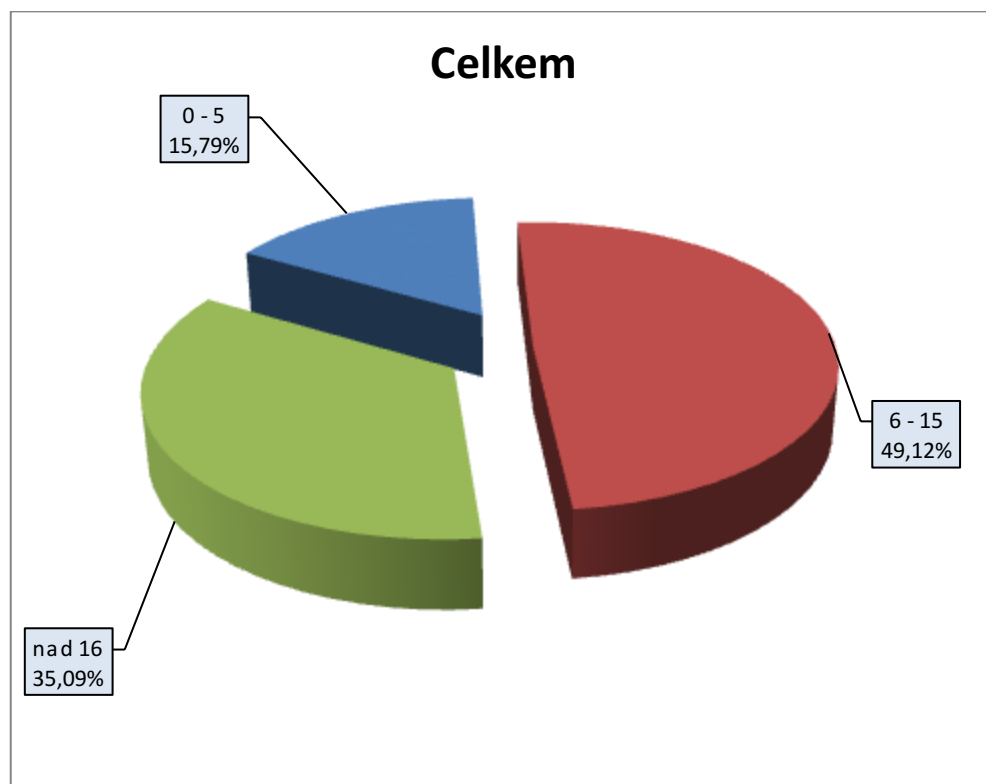
Graf 18: Tuberkulínový test – národnost česká



Graf 19: Tuberkulínový test – ostatní



Graf 20: Tuberkulínový test – všichni pacienti



4.9 Chronické kuřáctví

Jedním z rizikových faktorů bylo posouzeno chronické kuřáctví mezi pacienty obou skupin. Celkově bylo kuřáků 45 osob (60 %), nekuřáků 30 pacientů (40 %). Ve skupině českých nemocných kouřilo 37 osob – 81 % souboru. Ve druhé skupině bylo kuřáků pouze 10 osob – 33 %.

Statisticky významně se podařil prokázat rozdíl v četnosti kouření mezi skupinami dle národností. Více kuřáku bylo ve skupině české národnosti.

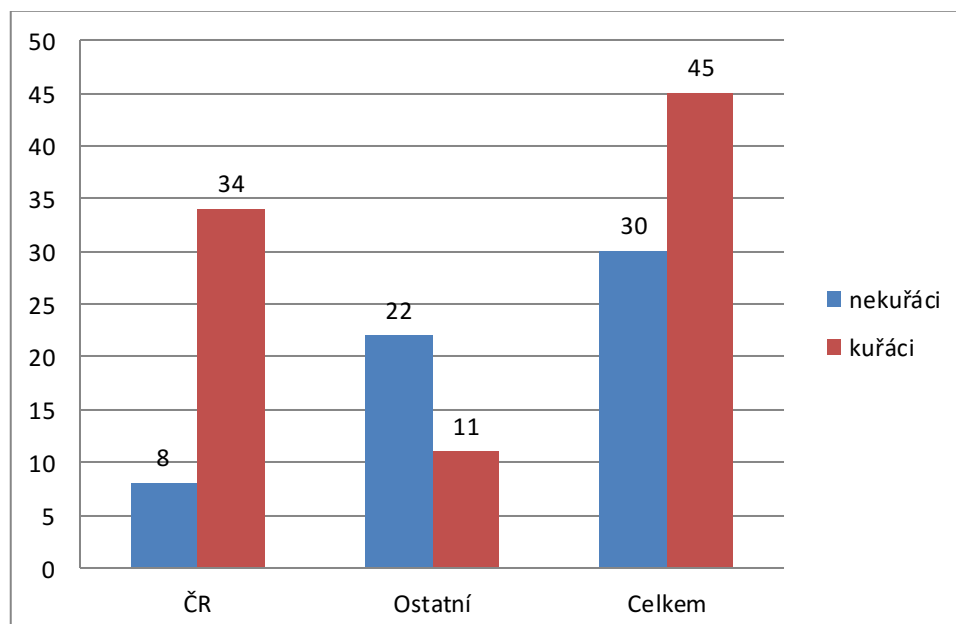
Tabulka 11: Tabulka kuřáctví

	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
nekuřáci	8	19,05	22	66,67	30	40,00
kuřáci	34	80,95	11	33,33	45	60,00
celkem	42	100,00	33	100,00	75	100,00

Statistické vyhodnocení k tabulce 11

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	17,4603	<,0001

Graf 21: Kuřáctví



4.10 Sociální status

Dalším hodnoceným parametrem byl sociální profil pacientů. Ti byli rozděleni do skupin: pracující /P/, důchodci /D/, nepracující /N/, azylanti /A/, mateřská dovolená /MD/. Skupinu českých pacientů tvořilo 7 lidí v pracovním poměru, 23 důchodců, nezaměstnaných bylo 11 a 1 žena byla na mateřské dovolené. Ve skupině 33 cizinců bylo 14 žadatelů o azyl, 12 osob pracujících, v důchodu byl 1 pacient a nezaměstnaných bylo 6. Sociální rozdělení v obou skupinách odpovídá zčásti věkovému rozložení pacientů – v české skupině byla více než polovina osob v důchodu. Naopak u skupiny B, kterou tvořili nemocní v produktivním věku, byla téměř polovina osob s žádostí o azyl.

Mezi těmito sociálními kategoriemi byl shledán statisticky významný rozdíl u sledovaných skupin pacientů dle národností.

Tabulka 12: Sociální status

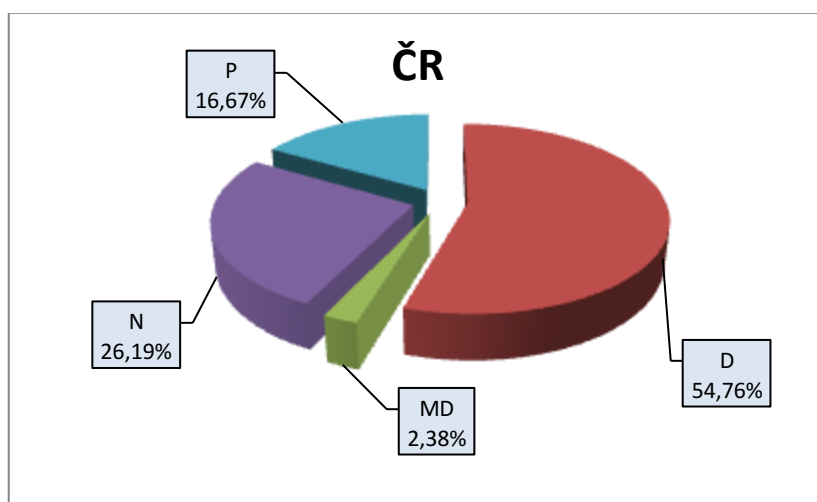
	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
A	0	0,00	14	42,42	14	18,67
D	23	54,76	1	3,03	24	32,00
MD	1	2,38	0	0,00	1	1,33
N	11	26,19	6	18,18	17	22,67
P	7	16,67	12	36,36	19	25,33
Celkem	42	100,00	33	100,00	75	100,00

Vysvětlivky: A - azylant, D – důchodce, MD – mateřská dovolená, N – nepracující, P – pracující

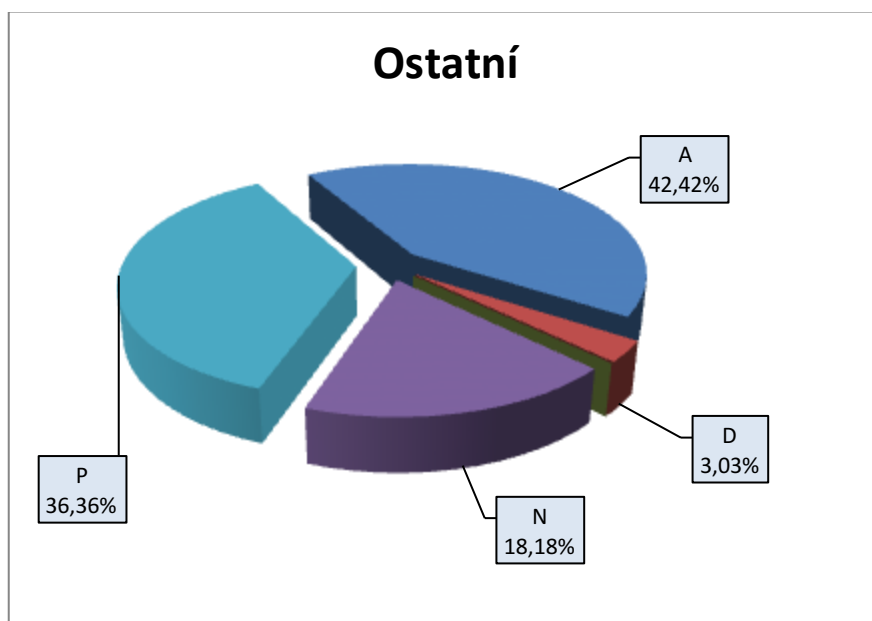
Statistické vyhodnocení k tabulce 12

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	4	37,4118	<.0001

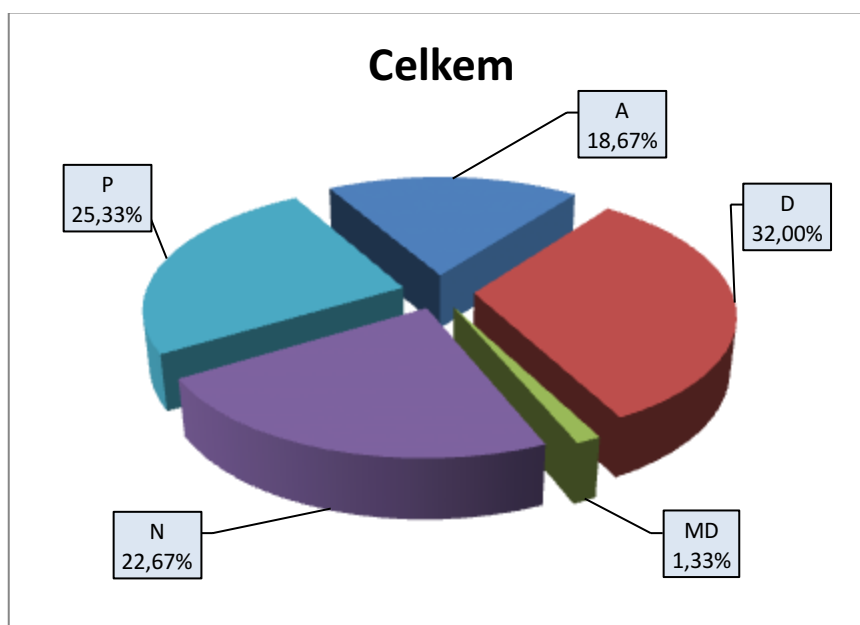
Graf 22: Zastoupení sociálních skupin – ČR



Graf 23: Zastoupení sociálních skupin – ostatní



Graf 24: Zastoupení sociálních skupin – celkem



4.11 Sociální skupiny a bakteriologický nále

Závažnost bakteriologického nálezu charakterizovaná mikroskopickou a kulturační pozitivitou sputa byla vztažena k jednotlivým sociálním skupinám v souboru pacientů.

Při posouzení vztahu sociálních skupin k bakteriologické závažnosti MDR TB nebyla jak u celého souboru, tak mezi jednotlivými skupinami zjištěna významná souvislost.

Tabulka 13: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu

	ČR			Ostatní			Celkem		
	N	mnkp	mpkp	N	mnkp	mpkp	N	mnkp	mpkp
A	0	0	0	14	1	13	14	1	13
D	23	8	15	1	0	1	24	8	16
MD	1	0	1	0	0	0	1	0	1
N	11	3	8	6	2	4	17	5	12
P	7	2	5	12	5	7	19	7	12
Celkem	42	13	29	33	8	25	75	21	54

Statistické vyhodnocení k tabulce 13

Celkem

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	4	4,5021	0,3423

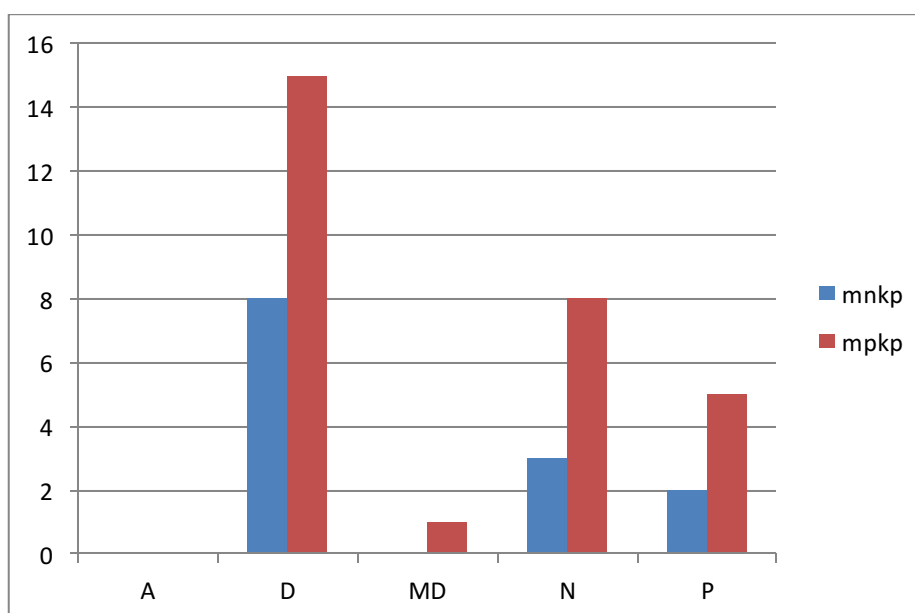
ČR

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	3	0,6944	0,8745

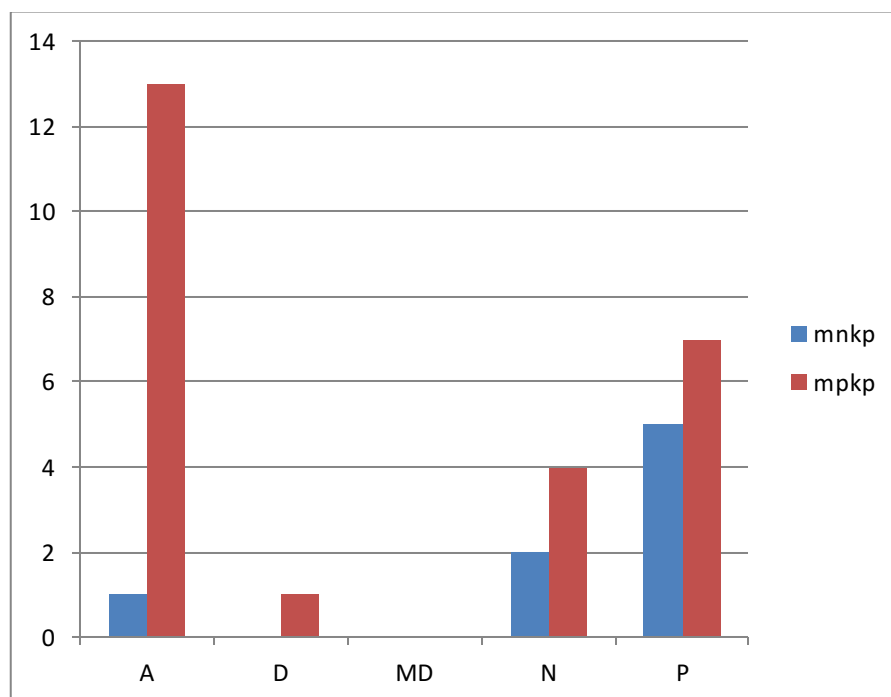
Ostatní

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	3	4,8027	0,1868

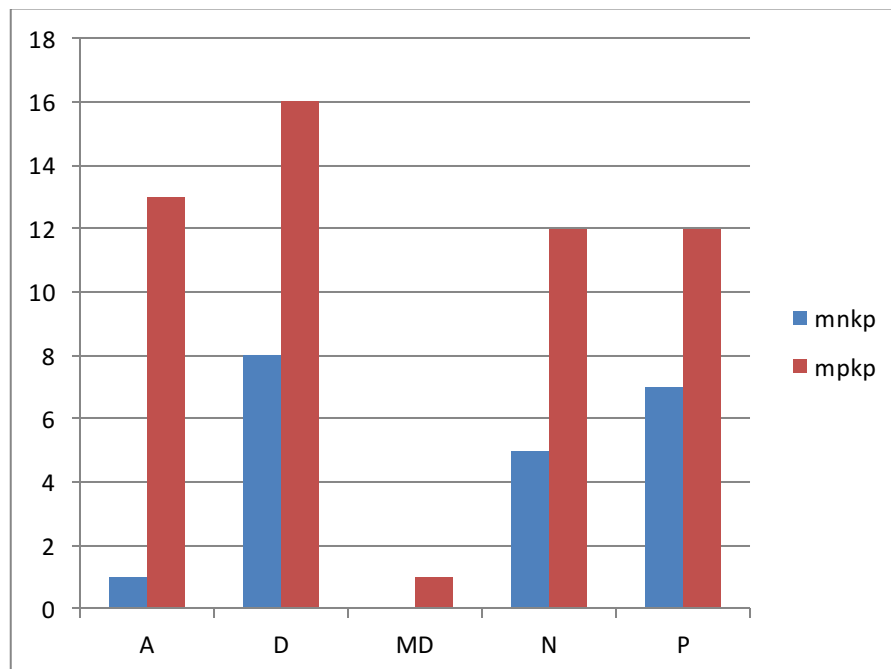
Graf 25: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu – ČR



Graf 26: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu – ostatní



Graf 27: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu – celkem



4.12 Přidružené choroby a rezistence

Mezi přidružené sledované choroby byly zařazeny chronická obstrukční plicní nemoc, diabetes mellitus, hepatopathie, nefropathie, psychiatrické onemocnění. Byl vyhodnocen výskyt závažných přidružených chorob u obou skupin pacientů. Další diagnózy byly u celého souboru zjištěny u 75% nemocných. Ve skupině české byl výskyt ostatních onemocnění u 76%, u skupiny ostatních nemocných v 73%.

V četnosti přidružených chorob nebyl mezi skupinami zjištěn významný rozdíl.

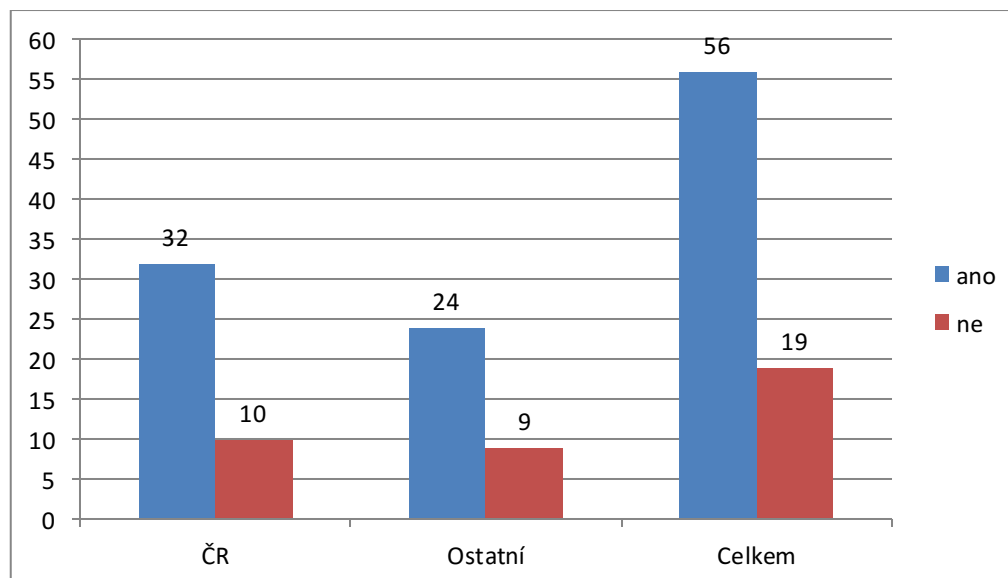
Tabulka 14: Výskyt přidružených chorob

Výskyt přidružených chorob	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
ano	32	76,19	24	72,73	56	74,67
ne	10	23,81	9	27,27	19	25,33
celkem	42	100,00	33	100,00	75	100,00

Statistické vyhodnocení k tabulce 14

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0,1172	0,7321

Graf 28: Výskyt přidružených chorob



Vyšší výskyt přidružených komorbid byl u těch pacientů v obou skupinách, u kterých byl zaznamenán získaný typ rezistence, a pro tuberkulózní onemocnění byli již dříve léčeni.

Při vyhodnocení výskytu přidružených chorob u pacientů s MDR TB a typu rezistence byla prokázána statistická významnost u vztahu ostatních diagnóz a sekundární získané rezistenci.

Tabulka 15: Přidružené choroby a typ rezistence

Přidružené choroby/ typ rezistence	ČR			Ostatní			Celkem		
	N	P	S	N	P	S	N	P	S
ANO	32	14	18	24	12	12	56	26	30
NE	10	9	1	9	8	1	19	17	2
Celkem	42	23	19	33	20	13	75	43	32

Vysvětlivky: N - počet, P – rezistence primární, S – rezistence sekundární

Statistické vyhodnocení k tabulce 15

Celkem

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	10,7456	0,0010

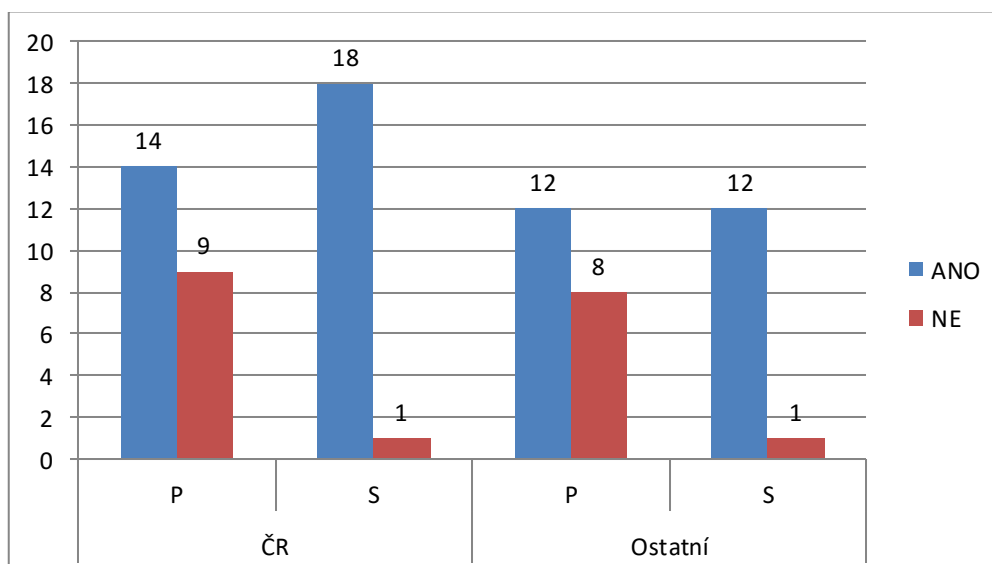
ČR

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	6,5787	0,0103

Ostatní

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4,1462	0,0417

Graf 29: Přidružené choroby a typ rezistence



4.13 Léčba

Léčba kombinací citlivých AT se odvíjela v rámci individuálního režimu od výsledků zachované citlivosti in vitro. Cílem bylo sestavit lékovou kombinaci s maximem citlivých AT. Z AT 2. linie byla podávána parenterálně antibiotika ze skupiny aminoglykosidů nebo polypeptid capreomycin. Další přípravky kombinační léčby tvořily fluorochinolonové antibiotikum, ethionamid, cycloserin, clofazimin, para-aminosalicylová kyselina, případně AT 1. linie se zachovalou citlivostí. U jednoho pacienta léčba nebyla zahájena pro náhlé úmrtí. Citlivé 3 přípravky byly aplikovány pouze v jednom případě. Kombinace 4 citlivých AT byla u celého souboru podána v 12 (16%) případech. Nejčastěji kombinací 5 léků bylo léčeno celkem 46 (61%) osob. Čtrnáct (19%) pacientů bylo léčeno režimem o 6 AT a jeden nemocný dostával kombinaci 7 AT.

Za použití Spearmanova korelačního koeficientu a Wilcoxonova testu nebyl prokázán statisticky významný vztah mezi počtem rezistentních AT a délkou bakteriologické positivity pacientů v jednotlivých skupinách.

Počet užitých AT v léčbě MDR TB se mezi skupinami pacientů významně neliší.

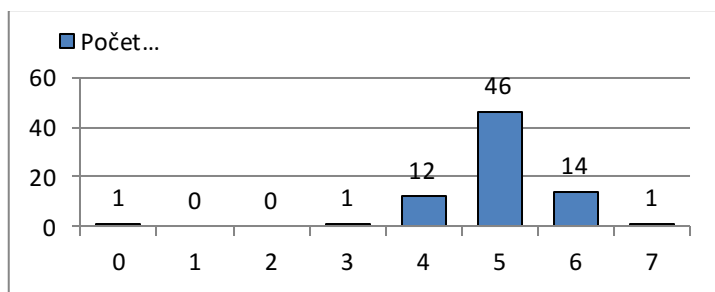
Tabulka 16: Počet AT v léčbě

Počet AT v léčbě	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
0	0	0,00	1	1,33	1	1,33
3	1	1,33	0	0,00	1	1,33
4	9	12,00	3	4,00	12	16,00
5	25	33,33	21	28,00	46	61,33
6	6	8,00	8	10,67	14	18,67
7	1	1,33	0	0,00	1	1,33
celkem	42	55,99	33	44,00	75	100,00

Statistické vyhodnocení k tabulce 16

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	5	5,6247	0,3434

Graf 30: Počet AT v léčbě celkem

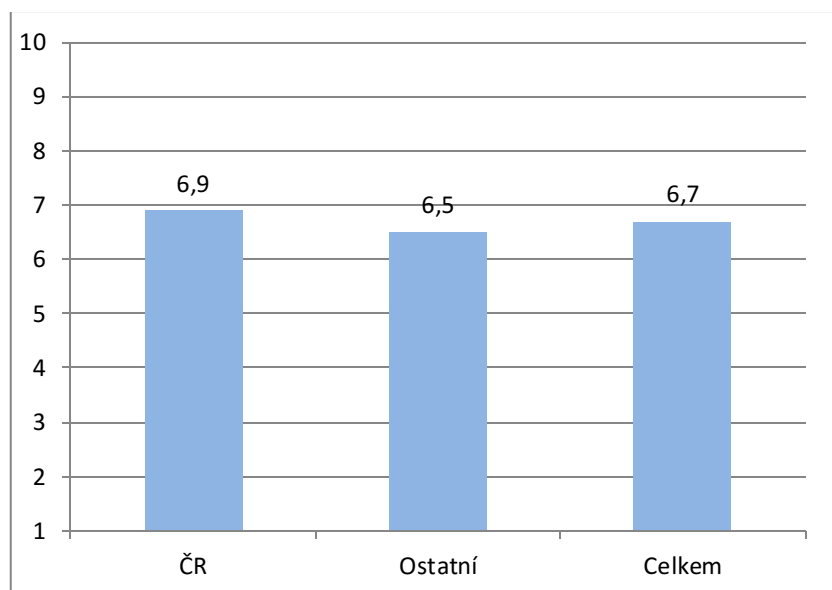


4.14 Délka hospitalizace

Byla posouzena délka hospitalizace. Průměrná délka hospitalizace činila u celého souboru 6,7 měsíce. U pacientů české skupiny se jednalo o 6,9 měsíce. U pacientů ostatních pak 6,5 měsíce.

Statistickým vyhodnocením Wilcoxonovým testem se prokázalo, že délka hospitalizace se mezi oběma skupinami neliší.

Graf 31: Délka hospitalizace v měsících



4.15 Výsledek léčby

Výsledek léčby byl vyhodnocen sledováním 3 ukazatelů – klinické odpovědi k léčbě, rentgenologických snímků hrudníku, opakovaných mikrobiologických vyšetřeních sputa mikroskopicky a kultivačně.

Výsledek léčby - definován dle kritérií SZO

Vyléčený pacient

Vyléčený pacient dokončil léčebný program a nejméně 5 po sobě odebraných sput je kultivačně negativních v závěrečných 12 měsících léčby nebo minimálně 3 po sobě odebraná sputa jsou kultivačně negativní v posledním měsíci léčby.

Vyléčených pacientů bylo celkem **55** (73%), ve skupině A (národnost česká) **31** osob, ve skupině B (národnost ostatní) **24** pacientů.

Pacient na léčbě

V době hodnocení byl pacient stále léčen AT. Jednalo se celkem o **4** (5%) osoby. Ve skupině české **1**, ve skupině ostatních pak **3** pacienti.

Selhání léčby

Selhání léčby znamená, že minimálně 2 z 5 odebraných sput v závěrečných 12 měsících léčby je kultivačně pozitivních nebo jedno ze závěrečných 3 sput je kultivačně pozitivní.

Selhání léčby bylo zjištěno pouze u **1 (2%)** osoby ze skupiny B.

Přerušení léčby

Léčba byla z jakéhokoliv důvodu přerušena na 2 a více měsíců.

Léčba byla přerušena u **3 (4%)** osob skupiny B.

Recidiva

Za recidivu TB je považováno onemocnění dříve léčené antituberkulotiky, jehož léčba byla prohlášena za úspěšně ukončenou a u něhož byl poté prokázán pozitivní mikrobiologický nález.

Recidiva byla zaznamenána u **1 (2%)** nemocné ze skupiny A.

Úmrtí

Pacient zemřel během léčby MDR TB z jakékoliv příčiny

Celkem zemřelo **11 (14%)** osob, mužů bylo **10**, žena **1** - cizinka. Ve skupině českých pacientů se jednalo o **9** pacientů, u cizinců o **2** osoby. Tuberkulóza byla u 5 nemocných bezprostřední příčinou smrti. Ve všech případech se jednalo o pacienty české skupiny průměrného věku 47 let. Kardiovaskulární onemocnění a plicní embolie byla příčinou úmrtí u zbývajících 6 osob. Z nich byli 4 ze skupiny A, cizinci byli 2 pacienti. Jeden pacient z české skupiny zemřel ve věku 80 let na infarkt myokardu. Jedna žena – cizinka – zemřela ve věku 35 let na maligní arytmií. Ostatní zemřely na plicní embolii – průměrný věk u nich byl 53 let.

U 3 pacientů byla potvrzena iniciální rezistence, 8 nemocných bylo pro TB již v minulosti léčeno.

Dle chi-square testu je zřejmé, že výsledky léčby se mezi skupinami dle národností neliší.

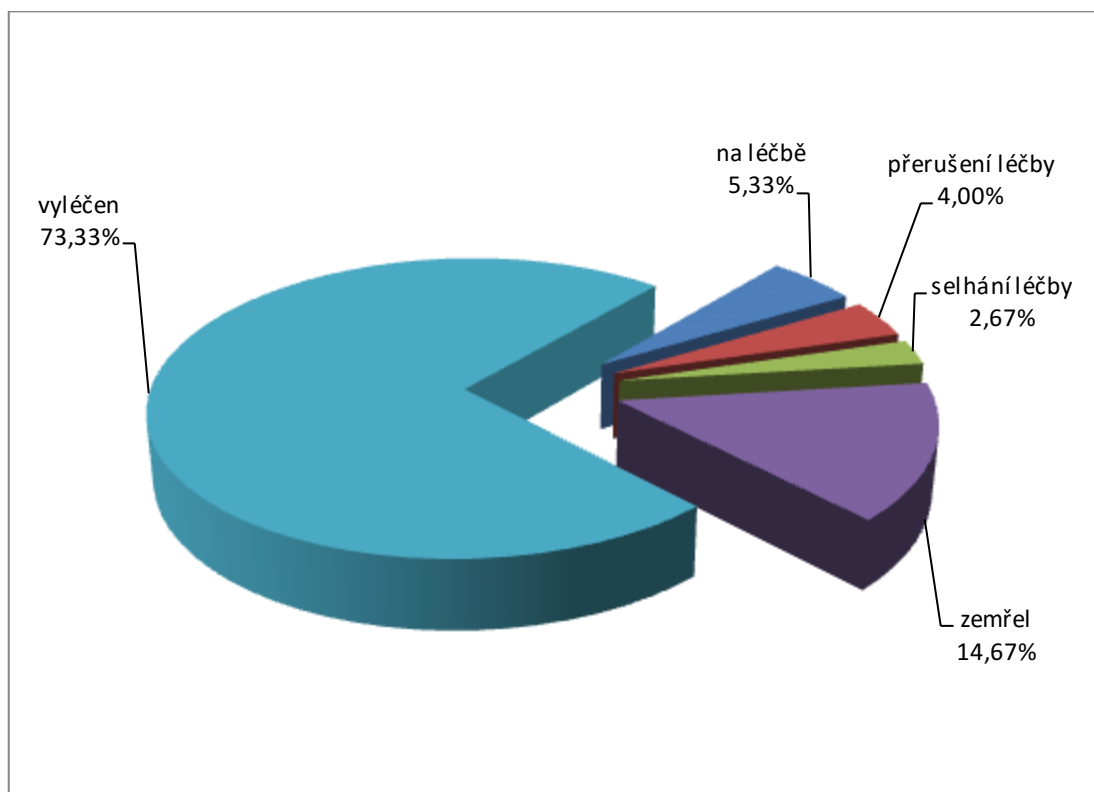
Tabulka 17: Výsledky léčby

	Počet ČR	% ČR	Počet ostatní	% ostatní	Počet celkem	% celkem
na léčbě	1	2,38	3	9,09	4	5,33
přerušení léčby	0	0,00	3	9,09	3	4,00
selhání léčby	1	2,38	1	3,03	2	2,67
zemřel	9	21,43	2	6,06	11	14,67
vyléčen	31	73,81	24	72,73	55	73,33
Celkem	42	100,00	33	100,00	75	100,00

Statistické vyhodnocení k tabulce 17

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	3	7,6909	0,0529

Graf 32: Výsledek léčby – podíl skupin celkem



4.16 Úmrtí, příčiny

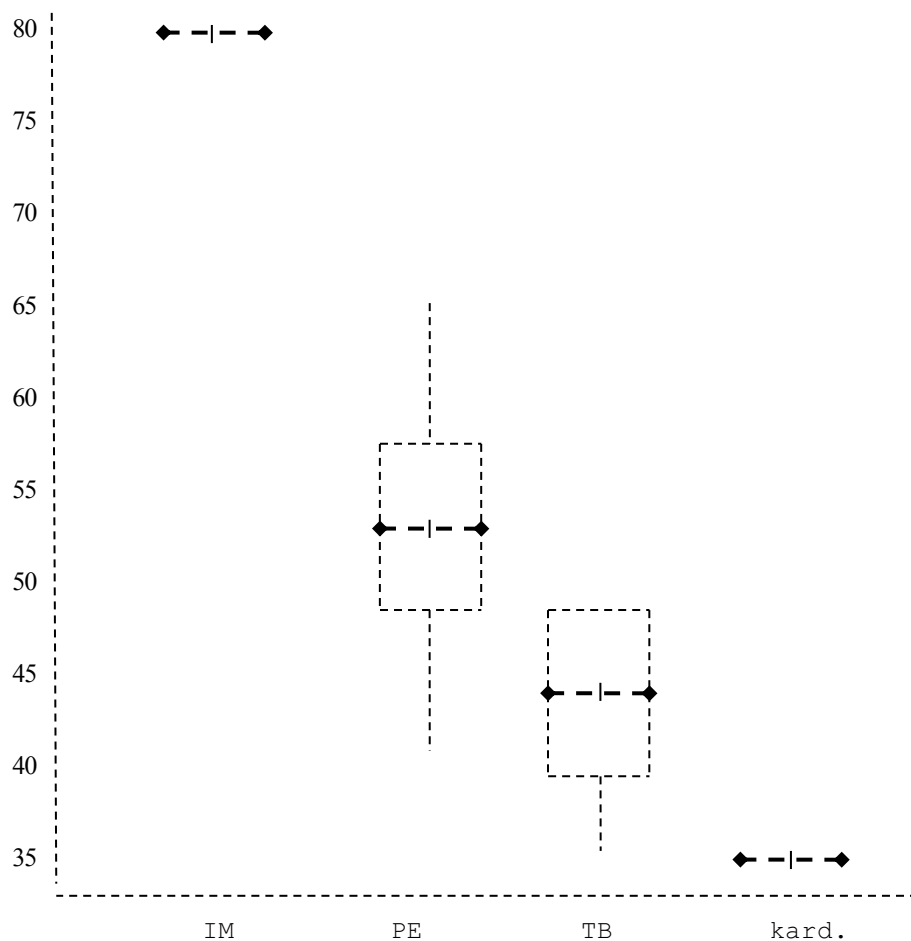
Tabulka 18: Úmrtí, příčiny

	ČR		Ostatní		Celkem	
	N	%	N	%	N	%
IM	1	11,11	0	0,00	1	9,09
PE	3	33,33	1	50,00	4	36,36
TB	5	55,56	0	0,00	5	45,45
kard.	0	0,00	1	50,00	1	9,09
celkem	9	100,00	2	100,00	11	100,00

Vysvětlivky:

IM – infarkt myokardu, PE – plicní embolie, TB – tuberkulóza, kard. – kardiální příčina

Graf 33: Věk zemřelých dle příčin



4.17 Výsledek léčby ve vztahu k bakteriologickému rozsahu onemocnění

Mezi oběma skupinami byl vyhodnocen vztah mezi výsledkem léčby a závažností onemocnění charakterizovaný rozsahem bakteriologického nálezu – tj. porovnání onemocnění s pouze kultivačně pozitivním nálezem k onemocněním s pozitivitou jak mikroskopicky, tak i kultivační dle definicí SZO.

Obdobně byla zjišťována souvislost mezi délkou vylučování mykobakteriální populace ve vztahu k výsledku terapie mezi hodnocenými skupinami.

Jak u celého souboru, tak i u obou skupin pacientů nebyla prokázána statistická významnost u obou hodnocených souvislostí.

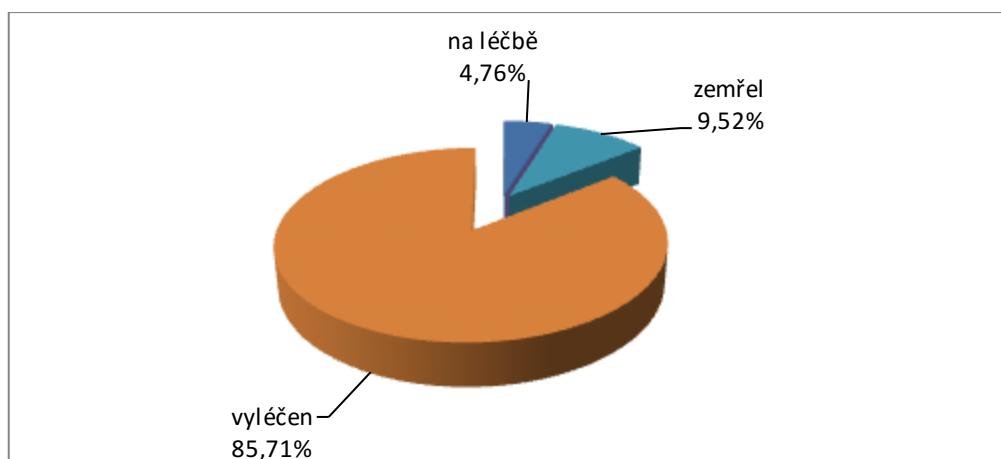
Tabulka 19: Výsledek léčby a bakteriologický nález

	mn kp	% mn kp	mp kp	% mp kp	N celkem	% celkem
na léčbě	1	1,33	3	4	4	5,33
přerušení léčby	0	0	3	4	3	4
recidiva	0	0	1	1,33	1	1,33
selhání léčby	0	0	1	1,33	1	1,33
zemřel	2	2,67	9	12	11	14,67
vyléčen	18	24	37	49,33	55	73,33
celkem	21	28	54	72	75	100

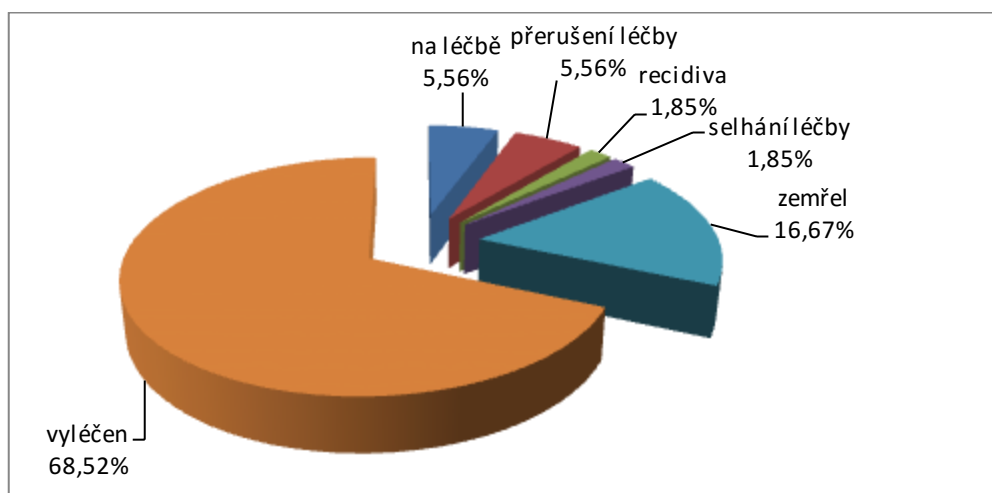
Statistické vyhodnocení k tabulce 19

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	3	2,8204	0,4201

Graf 34: Výsledek a bakteriologický nález – mnkp



Graf 35: Výsledek a bakteriologický nález – mp kp



4.18 Výsledek léčby ve vztahu k typu rezistence, rizikovým faktorům a přidruženým chorobám

Při vyhodnocení výsledku léčby k typu rezistence u pacientů, kteří byli na MDR TB vyléčeni a pacientů, kteří na toto onemocnění zemřeli, selhali v léčbě nebo měli recidivu choroby, nebyl shledán podstatný statistický rozdíl mezi těmito skupinami.

Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byla však prokázána významná souvislost u zemřelých pacientů, užití alkoholu a vyskytujících se komorbiditách. **U nich byl zjištěn vyšší výskyt chronického užití alkoholu a byl u nich zaznamenán vyšší výskyt přidružených chorob ve srovnání se skupinou vyléčených. Z 11 zemřelých bylo chronické užívání alkoholu zaznamenáno u 8 osob a všichni zemřelí měli i další chronické závažné přidružené choroby.**

Tabulka 20: Výsledek léčby ve vztahu k typu rezistence

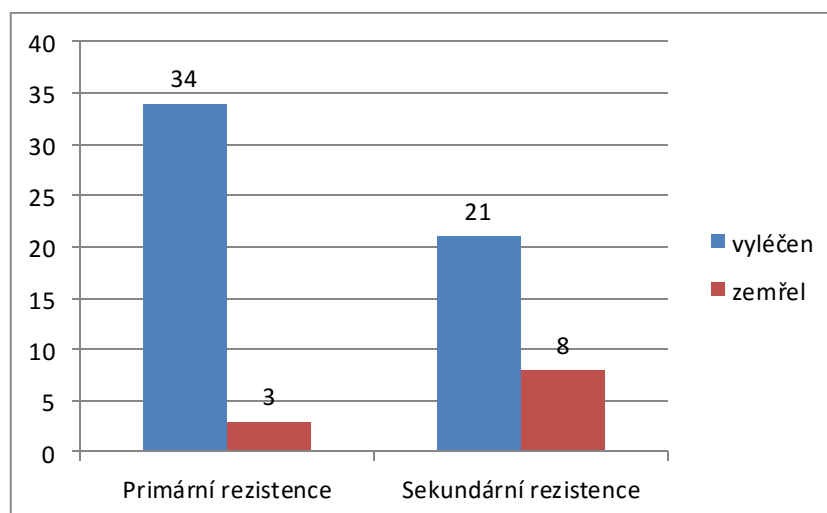
	N P	%	N S	%	N celkem	%
vyléčen	34	51,52	21	31,82	55	83,34
zemřel	3	4,55	8	12,12	11	16,67
celkem	37	56,06	29	43,94	66	100

Vysvětlivky: P - primární rezistence, S - sekundární rezistence

Statistické vyhodnocení k tabulce 20

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	4,3175	1,029	18,1151

Graf 36: Výsledek léčby ve vztahu k typu rezistence



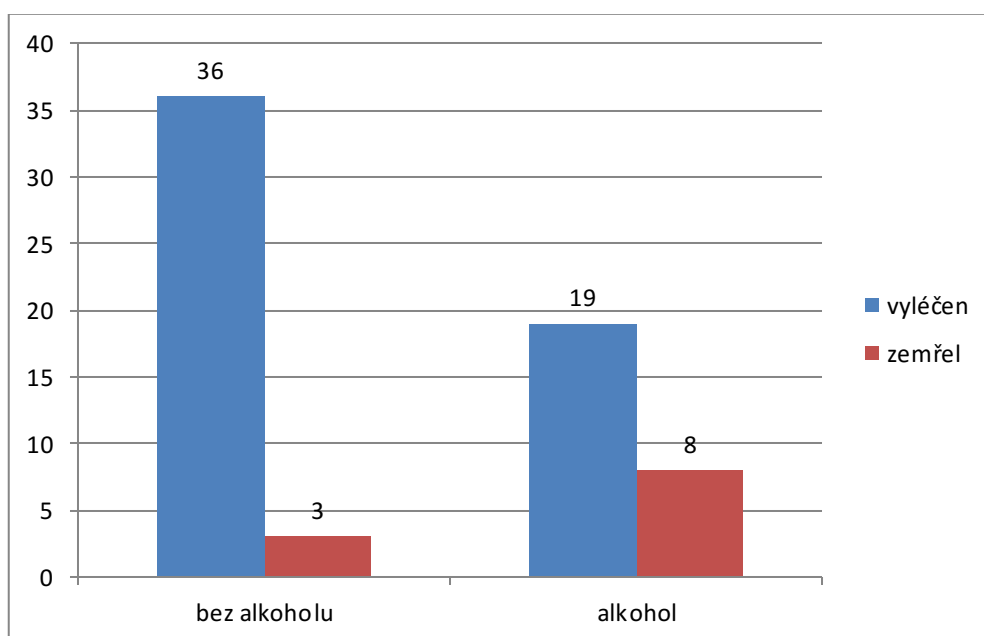
Tabulka 21: Výsledek léčby ke vztahu k chronickému užití alkoholu

	N bez alkoholu	%	N alkohol	%	N celkem	%
vyléčen	36	54,55	19	28,79	55	83,34
zemřel	3	4,55	8	12,12	11	16,67
celkem	39	59,09	27	40,91	66	100

Statistické vyhodnocení k tabulce 21

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	5,5282	0,0187

Graf 37: Výsledek léčby ve vztahu k chronickému užití alkoholu



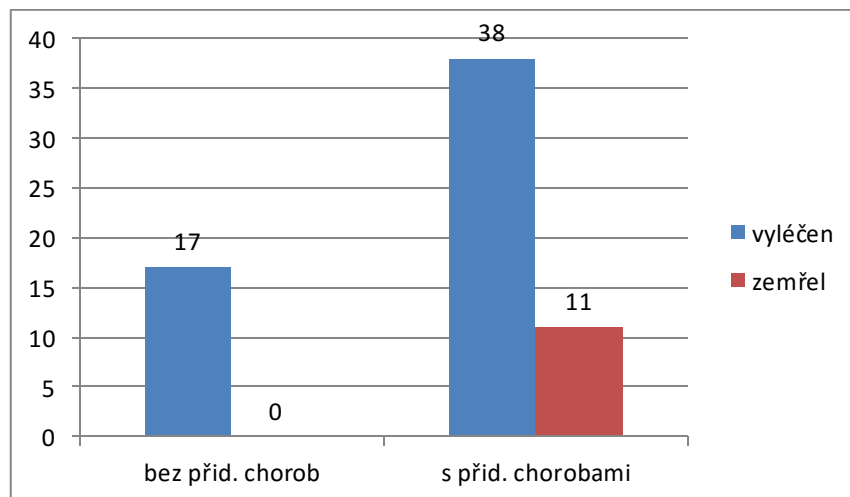
Tabulka 22: Výsledek léčby ve vztahu k přidruženým chorobám

	N bez přid. chorob	%	N s přid. chorobami	%	N celkem	%
vyléčen	17	25,76	38	57,58	55	83,34
zemřel	0	0	11	16,67	11	16,67
celkem	17	25,76	49	74,24	66	100

Statistické vyhodnocení k tabulce 22

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4,5796	0,0324

Graf 38: Výsledek léčby ve vztahu k přidruženým chorobám



5 Závěry

Shrnutí sledovaných parametrů a vzájemných souvislostí mezi oběma skupinami

ad 4.1 Českou skupinu pacientů tvořilo 56% nemocných, ostatní národnosti byly zastoupeny 44%.

Všichni pacienti měli plicní formu MDR TB. Žádný nemocný nebyl HIV pozitivní.

ad 4.2 Rozdíl v zastoupení mužů a žen mezi skupinami nebyl shledán.

ad 4.3 Cizinci byli významně mladší než skupina českých nemocných.

ad 4.4 Nelze tvrdit, že rozdělení dle bakteriologické závažnosti mp kp / mn kp je mezi skupinami národností různé.

ad 4.5 Vyhodnocením Chi-square testem nebylo prokázáno odlišné zastoupení primární a sekundární rezistence mezi skupinami pacientů.

ad 4.6 Nelze tvrdit, že uvedené četnosti rezistentních AT se liší mezi skupinami dle národností.

ad 4.7 Byl prokázán statisticky významný rozdíl v počtu postižených plicních polí tuberkulózním onemocněním mezi skupinou pacientů jen s kultivační pozitivitou sputa a skupinou pacientů, u kterých byla potvrzena mikroskopická a kultivační pozitivita.

ad 4.8 Mezi oběma skupinami pacientů nebyl prokázán významný rozdíl v hodnotách tuberkulózního testu.

ad 4.9 Statisticky významně se podařilo prokázat rozdíl v četnosti kouření mezi skupinami dle národností. Více kuřáku bylo ve skupině české národnosti.

Kuřáctví však nemělo podstatný dopad na konečný výsledek léčby - nebyl shledán rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky.

ad 4.10 Mezi sociálními kategoriemi byl shledán statisticky významný rozdíl u sledovaných skupin pacientů dle národností.

ad 4.11 Při posouzení vztahu sociálních skupin k bakteriologické závažnosti MDR TB nebyla jak u celého souboru, tak mezi jednotlivými skupinami zjištěna významná souvislost.

ad 4.12 V četnosti přidružených chorob nebyl mezi skupinami zjištěn významný rozdíl.

Při vyhodnocení výskytu přidružených chorob u pacientů s MDR TB a typu rezistence byla prokázána statistická významnost u vztahu ostatních diagnóz a sekundární rezistenci.

ad 4.13 Za použití Spearmanova korelačního koeficientu a Wilcoxonova testu nebyl prokázán statisticky významný vztah mezi počtem rezistentních AT a délkou

bakteriologické positivity pacientů v jednotlivých skupinách. Počet užitých AT v léčbě MDR TB se mezi skupinami pacientů významně nelišil.

ad 4.14 Statistickým vyhodnocením Wilcoxonovým testem se prokázalo, že délka hospitalizace se neliší mezi oběma skupinami.

ad 4.15 Dle chi-square testu je zřejmé, že výsledky léčby se mezi skupinami dle národností neliší.

ad 4.16 **Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byl prokázán významný vztah u zemřelých pacientů. U nich byla zjištěna vyšší tendence ve vztahu k alkoholu a byl u nich zaznamenán vyšší výskyt přidružených chorob.**

ad 4.17 U výsledku léčby ve vztahu k bakteriologickému rozsahu onemocnění nebyla jak u celého souboru, tak i u obou skupin pacientů prokázána statistická významnost u obou hodnocených souvislostí.

ad 4.18 Výsledek léčby ve vztahu k typu rezistence, rizikovým faktorům a přidruženým chorobám porovnával skupinu zemřelých a vyléčených. **U zemřelých byl zjištěn vyšší výskyt chronického užití alkoholu a byl u nich zaznamenán vyšší výskyt přidružených chorob ve srovnání se skupinou vyléčených.** Z 11 zemřelých bylo chronické užívání alkoholu zaznamenáno u 8 osob a všichni zemřelí měli i další chronické závažné přidružené choroby.

6 Souhrn

V projektu byly srovnány dvě skupiny pacientů s MDR TB – skupina pacientů narozených v ČR se skupinou pacientů narozených v jiných zemích. Byly vyhodnoceny a porovnány vzájemné souvislosti, které určují a ovlivňují průběh onemocnění a výsledek léčby MDR TB.

V hodnoceném souboru bylo celkem 75 pacientů s MDR TB, z nichž 33 (44%) bylo narozených mimo ČR. Nejvíce bylo pacientů z Ukrajiny, Mongolska a následně z Vietnamu a dalších zemí bývalého Sovětského svazu. Mezi pacienty dominovali muži – celkem tvořili 79%, zatímco ženy jen 21%. Tento poměr 4:1 nekorresponduje se zastoupením mužů a žen u všech případů TB, kde je tento poměr přibližně 2:1. Skupina cizinců byla v průměru o 13,2 roku mladší. Tito nemocní v mladém věku vyjíždějí ze svých zemí především za prací a za získáním lepšího sociálně-ekonomického zázemí (41,42).

Epidemiologicky závažných onemocnění mikroskopicky a kultivačně pozitivních bylo 54 (72%), jen kultivačně pozitivních 21 (28 %). Toto zastoupení se mezi oběma skupinami výrazně nelišilo. Nález dokládá pokročilost onemocnění a vysokou infekčnost téměř tří čtvrtin celého souboru. Svědčí i o tom, že diagnóza MDR TB je stanovena dosti pozdě. Může se jednat o prodlevu na straně nemocného, ale nelze vyloučit ani zpoždění a diagnostické rozpaky na straně lékařů včetně časové náročnosti mikrobiologických testů (43). Nicméně pacienti s mikroskopickou pozitivitou představují vysoce rizikový zdroj zvláště pro osoby v blízkém kontaktu pro snadné šíření infekčního onemocnění.

Počet pacientů s anamnézou proběhlé léčby TB a podáváním antituberkulotik po dobu více než 1 měsíce odpovídající sekundární rezistenci se mezi skupinami podstatně nelišil. Ve skupině české se jednalo o 45,2% a u ostatních o 39,4% osob. Znamená to, že téměř polovina nemocných v obou skupinách byla již v minulosti pro TB léčena. Tento moment představuje jedno z rizik pro MDR TB jako projev ne zcela účinné a úspěšné předchozí léčby. Více než polovina všech pacientů se infikovala primárně hned mykobakteriálním kmenem, který již byl multirezistentní. Tento fakt svědčí o značném nebezpečí se bez jakéhokoliv varování tímto kmenem infikovat a onemocnět (44).

U všech pacientů byla nejčastěji zjištěna rezistence na 4 antituberkulotika - u 52 % souboru (isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin, případně pyrazinamid). Jedná se o rezistenci, která je nejhůře terapeuticky ovlivnitelná, protože účinné preparáty nelze podávat v kombinační terapii. Rezistenci na 3 léky mělo celkem 23 % nemocných. Rezistence na isoniazid a rifampicin, která je u MDR TB určující a zásadní, byla prokázána jen u 19 % všech pacientů. Mezi skupinami nebyl shledán podstatný rozdíl. Tento výsledek dokládá, že

u poloviny nemocných nelze prakticky použít v léčbě MDR TB antituberkulotika první linie, protože ztratila svoji účinnost. Je třeba vycházet ze zachované citlivosti antituberkulotik 2. linie, která jsou však méně účinná a mají rozsáhlejší spektrum nežádoucích účinků (45). Tím bývá léčba komplikována. Ve sledovaném souboru nebyl výskyt nežádoucích účinků natolik závažný, aby léčba byla z tohoto důvodu přerušena či ukončena.

V souladu s rozsahem bakteriologické nálože M. TB vyjádřené mikroskopickou a kultivační pozitivitou koreloval i počet postižených plicních polí dle rentgenového nálezu. U těch, kteří měli zjištěnou mikroskopickou pozitivitu sputa, bylo postiženo 4 až 6 plicních polí. U nemocných s „jen“ kultivační pozitivitou bylo poškození plicního parenchymu v rozsahu do 3 plicních polí. Znamená to, že než bylo onemocnění MDR TB zjištěno, došlo k rozsáhlému poškození plicní tkáně v rozsahu obou plicních křídel včetně rozpadů a vytvořením kaveren. Tato pokročilost je dokumentována pozitivním mikroskopickým nálezem sputa. Tyto formy MDR TB jsou pro své okolí a pro přenos infekčního agens vysoce rizikové a nebezpečné (46,47).

Tuberkulínový kožní test má u MDR TB jen okrajový význam a jedná se o nepřímý diagnostický test. Jedná se o imunopatologickou reakci pozdního typu (tj. reakce IV. typu, typ pozdní, buněčný) zprostředkovanou TH1-lymfocyty. Tuberkulínový kožní test dle Mantoux II. s hodnotou vyšší než 6 mm byl prokázán celkem u 84% všech pacientů. U zbývajících 16% procent byl negativní, přesto bylo tuberkulózní onemocnění potvrzeno. Ti, kteří už proti tuberkulóze očkovaní byli, na tento test reagují mnohem citlivěji. Zda byli pacienti proti TB očkovaní, nebyli schopni si vzpomenout. Tuberkulínový test má tu nevýhodu, že někdy může být negativní i za přítomnosti tuberkulózy, zvláště pokud má testovaný člověk komorbidní sarkoidózu, Hodgkinovu nemoc, malnutrici nebo dokonce aktivní formu tuberkulózy (48).

Chronické kuřáctví bylo posuzováno jako jeden z rizikových momentů, které může souviset i s přidruženými chorobami, především chronickou obstrukční plicní nemocí a kardiovaskulárním onemocněním (49). Tento faktor byl vyhodnocen jako statisticky významný. V české skupině bylo kuřáků 81%, zatímco u cizinců kouřila jen třetina souboru. Tento fakt nemá jednoznačné vysvětlení. Jednou z příčin může být i finanční náročnost chronického návyku. Nelze pominout ani věk, který byl u české skupiny vyšší, a pacienti měli dostatek času si vypěstovat závislost na nikotinu.

Obdobně byl významný rozdíl potvrzen při rozboru sociální struktury pacientů obou skupin. Ve skupině české dominovali důchodci a nezaměstnaní, kteří tvořili 71% tohoto souboru. Naopak skupinu zahraničních pacientů zastupovali na prvním místě osoby s žádostí o azyl a

následně osoby v pracovním poměru. Tato podskupina tvořila 79%. Tento výsledek odpovídá celosvětovému trendu, kdy pacienti imigrující do ekonomicky vyspělejších zemí tvoří vysoké procento pacientů s TB a MDR TB. Česká republika, která představuje „pojítka“ mezi východní a západní Evropou, musí počítat s přílivem těchto osob. Navíc tito lidé přicházejí ze zemí, kde je incidence a prevalence TB a MDR TB několikanásobně vyšší než v ČR. V několika málo případech přicházeli pacienti cíleně ze zahraničí s tím, že o svém onemocnění věděli a v ČR měli jistotu, že po zjištění MDR TB zde budou léčeni podle posledních znalostí o terapii rezistentní TB. Při vyhodnocení bakteriologické závažnosti MDR TB ve vztahu k jednotlivým sociálním kategoriím pacientů v obou skupinách nebyl potvrzen významný rozdíl. Ve všech těchto sociálních kategoriích převažoval nález mikroskopické a kulturační pozitivita potvrzující pokročilost onemocnění bez ohledu na pracovní zařazení pacientů. Znamená to, že výrazné potíže spojené s rozsahem MDR TB vedly k stanovení diagnózy v obou skupinách nemocných.

Jedním z dalších rizikových faktorů, který může mít podstatný vliv na průběh a prognózu MDR TB, je výskyt závažných chronických přidružených chorob (50). Tento fakt vypovídá o zdravotním stavu souboru pacientů s tuberkulózou. Při vyhodnocení frekvence komorbidit nebyl shledán mezi oběma skupinami rozdíl a byly zjištěny až u tří čtvrtin pacientů. Je překvapivé, že zejména ve skupině cizinců, kterou tvořily především osoby ve věku 20 až 35 let, byl tak vysoký podíl dalších chorob. Svědčí to o tom, že tito pacienti, kteří přišli do ČR, v minulosti se nevěnovali péči o své zdraví, anebo se nemohli kvalitně na získané choroby léčit. Znamená to, že celkový zdravotní stav je u skupiny zahraničních pacientů, kteří jsou výrazně mladší, obdobný jako u českých pacientů v průměru o polovinu generace starších.

Při zjišťování vazby mezi typem rezistence a přidruženými chorobami bylo prokázáno, že v obou skupinách všichni pacienti se sekundární rezistencí měli až na jednoho závažné komorbiditě. Byli to pacienti, kteří byli pro TB již dříve léčeni a současně trpěli i jinými chorobami a byli celkově více nemocní. Tento jejich profil může vysvětlit, proč se u nich rozvinula druhotně multirezistentní TB. Tato vazba měla statistickou významnost.

Léčebný režim a počet použitých léků v individuálním režimu vycházel z výsledků zachované citlivosti kmene M. TB in vitro. Do lékové kombinace se vkládaly AT 1. linie, pokud jim byla prokázána citlivost. Z dalších AT 2. linie se preferovaly ty preparáty, které mají nejvyšší antimykobakteriální účinnost. Podle doporučení SZO jsou to fluorochinolonová a aminoglykosidová antibiotika a polypeptid capreomycin. Dále ethionamid, cykloserin, clofazimin – antileprotikum s terapeuticky slabou účinností, paraaminosalicylová kyselina. Délka aplikace parenterálních AT se pohybovala od 3 měsíců

v denním režimu až po 6 měsíční podání. Sestavení léčebné kombinace respektovalo doporučení SZO použít co nejvyšší počet preparátů se zachovanou citlivostí, aby byl co nejpříznivější výsledek léčby (25). Nejčastější kombinace 5 AT sestavená jako individuální léčebný režim byla podávána celkem u 61 % pacientů. Terapeutická skladba o 6 preparátech byla aplikována v 19 % případů a jeden nemocný dostával 7 AT. Kombinace o 4 citlivých preparátech byla dána jen 16 % nemocných. Jeden pacient dostával pouze trojkombinaci vzhledem k rezistenci na ostatní AT. Jeden pacient náhle zemřel po přijetí, aniž byla léčba zahájena. Je známo, že AT 2. linie mají účinnost nižší než AT základní linie, ale vyšší procento výskytu nežádoucích účinků. Z nich se nejčastěji vyskytují zažívací potíže typu nausea, nechutenství, porucha jaterních testů, fotosenzitivita. V případě aminoglykosidových antibiotik dochází k projevům poškození renálních funkcí, sluchu či poruše rovnováhy (51).

Z AT 2. linie byla u celého souboru nejčastěji prokázána rezistence na amikacin u 4 %, amikacin a ciprofloxacín 8 %, amikacin, ciprofloxacín a PAS u 8 % všech nemocných. Rezistentní kombinace amikacin, ciprofloxacín, PAS a cykloserin se vyskytla u 13 %, amikacin cycloseine, clofazimine u 10 %, amikacin, PAS, clofazimine u 14 % pacientů. Samotná rezistence na capreomycin byla prokázána u 8 % nemocných, kteří na MDR TB také zemřeli.

Hospitalizace i s ohledem na délku podávaných parenterálních AT u obou skupin trvala více než 6 měsíců. Aby pacient mohl být propuštěn do ambulantní péče, bylo třeba zlepšit klinický stav a především docílit opakované bakteriologické konverze sputa ve dvou po sobě následujících odběrech. U těch pacientů, u kterých nebyla jistota, že budou spolehlivě pokračovat v následné léčbě nebo jejich compliance byla nejistá, probíhala další kontrolovaná terapie za hospitalizace. Tímto způsobem byl vytvořen předpoklad pro zajištění účinného doléčení MDR TB a ukončení přenosu infekčního kmene mezi další osoby.

Nejdůležitějším parametrem hodnoceného souboru byl výsledek léčby. Dle výše uvedených kritérií se ze všech 75 nemocných vyléčilo 55 osob (73%). Obdobný výsledek byl získán jak v české skupině, kde vyléčených bylo 31 (74%), tak ve skupině ostatní pak 24 pacientů (73%). V době hodnocení nebyla léčba ukončena u 4 pacientů a tito byli zařazeni do skupiny pacient na léčbě. Selhání léčby bylo konstatováno pouze u jednoho nemocného ze zahraničí. Léčba byla přerušena u 3 pacientů obdobně ze zahraničí. Jednalo se o přerušování na dobu delší než 2 měsíce. Důvodem byla neochota nebo nezájem pacientů v časově dlouhodobé terapii pokračovat. Pouze v jednom případě došlo k recidivě MDR TB. Jednalo se o ženu

z české skupiny nemocných, u které po úspěšně a řádně dokončeném léčebném režimu MDR TB došlo během jednoho roku k recidivě onemocnění. Ta byla kromě zhoršení klinického stavu a progresu rentgenového nálezu doložena opět opakovaným mikroskopickým a kulturačně pozitivním nálezem multirezistentního kmene M. TB. Důvody recidivy nejsou jednoznačné. Nicméně se jednalo o pacientku, která dříve vážněji nestonala a byla dlouhodobě v trvalém vztahu ke skupině ukrajinských azylantů. Z celého souboru zemřelo celkem 11 osob, z toho MDR TB byla bezprostřední příčinou smrti jen u 5 z nich. Všichni tito pacienti byli z české skupiny ve středním věku – průměr byl 47 let. U ostatních bylo příčinou smrti kardiovaskulární onemocnění. Nejčastěji – ve 4 případech – se jednalo o plicní embolii, v jednom případě pak o infarkt myokardu a u jedné pacientky o maligní arytmií. Porovnáním výsledku léčby mezi oběma skupinami nemocných nebyla zaznamenána statistická významnost.

Další z hodnocených kritérií bylo vyhodnocení výsledku léčby vzhledem k rozsahu bakteriologické závažnosti MDR TB charakterizované mikroskopickou negativitou s kulturační pozitivitou sputa a mikroskopickou i kulturační pozitivitou sputa. Ani v této vazbě nebyla zjištěna statisticky významná souvislost. Při srovnání dvou nejdůležitějších skupin výsledku léčby – vyléčen a zemřel – byly tyto hodnoty u pacientů s „jen“ kulturační pozitivitou sputa 86% a 10% a u pacientů mikroskopicky a kulturačně pozitivních 69% a 17%. Je faktem, že 9 zemřelých z 11 osob měli bakteriologicky závažnější nález při vyšetření sputa. Tímto je jen dokreslena závažnost zdravotního stavu těchto nemocných.

Obdobně byl výsledek léčby ve 2 hlavních skupinách – vyléčen a zemřel - vztažen k typu rezistence, rizikovým faktorům a přidruženým chorobám. Pacientů s primárním typem rezistence bylo vyléčeno 52% a zemřelo 5% všech nemocných. U případů se sekundárním typem rezistence byly tyto hodnoty 32% a 12%. U této skupiny bylo vyléčených jen 21 pacientů. Jde o osoby, které byly již pro TB dříve léčeny a současná MDR TB postihla plíce s již reziduálními změnami po předchozím onemocnění. Srovnání bylo i v tomto případě statisticky nevýznamné. Jako rizikový faktor byl posuzován chronický abusus alkoholu. U pacientů bez chronického užití alkoholu se vyléčilo 55% osob a zemřelo 5%. Ve skupině s alkoholismem u pacientů byly výsledky léčby mnohem nepříznivější – zde se vyléčilo jen 29 % nemocných, ale zemřelo 8 osob - 12%. Alkoholismus byl vyhodnocen jako závažný a rizikový faktor, který se podílel na nepříznivém výsledku. Tento rozdíl byl shledán jako statisticky významný. Obdobně byl potvrzen další rizikový moment – výskyt přidružených jiných závažných chronických chorob. V celém souboru byla přítomna jiná onemocnění celkem o 49 osob – tj. 74%. Při hodnocení skupiny vyléčených a zemřelých bylo zastoupení

bez přidružených chorob 17 pacientů vyléčených a žádný pacient nezemřel. Výrazně rozdílné výsledky byly získány u pacientů, kteří byli dlouhodobě nemocní. Zde byl poměr vyléčených 38 osob (58%) a všech 11 zemřelých (17%) bylo z této skupiny. Chronicky nemocní tvořily tři čtvrtiny všech hodnocených osob a tento fakt svědčí o tom, že zdravotní stav byl ve většině případů závažný a dlouhodobě zatížený jinými chorobami. Také všichni zemřelí byli z této skupiny. Obdobně i výskyt přidružených chorob jako další rizikový faktor byl statisticky významný.

Zajímavý výsledek přineslo porovnání výsledku léčby ve vztahu k rozsahu a závažnosti bakteriologického nálezu vyjádřený mikroskopicky negativním a mikroskopicky pozitivním nálezem při kultivační pozitivitě, která byla ve všech případech. Pacientů méně infekčně závažných – tj. „jen“ kultivačně pozitivních bylo v celém souboru necelá jedna třetina – 21 nemocných. Z nich se podařilo vyléčit 18 osob (86%) a zemřely 2 osoby. Mnohem více infekčně závažnějších případů bylo celkem 54 (72%). Z nich se vyléčilo 37 osob (69%) a zemřelo 9 (17%) nemocných. Tento výsledek nebyl statisticky vyhodnocen jako významný. Nicméně je zřejmé, že u více než dvou třetin všech pacientů byla MDR TB zjištěna v pokročilém stadiu, kdy již docházelo k masivnímu vylučování rezistentních mykobakterií sputem. Účinná kombinační léčba dokázala tento nepříznivý moment pozitivně změnit u 37 vyléčených a dalších 3 osob na léčbě. V tomto souboru s mikroskopickou a kultivační pozitivitou došlo v jednom případě k recidivě, v jednom případě k selhání léčby a 3 nemocní léčbu přerušili. Jedná se o jednotlivé pacienty, ale zároveň svědčí o tom, že jde o rizikové osoby s nepříznivou prognózou.

Při rozboru přidružených faktorů u skupiny pacientů vyléčených a zemřelých byl dán do souvislosti typ rezistence, chronické užití alkoholu a současný výskyt chronických chorob. I když výsledek nebyl shledán statisticky významný, byla sekundární rezistence potvrzena u 8 zemřelých a u 3 zemřelých byla zjištěna primární rezistence. Většina ze zemřelých byla v minulosti právě pro TB již léčena a tento moment je třeba hodnotit jako vysoce rizikový. Naopak ze souboru vyléčených jich většina – 34 osob – onemocněla TB poprvé a infikovala se ihned multirezistentním kmenem M. TB. Pacientů, kteří již TB dříve prodělali, se podařilo vyléčit z MDR TB celkem 21 osob. Jako významný a podstatný rizikový faktor bylo zjištěno chronické užití alkoholu, které dokresluje charakter pacientů. Tato skutečnost byla zjištěna u 8 zemřelých. Jako nejzávažnější faktor pak byl statisticky vyhodnocen současný výskyt přidružených chorob chronicky zatěžující organismus nemocných. Ty byly přítomny u všech zemřelých a i u 38 vyléčených. Je zřejmé, že prognóza polymorbidních pacientů je u MDR TB nepříznivá a tito představují velmi ohroženou a rizikovou skupinu

v léčbě MDR TB (50,52). Sama kombinační a dlouhodobá léčba MDR TB je pro pacienta náročná. V případě další medikamentózní terapie ostatních přítomných chorob může docházet k lékovým interakcím a intoleranci s projevy nežádoucích klinických a laboratorních účinků.

Tímto přehledem je zobrazen profil osob a sledované vazby spojené s diagnostikou, rozsahem onemocnění, multirezistencí M. TB, léčbou a výsledkem terapie.

7 Diskuse

Multirezistentní tuberkulóza je i v 21. století závažný celosvětový problém, který je v popředí zájmu SZO. S tímto faktem se vyrovnávají země rozvojové, ale i ekonomicky vyspělé. Tato práce se zabývá rozbořením pacientů s MDR TB v České republice. Hlavním motem a otázkou bylo, zda jsou zásadní rozdíly mezi pacienty narozenými v ČR a v jiných zemích Evropy a Asie v základních souvislostech při diagnostice, léčbě a průběhu MDR TB. Dalším záměrem bylo vyhledat a určit zásadní rizikové faktory ovlivňující výsledek onemocnění. Rezistentní formy TB jsou hůře a obtížněji léčitelné než formy citlivé. Proto je třeba k nim přistupovat maximálně zodpovědně, pečlivě, vzít v úvahu všechny okolnosti tohoto onemocnění. Smyslem je pak tyto znalosti implementovat do opatření, které mohou pomoci rezistentním formám předcházet. Neméně důležité je pak šíření rezistentní formy infekčního onemocnění přerušit za bezpečnostních podmínek. Jde o toto, že je třeba jednak léčit pacienta, ale zároveň i chránit okolí proti další nákaze.

Léková rezistence v léčbě tuberkulózy je především man-made problém, který je vyvolán nevhodným užíváním léků, špatnou pacientovou adherencí k léčbě. Tímto způsobem narůstá i počet MDR TB, která se podílí dle SZO na 5,3% všech případů TB. V řadě zemí stoupá zastoupení cizinců mezi pacienty léčených pro TB (43,53,54,55). V tomto hodnocení bylo 33 (44%) pacientů z východní Evropy a Asie. Tento fakt odpovídá obdobnému fenoménu zvyšujícího se počtu TB a MDR TB u pacientů narozených v jiných zemích než je jejich pobyt v době zjištění onemocnění v zemích ekonomicky vyspělých. V České republice, která tvoří pojítko mezi západní a východní Evropou, je zastoupení pacientů právě z těchto zemí východní Evropy a Asie dominantní. Tento moment byl hlavním podnětem k získání grantu z Norských fondů k vybudování unikátní jednotky pro pacienty s MDR TB právě v Praze v areálu Thomayerovy nemocnice se spádem pro celou ČR.

Závažným podkladem pro rozvoj lékové rezistence je předcházející aplikace antituberkulotika po dobu delší než je jeden měsíc obvykle v chybném podání. U těchto pacientů je pak potvrzena sekundární rezistence na AT. Vícečetná léková rezistence na AT 1. linie snižuje počet vhodných a účinných léků pro kombinační terapii, které by dle posledních doporučení měly být alespoň 4. Jedním z rizikových faktorů, který může přispět k rozvoji sekundární rezistence, je nekontrolované a neopodstatněné předepisování léků, které patří mezi AT (14,56). Tímto způsobem se zužuje spektrum několika citlivých léků, které jsou určeny pro léčbu MDR TB. Aminoglykosidy, kapreomycin a fluorochinolony hrají důležitou roli v úspěšné léčbě MDR TB (9). Rizikové jsou především fluorochinolony, které patří do 3. skupiny AT. Jejich preskripce a užití proti infekci vyvolanou gram-pozitivními a gram-

negativními organismy je velmi rozšířeno. Rezistence se na ně vyvíjí dosti rychle (57,58,59,60). V léčbě dle výsledků citlivosti kmene M. TB na AT 1. a 2. řady byla dodržována doporučení dle publikace SZO. Do léčebných režimů byly vkládány nejméně 4 léky s přihlédnutím na jejich účinnost dle rozdělení do pěti tříd. I když se jednalo o dlouhodobou terapii s rizikem nežádoucích účinků, u žádného nemocného nedošlo k přerušení léčby pro lékovou toxicitu. Další závažné momenty byly vyhodnoceny jako rozsah postižení plicní tkáně specifickým zánětem, chronický abusus alkoholu, současný výskyt chronických závažných jiných chorob. Všichni nemocní, kteří na MDR TB zemřeli, měli rizikové faktory předpokládající nepříznivý výsledek léčby.

Práce prokazuje signifikantní klinické a epidemiologické rozdíly mezi imigranty a pacienty narozenými v ČR shodně jako i jiné práce (12,41,43,54,60). Tento výsledek může pomoci implementovat programy pro vyhledávání TB a rutinní testování lékové citlivosti u imigrantů s následným striktním monitorováním jejich léčby. Rychlá identifikace pacientů s MDR TB, izolace po dobu infekčnosti a účinná léčba redukuje riziko šíření této choroby v populaci. Uvedená data dokumentují rozdíly, které s sebou MDR TB jako celosvětový zdravotnický problém přináší (61). Vysoká prevalence TB a MDR TB v zemích bývalého Sovětského svazu způsobuje, že pacienti v mladších věkových skupinách přicházejí do ČR se na toto onemocnění léčit. Abychom zabránili dalšímu šíření onemocnění a nárůstu rezistence, je nutné u všech pacientů dodržovat přímo kontrolovanou léčbu, zajistit adekvátní izolaci zejména po dobu vysoké infekčnosti choroby a zajistit tak vysokou adherenci k léčbě (62,63,64). Tímto mechanismem lze zabránit dalšímu šíření a zároveň nemocné osoby ve vysokém procentu vyléčit.

I když žijeme v 21. století, TB se nepodařilo vymýtit nikde na světě a další generace se budou s touto nemocí dále setkávat. Proto je třeba v diferenciální diagnostice plicních a mimoplicních zánětlivých onemocnění stále na TB myslet a odeslat odebraný biologický materiál na výše uvedené vyšetření. Abychom TB mohli nadále relativně úspěšně léčit, je třeba respektovat zmíněná doporučení a terapeutické postupy. Tak, jak se rozšiřuje spektrum rezistentních AT 1. a 2. řady, lze předpokládat, že při provádění detailních testů rozšířené citlivosti na výše uvedené preparáty druhé řady, dojde k zjištění XDR TB i v našich podmínkách.

Lze předpokládat a očekávat, že se budeme do budoucna více setkávat s obtížně léčitelnými formami TB s ohledem na jejich lékovou rezistenci. Pacienti s TB pocházející ze zemí s vysokou prevalencí TB představují rizikovou skupinu i v případech MDR TB. Obdobná situace byla zaznamenána v sousedním Rakousku. Cizinci zde v posledních letech

představují kolem jedné třetiny případů TB, ale u MDR TB jsou zastoupeny až v 90% onemocnění (62). Léčba MDR TB je v průměru 80x dražší než citlivá TB. Je třeba u všech případů TB realizovat testy lékové citlivosti k zjištění, o jakou formu TB se jedná. Při neadekvátní antituberkulotické léčbě již po 4 týdnech se může očekávat výskyt MDR TB. Zvýšenou pozornost je pak věnovat těm pacientům, kteří byli pro TB již dříve léčeni, protože u těchto osob je riziko MDR TB v 20 až 80% případů. Často se jedná právě o imigranty ze zemí, kde je vysoká prevalence TB. Naopak riziko onemocnět primárně touto rezistentní formou TB se pohybuje kolem 1.4% a tento údaj vypovídá o úrovni kontrolních národních programů TB (65,66). Jako dalším rizikovým faktorem u MDR TB byl shledán mladší věk pacientů, údaj o častém cestování, slabší socioekonomický profil. Koinfekce TB a HIV je u MDR TB jen hraničně významná (67).

Stále platí tři priority v léčbě TB: rychlá diagnostika, izolace pacient, léčba citlivými preparáty. TB patří mezi onemocnění, která nejsou v diferenciální diagnostice často brána v úvahu. Protože se jedná o infekční chorobu a pokud není včas poznána, může vést k šíření nákazy u osob v blízkém a dlouhodobém kontaktu (68). Je třeba na TB pomýšlet při vyhodnocení všech nálezů, zvláště však těch nejasných a při stanovení diagnózy provést základní vyšetření, která onemocnění potvrdí či vyloučí.

Uvedené výsledky a závěry mohou pomoci implementovat programy pro vyhledávání TB a rutinní testování lékové citlivosti u imigrantů s následným striktním monitorováním jejich léčby (69).

8 Summary

This project compared two groups of patients with MDR TB; one group of patients was native Czechs and a second group was foreign-born. The interrelationships between cases of MDR TB, which determine and influence the course of disease and treatment outcomes, were evaluated and compared. The overall group included a total of 75 patients with MDR TB, 33 (44%) of whom were foreign-born. The majority of those patients were from the Ukraine, Mongolia and Vietnam. Most other countries of origin were part of the former Soviet Union. The foreign-born group was mainly male (79%). This 4:1 ratio does not correspond with the proportion of men and women from the overall group of TB patients, which had a ratio of approximately 2:1. The foreign-born group was, on average, 13.2 years younger than the native-Czech group; foreign-born patients typically departed from their home countries at young ages, most commonly for employment opportunities and improving their socio-economic situation.

With regard to epidemiological importance, 54 patients (72%) were microscopically-positive and also culture-positive; 21 patients (28%) were culture-positive only. This representation did not differ significantly between the two groups. Documented findings of advanced disease and high levels of infectiousness were found in nearly three-quarters of the overall group. This is evidence that the MDR TB diagnosis was made quite late. This may have been due to a delay on the part of the patient, but a delay and/or diagnostic failure by doctors cannot be ruled out, including the use of time-sensitive microbiological testing. Nevertheless, patients with positive microscopic findings represent a high-risk source of easily spread infectious disease, especially for those in close contact with infected individuals.

The number of patients with a history of previous TB treatment, lasting for more than one month, and the corresponding secondary resistance, did not differ significantly between the two groups. Within the Czech group, this figure was 45.2%; in the foreign-born group, it was 39.4%. This means that nearly half of the patients in both groups had been previously treated for TB. Previous treatment that was only partially effective increases the risk of the original TB manifesting as MDR TB. In more than half of all patients, the primary infection was with a MDR mycobacterial strain. This suggests that there is a significant risk of this strain infecting and creating disease without any warning.

Among all patients in both groups, 5 medications (isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin, or pyrazinamide) presented with frequent resistance (52% of the total group).

Resistance to one or more of these drugs significantly impacts therapy, because they are frequently administered as part of combination therapy. 23% of patients showed resistance to three medications. Resistance to isoniazid and rifampin, which are essential in treating MDR, was only found in 19% of patients. A significant difference, relative to drug resistance, was not found between the two groups. This finding indicates that in half of the patients, first line antituberculous cannot be used in the treatment of MDR TB, because they have lost their effectiveness. Instead, treatment has to be based on retained sensitivity to second line antituberculous, which are, however, less effective and have a broader spectrum of adverse side effects, which complicates treatment. Within the total group of patients, there were no adverse reactions serious enough to warrant interruption or discontinuation of treatment.

The scope of the bacteriological load of M. TB (microscopic and cultivation) was well correlated with the number of affected lung fields seen on X-rays. In those who were microscopic sputum positive, 4-6 lung fields were affected. Patients, who were only culture positive, showed damaged lung parenchyma in up to 3 lung fields. This means that, before MDR TB was discovered, extensive damage to lung tissue in both lung wings had already occurred, including decay and cavity creation. This progression has been documented in positive sputum microscopic findings. These forms of MDR TB represent a serious and dangerous risk for environmental transmission of infectious agents.

The tuberculin skin test for MDR TB is of only marginal importance and is an indirect diagnostic test. It is a delayed-type immunopathological reaction (i.e., Type IV, late type, cellular) which is mediated by TH1 lymphocytes. When the Mantoux II tuberculin skin test was used, 84% of all patients were shown to have results greater than 6 mm. The remaining 16% percent were negative, although tubercular disease was still confirmed. This test reacts more sensitively in those who have already been vaccinated against tuberculosis. Patients were not able to remember whether or not they had been vaccinated against TB are at a disadvantage, in that it can sometimes be negative in the presence of tuberculosis, particularly when the tested person is suffering from comorbidities, e.g. sarcoidosis, Hodgkin's disease, malnutrition or even an active form of tuberculosis.

Chronic smoking is considered to be one of the risks associated with comorbid diseases, especially in cases of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. This factor was evaluated as statistically significant. In the Czech group, 81% were smokers, while only one-third of the foreign-born group smoked. This observation does not have a clear explanation. One of the causes may be the financial demands of chronic habits. Age

cannot be overlooked, either: age was higher in the Czech group, indicating that patients had already had sufficient time to cultivate a dependence on nicotine.

Similarly, a significant difference was confirmed while analyzing the social structures of both groups of patients. The Czech group was dominated by pensioners and the unemployed, who, together, comprised 71% of the group. Conversely, the majority of the foreign-born patients were asylum seekers, followed by those who were employed. These 2 subgroups represented 79% of the foreign-born group. This result corresponds to a global trend in which immigrant patients in economically advanced countries constitute a high percentage of those patients with TB and MDR TB. The Czech Republic, which is considered to be a "link" between Eastern and Western Europe, contends with a steady influx of such patients. Moreover, these individuals come from countries where both the incidence and prevalence of TB and MDR TB is several times higher than the Czech national average. In a small number of cases, patients were aware of their disease prior to their immigration, and deliberately came to the Czech Republic because it is known that, once MDR TB has been confirmed in this country, it will be aggressively treated using best practices regarding drug-resistant TB. When evaluating the bacteriological severity of MDR TB in relation to different social categories, no significant difference was noted in either group of patients. Microscopic and culture-positive findings were found in all social categories, with advanced cases occurring independently of employment status. This means that pronounced health problems associated with MDR TB were the basis for diagnosis in both groups of patients.

Another risk factor impacting the course and prognosis of MDR TB was the presence of comorbidities. This fact speaks volumes about the health status of the group of patients with tuberculosis. When evaluating the frequency of comorbidities, no difference was found between the two groups, and comorbidities were seen in about three quarters of the patients. It was surprising to find such high proportions of other diseases present. This is especially true of the foreign-born group, which primarily consisted of persons aged 20-35. This suggests that those patients who came to the Czech Republic either had little regard for their health, or were unable to receive quality healthcare. This means that the overall health of the foreign-born patients, who were significantly younger, was similar to that of Czech patients who were, on average, about half a generation older. When determining links between the type of resistance and associated diseases in both groups, it was observed that all patients with secondary resistance had one or more serious comorbidities. These patients were previously treated for TB while simultaneously suffering from other diseases, and were

therefore more ill overall. Such a patient profile can explain why secondary multidrug-resistant TB evolved. This relationship had statistical significance.

Both the treatment regimen, and the number of drugs in each individual regimen, were based on results of retained susceptibility of the M. TB strain *in vitro*. First-line Anti-TB medications were added to the regimen, if the strain was shown to be susceptible. Among other regimens, Second-line Anti-TB medications were used, with preference given to those preparations which had the highest antimycobacterial efficacy. According to WHO recommendations, these include fluoroquinolone and aminoglycoside antibiotics, and polypeptide capreomycin. Additionally, ethionamide, cycloserine, clofazimine (an antileprotic agent with weak therapeutic efficacy) and para-aminosalicylic acid were also evaluated. The duration of treatment with parenteral Anti-TB medications varied from a three month daily regime, to as long as 6 months, with drug administration performed every other day. Combination therapy was prescribed in accordance with the WHO recommendation to use the maximum number of medications with retained effectiveness in order to achieve the most favorable treatment outcome. The most common combination involved five Anti-TB medications selected according to each patient's individual therapeutic regimen. This medicinal cocktail was administered to 61% of patients (both groups). A therapeutic combination of six Anti-TB medications was administered in 19% of cases, and one patient received seven Anti-TB medications. A four-drug cocktail of effective Anti-TB medications was administered to 16% of patients. One patient only received a three drug combination, due to resistance to other Anti-TB medications. One patient died suddenly after admission, without undergoing treatment. It is known that Second-line Anti-TB medications are less effective than first-line Anti-TB medications, and have a higher occurrence of adverse events. Of these, the most commonly encountered are digestive problems such as nausea, loss of appetite, abnormal liver function tests, and photosensitivity. In the case of aminoglycoside antibiotics, impaired renal function and hearing can manifest, as can balance disorders.

In the overall group of patients, the most frequently observed resistance to second-line Anti-TB medications was to amikacin (4%), amikacin and ciprofloxacin (8%), and amikacin, ciprofloxacin and PAS (8%). Resistance to combinations of amikacin, ciprofloxacin, PAS and cycloserine was observed in 13% of patients; resistance to cycloserine, amikacin and clofazimine in 10%; and resistance to amikacin, PAS and clofazimine in 14%. Actual resistance to capreomycin was observed in 8% of patients, who later died of MDR TB.

Hospitalization was based on the duration of parentally administered Anti-TB medications; in both groups this lasted for more than six months. Before patients could be discharged to outpatient care, clinical status had to first show improvement and, but more importantly, patients had to attain repeated bacteriological sputum conversions in two successive samples. For patients whose compliance, or reliable continuation of follow-up treatment was uncertain, additional treatment follow-ups were performed during hospitalization. This created conditions intended to ensure effective MDR TB follow-up treatment and thereby prevent transmission of infectious strains to other persons.

The most important parameter evaluated within the overall group was treatment outcome. With regard to this criterion, 55 of 75 patients were cured (73%). Similar results were obtained in both the Czech group, where 34 patients were cured (81%), and in the foreign-born groups, where 24 patients were cured (73%). At the time of evaluation, treatment was still in progress in four patients, and they were counted as patients in therapy. Treatment failure was only noted in one patient, who was in the foreign-born group. Treatment was only interrupted in 3 patients, also in the foreign-born group. This interruption lasted for more than two months, due to the patient's unwillingness, or lack of interest, in continuing with long-term therapy. There was only one case of MDR TB recurrence. This occurred in a woman from the Czech group of patients who, after a successful and properly completed regimen of MDR TB therapy, experienced a recurrence of MDR TB within one year. In addition to clinical deterioration and progression on X-ray findings, the case was documented, once again, by repeated microscopic and culture-positive findings of a multi-resistant strain of M. TB. The reasons for relapse are unclear. The patient had not previously been seriously ill; however, she had long-term ties to a group of Ukrainian refugees. Overall, a total of 11 people died; of these, MDR TB was the immediate cause of death in only 5 patients. All of these patients were from the Czech group and were middle aged, the average age being 47 years. The cause of death in the other patients was cardiovascular disease. The most common was pulmonary embolism (4 cases), myocardial infarction (1 case), and malignant arrhythmia (1 case). A comparison of treatment results between the two groups of patients was not found to be statistically significant.

Another criterion evaluated was treatment outcome based on the extent of the bacteriological severity of MDR TB, characterized by microscopic negativity with culture-positive sputum, and microscopic positivity with culture-positive sputum. This relationship was not found to have a statistically significant association, either. When comparing the two most important groups of treatment results (cured or deceased), values in patients with "only" sputum

culture positivity were 86% vs. 10%, and 69% vs. 17% in patients who were both microscopic and culture positive. Nine out of 11 people who died had serious bacteriological findings on sputum examination. This only serves to illustrate the severity of patients' health status.

Similarly, in the two main treatment outcome groups (cured and deceased) was related to the type of resistance, risk factors and associated diseases. From the total number of patients, 52% of those with primary resistance were cured, and 4% died. In those with secondary resistance, the values were 32% and 12%. Only 21 patients in this group were cured. These were patients who had already been previously treated for TB, and the new MDR TB infection attacked lungs that had already undergone residual changes after the previous TB infection. The comparison of these values was statistically insignificant in this case, as well. Chronic alcohol abuse was assessed as a risk factor. Of the patients who did not chronically use alcohol, 55% were cured and 5% died. In the group of patients with alcoholism, treatment outcomes were much less favorable; only 29% of patients were cured and 8 patients died (12%). Alcoholism was determined to be a serious risk factor that contributed to this unfavorable outcome. This difference was found to be statistically significant. Similarly, association with other serious chronic diseases was also found to be a significant risk factor. In the overall group, 49 patients had a comorbidity (i.e. 74%). When the cured and deceased groups were evaluated without taking associated diseases into account, 17 patients were cured and no patients died. Markedly different results were obtained in patients who were chronically ill. Here, the ratio was 38 patients cured (58%) and 11 patient deaths (17%), the latter of which also accounted for the total number of deaths overall. The chronically ill constituted three-quarters of all evaluated subjects and this fact indicates that health status was, in the majority cases, already burdened by other serious, long-term diseases. Additionally, all deaths occurred in this group. Similarly, the incidence of associated diseases as a risk factor was statistically significant.

Another comparison demonstrated an interesting result in relation to the extent and severity of microscopically negative or positive bacteriological findings in cases of culture positivity, which was seen in all cases. Patients less seriously infectious (i.e. "only" culture positive) represented less than one-third of the whole group. Of these patients, 86% were cured and 9 died. There were a total of 54 seriously infectious cases; of these, 69% were cured and 17% died; however, this result was not found to be statistically significant. Nevertheless, it is obvious that in more than two-thirds of all patients, MDR TB was detected in an advanced stage, where massive secretions containing resistant mycobacteria were already present in

the sputum. Effective combination therapy was able to positively change this condition in 37 patients who were cured, and 3 additional patients who are still in therapy. In the evaluated group of those having both microscopic and culture positivity, there was one case of recurrence, one case of treatment failure, and three cases of discontinued treatment. Although these are individual cases and patients, these facts demonstrate that at-risk patients have an unfavorable prognosis.

During an analysis of associated factors in the groups of patients who were cured and those who died, we considered resistance, chronic alcohol use, and the simultaneous occurrence of chronic diseases. Although the result was not considered statistically significant, secondary resistance was confirmed in 8 deaths, and primary resistance was confirmed in 3 deaths. Most of the deaths were seen in patients who had already been treated for TB; therefore previous treatment should be considered high-risk. On the other hand, patients with first time TB (34 people) but were initially infected with a multi-resistant strain of M. TB, comprised most of the cured group. Of the patients who had already been previously treated for TB, a total of 21 people were cured of MDR TB. Chronic alcohol use, which illustrates the patient's character, was determined to be a significant and substantial risk factor and reflected in 8 deaths. The simultaneous occurrence of associated diseases and the chronic burden placed on the patient's body was statistically evaluated as being the most serious risk factor. Comorbidities were present in all deaths and 38 of the cured patients. It is obvious that the prognosis of polymorbid patients with MDR TB is unfavorable, and such patients represent very vulnerable, at-risk groups relative to MDR TB treatment. Multidrug regimens together with long courses of treatment for MDR TB, is, in and of itself, demanding. Additional treatment for other diseases may lead to drug interactions and intolerance, with manifestations of adverse clinical and laboratory findings. This overview shows a profile of individuals, diagnostic methods and difficulties, stages of the disease, multidrug resistant M. TB, treatment, and therapeutic outcomes.

9 Literatura

9.1 Literatura

1. WHO: Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization. 2015
2. Diz S, López-Vélez R, Moreno A et al. Epidemiology and clinical features of tuberculosis in immigrants at an infectious diseases department in Madrid. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 769-774.
3. Kan B, Berggren I, Ghebremichael S et al. Extensive transmission of an isoniazid-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in Sweden. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 199-204.
4. ÚZIS ČR 2010-2017. Dostupný na: [http:// www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)
5. Institution of Public Health Protection – the TB Registry. Tuberculosis and respiratory diseases. IHIS CR, 2007.
6. Caminero J A. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-936.
7. WHO. Antimicrobial resistance: global report of surveillance. Geneva: World Health Organization, 2014.
8. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2015. Available from: <http://www.WHO.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>.
9. Global Tuberculosis report 2016. Geneva, World Health Organization, 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
10. WHO. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014
11. Caminero J A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Dis* 2006; 10: 829-837.
12. Bartu V, Kopecka E, Havelkova M. Factors associated with Multidrug-resistant tuberculosis: Comparison of patients born inside and outside of the Czech Republic. *Journal of International Medical Research* 2010; 38: 1156-1163.
13. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1156-1330.
14. Pasipanodya JG, Gumbo T. A next evolutionary and pharmacokinetic, pharmacodynamic scenario for rapid emergence of resistance to single and multiple anti-tuberculosis drugs. *Curr opin Pharmacol* 2011; 11: 457-63.

15. Zigmol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bull World Health Organ* 1012; 90: 111-119.
16. Kapp C. XDR tuberculosis spreads across South Africa. *Lancet*; 369: 729.
17. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis – implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 7: 656-659.
18. Migliori G B, Loddenkemper R, Blasi F, et al. 125 years after Robert Koch’s discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is “science” enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007; 29: 423-427.
19. Mariam SH, Werngren J, Aronsson J, et al. Dynamics of antibiotic resistant *Mycobacterium tuberculosis* during long-term infection and antibiotic treatment. *Plos one* 2011; 6: e21147.
20. Borell S, Teo Y, Giardina F, et al. Epistasis between antibiotic resistance mutations drives the evolution of extensively drug-resistant tuberculosis. *Evol Med Public Health* 2013; 2013: 65-74.
21. Chen S, Huai P, Wang X, et al. Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case-control study. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e1116-20.
22. Langlois-Klassen D, Wooldrage K M, Manfreda J, et al. Piecing the puzzle together: foreign-born tuberculosis in an immigrant-receiving country. *Eur Respir J* 2011; 38: 895-902.
23. 1. World Health Organization: Treatment of tuberculosis guidelines. WHO – 4th edition. Geneva, 2010, ISBN 978 92 4 154783 3.
24. Yew W W, Lange C, Leung C C. Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur. Resp. J.*, 37, 2011, (2), 441-462.
25. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. <http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf> (accessed June, 2016).
26. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guideline. Geneva:World Health Organization, 2013. <http://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatmentguideline/en/> (accessed Aug 16, 2016).
27. Sotgiu G, Genti R, D’Ambrosio L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 44: 23-63.
28. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva: World Health Organization, 2011.

- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf(accessed Aug 16, 2016).
29. Jugheli L, Rigouts L, Shamputa I C, et al. High levels of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs among prisoners with pulmonary tuberculosis in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 561-566.
 30. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB 2006.361. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
 31. Somocurcio JG, Sotomayor A, Shin S, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax* 2007; 62: 416-421.
 32. Calligaro G L, Moodley L, Symons G, et al. The medical and surgical treatment of drug – resistant tuberculosis. *J Thorac Dis* 2014; 6: 185-195.
 33. Giddings O, Kuhn J, Akulian J. Endobronchial valve placement for the treatment of bronchopleural fistula: a review of the current literature. *Curr Opin Pulm Med* 2014 20: 347-351.
 34. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016.
 35. Raviglione M C. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(3):238-239.
 36. van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2014; 54: 1022 – 1028.
 37. Guglielmetti I, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 188 – 194.
 38. Haver HI, Chua A, Ghode P, et al. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous in vitro-selected PA-824-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5316 – 5323.
 39. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393 – 1400.
 40. Shin-ich T, Hajime M, Masanobu H, Noriوشي S, Ryoji M: Current surgical intervention for pulmonary tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 959-963.

41. Ramon-Pardo P, Del Granado M, Gerger A, et al. Epidemiology of tuberculosis in the Americas: the Stop TB strategy and the Millennium Development Goals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13 (8): 969 – 975.
42. Parrek M, Abubakar I, White PJ, et al. Tuberculosis screening of migrants to low burden nations: insights from evaluation of UK practise. *Eur Respir J* 2011; 37: 1175 – 1182.
43. Wallace RM, Kammerer JS, Iademarco MF, et al. Increasing proportions of advanced pulmonary tuberculosis reported in the United States. Are delays in diagnosis on the rise? *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1016 – 1022.
44. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004. *Eur respir J* 2010; 36: 584 – 593.
45. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. *Int Tuberc Lung Dis* 2010; 14(3): 275 – 281.
46. Royce S, Falzon D, van Weezenbeek C, et al. Multidrug resistance in new tuberculosis patients: burden and implications. *Int Tuberc Lung Dis* 2013; 17(4): 511 – 513.
47. Knight GM, Colijn C, Shrestha S, et al. The distribution of fitness costs of resistance-conferring mutations is a key determinant for the future burden of drug-resistant tuberculosis: a model-based analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 61(3): 147 – 154.
48. Nguyen M, Perry S, Parsonnet J. QuantiFERON-TB predicts tuberculin skin test boosting in US foreign-born. *Int Tuberc Lung Dis* 2005; 9(9): 985 – 991.
49. Brunet L, Pai M, Davids V, et al. High prevalence of smoking among patients with suspected tuberculosis in South Africa. *Eur Respir J* 2011; 38: 139-146.
50. van den Hof S, Tursynbayeva A, Abildaev T, et al. Converging risk factors but no association between HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 526 – 531.
51. Wu S, Zhang Y, Sun F, et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2016; 23: 521 – 530.
52. Law W S, Yew W W, Chiu Leung C et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(9):1065-1070.
53. Patel S, Parsyan AE, Gunn J, et al. Risk of progression to active tuberculosis among foreign-born persons with latent tuberculosis. *Chest* 2007; 131: 1811 – 1816.
54. Cain KP, Haley CA, Armstrong LR et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 75 – 79.

55. Mor Z, Leventhal A, Diacon A H, et al. Tuberculosis screening in immigrants from high-prevalence countries: interview first or chest radiograph first? A pro/con debate. *Respirology* 2013; 18 (3): 432 – 438.
56. Vashakidze L, Salakaia A, Shubladze N, et al. Prevalence and risk factors for drug resistance among hospitalized tuberculosis patients in Georgia. *Int Tuberc Lung Dis* 2009; 13 (9): 1148 – 1153.
57. Migliori G B, Lange C, Centis R, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcome in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 1155-1159.
58. Espinal M A, Laaszlo A, Simonsen E, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1294-1303.
59. Pranger A D, van Altena R, Aarnoutse R E, et al. Evaluation of moxifloxacin for the treatment of tuberculosis: 3 years of experience. *Eur Respir J* 2011; 38: 888-894.
60. Mohapatra P R. Fluoroquinolones in multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 920–921.
61. Miravities M, Ferrara G, Lange C, et al. TB or not TB; update from ERS respiratory infections Assembly 10. *Eur Respir J* 2010; 36: 665 – 670.
62. Dye Ch. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006; 367: 938 – 940.
63. Bartu V. Multidrug-resistant tuberculosis in the Czech Republic: strategy and therapeutic outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 603-605.
64. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1019 – 1025.
65. Zhang Y, Yew W W. Mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1320 – 1330.
66. Perez del Molino Bernal M L, Túnez V, Cruz-Ferro E, et al. Study of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in the study of Galicia, Spain. *Int Tuberc Lung Dis* 2009; 9: 1230 – 1235.
67. Pimpin L, Drumright L N, Kruijshaar M E, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in European Union and European Economic Area countries. *Eur Respir J* 2011; 38: 1382 – 1392.
68. van der Werf M J, Langendam M W, Huitric E, et al. Knowledge of tuberculosis treatment prescription of health workers: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39: 1248 – 1255.

69. Dheda K, Limberis J D, Pietersen E, et al. Outcomes, infectiousness, and transmission dynamics of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and home-discharged patients with programmatically incurable tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30433-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30433-7).

9.2 Vlastní publikace se vztahem k tematice práce

1. Bártů V, Machová A, Zítková L. Moderní diagnostika a léčba tbc. Čas. Lék. čes. 1995, roč. 134, č. 24, s. 803.
2. Bártů V. Současný stav tuberkulózy v České republice. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 1996, roč. 45, č. 4, s. 172.
3. Špásová I, Zítková L, Bártů V, Papežová E. Dávkování antituberkulotik u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení. Stud. pneumol. phthiseol. 1996, roč. 56, č. 5, s. 202-205.
4. Bártů V. Tuberkulóza dýchacího ústrojí – klinický obraz. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 1997, roč. 46, č. 1, s. 42-46.
5. Bártů V, Vašáková M, Zítková L. Léčba multirezistentní tuberkulózy plic. Klin. Mikrobiol. Remedia. 1999, roč. 3, č. 6, s. 195-199.
6. Zítková L, Bártů V. Rizika léčby antituberkulotiky. Remedia. 2001, roč. 11, č. 4, s. 276-281.
7. Bártů V, Hricíková I, Kopecká E, Vašáková M. Výsledky léčby multirezistentní tuberkulózy. Čas. Lék. čes. 2003, roč. 142, č. 4, s. 226-228.
8. Bártů V, Kopecká E, Vašáková M. Diagnostika a léčba rezistentních forem tuberkulózy, riziko šíření. Vnitř. Lék. 2005, roč. 51, č. 10, s. 1153-1154.
9. Bártů V. Tuberkulóza – onemocnění stále aktuální. Postgrad. med., 2008, roč. 10, č. 4, s. 360 – 363.
10. Bártů V, Kopecká E. Tuberkulóza dýchacího ústrojí – diagnostický a léčebný postup. Prakt. Lék. 2008, č. 7, s. 410-412.
11. Bártů V, Havelková M, Kalina P, Kopecká E, Kubín M, Mullerová M, Procházka B. Použití testu QuantiFERON-TB Gold In-Tube u pražských nemocných hlášených do Národního registru tuberkulózy. Stud. Pneumol. Phthiseol. 2008, č. 3, s. 92-99.
12. Bártů V. Tuberkulóza – infekční choroba 21. století. Med. Pro Praxi 2008, 5, s. 245-248.
13. Bartu V, Havelkova M, Kopecka E. QuantiFERON-TB Gold in the Diagnosis of Active Tuberculosis. Journal of International Medical Research 2008, 36, p. 434-437.
14. Bartu V, Kopecka E. Multidrug-resistant tuberculosis – Prolonged course of disease. Respiratory Medicine CME 2008, 1, 150-152.15.
15. Bartu V, Kopecka E. Situation of multidrug-resistant tuberculosis in the Czech Republic: unusual case study. Respiratory Medicine CME 2008, in press
16. Bártů V, Müllerová M, Kalina P, Kubín M, Poupětová E. Tuberkulóza vyvolaná *Mycobacterium bovis*. Stud. Pneumol. Phthiseol., 2009, 1, s. 5-7.

17. Bartu V, Kopecka E. Situation of multidrug-resistant tuberculosis in the Czech Republic, unusual case study. Respiratory Medicine CME 2009, doi:10.1016/j.rmedc.2009.01.003., www.elsevier.com/locate/rmedc
18. Bártů V. Multirezistentní tuberkulóza, aktuální situace. Stud. Pnemol. Phthiseol., 70, 2010, č. 1, s. 5-8.
19. Bartu V, Kopecka E, Havelkova M. Factors associated with Multidrug-resistant tuberculosis: Comparison of patients born inside and outside of the Czech Republic. Journal of International Medical Research 2010; 38: 1156-1163.
20. Bártů V. Tuberkulóza – současný stav. Postgraduální medicína, 2011, 13, č. 6: 601-606
21. Bártů, V. Rizikové faktory rezistentních forem tuberkulózy. Stud. Pnemol. Phthiseol. 2015, č. 5, s. 165-168.
22. Vaclava Bartu. Importance of TB contact investigations. Respir Med Case Rep 2016, 18, 87-89.

9.3 Postery a přednášky se vztahem k tematice práce

1. Bártů, V. Kopecká, E. Vašáková, M. Extrapulmonary manifestation of tuberculosis. Kongres Evropské respirační společnosti, 2005
2. Bártů, V. Hricíková, I. Kopecká, E. Vašáková, M. Nontuberculous mycobacteriosis – from diagnosis to therapy. Kongres Evropské respirační společnosti, 2005
3. Bártů, V. Kopecká, E. Vašáková, M. Žáčková, P. Mimoplicní tuberkulóza. Hradec Králové, 2005
4. Bártů, V. Kopecká, E. Havelková, M. Müllerová, M. Quantiferon-TB Gold v diagnostice aktivní tuberkulózy. XI. Hradecké pneumologické dny, Hradec Králové, 2007
5. Müllerová, M. Bártů, V. Kopecká, E. Rychlá laboratorní diagnostika tuberkulózní infekce: MTD test a Quantiferon-TB Gold in-tube. XI. Hradecké pneumologické dny, Hradec Králové, 2007
6. Bártů V. Rezistentní formy tuberkulózy – současná situace. XII. Setkání pneumologů, Štířín, 7. 6. 2007
7. Horažďovský P. Hytych V. Vernerová A. Bártů V. Vašáková M. Diagnostika TBC z pohledu hrudního chirurga. XII. Setkání pneumologů, Štířín 2007
8. Bártů, V. Kopecká, E. Hytych, V. Horažďovský, P. Vernerová, A. Koukolík, F. Chirurgický přínos v diagnostice plicní tuberkulózy. 1. setkání hrudních chirurgů, Štířín 20. 9. 2007

9. V. Bártů, E. Kopecká. Multirezistentní tuberkulóza – možnosti a novinky léčby. XIII. Hradecké pneumologické dny, 24. - 25. 4. 2009, Hradec Králové
10. V. Bártů, E. Kopecká. Rezistentní a extrémně rezistentní tuberkulóza ve světě a u nás – situace, východiska. XXXV. Setkání pneumologů severních, západních a jižních Čech, 21. - 23. 5. 2009, Nové Hrady
11. V. Bártů, E. Kopecká. Je přínosné vyšetření kontaktů tuberkulózních pacientů? 14. setkání pneumologů na Štíříně, 4. 6. 2009
12. V. Bártů, E. Kopecká, M. Havelková. Srovnání multirezistentní tuberkulózy u cizinců a českých pacientů. XV. Kongres české a slovenské pneumologické a fizeologické společnosti, 25. - 28. 6. 2009, Praha

10 Přílohy

Seznam tabulek:

Tabulka 1: Počty pacientů s TB v České republice v jednotlivých letech

Tabulka 2: Příčiny rezistence TB

Tabulka 3: Skupiny AT dle terapeutické účinnosti

Tabulka 4: Zastoupení národností

Tabulka 5: Zastoupení národností – detailní

Tabulka 6 : Zastoupení dle pohlaví

Tabulka 7 : Bakteriologický nález

Tabulka 8: Typy rezistence

Tabulka 9: AT rezistence

Tabulka 10: Tuberkulínový test

Tabulka 11: Tabulka kuřáctví

Tabulka 12: Sociální status

Tabulka 13: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu

Tabulka 14: Výskyt přidružených chorob

Tabulka 15: Přidružené choroby a typ rezistence

Tabulka 16: Počet AT v léčbě

Tabulka 17: Výsledky léčby

Tabulka 18: Úmrtí, příčiny

Tabulka 19: Výsledek léčby a bakteriologický nález

Tabulka 20: Výsledek léčby ve vztahu k typu rezistence

Tabulka 21: Výsledek léčby ke vztahu k chronickému užití alkoholu

Tabulka 22: Výsledek léčby ve vztahu k přidruženým chorobám

Seznam grafů:

- Graf 1: Zastoupení národností
- Graf 2: Zastoupení národností mimo české
- Graf 3: Zastoupení dle pohlaví
- Graf 4: Zastoupení věkových skupin – všichni pacienti
- Graf 5: Zastoupení věkových skupin – národnost česká
- Graf 6: Zastoupení věkových skupin – ostatní
- Graf 7: Věková diference mezi skupinami dle národností
- Graf 8: Bakteriologický nález – všichni pacienti
- Graf 9: Bakteriologický nález – národnost česká
- Graf 10: Bakteriologický nález – ostatní
- Graf 11: Typy rezistence – všichni pacienti
- Graf 12: Typy rezistence – národnost česká
- Graf 13: Typy rezistence – ostatní
- Graf 14: AT rezistence – všichni pacienti
- Graf 15: AT rezistence – národnost česká
- Graf 16: AT rezistence – ostatní
- Graf 17: Nález BK a rozsah plicního postižení
- Graf 18: Tuberkulínový test – národnost česká
- Graf 19: Tuberkulínový test – ostatní
- Graf 20: Tuberkulínový test – všichni pacienti
- Graf 21: Kuřáctví
- Graf 22: Zastoupení sociálních skupin – ČR
- Graf 23: Zastoupení sociálních skupin – ostatní
- Graf 24: Zastoupení sociálních skupin – celkem
- Graf 25: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu – ČR
- Graf 26: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu – ostatní
- Graf 27: Sociální status ve vztahu k bakteriologickému nálezu – celkem
- Graf 28: Výskyt přidružených chorob
- Graf 29: Přidružené choroby a typ rezistence
- Graf 30: Počet AT v léčbě celkem
- Graf 31: Délka hospitalizace v měsících
- Graf 32: Výsledek léčby – podíl skupin celkem

Graf 33: Věk zemřelých dle příčin

Graf 34: Výsledek a bakteriologický nález – mnkp

Graf 35: Výsledek a bakteriologický nález – mp kp

Graf 36: Výsledek léčby ve vztahu k typu rezistence

Graf 37: Výsledek léčby ve vztahu k chronickému užití alkoholu

Graf 38: Výsledek léčby ve vztahu k přidruženým chorobám