

Ryszarda Chazan<sup>1</sup>, Joanna Chorostowska-Wynimko<sup>2</sup>, Monika Franczuk<sup>2</sup>,  
Maria Korzeniewska-Koseła<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

## Sprawozdanie z Kongresu Europejskiego Towarzystwa Płucnego w Sztokholmie, 15–19 września 2007 roku (część I)

Report from an annual Congress of the European Respiratory Society, Stockholm, 15–19 September 2007 (part I)

*Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 195–204

### Leczenie astmy łagodnej

Ryszarda Chazan

Zagadnienia dotyczące astmy były jednym z ważniejszych tematów tegorocznego kongresu. O wadze problemu świadczą liczne wyróżnienia przyznane osobom zajmującym się badaniami związanymi z patofizjologią i leczeniem astmy. *Congress Chair Award* otrzymał profesor Larsson — Kierownik *Unit of Lung and Allergy Research* w *Karolinska Institute* w Szwecji. Główne zainteresowania badawcze profesora Larssona koncentrują się na problemie zapalenia dróg oddechowych oraz na rozpoznawaniu i leczeniu astmy. Jest on także jednym z twórców i wykonawców projektu *Global Astma and Allergy European Network* (GALEN).

*Presidential Award* otrzymał profesor Barnes — jeden z 50 najczęściej cytowanych naukowców na świecie, Kierownik *Thoracic Medicine* w *Imperial College* oraz honorowy konsultant w *Royal Brompton Hospital* w Londynie, wybitny naukowiec, autor ponad 1000 artykułów i 40 książek w większości poświęconych zagadnieniom patogenetyce astmy i mechanizmom działania leków.

W wielu wystąpieniach dotyczących astmy odnieszono się do nowego raportu Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) — zmian wynikających z nowych

dowodów naukowych pochodzących z wielośrodkowych, dobrze kontrolowanych badań.

Zgodnie z zaleceniem GINA z 2006 roku odchodzi się od podziału astmy przewlekłej na łagodną, umiarkowaną i ciężką, zastępując go podziałem opartym na stopniu kontroli choroby. Stary podział wciąż jest podstawą do randomizacji chorych podczas prowadzenia badań klinicznych oraz analizy otrzymanych wyników.

Podstawowym celem leczenia astmy jest dążenie do optymalnej kontroli tej choroby. Pacjent nie powinien mieć objawów dzięki zastosowaniu minimalnych dawek leków oraz uzyskiwać optymalne dla niego wyniki badań czynnościowych.

Astma łagodna, przerywana i przewlekła, występuje u blisko 70% chorych na astmę, dlatego na kilku sesjach naukowych wiele miejsca poświęcono takiemu leczeniu astmy łagodnej, które zapewni uzyskanie kontroli choroby. Zwracano też uwagę na znaczenie badania tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO, *fractional exhaled nitric oxide*) w diagnostyce procesu zapalnego oraz ocenie efektów leczenia u chorych na astmę.

Gothenberg ze Szwecji zwracał uwagę na konieczność standaryzacji metody, jeśli oznaczanie FeNO miało być stać powszechnym narzędziem diagnostycznym.

**Adres do korespondencji:** Ryszarda Chazan, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: [ryszarda.chazan@am.edu.pl](mailto:ryszarda.chazan@am.edu.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.10.2007 r.  
Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 0867–7077

Kluczowe zagadnienia astmy, dyskutowane podczas kongresu, można przedstawić w postaci odpowiedzi na kilka postawionych na nim pytań.

1. Czy astmę łagodną należy leczyć długotrwale kortykosteroidami?
2. Jakie jest miejsce terapii skojarzonej?
3. Czy istnieją wskazania do stosowania na żądanie tych samych leków w skojarzeniu (kortykosteroid wziewny [ICS, *inhaled corticosteroids*] plus  $\beta$ -mimetyk), którymi chory jest leczony długotrwale?
4. Czy istnieją różnice kliniczne wynikające ze stosowania różnych kombinacji ICS i  $\beta$ -mimetyku w jednym inhalatorze?

Zwracano uwagę, że — wbrew powszechnej opinii o korzyściach wynikających z wczesnego rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami oraz o zaletach stosowania terapii skojarzonej u chorych na astmę przewlekłą — nie ma przekonujących dowodów naukowych potwierdzających te opinie i nadal istnieje potrzeba ciągłej weryfikacji zaleceń. Większość korzystnych wyników leczenia skojarzonego uzyskiwano w grupie chorych z umiarkowaną i ciężką astmą.

Profesor O'Byrne z Anglii podkreślał, że w wielu wcześniej opublikowanych wynikach badań, w których w tytule opracowania wymieniono ocenę leczenia chorych na astmę łagodną i umiarkowaną, randomizacji poddano niewielu lub nie poddano jej żadnego chorego z astmą łagodną. Zdaniem profesora O'Byrne'a niesłuszne jest opieranie oceny skuteczności leczenia na wynikach wykazujących poprawę wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*) i szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*) u chorych na astmę łagodną, ponieważ z definicji astmy łagodnej wynika, że te wyniki powinny być u nich prawidłowe lub bliskie normy dla ogólnej populacji. Czasem w ocenie wyników posługiwano się rejestracją objawów, kwestionariuszami kontroli choroby czy kwestionariuszami jakości życia, które — oczywiście — są lepszą opcją niż badania czynnościowe przeprowadzane w celu oceny zmian, trzeba jednak pamiętać, że u tych chorych przez większość czasu, z definicji, objawy nie występują. Aby można było uznać wyniki za miarodajne, badania muszą dotyczyć bardzo dużych populacji pacjentów.

Badaniem, którego wyniki kwestionują obowiązek stosowania kortykosteroidów u każdego chorego na astmę, było prowadzone przez rok badanie *Improving Asthma Control Trial* (IMPACT), w którym wykazano, że chorzy na astmę łagodną mogą być leczeni ICS tylko doraźnie w okresie objawów.

Nie można również jednoznacznie powiedzieć, że efektywność długotrwałego leczenia astmy łagodnej kortykosteroidami przeważa nad skutkami działań niepożądanych wynikających z leczenia. Szczególną uwagę w tym kierunku zwracają wyniki badań *Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy In Early Asthma* (START) i *Childhood Asthma Management Program* (CAMP), o których mówił doktor Grigg z Londynu w trakcie sesji *Pediatric Year in Review*. W obu badaniach wykazano, że długotrwałe stosowanie ICS u dzieci spowodowało zahamowanie ich wzrostu o 1–1,5 cm w okresie 3 lat leczenia budezonidem w dawce 200–400  $\mu$ g na dobę, która powszechnie jest uważana za bezpieczną.

Regularne leczenie skojarzone (ICS plus  $\beta$ -mimetyk długodziałający — LABA [*long-acting beta-agonist*]) chorych z łagodną postacią astmy, które stosowano w badaniu *Oxis et Pulmicort Turbuhaler on the Management of Astma* (OPTIMA) przez 12 miesięcy, nie przyniosło znamiennych korzyści leczonym w ten sposób, w porównaniu z osobami, które długotrwale otrzymywały ICS w postaci monoterapii oraz  $\beta$ -mimetyk krótkodziałający (SABA, *short-acting beta-agonist*) na żądanie. Wyniki dużego badania START, którego celem było potwierdzenie, że rozpoczęcie leczenia za pomocą ICS u osób z niedawno rozpoznaną astmą zapobiega progresji choroby, również nie dały jednoznacznych wyników. Stwierdzono wprawdzie, że w grupie przyjmującej placebo 50% osób z powodu złej kontroli objawów stosowało ICS, ale w grupie leczonej budezonidem 30% wymagało zwiększenia dawki ICS. Liczba ciężkich zaostrzeń w czasie obserwacji w grupie przyjmującej placebo wyniosła 6%, a w grupie leczonej budezonidem — 3%, jednak wynik testu rozkurczowego po 3 latach obserwacji był podobny w obu grupach.

Bardziej skuteczne w porównaniu z metodą konwencjonalną (ICS plus LABA) okazało się zastosowanie, długotrwale i doraźnie, połączenia obydwu leków (budezonid plus formoterol) w jednym inhalatorze, o czym mówił profesor Barnes. Połączenie budezonidu z formoterolem, jako leczenie długotrwale (2  $\times$  dziennie) i doraźnie, było skuteczniejsze niż leczenie polegające na długotrwałym podawaniu oddzielnie salmeterolu i flutikazonu, formoterolu i budezonidu lub dużych dawek flutikazonu czy budezonidu wraz z salbutamolem podawanym doraźnie. Takie leczenie było skuteczniejsze we wszystkich postaciach astmy. Podawanie 2 leków w jednym inhalatorze zwiększa dodatkowo prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń. Terapia okazała się skuteczna również u dzieci w wieku 4–12 lat.

Zdaniem profesora Barnesa leczenie długotrwałe i doraźne za pomocą jednego inhalatora jest wskazane u chorych na astmę umiarkowaną i ciężką i nie powinno być stosowane jako standard u chorych na astmę łagodną ani u osób, które nadużywają leków lub nie potrafią rozpoznawać pogorszenia choroby.

Wyniki badania *Single Therapy in Adults and Youths* (STAY) potwierdzają wyniki badania *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial* (SMART) o skuteczności stosowania kombinacji formoterol/budezonid w leczeniu długotrwałym, jak również doraźnie w przypadku zaostrzenia objawów u dzieci i dorosłych chorych na astmę umiarkowaną i ciężką.

Profesor Gannonica (Włochy) przeanalizował wyniki badania prowadzonego w grupie chorych z astmą łagodną, w którym zastosowano ICS plus SABA w jednym inhalatorze albo inne schematy leczenia.

W badaniu porównywano wyniki regularnego stosowania: beklometazonu w monoterapii, beklometazonu w skojarzeniu z salbutamolem w jednym urządzeniu oraz podawania doraźnie beklometazonu w skojarzeniu z salbutamolem. Nie wykazano różnic w zakresie wartości porannego PEF ani liczby zaostrzeń choroby. Dawka przyjętego kortykosteroidu była najmniejsza w grupie, która otrzymywała kombinację na żądanie.

Warto podkreślić, że liczba zaostrzeń była mniejsza w grupie, która otrzymywała doraźnie kombinację ICS plus SABA lub długotrwałe ICS w stosunku do tych, którzy regularnie otrzymywali SABA. Te wyniki potwierdzają znane już obserwacje, że nie powinno się stosować  $\beta$ -mimetyków — ani długo-, ani krótkodziałających — w monoterapii.

### Podsumowanie

Na postawione na wstępie pytania należy odpowiedzieć w sposób następujący:

1. Nie każdego chorego na astmę trzeba długotrwałe leczyć kortykosteroidami. Długotrwałe ICS należy zastosować w każdym przypadku pojawienia się objawów świadczących o braku kontroli choroby.
2. Terapia skojarzona pozostaje metodą referencyjną u chorych na astmę umiarkowaną i ciężką.
3. Stosowanie kombinacji ICS plus  $\beta$ -mimetyk na żądanie u chorych leczonych długotrwałe jest skuteczną metodą w leczeniu astmy umiarkowanej i ciężkiej.
4. Wydaje się, że optymalnym leczeniem astmy łagodnej jest stosowanie doraźnie kombinacji kortykosteroid wziewny plus  $\beta$ -mimetyk

szybkodziałający w okresie występowania objawów. Brak kontroli choroby w wyniku takiego postępowania wskazuje na konieczność intensyfikacji leczenia, to znaczy dodania LABA lub — jeśli to leczenie nie zapewnia kontroli choroby — zwiększenia dawki kortykosteroidu.

5. Na podstawie dotychczasowych obserwacji wydaje się, że połączenie beklometazon/formoterol stosowane w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (MDI, *metered dose inhaler*) z nośnikiem hydrofluoroalkan wykazuje takie samo działanie, jak budezonid/formoterol podawany w postaci inhalatora suchego proszku (DPI, *dry powder inhaler*) za pomocą turbuhalera.

Leczenie skojarzone pozostaje metodą referencyjną w leczeniu astmy o umiarkowanym i ciężkim przebiegu.

### Postępy w immunologii chorób układu oddechowego — aspekt praktyczny

Joanna Chorostowska-Wynimko

W wielu doniesieniach, zaprezentowanych na forum tegorocznego Kongresu *European Respiratory Society*, przedstawiano wyniki badań nad praktycznym zastosowaniem wiedzy o immunologicznych mechanizmach rozwoju chorób układu oddechowego, przede wszystkim w diagnostyce tych schorzeń lub też nowych metodach ich terapii.

Perspektywy wprowadzenia do praktyki klinicznej specyficznych biomarkerów przydatnych w rozpoznaniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) bądź też stopnia zaawansowania jej powikłań systemowych (osteoproteogenina) przedstawiono między innymi w ramach sesji *Pulmonary markers in COPD*. Potencjalnie przydatne do tego celu białka/związki aktywne biologicznie powinny stanowić nie tylko aktywny element patomechanizmu choroby, bezpośrednio powiązany z jednym z parametrów klinicznych, ale też charakteryzować się odmienną ekspresją u osób palących tytoń i niepalących oraz potwierdzoną powtarzalnością oznaczeń. Istotne jest, aby materiał do badań był pozyskiwany od chorych metodą nieinwazyjną. W tym kontekście bardzo przekonująco brzmiały wyniki badań, w trakcie których weryfikowano przydatność etanu, 8-izoprostanu oraz nadtlenku wodoru, oznaczanych w kondensacie powietrza wydychanego (EBC, *exhaled breath condensate*) wysokoczułymi technikami elektrochemicznymi lub też metodą spektrometrii masowej (P.J. Barnes, Londyn, 1531). Wydaje się, że kolejnym krokiem, przybliżającym praktyczne zastoso-

wanie tego typu oznaczeń, jest możliwość pobierania kondensatu powietrza wydychanego z podziałem na frakcje pochodzące z górnych dróg oddechowych, oskrzeli oraz pęcherzyków płucnych (S. Kharitonov, Londyn, 1530). Dynamikę zmian stężeń biomarkerów w kondensacie powietrza wydychanego u chorych w okresie zaostrzenia POChP — mleczanów (C. Gessner, Lipsk, P3462), eikozanoidów i  $H_2O_2$  (A. Nielepkowicz, Łódź, E510), czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) (F. Ko, Hongkong, P3461) — analizowano też w doniesieniach oryginalnych innych autorów. Warta uwagi jest również praca negatywnie weryfikująca przydatność w diagnostyce POChP szerokiego panelu markerów oznaczanych w EBC (kondensat powietrza wydechowego) (I. Kilty, Edynburg, P2136) — dowód wielu trudności technicznych i interpretacyjnych w badaniach nad praktycznym zastosowaniem tego materiału.

Nowe perspektywy skutecznej, nieinwazyjnej diagnostyki POChP to również zastosowanie proteomiki. Bandow J. i wsp. (Ann Arbour, 407) uzyskali bardzo dobre wartości dyskryminacyjne dla panelu kilku biomarkerów (m.in. inhibitor inter- $\alpha$ -trypsyny [ITIH4, *inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor heavy chain 4*], peroksydaza glutationu), a zadowalające dla 2 białek ( $\beta$ -aktyny i białka wiążącego retinol [RBP, *retinol binding protein*]) oznaczanych we krwi obwodowej chorych na POChP. Interesujące, że część spośród zidentyfikowanych białek wydaje się również ułatwiać identyfikację pacjentów z POChP obciążonych większym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia (m.in. trombina, inhibitor fibrynolizy aktywowany przez trombinę [TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*], apo-lipoproteiny). Natomiast inne zestawy markerów oznaczanych tą techniką mogą się okazać przydatne w badaniach przesiewowych w kierunku POChP (I. Kilty, Edynburg, 1309). Z kolei Hurst dowodzi w swej pracy (Londyn, 423), że biomarkery oznaczane we krwi mogą znaleźć zastosowanie również w monitorowaniu efektów leczenia zaostrzeń POChP (białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*], L-selektyna, CCL18, IP-10, interleukina 12 [IL-12, *interleukin 12*]).

Oprócz proteomiki, a więc badania białek obecnych w materiale biologicznym, podejmowane są również próby zastosowania w diagnostyce chorób zapalnych technik metabonomiki — analizy produktów przemiany białek. Heili-Frades i wsp. (Londyn, 409) wykazali, że analiza EBC za pomocą rezonansu magnetycznego pozwoliła na wyodrębnienie grupy 7 związków chemicznych, która bardzo wiarygodnie (wskaźnik dyskryminacji 0,9) różnicowała badane grupy zdrowych palaczy, chorych na POChP i astmę oskrzelową.

Niezwykle interesujące były też doniesienia dotyczące roli procesu zapalnego w patomechanizmie astmy oskrzelowej przedstawione w ramach sesji *Inflammatory phenotypes in airway disease*. Bardzo szczegółowo omówiono różnice między procesami regulującymi rozwój i przebieg choroby u pacjentów z astmą o fenotypie kwaso- (~41% populacji) i obojętnochłonnym (~31%), wskazując na znacząco odmienny mechanizm rozwoju tej drugiej, zarówno pod względem szlaków wzbudzenia odpowiedzi zapalnej (receptory toll-podobne [TLR, *toll-like receptor*], czynnik jądrowy kappa B [NF- $\kappa$ B, *nuclear factor kappa B*]), profilu ekspresji genów i mediatorów odpowiedzi zapalnej (IL-8, MMP-9), jak i aktywacji komórek w układzie oddechowym (makrofagi, komórki nabłonka oddechowego) (P. Gibson, Australia, 3980). Tak istotne różnice, zarówno w patomechanizmie, jak i obrazie klinicznym tej grupy, w tym odpowiedzi na leczenie, powinny stanowić podstawę do wyodrębnienia jej jako całkowicie odmiennej postaci astmy oskrzelowej. Podkreślono również, że — wbrew powszechnym przekonaniom — u około 28% chorych na astmę nie stwierdza się przewagi żadnej z populacji komórkowych w odczynie zapalnym (*paucigranulocytic asthma*). Trwają badania nad kliniczną charakterystyką tej grupy pacjentów. Wymienione fenotypy odpowiedzi komórkowej, jak również związanej z nimi odpowiedzi na leczenie, obserwowano także u pacjentów z kaszlową postacią astmy (H. Matsuoka, Kyoto, 3175).

Kontrowersyjną, choć bardzo ciekawą i być może przełomową, teorię na temat potencjalnie korzystnego u astmatyków wpływu leków o działaniu antagonistycznym wobec receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznym ( $\beta$ -adrenolityków), zamiast powszechnych obecnie  $\beta_2$ -mimetyków, zaprezentował Bond (Stany Zjednoczone, 2914) w trakcie seminarium *Effect of long acting  $\beta$ -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths*. Analizując niekorzystne efekty przewlekłej, długotrwałej stymulacji receptorów regulujących kurczliwość komórek mięśni, jak również przez analogię do korzystnego działania  $\beta$ -adrenolityków w niewydolności serca, przedstawił podstawy teoretyczne i przesłanki kliniczne do długotrwałego stosowania tej grupy leków w terapii astmy oskrzelowej (przynajmniej u niektórych pacjentów) w miejsce powszechnych obecnie  $\beta_2$ -mimetyków. Szczególne zainteresowanie wzbudziły pozytywne wyniki zakończonych niedawno prób klinicznych w małej grupie chorych z łagodną postacią astmy oraz założenia prowadzonych obecnie badań obejmujących znacznie większą liczbę chorych, również z cięższymi postaciami astmy.

## Podsumowanie

- Proteomika i techniki analizy EBC stwarzają perspektywę wprowadzenia do praktyki klinicznej metod nieinwazyjnej diagnostyki POChP, jej powikłań systemowych, jak również monitorowania zaostrzeń.
- Proponuje się wyodrębnienie nowego fenotypu astmy oskrzelowej — *paucigranulocytic asthma* — charakteryzującego się odmiennym profilem komórkowym stanu zapalnego w oskrzelach.
- Trwają badania laboratoryjne i kliniczne nad zasadnością wprowadzenia leków o działaniu antagonistycznym wobec receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznym ( $\beta$ -adrenolityków) do leczenia astmy oskrzelowej.

## Badania czynnościowe układu oddechowego

Monika Franczuk

Tematyką fizjopatologii oddychania i badań czynnościowych w *European Respiratory Society* zajmują się 2 grupy naukowe: *Clinical Physiology and Integrative Biology Assembly*, zrzeszająca badaczy nauk podstawowych, fizjologów, pneumonologów i klinicystów innych specjalności, oraz *Allied Respiratory Professionals*, w której współpracują osoby zaangażowane w wykonywanie i merytoryczne nadzorowanie badań czynnościowych, technicy i badacze.

Podczas tegorocznego kongresu tematyka fizjopatologii oddychania i badań czynnościowych układu oddechowego była poruszana na sympozjach naukowych, sesjach szkoleniowych organizowanych w ramach kontynuacji szkolenia podyplomowego oraz w prezentacjach doniesień oryginalnych na 4 sesjach ustnych, 5 dyskutowanych sesjach posterowych oraz 5 tematycznych sesjach posterowych.

Głównym problemem poruszonym w czasie sympozjum *Quality control in respiratory medicine and research* była kwestia kontroli jakości w praktyce klinicznej: ocenie czynności płuc, prowadzeniu terapii w warunkach domowych, badaniach klinicznych w dziedzinie chorób płuc oraz zasadach publikacji naukowych. Brusasco (Genewa, Włochy) podkreślił niezwykle istotną rolę kontroli jakości w badaniach czynnościowych i interpretacji wyników. Reddel (Camperdown, Australia) przybliżyła słuchaczom zasady przeprowadzania badań klinicznych ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia prawidłowej kwalifikacji i oceny pacjentów za pomocą badań czyn-

nościowych — spirometrii, pletyzmografii, a także znaczenia kontroli ich jakości w świetle interpretacji uzyskiwanych wyników.

Celem drugiego sympozjum, *New technologies for assessing respiratory physiology*, było zaprezentowanie nowych technologii i możliwości ich wykorzystania do oceny czynności płuc. Przedstawiono metodykę pletyzmografii ultrasonograficznej (C. Bess, Zurych, Szwajcaria) oraz oscylometrii wraz z propozycją zastosowania tej metody do domowego monitorowania czynności płuc, zwłaszcza u chorych na astmę oskrzelową (E. Oostveen, Antwerpia, Belgia). Przedstawiono także nowe możliwości diagnostyczne z wykorzystaniem metody wyplukiwania gazu (P. Gustafsson, Göteborg, Szwecja). Szczególne zainteresowanie i żywą dyskusję wzbudził wykład *Office spirometry is dead. Long live new technologies!* (B. Cooper, Birmingham, Wielka Brytania). Autor tego wystąpienia podkreślił, że badania czynnościowe, a w szczególności spirometria, aby zachować prawidłową jakość, muszą być wykonywane przez odpowiednio przeszkolony personel, z utrzymaniem kryteriów poprawności technicznej. Przytoczył dane oceniające jakość wykonywania spirometrii przez lekarzy pierwszego kontaktu (ARTP/NARTC Survey *Inspire* 2002). Z raportu wynika, że ponad 50% osób wykonujących badanie nigdy nie uczestniczyło w żadnej formie szkolenia w tym zakresie, w 52% pracowni nie kalibrowano aparatury pomiarowej, w 30% pracowni nigdy nie kontrolowano higieny urządzeń, w 30% dokonywano pomiaru wzrostu badanych osób i jedynie w 34% analizowanych pracowni korzystano ze świadomości wybranego zestawu wartości należnych. W konsekwencji w znacznej części ocenianych przypadków spirometria była wykonywana błędnie, bez poprawnego przygotowania aparatury i zachowania podstawowych kryteriów poprawności technicznej badania. Wykładowca stwierdził, że w sytuacjach, w których nie ma możliwości właściwej edukacji, szkolenia i weryfikacji umiejętności praktycznych oraz nadzoru merytorycznego, ani spirometria przesiewowa, ani spirometria diagnostyczna nie powinny być wykonywane.

Problematyka jakości badań czynnościowych pojawiła się także w doniesieniach oryginalnych. Blonshine (Mason, Stany Zjednoczone) przedstawiła bardzo interesujące wyniki analizy jakości badań czynnościowych przeprowadzanych dla potrzeb wielośrodkowego badania klinicznego nad inhalowaną insuliną. Oceniano 39 wytypowanych laboratoriów czynnościowych, których personel został przeszkolony przez wysoko wykwalifikowa-

nego i doświadczonego edukatora. Szkolenie przeprowadzono w trybie *on-site*, trwało 8–12 godzin, obejmowało teoretyczne i praktyczne aspekty wykonywania badań czynnościowych i kontroli biologicznej, zgodnie z aktualnymi zaleceniami ATS/ERS 2005. Wyniki przeprowadzonych pomiarów FEV<sub>1</sub>, czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, *carbon monoxide diffusing capacity*) na tak zwanych zdrowych obiektach wykazały wysoką powtarzalność i akceptowalność zarówno w odniesieniu do badań wykonywanych w czasie jednej sesji (*within visit variation*), jak i w czasie kolejnych wizyt (*between visit variation*). Doniesienie to potwierdza wysoką skuteczność właściwego, usystematyzowanego szkolenia, nadzoru merytorycznego i technicznego w prawidłowym przeprowadzaniu badań czynnościowych i uzyskiwaniu wiarygodnych wyników. Blonshine podkreśliła, że ogromne zapotrzebowanie na edukację w tym zakresie powinno być realizowane ze wsparciem ośrodków klinicznych dysponujących wiedzą, doświadczeniem i możliwościami realizowania szkoleń opartych na aktualnych standardach. Należy także dążyć do stworzenia programu akredytacji laboratoriów czynnościowych.

W sesji prezentacji ustnych *Medical education and patient education including e-learning* przedstawiono doniesienie autorstwa Tomalak, Gólczewskiego, Michnikowskiego i Darowskiego pt. *Virtual respiratory system for interactive e-learning of spirometry*. Powstało ono w ramach realizacji projektu badawczo-rozwojowego nr R 13 02202: „Komputerowy system interakcyjnej nauki spirometrii bazujący na wirtualnym układzie oddechowym” prowadzonego przez Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie przy współudziale Zakładu Fizjopatologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce. Przedstawiono w nim koncepcję programu symulacyjnego do generacji spirogramów (krzywych przepływ–objętość) — przy wprowadzaniu do modelu układu oddechowego znanych zaburzeń, na przykład obturacji w centralnych drogach oddechowych czy zmniejszenia objętości płuc. Program taki może być wykorzystywany w szkoleniach; w przygotowaniu jest także wersja dostępna przez Internet. Doniesienie to uzyskało nagrodę *The ERS Allied Professional Congress Travel Grant for 2007*.

Znaczenie badań czynnościowych w diagnostyce, kwalifikowaniu do leczenia i prognozowaniu u chorych z rozpoznaniem raka płuca przedstawiono na sesjach doniesień ustnych przygoto-

wanych przez *Thoracic Surgery Assembly: Prognostic factors in lung cancer surgery* i *Lung function parameters before and after thoracic surgery*. W ramach tej sesji przedstawiono pracę Franczuk, Chabowskiego i wsp. *Does the lung function affect the survival time in patients with resected non-small cell lung cancer?* realizowaną w ramach tematu statutowego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

## Gruźlica

### *Maria Korzeniewska-Koseła*

Gruźlica wielolekooporna, czyli gruźlica wywołana przez prątki odporne na izoniazyd i rifampicynę (MDRTB, *multidrug resistant tuberculosis*) i jej odmiana — tak zwana gruźlica wielolekooporna z rozszerzoną lekoopornością (XDRTB, *extensively drug resistant tuberculosis*), wywołana przez prątki odporne nie tylko na izoniazyd i rifampicynę, ale także na fluorochinolony, aminoglikozydy i kapreomycynę, stanowią zagrożenie i wyzwanie dla programów zwalczania gruźlicy we współczesnym świecie.

Nadzór molekularny nad gruźlicą wielolekooporną w Europie rozpoczął się w 2005 roku. Celem jest monitorowanie genotypu prątków gruźlicy opornych na izoniazyd i rifampicynę oraz poznawanie dróg szerzenia się MDRTB (Devaux I. i wsp. *Molecular surveillance of multi-drug resistant tuberculosis in Europe*). Kraje zgłaszają dane o genotypie wszystkich przypadków MDRTB od 2003 roku. Jeśli w 2 lub w większej liczbie krajów zostaną wykryte przypadki MDRTB o identycznym wzorze DNA, to takie zachorowania nazywane są „wiązkowymi” (klastry). Dwaściecia trzy kraje europejskie do końca 2006 roku zgłosiły 2161 przypadków MDRTB, z czego 67% (1456) pochodziło z Litwy, Łotwy i Estonii. W 130 przypadkach wykryto XDRTB. W tym czasie zidentyfikowano 10 wiązek zachorowań, obejmujących od 2 do 7 krajów. Pięć wiązek było wywołanych przez *M. tuberculosis* typu *Beijing*, 3 takie wiązki pochodziły z Europy Wschodniej.

Porównano umieralność na XDRTB z umieralnością na MDRTB u chorych leczonych w latach 2003–2006 w ośrodkach referencyjnych we Włoszech i w Niemczech (Migliori G.B. i wsp. *Risk of mortality of extensively drug-resistant tuberculosis [XDR-TB] in Italy and Germany*). W tym czasie wśród 2888 chorych na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie wykryto 126 przypadków MDRTB i 11 — XDRTB. Gruźlica wielolekooporna z rozszerzoną lekoopornością zwiększała ryzyko zgonu 6-krotnie. Wyleczono 4 na 11 chorych z XDRTB i 102 na 126 z MDRTB. Chorzy na XDRTB, w po-

równaniu z chorymi na MDRTB, wymagali istotnie dłuższej hospitalizacji ( $241 \pm 177$  vs.  $99,1 \pm 85,9$  dnia), dłuższego leczenia ( $30,3 \pm 29,4$  vs.  $15,0 \pm 23,8$  miesiąca); dłuższy był też u nich okres prątkowania ( $97,5$  vs.  $58$  dni).

Gruźlica wielolekooporna jest zwykle wynikiem niewłaściwego wcześniejszego leczenia — najczęściej występuje u chorych niepoddających się rygorom terapii. Czynniki ryzyka MDRTB u pacjentów leczonych w latach 1999–2005 w Łodzi były między innymi: płeć męska, wiek poniżej 50 lat, palenie tytoniu, bezrobocie i małe zarobki, bezdomność, choroby towarzyszące (POChP, cukrzyca, choroby wątroby) oraz zła współpraca w czasie leczenia MDRTB (Fijałkowski M. i wsp. *Primary drug resistance in pulmonary tuberculosis*).

Wyniki leczenia gruźlicy wielolekoopornej są złe, znaczny odsetek chorych umiera. W szpitalu w Tunisie, w Tunezji, w latach 1994–2006 leczono 1045 chorych na gruźlicę, w tym było 12 przypadków MDRTB. Byli to mężczyźni; średnia wieku wynosiła 37 lat. Wszyscy chorzy otrzymywali leki przeciwprątkowe II linii. Z 12 przypadków wyleczono 4 chorych, 2 zmarło, u 4 nie uzyskano odprątkowania, 2 chorych jest jeszcze leczonych (Toujani S. i wsp. *Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis*).

Szeroka oporność na leki przeciwprątkowe może być przeszkodą w eliminacji gruźlicy w Europie, także w najbogatszych krajach; wymaga wprowadzenia nowych leków przeciwprątkowych i rozwoju metod diagnostycznych. Leczenie chorych na XDRTB jest kosztowne, mało skuteczne i ma znaczący ujemny wpływ na jakość życia pacjentów.

W Bawarii od 1997 roku wykryto 4 przypadki XDRTB (Blaas S. i wsp. *Extensively drug resistant tuberculosis [XDRTB] in a high income country: a report of four unrelated cases*). Wszyscy chorzy byli imigrantami z Europy Wschodniej. Leczenie w Niemczech trwało od roku do 6 lat. Chorzy nie poddawali się zaleceniom lekarskim — z tego powodu w 3 przypadkach zastosowano leczenie w szpitalu zamkniętym. Wyleczono 2 chorych, 1 chory zmarł, a 1 przewlekle prątkuje.

Antybiotykiem o działaniu przeciwprątkowym, który może być wykorzystany w leczeniu gruźlicy wywołanej przez prątki odporne, jest linezolid. Lek ten stosowano przez 20 miesięcy (Purkarthofer W. i wsp. *Linezolid in the long-term treatment of multidrug-resistant tuberculosis [MDRTB-case report]*). Obserwowano przejściowe działania niepożądane pod postacią anemii aplastycznej i polineuropatii. W opisanym przypadku linezolid stosowano łącznie z klarytromycyną i cyprofloksacyną (początkowo z moksyflokscyną, kapreomy-

czyną i klarytromycyną). Autorzy podkreślają, że leczenie linezolidem jest kosztowne.

Wyniki leczenia XDRTB można poprawić, stosując w wybranych przypadkach leczenie chirurgiczne. Na Łotwie (Dravniece G. i wsp. *Treatment outcomes for XDRTB patients with surgery*) udaje się wyleczyć jedynie 28% chorych na XDRTB; jest to gorszy wynik niż w przypadkach MDRTB. Leczenie chirurgiczne przeprowadzono u 17 z 66 chorych na XDRTB, zdiagnozowanych w latach 2000–2004. Wyleczono w ten sposób 8 osób (47%), 1 chory zmarł, u 8 (47%) nie uzyskano odprątkowania.

Doniesienia z krajów rozwijających się przypomniano, rzadkie już w Europie, zjawiska związane z gruźlicą. W pracy tunezyjskiej (Benabdelghaffar H. i wsp. *Exceptional extra-pulmonary tuberculosis localization: a ten years series*) przypomniano, że gruźlica może dotyczyć każdego narządu. Wśród nietypowych lokalizacji w 28 przypadkach gruźlicy pozapłucnej najczęstsza była gruźlica ściany klatki piersiowej, wykryto także gruźlicę migdałków, gardła, skóry, sutka, otrzewnej i osierdzia.

Dwanaścioro spośród 65 dzieci irańskich oprócz gruźlicy płuc miało także zmiany pozapłucne. Najczęściej zajęte były węzły chłonne szyi (5 dzieci), u 2 dzieci wystąpiła gruźlica kostno-stawowa, u 2 — gruźlica otrzewnej, a u kolejnych 2 — gruźlica rozsiana (Baghaie N. i wsp. *Extra pulmonary tuberculosis in children with pulmonary tuberculosis*). W 205 przypadkach gruźlicy u dzieci z Maroka (średnia wieku 8 lat), przedstawionych w kolejnej pracy (Afif H. i wsp. *Extrapulmonary tuberculosis in children*), wykryto 90 przypadków gruźlicy węzłów chłonnych, 5 — gruźlicy opłucnej, 5 — gruźlicy opon mózgoworzdzeniowych, 3 — gruźlicy skóry. Dzieci miały ponadto gruźlicę kości, nerek, wątroby oraz osierdzia.

Należy także zwrócić uwagę na gruźlicę u osób w podeszłym wieku. U chorych w wieku powyżej 65 lat w Turcji często rozpoznawano gruźlicę z opóźnieniem, częściej mieli oni niepożądane objawy leczenia i wymagali hospitalizacji z powodu chorób towarzyszących (Alptekin S. i wsp. *Is tuberculosis different in elderly patients?*).

Autorzy wielu badań oceniali użyteczność 2 nowych testów w diagnostyce latentnego zakażenia gruźlicą. Testy te, nazywane TIGRA (*T-cell interferon  $\gamma$  release assay*), służą do mierzenia *in vitro* we krwi wydzielania interferonu  $\gamma$  przez komórki T, pod wpływem 2 antygenów, wysoce swoistych dla *M. tuberculosis*, nieobecnych w prątkach szczepionki przeciw gruźlicy (BCG, *Bacillus Calmette-Guérin*). W jednym z testów (ELISpot, *enzyme-linked immunospot* — nazwa firmowa T-SPOT.TB) liczone są komórki T wydzielające interferon  $\gamma$ , w drugim metodą ELISA (*enzyme-linked immunosor-*

*bent assay*) mierzy się stężenie interferonu  $\gamma$  (nazwa firmowa: QuantiFERON- B Gold). We wcześniejszych badaniach wykazano wyższą czułość badania T-SPOT.TB niż odczynu tuberkulinowego w wykrywaniu aktywnej gruźlicy i w wykrywaniu latentnego zakażenia gruźlicą. Autorzy włoscy (Piana F. i wsp. *Comparison of effector T-cell responses in patients with active TB disease compared to latent TB infection*) badali, czy chorzy na gruźlicę różnią się w zakresie liczby komórek wydzielających interferon  $\gamma$  od osób z latentnym zakażeniem gruźlicą. U 73 chorych z podejrzeniem gruźlicy wykonano badania radiologiczne, mikrobiologiczne, histologiczne i próbę tuberkulinową; u 561 osób mających kontakt z chorymi prątkującymi wykonano próbę tuberkulinową i, jeśli była dodatnia, badanie radiologiczne klatki piersiowej w celu wykluczenia gruźlicy. U wszystkich wykonano badanie T-SPOT.TB. Aktywną gruźlicę rozpoznano łącznie u 90 badanych (w 34 przypadkach uzyskano potwierdzenie bakteriologiczne). U chorych na aktywną gruźlicę liczba komórek wydzielających interferon  $\gamma$  była istotnie wyższa niż u chorych z latentnym zakażeniem gruźlicą.

Liczba komórek wydzielających interferon  $\gamma$  zmniejsza się po zakończeniu leczenia przeciwprątkowego (Bossink A. i wsp. *One year follow-up of T-SPOT.TB results in treated patients with active tuberculosis*).

Badacze z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie wykazali przydatność TIGRA w wykrywaniu zakażenia *M. tuberculosis* u więźniów, którzy w wielu krajach stanowią znaczącą grupę ryzyka gruźlicy (Lewandowska K. i wsp. *Screening for tuberculosis infection using whole blood interferon gamma and tuberculosis skin test among prisoners in Poland*). Test QuantiFERON-TB Gold (QTF) — próbę tuberkulinową wykonano u 106 więźniów (42 mężczyzn i 64 kobiet). Wszyscy byli w przeszłości szczepieni BCG; u 41,5% więźniów odczyn tuberkulinowy był dodatni, a 26,4% QTF był dodatni. Prawdopodobieństwo dodatniego QTF wzrastało z wiekiem więźniów i długością ich pobytu w więzieniu. Jest to zatem grupa więźniów zagrożona aktywną gruźlicą.

Autorzy włoscy ze Sieny (Ciarleglio G. i wsp. *Effect of BCG vaccination on interferon-gamma release assays for tuberculosis: a systemic review*) dokonali metaanalizy badań wpływu szczepienia BCG na wyniki TIGRA, wykazując, że wyniki badań z użyciem antygenów *M. tuberculosis* nie zależą od szczepienia BCG.

Testy oparte na pomiarze uwalniania interferonu  $\gamma$  mogą być wykorzystane do wykrywania zakażenia gruźlicą u dzieci szczepionych BCG.

Celem badania autorów łotewskich było wykazanie użyteczności T-SPOT.TB w wykrywaniu zakażenia gruźlicą u małych dzieci w porównaniu z odczynem tuberkulinowym. Autorzy łotewscy (Ozere I. i wsp. *T-SPOT.TB and Mantoux test in diagnosis of M. tuberculosis infection in recently BCG vaccinated children*) przedstawili wyniki badania prospektywnego grupy 66 dzieci mających kontakt z chorym na gruźlicę i 27 dzieci z grupy kontrolnej. U wszystkich dzieci z grupy kontrolnej, które nie zetknęły się z chorymi na gruźlicę, wynik testu był ujemny; wynik był dodatni u 48% dzieci mających kontakt z chorym na gruźlicę. Różnica ta była istotna statystycznie; u 87,5% dzieci z dodatnim wynikiem T-SPOT.TB i u 32% dzieci z wynikiem ujemnym odczyn tuberkulinowy był większy lub równy 10 mm. Autorzy podkreślają przewagę T-SPOT.TB nad próbą tuberkulinową w badaniu dzieci mających kontakt z gruźlicą. Podobne wnioski wynikają z pracy autorów japońskich z Kawasaki (Higuchi K. i wsp. *Contact investigation in a primary school using QuantiFERON-TB Gold*); test QFT umożliwił zmniejszenie ze 100 do 13 liczby kandydatów do chemioprophylaktyki, którymi byli uczniowie z odczynem tuberkulinowym większym lub równym 10 mm, narażeni na kontakt z chorym na gruźlicę nauczycielem.

Chorzy na przewlekłe choroby wątroby, zakażeni prątkami gruźlicy, którzy oczekują na przeszczep, powinni być leczeni profilaktycznie z powodu latentnego zakażenia gruźlicą, ponieważ są zagrożeni rozwojem aktywnej gruźlicy. Osoby te, z jednej strony, z powodu wcześniejszej immunosupresji, mogą mieć fałszywie ujemny odczyn tuberkulinowy, z drugiej zaś — odczyn fałszywie dodatni naraża ich na niepożądane działania niepotrzebnej chemioprophylaktyki. Badanie autorów włoskich z Modeny (Losi M. i wsp. *Diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with chronic liver disease undergoing liver transplantation: performance of the new IFN-gamma based assays*) przemawia za użytecznością testów TIGRA w tej grupie chorych. Badano prospektywnie 101 chorych oczekujących na przeszczep wątroby, w wieku średnio  $54 \pm 9$  lat. U wszystkich wykonano próbę tuberkulinową, QFT i T-SPOT.TB, 19,6% chorych miało dodatni odczyn tuberkulinowy, 30,9% dodatni wynik T-SPOT.TB i 23,7% — dodatni QFT. Czternastu chorych z dodatnim odczynem tuberkulinowym uzyskało dodatnie wyniki obu testów TIGRA; 4 takich chorych — ujemne wyniki obu testów. Wyniki badania wykazują, że istotna część chorych oczekujących na przeszczep wątroby może być zakażonych gruźlicą.



Także autorzy japońscy wykazali, że QFT wykazuje większą czułość w wykrywaniu zakażenia gruźlicą u osób z immunosupresją niż próba tuberkulinowa (82 vs. 50%) (Kobashi Y. i wsp. *Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients*).

Pracownicy ochrony zdrowia są narażeni na zakażenie *M. tuberculosis*. Wykrywanie zakażonych *M. tuberculosis* za pomocą próby tuberkulinowej jest utrudnione z powodu powszechnych szczepień BCG i możliwych fałszywie dodatnich odczynów tuberkulinowych.

U 117 pracowników ochrony zdrowia (44 pracowników laboratorium prątków, 23 lekarzy oddziałów dla gruźlików, 29 pracowników laboratoriów analitycznych, 21 lekarzy opieki podstawowej) badacze z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc i z Akademii Medycznej w Warszawie wykonali test QFT i badali odczyn tuberkulinowy (Demkow U. i wsp. *Latent tuberculosis infection [LTBI] detected by whole blood interferon gamma based assay among health care workers [HCW] in Poland*). Dodatni wynik QFT zanotowano średnio u 24% badanych, w tym aż u połowy pracowników laboratoriów prątków i u 34% lekarzy opiekujących się chorymi na gruźlicę. Wykazano istotny związek między stężeniem interferonu  $\gamma$  a czasem pracy i wiekiem badanych; istotna była też korelacja między średnicą odczynu tuberkulinowego a stężeniem interferonu  $\gamma$ . Test QFT może być stosowany w wykrywaniu zakażonych gruźlicą pracowników ochrony zdrowia.

Pomiar stężenia interferonu  $\gamma$  w płynie opłucnowym pomaga w rozpoznawaniu przyczyny wysięków, co wykazano w Akademii Medycznej w Warszawie. Badano 51 próbek płynu opłucnowego; 23 pochodziły od chorych na gruźlicę, 19 — od chorych na nowotwory, 11 — od chorych na inne schorzenia. Stężenie interferonu  $\gamma$  mierzone metodą ELISA było istotnie wyższe w wysięku gruźliczym, ze średnią 566 pg/ml (SD 319) niż w pozostałych schorzeniach (Safianowska A. i wsp. *Diagnostic significance of interferon-gamma levels in tuberculous pleural effusions*).

Ważne prace dotyczyły funkcjonowania programów zwalczania gruźlicy. Opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) strategia bezpośrednio nadzorowanego leczenia krótkoterminowego (DOTS, *directly observed treatments short-course*) odniosła wyraźny sukces na Litwie. Wprowadzenie DOTS spowodowało zmniejszenie liczby zachorowań o 25% — z 85,7/100 000 w 1998 roku do 69,4/100 000 w 2005 roku. Zmalała umieralność, poprawiła się diagnostyka gruźlicy — odsetek chorych na gruźlicę płuc, których chorobę potwierdzono bak-

teriologicznie, wzrósł z 52 do 70% (Davidaviciene E. i wsp. *Results of DOTS implementation in Lithuania for the period 1998–2005*).

Pracownicy EuroTB, monitorujący sytuację epidemiologiczną gruźlicy w Europie, przedstawili propozycję nowych definicji przypadków gruźlicy (Falzon D. i wsp. *A new case definition for tuberculosis surveillance in the European Union*). Przypadki gruźlicy będą klasyfikowane jako: 1) potwierdzone (definitywne), 2) prawdopodobne i 3) możliwe. Przypadek gruźlicy potwierdzonej to przypadek, w którym posiewy są dodatnie lub przypadek, w którym w badaniu bakterioskopowym są obecne prątki gruźlicy, które na podstawie badania genetycznego można określić jako prątki gruźlicy. Przypadek gruźlicy prawdopodobnej to przypadek, który spełnia kryteria kliniczne i w którym albo wynik badania bakterioskopowego jest dodatni, albo stwierdzi się ziarninę gruźliczą w badaniu histologicznym. Przypadek gruźlicy możliwej to taki, w którym gruźlicę rozpoznano wyłącznie na podstawie kryteriów klinicznych.

Interesujące prace dotyczyły społecznych aspektów gruźlicy. Wśród 841 chorych na gruźlicę płuc leczonych w Dolj, w Rumunii, 58,9% stanowili bezrobotni, a 37,6% emeryci. Tylko 0,53% chorych pracowało. Chorzy ubodzy i nadużywający alkoholu stanowili 63% (Popescu-Hagen M. i wsp. *People with no income — the social category most affected by tuberculosis*). Autorzy rumuńscy określili także czynniki ryzyka zgonu w szpitalu z powodu gruźlicy (Popescu-Hagen M. i wsp. *Risk factors of intrahospital mortality for pulmonary tuberculosis*). W szpitalu Dolj w latach 2004–2006 spośród 841 chorych na gruźlicę płuc zmarło 53 (6,3%). Byli to głównie mężczyźni (86,7%), 69% zmarłych miało ponad 60 lat, 60% było bezrobotnymi, 44% alkoholikami, 27% stanowiły przypadki wznowy gruźlicy, 37% było chronicznymi, a 12% stanowiły przypadki MDRTB. Spośród zmarłych u 81% występowały rozległe zmiany w badaniu radiologicznym płuc. Większość zmarła w czasie 7 pierwszych dni hospitalizacji. Przyczynami zgonu były: niewydolność oddechowa (56,6%), krwioplucia (24,5%), niewydolność nerek i wątroby (1,9%).

Palacze są obciążeni statystycznie istotnie większym ryzykiem zakażenia prątkami gruźlicy, większym ryzykiem aktywnej gruźlicy po zakażeniu i większym ryzykiem zgonu, jeśli chorują na gruźlicę. Profesor Zellweger z Uniwersytetu w Lozannie przedstawił wykład *Tobacco and tuberculosis*. Podał on, że względne ryzyko jest proporcjonalne do liczby wypalanych papierosów oraz czasu palenia i wynosi 1,7–3,2 dla zakażenia, 4,6 dla

rozwoju choroby i 2,2 dla śmierci z powodu gruźlicy. Także palenie bierne wzmacnia ryzyko zakażenia i aktywnej choroby, szczególnie u dzieci. Ostatnie oceny WHO pozwalają na wnioski, że od palenia zależy 28% przypadków gruźlicy w krajach, w których sytuacja epidemiologiczna jest zła.

Kolejna ważna grupa prezentacji dotyczyła problemów gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ . Leki te, stosowane coraz powszechniej między innymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w chorobie Crohna, zwiększają ryzyko gruźlicy, w tym postaci o ciężkim przebiegu. W Rumunii u 7 chorych leczonych infliksymabem i u 2 leczonych adalimumabem (Bumbacea D. i wsp. *Tuberculosis associated with anti-TNF treatment: series of 9 clinical cases*) gruźlica wystąpiła po okresie 2 do 36 miesięcy stosowania leków. Sześciu chorych miało gruźlicę płuc (postać jamista tylko w 1 przypadku), 1 — prosówkę, 1 — zapalenie opłucnej, 1 — gruźlicę węzłów chłonnych. Jedna osoba zmarła po 3 tygodniach leczenia. Przed podaniem antagonisty TNF- $\alpha$  nie sprawdzono, czy chorzy mogą być zakażeni prątkami gruźlicy.

Wykrywanie latentnego zakażenia gruźlicą, opieka nad leczonymi i szybkie włączenie terapii mogą przeciwdziałać gruźlicy w tej grupie i nie do-

puszczać do zgonów. W pracy autorów z Istambułu (Musellim B. i wsp. *Does anti TNF treatment increase tuberculosis risk?*) podkreślono właśnie znaczenie nadzoru i chemioprophylaktyki zakażenia gruźlicą u chorych leczonych antagonistami TNF. Badaniu prospektywnemu poddano 425 chorych leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ . Co 2 miesiące oceniano stan zdrowia chorych, a co 4 miesiące wykonywano badanie radiologiczne płuc. Pięćdziesięciu jeden (12%) chorych miało zmiany włókniste na zdjęciu płuc, 2 (0,5%) — bliski kontakt z chorym na gruźlicę, a 217 (56,2%) — dodatni odczyn tuberkulinowy ( $\geq 5$  mm). Chemioprophylaktykę latentnego zakażenia gruźlicą izoniazidem stosowano u 272 osób (64%). Gruźlica wystąpiła tylko u 1 chorej, po 12 miesiącach przyjmowania etanerceptu. Chora ta była już wcześniej leczona z powodu gruźlicy. Chemioprophylaktyka izoniazidem jest dobrze tolerowana przez pacjentów i zmniejsza ryzyko choroby, jednak nie zapobiega jej w każdym przypadku. U jednego z 87 chorych poddanych leczeniu profilaktycznemu latentnego zakażenia gruźlicą doszło do reaktywacji gruźlicy (Elbek O. i wsp. *Isoniazid protection and risk of tuberculosis in patients who used anti tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment*).