

Polskie Towarzystwo Chorób Płuc



# Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu gruźlicy wrażliwej na leki w Polsce

Adaptacja wytycznych postępowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

**Opracował panel specjalistów w dziedzinie chorób płuc i mikrobiologów powołany przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (Grupa Robocza Opracowująca Wytyczne) w składzie \*:** Dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska - Przewodnicząca Grupy Roboczej, Dr hab. n. med. Maria Korzeniewska, Prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć, Dr hab. n. med. Tadeusz Zielonka, mgr Dorota Krawiecka, lek. Włodzimierz Litwiniuk, Dr hab. n. med. Adam Nowiński, lek. Anna Halicka, , lek. Jacek Jagodziński, Dr n. med. Grzegorz Zioto, lek. Joanna Niestrój-Ostrowska, Dr n. med. Magdalena Władysiuk.

**Opracowane przez: PTChP - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc**

Prezes: dr n. med. Małgorzata Malinowska-Czajkowska

Biuro Zarządu Głównego

ul. Wronia 45 lok. 132

00-870 Warszawa

Telefon: +48 692 399 149

Adres do korespondencji: [m.cz.malinowska@interia.pl](mailto:m.cz.malinowska@interia.pl)

Finansowanie: Prace zostały sfinansowane z środków własnych i WHO

Wersja: 1.0 (w opracowaniu wersja 2.0 po ocenie recenzentów)

**Oświadczenia o konflikcie interesów GR:** Wszyscy członkowie Grupy Roboczej nie wykazano konfliktu interesów wpływających na opracowanie wytycznych.

Opracowanie redakcyjne:

Dr. n. med. Magdalena Władysiuk

# Spis treści

<b>Skróty i akronimy.....</b>	<b>4</b>
<b>Definicje.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Wprowadzenie.....</b>	<b>7</b>
1.1. Epidemiologia .....	7
<b>2. Cel i metodologia wytycznych.....</b>	<b>11</b>
2.1. Cel wytycznych postępowania klinicznego .....	11
2.2. Grupy zawodowe lub grupy pacjentów, których dotyczą rekomendacje .....	11
2.3. Odbiorcy wytycznych (w tym typy jednostek ochrony zdrowia) .....	11
2.4. Zakres interwencji uwzględnione w wytycznych .....	11
2.5. Metodologia .....	12
2.6. Klasyfikacja siły rekomendacji .....	13
2.6.1. Wskazówki dotyczące korzystania z wytycznych .....	14
2.6.2. Implementacja i aktualizacja wytycznych .....	15
<b>3. Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia gruźlicy wrażliwej na leki.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Rekomendacje.....</b>	<b>17</b>
4.1. Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki przy użyciu schematu 6-miesięcznego .....	18
4.2. Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki przy użyciu 4-miesięcznych schematów.....	27
4.3. Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki i ART u osób żyjących z HIV .....	34
4.4. Stosowanie steroidów jako leków wspomagających w leczeniu gruźliczego zapalenia opon mózgowych i osierdza .....	36
4.5. Leczenie gruźlicy wrażliwej w specjalnych sytuacjach klinicznych .....	38
<b>5. Referencje .....</b>	<b>45</b>

# Skróty i akronimy

Skrót	Znaczenie
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności
<b>ART</b>	terapia antyretrowirusowa
<b>CI</b>	przedział ufności
<b>DALY</b>	lata życia skorygowane niepełnosprawnością
<b>DR-TB</b>	gruźlica oporna na leki
<b>DSD</b>	zróżnicowane świadczenie usług
<b>DS-TB</b>	gruźlica wrażliwa na leki
<b>DST</b>	badanie wrażliwości na leki
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>FDC</b>	kombinacja leków o stałej dawce
<b>GR</b>	Grupa Robocza ds. opracowania wytycznych
<b>HIV</b>	wirus ludzkiego niedoboru odporności
<b>HR</b>	Izoniazyd, ryfampicyna
<b>HREZ</b>	Izoniazyd, ryfampicyna, etambutol, pyrazynamid
<b>(H)REZ</b>	(Izoniazyd opcjonalny), ryfampicyna, etambutol, pyrazynamid
<b>M. tuberculosis</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>MDR-TB</b>	gruźlica wielolekooporna
<b>MDR/RR-TB</b>	gruźlica wielolekooporna lub oporna na ryfampicynę
<b>NTP</b>	krajowy program zwalczania gruźlicy
<b>PLHIV</b>	osoby żyjące z HIV
<b>pre XDR-TB</b>	gruźlica przed rozległą opornością na leki
<b>QTcF</b>	skorygowany odstęp QT według Fredericia
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolowane
<b>RD</b>	różnica ryzyka
<b>REZ</b>	Ryfampicyna, etambutol, pyrazynamid
<b>RR</b>	współczynnik ryzyka
<b>RR-TB</b>	gruźlica oporna na ryfampicynę
<b>TB</b>	gruźlica
<b>VST</b>	leczenie wspomagane nadzorem wideo
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia
<b>XDR-TB</b>	gruźlica o rozszerzonej oporności na leki

# Definicje

Pojęcie	Definicja
<b>Badania operacyjne/wdrożeniowe</b>	Systematyczne techniki badawcze stosowane do podejmowania decyzji programowych w celu osiągnięcia określonych rezultatów, w tym rozwijanie bazy dowodowej dotyczącej skuteczności interwencji zdrowotnych oraz poprawy wyników zdrowotnych pacjentów.
<b>Badanie wrażliwości na leki (DST)</b>	Badanie in vitro z wykorzystaniem technik molekularnych lub genotypowych w celu wykrycia mutacji powodujących oporność lub metod fenotypowych w celu określenia wrażliwości na lek.
<b>Ciężka postać gruźlicy płuc</b>	Obecność obustronnych jam lub rozległe zmiany miąższowe w badaniu RTG. U dzieci poniżej 15 roku życia ciężka postać gruźlicy płuc definiowana jest przez obecność jam (w jednym lub obu płucach) lub zmian w obu płucach.
<b>Gruźlica</b>	Choroba wywołana przez prątki tworzące <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> , do którego należy osiem odrębnych, ale blisko spokrewnionych gatunków (np. <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> ). Najczęstszą przyczyną gruźlicy u ludzi jest <i>M. tuberculosis</i> .
<b>Gruźlica o rozszerzonej lekooporności (XDR-TB)</b>	Gruźlica wywołana przez szczep prątków <i>M. tuberculosis complex</i> oporny na ryfampicynę (może być jednocześnie oporny na izoniazyd) oraz na co najmniej jeden fluorochinolon (lewofloksacynę lub moksyflokscacynę) i co najmniej jeden inny lek z grupy "A" (bedakilina lub linezolid).
<b>Gruźlica oporna na izoniazyd</b>	Gruźlica wywołana przez szczep prątków <i>M. tuberculosis complex</i> oporny na izoniazyd, ale wrażliwy na ryfampicynę.
<b>Gruźlica oporna na leki</b>	Gruźlica wywołana przez szczep prątków należący do <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> , który jest oporny na jakikolwiek lek przeciwprątkowy.
<b>Gruźlica oporna na ryfampicynę (RR-TB)</b>	Gruźlica wywołana przez szczep prątków <i>M. tuberculosis complex</i> oporny na ryfampicynę. Te szczepy mogą być wrażliwe lub odporne na izoniazyd (MDR-TB) lub inne leki przeciwprątkowe.
<b>Gruźlica poprzedzająca gruźlicę o rozszerzonej lekooporności (pre-XDR-TB)</b>	Gruźlica wywołana przez szczep prątków <i>M. tuberculosis complex</i> oporny na ryfampicynę (może być oporny na izoniazyd) oraz na co najmniej jeden fluorochinolon (lewofloksacynę lub moksyflokscacynę).
<b>Gruźlica pozapłucna (EPTB)</b>	Odnosi się do każdego potwierdzonego bakteriologicznie lub zdiagnozowanego klinicznie przypadku gruźlicy obejmującego narządy inne niż płuca (np. opłucna, węzły chłonne, brzuch, drogi moczowo-płciowe, skóra, stawy i kości, opony mózgowce).
<b>Gruźlica rozpoznana klinicznie</b>	Gruźlica nie spełniająca kryteriów potwierdzenia bakteriologicznego, rozpoznana u osoby, u której lekarz zdecydował o podaniu pełnego leczenia przeciwprątkowego.
<b>Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB)</b>	Gruźlica wywołana przez szczep prątków <i>M. tuberculosis complex</i> oporny na ryfampicynę i izoniazyd.
<b>Gruźlica wrażliwa na leki (DS-TB)</b>	Gruźlica potwierdzona bakteriologicznie lub zdiagnozowana klinicznie przypadkiem gruźlicy bez dowodów zakażenia szczepami opornymi na ryfampicynę i izoniazyd.
<b>MDR/RR-TB</b>	Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB) oraz gruźlica oporna na ryfampicynę (RR-TB).
<b>Molekularny test wrażliwości prątków na leki</b>	Test in vitro wykorzystujący techniki molekularne do wykrywania mutacji powodujących oporność
<b>Nowy przypadek gruźlicy</b>	Osoba chora na gruźlicę, która nigdy wcześniej nie była leczona z tego powodu lub przyjmowała leki przeciwprątkowe krócej niż 1 miesiąc.
<b>Pacjent chory na gruźlicę</b>	Osoba będąca pod opieką medyczną z powodu gruźlicy.

<b>Potwierdzenie bakteriologiczne gruźlicy</b>	Dodatni wynik posiewu próbki biologicznej w kierunku <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> lub jednocześnie dodatnie wyniki badania mikroskopowego rozmazu próbki i szybkiego testu molekularnego na gruźlicę, zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia.
<b>Poważne działania niepożądane</b>	Działania, które prowadzi do śmierci, stanów zagrażających życiu, hospitalizacji, trwałego inwalidztwa, wady wrodzonej lub wymaga interwencji medycznej w celu zapobieżenia takim skutkom.
<b>Przypadek gruźlicy</b>	Wystąpienie gruźlicy u konkretnej osoby.
<b>Przypadek leczony wcześniej na gruźlicę</b>	Pacjent leczony wcześniej przez $\geq 1$ mies.
<b>Przypadek wznowy gruźlicy</b>	Pacjent, który w przeszłości przebył leczenie przeciwprątkowe i został zakwalifikowany do kategorii „wyleczony” lub „zakończone leczenie”; do tej kategorii należą zarówno pacjenci z faktyczną wznową gruźlicy, jak i z nawrotem choroby w wyniku ponownego zakażenia.
<b>Rozległa (lub zaawansowana) gruźlica płuc</b>	Obecność obustronnej choroby jamistej lub rozległego uszkodzenia mięszu w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. U dzieci w wieku poniżej 15 lat zaawansowaną chorobę definiuje się zazwyczaj na podstawie obecności jam lub obustronnej choroby w badaniu radiologicznym klatki piersiowej.
<b>Wsparcie w leczeniu</b>	Terminologia użyta w niniejszym dokumencie służy do opisanego podejścia do wspierania pacjentów przyjmujących przepisane dawki leków przeciwprątkowych w celu zapewnienia przestrzegania zaleceń terapeutycznych i maksymalizacji skuteczności leczenia. Wsparcie w leczeniu należy zapewnić w kontekście opieki skoncentrowanej na pacjencie i powinno ono opierać się na indywidualnych potrzebach, akceptacji i preferencjach pacjenta. Obejmuje ono aspekty wsparcia, motywacji i zrozumienia pacjentów bez stosowania przymusu. Historycznie rzecz biorąc, ta grupa interwencji była określana jako „leczenie pod bezpośrednią obserwacją” lub DOT.

# 1. Wprowadzenie

Od kilkudziesięciu lat Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowuje i wydaje zalecenia dotyczące leczenia gruźlicy (TB). Najnowsze zalecenia WHO dotyczące leczenia osób dotkniętych gruźlicą wrażliwą na leki (DS-TB) zostały określone w wytycznych WHO dotyczących leczenia gruźlicy wrażliwej na leki i opieki nad pacjentami, aktualizowanych w 2010 [1, i 2017 r.2], 2022 [3] oraz ostatecznie wydane w ramach wytycznych skonsolidowanych z 2025 roku [4]. Polskie wytyczne zostały opracowane na podstawie tamtych dokumentów i koncentrują się na sześciomiesięcznym schemacie leczenia składającym się z czterech leków pierwszego rzutu – izoniazydu, ryfampicyny, etambutolu i pyrazynamidu – zalecanych w leczeniu DS-TB. Schemat ten jest dobrze znany i od dziesięcioleci stosowany na całym świecie; dzięki niemu około 85% pacjentów osiąga pomyślny wynik leczenia. Schemat ten opiera się na przełomowych badaniach nad leczeniem gruźlicy przeprowadzonych przez British Medical Research Council w drugiej połowie XX wieku. Oprócz zaleceń dotyczących schematu leczenia, aktualizacje wytycznych z 2010 i 2017 r. zawierały szereg zaleceń dotyczących metod i preparatów stosowanych w leczeniu, częstotliwości podawania leków, sytuacji szczególnych oraz opieki nad pacjentem podczas leczenia. Dodano nowe rekomendacje z wytycznych w 2022r. [3] dotyczące 4-miesięcznego leczenia DS-TB.

W niniejszym dokumencie przedstawiono na podstawie skonsolidowanych wytycznych WHO dotyczące leczenia DS-TB we wszystkich grupach wiekowych. Wszystkie zalecenia dotyczące opieki nad chorymi i wsparcia podczas leczenia, zarówno w przypadku DS-TB, jak i gruźlicy lekoopornej (DR-TB), zostały zebrane w dokumencie polskich wytycznych dotyczącym gruźlicy. Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia DS-TB jest ważna w kontekście strategii „End TB” WHO, która zaleca leczenie i wsparcie dla wszystkich osób chorych na gruźlicę [5].

Wytyczne zawarte w niniejszym rozdziale przedstawiają konkretne rekomendacje oparte na przeglądach dowodów naukowych w ramach wytycznych WHO z 2025 roku, dotyczące ogólnego leczenia, postępowania, opieki i monitorowania chorych na DS-TB, w oparciu o medycynę GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Polskie rekomendacje zostały opracowane podczas kilku spotkań GR., które odbyły się w 2025/2026 roku.

Każdy rozdział rozpoczyna się od aktualnych rekomendacji dotyczących danego elementu. Następnie podaje informacje na temat dowodów wykorzystanych do sformułowania zaleceń, podsumowuje analizy przeprowadzone na podstawie tych dowodów oraz opisuje kwestie, które należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do określonych podgrup, monitorowania i oceny oraz wdrażania. Dodatkowe informacje na temat wdrażania interwencji w zakresie opieki nad chorymi przedstawiono w ramach podręcznika operacyjnego WHO dotyczącego leczenia i opieki nad chorymi na gruźlicę [6], który jest odrębnym dokumentem mającym na celu wsparcie działań wdrożeniowych.

## 1.1. Epidemiologia

Polska pozostaje krajem, w którym gruźlica stanowi istotne wyzwanie, szczególnie w kontekście populacji o niskiej odporności i narastającej lekooporności prątków. Liczba zgłoszonych przypadków w 2020 roku spadła do poziomu 3 388, co stanowiło redukcję o 36,7% w porównaniu z rokiem 2019. Polska. Kolejne lata, 2021–2023,

przyniosły zjawisko spłacania długu zdrowotnego oraz nowe zjawiska związane z imigracją (także z powodu wojny w Ukrainie), charakteryzujące się stopniowym wzrostem liczby wykrywanych zachorowań. Obecnie współczynniki zapadalności oscylują wokół 11–12 przypadków na 100 000 ludności. Dane za 2024 rok, wskazujące na zarejestrowanie 4 236 przypadków, sugerują wygasanie trendu wzrostowego związanego z okresem postpandemicznym i powrót do długofalowej tendencji spadkowej.

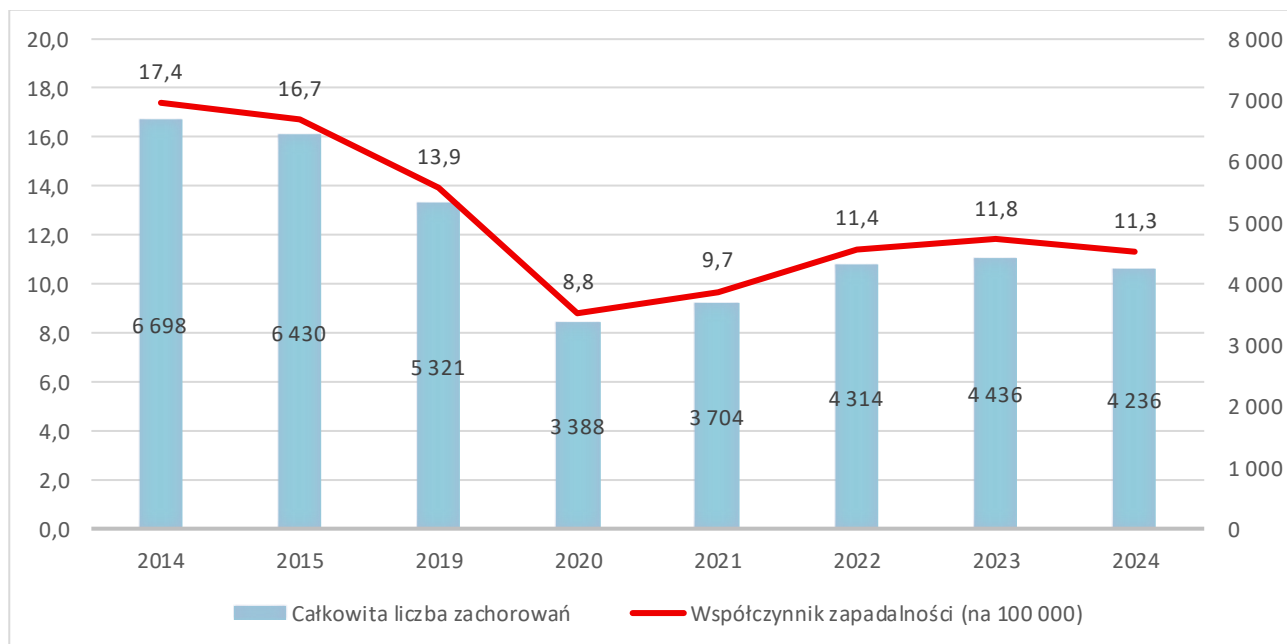
Jednocześnie liczba przypadków MDR-TB w Polsce systematycznie rośnie. W 2020 roku zarejestrowano jedynie 38 przypadków, podczas gdy w 2024 roku liczba ta wzrosła do 106.[7] Należy zaznaczyć, że w Polsce wyniki lekowrażliwości są dostępne u wysokiego odsetka chorych (88,1% w 2024 r.), co pozwala na szybkie wdrażanie adekwatnych schematów leczniczych.[7] Większość chorych (103 osoby) miała postać płucną, a u 3 osób zdiagnozowano MDR-TB pozapłucną.[7]

Zgodnie z nowymi definicjami WHO z 2021 roku, monitoruje się również postaci o rozszerzonej oporności. XDR-TB to gruźlica oporna na ryfampicynę, fluorochinolony oraz co najmniej jeden lek z grupy A (bedakilina lub linezolid). W Polsce w 2022 roku odnotowano 12 przypadków pre-XDR-TB (oporność na fluorochinolony). Występowanie tych postaci wymusza stosowanie najbardziej zaawansowanych i kosztownych schematów leczenia, które muszą być prowadzone pod ścisłym nadzorem specjalistycznym, aby zapobiec dalszej selekcji szczepów opornych.

Gruźlica w Polsce pozostaje chorobą o istotnym wskaźniku śmiertelności i nie wykazuje tendencji spadkowej, co jest sygnałem niepokojącym. W 2023 roku gruźlica była przyczyną 0,1% wszystkich zgonów w Polsce i aż 19% zgonów z powodu chorób zakaźnych i pasożytniczych. Główną przyczyną zgonów była gruźlica płuc (465 przypadków), natomiast gruźlica pozapłucna spowodowała 18 zgonów. [7] Podobnie jak w przypadku zapadalności, umieralność dotyka przede wszystkim mężczyzn (384 zmarłych vs 99 kobiet w 2023 r.) oraz osoby w wieku 45–64 lata.[7] Wysoka śmiertelność jest często wynikiem późnego wykrycia choroby – 92,8% przypadków gruźlicy płuc w 2023 r. wykryto biernie, tzn. po tym, jak pacjent sam zgłosił się z objawami do lekarza.[8] Badania kontaktów (poszukiwanie aktywne) pozwoliły na wykrycie zaledwie 2,5% przypadków.[8] Tak niski odsetek aktywnego wykrywania sugeruje konieczność zintensyfikowania działań nadzoru epidemiologicznego i edukacji zdrowotnej.

Polska osiąga bardzo wysokie wskaźniki potwierdzenia bakteriologicznego, co świadczy o wysokiej jakości pracy laboratoriów prątków. W 2023 roku aż 80,1% wszystkich przypadków zostało potwierdzonych metodami mikrobiologicznymi. W 2024 roku gruźlica została potwierdzona bakteriologicznie u 3 484 chorych (czyli ok. 82%), w tym u 3391 osób z gruźlicą płuc. Współczynnik zapadalności na gruźlicę płuc potwierdzoną bakteriologicznie wynosił u mężczyzn 14,2, a u kobiet 4,2 na 100 tys. Istotnym wskaźnikiem jest również odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem bakterioskopii (tzw. pacjenci prątkujący), którzy stanowią główne źródło zakażenia w populacji. W 2024 roku zarejestrowano 2 269 takich przypadków (współczynnik 6,0), co stanowiło 66,9% chorych na gruźlicę płuc z potwierdzeniem bakteriologicznym.[7]

**Wykres 1. Zapadalność (liczba i współczynnik na 100 tys.) na gruźlicę w latach 2014-2024 w Polsce [9, 10]**



Dominującą postacią choroby w Polsce pozostaje gruźlica płuc, która w 2024 roku stanowiła 96,6% wszystkich zarejestrowanych przypadków (4 093 zachorowania).[7] Gruźlica wyłącznie pozapłucna jest diagnozowana rzadko (3,4% ogółu), co jest wartością znacznie niższą niż średnia unijna, wynosząca ok. 20%.[7]

Epidemiologia gruźlicy w Polsce wykazuje silną determinację demograficzną, odmienną od wzorców obserwowanych w wielu krajach Europy Zachodniej. Głównym rezerwuarem choroby pozostają mężczyźni oraz osoby w wieku dojrzałym i starszym, co wskazuje na dominujący mechanizm reaktywacji utajonych zakażeń nabytych w okresach wyższej zapadalności. Zapadalność u mężczyzn jest konsekwentnie około trzykrotnie wyższa niż u kobiet. W 2023 roku współczynnik dla mężczyzn wyniósł 18,0, podczas gdy dla kobiet zaledwie 5,9.[8] W 2024 roku relacja ta utrzymała się na podobnym poziomie, przy czym u mężczyzn zarejestrowano 3 141 przypadków (współczynnik zapadalności 17,3 n 100 tys.), a u kobiet 1 095 (5,6 n 100 tys).[9] Przyczyny tej dysproporcji upatruje się w różnicach w stylu życia, częstszym występowaniu nałogów (palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu) oraz uwarunkowaniach zawodowych, które sprzyjają zaniedbaniom zdrowotnym i opóźnieniu diagnozy. Pod względem struktury wieku, polska epidemia gruźlicy jest procesem dotyczącym przede wszystkim osoby po 45. roku życia. W 2024 roku najwyższy współczynnik zapadalności odnotowano w grupie wiekowej 45–64 lata, osiągając wartość 17,9 na 100 000.[7] U osób powyżej 65. roku życia wskaźnik ten wyniósł 13,8. [10] Kontrastuje to z sytuacją w krajach UE/EOG, gdzie szczyt zachorowań przypada na osoby młodsze, w wieku 25–44 lata. [8]

Napływ milionów uchodźców wojennych z Ukrainy po lutym 2022 roku stał się czynnikiem determinującym obecną sytuację epidemiologiczną w Polsce. Ukraina należy do krajów o wysokim obciążeniu gruźlicą, w tym zwłaszcza postaciami lekoopornymi (zapadalność ok. 73 na 100 000; ok. 25% nowych przypadków to MDR-TB). Liczba cudzoziemców chorych na gruźlicę w Polsce wzrosła z 116 w 2020 roku do 376 w 2024 roku.[7] W 2024 roku cudzoziemcy stanowili 8,9% wszystkich chorych zarejestrowanych w kraju (w porównaniu z rokiem 2021 gdzie odsetek wynosił 3,6%, co jest wartością znacznie wyższą niż przed wybuchem wojny, ale wciąż niższą niż średnia w krajach UE/EOG - 33,3%). [7] Większość chorych cudzoziemców (263 osoby w 2024 r.) to ludzie młodzi

w wieku 20–44 lata, co kontrastuje ze strukturą wieku polskich pacjentów. Mimo znaczącego napływu osób z regionów endemicznych, dane epidemiologiczne wskazują, że nie doszło do masowej transmisji prątką z populacji uchodźczej do populacji rodzimej.

Od lat utrzymuje się zróżnicowanie zapadalności między miastem a wsią. W 2024 roku w miastach zarejestrowano 2 731 przypadków (współczynnik 12,2), natomiast na wsiach 1 505 przypadków.[7] Wyższa zapadalność w ośrodkach miejskich wynika z większego zagęszczenia ludności, co ułatwia transmisję patogenów drogą powietrzno-kropelkową, oraz z obecności większych skupisk grup ryzyka, takich jak osoby bezdomne czy migranci.[8]

Analiza geograficzna ujawnia głębokie dysproporcje między województwami, które mają charakter trwały. Województwa lubelskie, śląskie i świętokrzyskie od lat przodują w statystykach, podczas gdy regiony takie jak wielkopolskie czy podlaskie wykazują wskaźniki niemal trzykrotnie niższe. [9, 10] Zróżnicowanie to jest wypadkową wielu zmiennych: od warunków klimatycznych i środowiskowych, przez strukturę demograficzną (np. wysoki odsetek osób starszych w regionach wschodnich), po sprawność lokalnych struktur opieki pulmonologicznej. [7]

Interakcja między wirusem HIV a prątkiem gruźlicy tworzy tzw. letalną kombinację, w której każdy z patogenów przyspiesza progresję drugiego. Osoby zakażone HIV są 12 razy bardziej narażone na zachorowanie na aktywną formę gruźlicy. W Polsce dane o ko-infekcji przez lata były niekompletne, jednak system raportowania ulega stopniowej poprawie. Według danych NIZP-PZH, gruźlica była chorobą wskaźnikową AIDS u 2022: 13 osób, 2023: 32 osób i 2024: 20 osób. Wzrost liczby wykrywanych ko-infekcji w 2023 roku może wiązać się z rekordową liczbą nowo wykrytych zakażeń HIV w Polsce (ponad 2 500 przypadków), co stwarza konieczność rutynowego testowania każdego pacjenta z gruźlicą w kierunku HIV i odwrotnie.[7]

Osoby osadzone w zakładach karnych i aresztach śledczych stanowią grupę o najwyższym ryzyku zachorowania. W 2023 roku zapadalność w tej populacji wyniosła 218,9 na 100 000 osadzonych (167 przypadków). [8] W 2024 roku zarejestrowano 145 przypadków, co dało współczynnik 201,4.[10] Tak wysokie wskaźniki (blisko 20-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej) wynikają z zagęszczenia ludności, specyficznych warunków oraz wysokiej rotacji osób o niskim statusie socjoekonomicznym. [7, 8]

## **2. Cel i metodologia wytycznych**

### **2.1. Cel wytycznych postępowania klinicznego**

Celem wytycznych jest przedstawienie właściwego postępowania w opiece nad chorymi na gruźlicę wrażliwą (DS-TB) w Polsce. Jest to pierwsza adaptacja wytycznych w leczeniu chorych na gruźlicę wrażliwą w Polsce przygotowana dla lekarzy pulmonologów i dla innych lekarzy specjalistów.

### **2.2. Grupy zawodowe lub grupy pacjentów, których dotyczą rekomendacje**

Wytyczne dotyczą zasad postępowania kadry medycznej oraz innych pracowników placówek opieki zdrowotnej, w zakresie leczenia i opieki nad dorosłymi chorymi na gruźlicę wrażliwą (DS). W ramach wytycznych wykluczono działania dotyczące diagnostyki w kierunku gruźlicy w ogóle i gruźlicy lekoopornej, wsparcia i organizacji opieki, kwestie dotyczące prewencji gruźlicy czy leczenia chorób współtowarzyszących oraz leczenia gruźlicy u dzieci.

### **2.3. Odbiorcy wytycznych (w tym typy jednostek ochrony zdrowia)**

Docelowymi odbiorcami wytycznych są specjaliści chorób płuc oraz inni lekarze zajmujący się chorymi na gruźlicę, kierownicy placówek opieki zdrowotnej oraz decydenci, w tym Ministerstwo Zdrowia, NFZ oraz AOTMIT.

### **2.4. Zakres interwencji uwzględnione w wytycznych**

W ramach wytycznych uwzględniono przede wszystkim kwestie dotyczące leczenia osób chorych na gruźlicę wrażliwą (DS TB), w tym monitorowania terapii oraz wsparcie organizacji świadczeń zdrowotnych. Rozdział dotyczący rekomendacji obejmuje następujące aspekty leczenia tej grupy chorych:

1. Leczenie DS-TB przy użyciu 6-miesięcznego schematu leczenia;
2. leczenie DS-TB przy użyciu 4-miesięcznych schematów leczenia;
3. leczenie DS-TB i terapia antyretrowirusowa (ART) u osób żyjących z HIV (PLHIV); oraz
4. stosowanie steroidów jako leków wspomagających w leczeniu gruźliczego zapalenia opon mózgowych i osierdzia.

Podsumowanie pytań klinicznych opracowanych przez WHO i GR wraz z określeniem zakresu procesu adaptacji przedstawiono w odrębnym dokumencie.

Każdy rozdział rozpoczyna się od aktualnych rekomendacji (zaleceń) dotyczących omawianego zagadnienia, zawiera uzasadnienie ze wskazaniem dowodów naukowych wykorzystanych do sformułowania tych zaleceń oraz informacje na temat aspektów praktycznych, w tym dotyczących wdrażania w polskim systemie opieki zdrowotnej. W osobnych rozdziale omówiono monitorowanie, w tym działań niepożądanych. W końcowych rozdziałach przedstawiono propozycje dalszych badań klinicznych dotyczących gruźlicy MDR/RR, które mogą przyczynić się do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii i do poprawy, jako postulaty środowiska

naukowego, jakości opieki pulmonologicznej w Polsce.

## 2.5. Metodologia

Rekomendacje dotyczące leczenia gruźlicy wrażliwej przedstawione w tym dokumencie zostały opracowane w 2022/2025 roku w procesie zespołowej pracy Grupy Roboczej (GR) pod kierunkiem metodologa na podstawie dostępnych wówczas wytycznych WHO z 2025 r. [5]

W ramach procesu adaptacji wykorzystano opracowano dowody naukowe zgodnie z metodologią Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [10, 11] opracowaną w oryginalnych wytycznych WHO, które zawierały one ocenę pewności dowodów oraz podsumowanie wyników/efektów dla każdego wyniku/efektu kluczowego i każdego pytania kluczowego. Panel ekspertów wykorzystuje te oceny jako podstawę do dyskusji i formułowania rekomendacji w ramach EtD [12] (dla wskazanych rekomendacji przeprowadzoną pełną ocenę EtD, dla pozostałych dokonano oceny przy uwzględnieniu przede wszystkim pytań w zakresie kosztów/opłacalności, równości w zdrowiu, akceptacji oraz wykonalności.

W ramach pracy GR wykorzystano ramy Evidence to Decision (EtD) do wsparcia formułowania zaleceń lub stanowisk. Podstawowe domeny w ramach EtD to równowaga korzyści i szkód oraz jakość dowodów, chociaż inne domeny EtD (wartości/preferencje, akceptowalność, wykonalność, koszty i sprawiedliwość/równość dostępu) również wpłynęły na rekomendacje. Zastosowane podejście EtD w stosunku do rekomendacji opracowanych przez WHO i oceniono je w ramach warunków polskiego systemu opieki zdrowotnej. EtD pracowano w dokumencie Word uwzględnieniem materiałów opracowanych przez WHO, które następnie dostosowywano do polskiego systemu opieki zdrowotnej.

**Tabela 1. Ramy opracowania rekomendacji i stanowisk zgodnie z metodyką Evidence to Decision (EtD).**

Pytania w języku polskim	Pytania oryginalne
<b>Problem zdrowotny</b>	<b>Problem</b>
Czy oceniany problem zdrowotny jest priorytetowy?	Is the problem a priority?
<b>Pożądane efekty</b>	<b>Desirable effects</b>
Jak duże są przewidywane pożądane efekty?	How substantial are the desirable anticipated effects?
<b>Niepożądane efekty</b>	<b>Undesirable effects</b>
Jak duże są przewidywane niepożądane efekty?	How substantial are the undesirable anticipated effects?
<b>Pewność dowodów</b>	<b>Certainty of the evidence</b>
Jaka jest ogólna pewność dowodów naukowych dotyczących ocenianych efektów zdrowotnych?	What is the overall certainty of the evidence of effects?
<b>Wartości</b>	<b>Values</b>
Czy istnieje istotna niepewność lub zmienność w ocenie wartości głównych punktów końcowych przez interesariuszy?	Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?
<b>Bilans efektów zdrowotnych</b>	<b>Balance of effects</b>
Czy bilans między pożądanymi a niepożądanymi efektami zdrowotnymi przemawia za interwencją czy za grupą kontrolną?	Does the balance between desirable and undesirable effects favour the intervention or the comparison?
<b>Wymagane zasoby</b>	<b>Resources required</b>

Jak duże są wymagania dotyczące zasobów (koszty) przy stosowaniu danej interwencji?	How large are the resource requirements (costs)?
<b>Pewność dowodów dotyczących wymaganych zasobów</b>	<b>Certainty of evidence of required resources</b>
Jaka jest pewność dowodów dotyczących wymagań zasobowych (kosztów)?	What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?
<b>Oplacalność</b>	<b>Cost-effectiveness</b>
Czy efektywność kosztowa interwencji przemawia za nią czy za interwencją alternatywną?	Does the cost-effectiveness of the intervention favour the intervention or the comparison?
<b>Równość</b>	<b>Equity</b>
Jaki byłby wpływ na równość w zdrowiu?	What would be the impact on health equity?
<b>Akceptowalność</b>	<b>Acceptability</b>
Czy interwencja jest akceptowalna dla kluczowych interesariuszy?	Is the intervention acceptable to key stakeholders?
<b>Wykonalność</b>	<b>Feasibility</b>
Czy wdrożenie interwencji jest wykonalne?	Is the intervention feasible to implement?

W przypadku aktualizacji dowodów naukowych dokonano przeglądu systematycznego w celu identyfikacji istniejących przeglądów systematycznych i oceniono ich jakość metodologiczną za pomocą narzędzia AMSTAR2. [13]

Wyniki prac i ich założenia były przedstawiane przez metodologa podczas spotkań GR, których odbyło się łącznie 3 w okresie od 10.2025-03.2026. Oprócz tego oceny domen EtD były oparte na zbiorowej pracy i doświadczeniu członków panelu. Względy implementacyjne były kluczowymi elementami, które mają ułatwić właściwe stosowanie rekomendacji, ale nie są oceniane za pomocą metodologii GRADE.

**Tabela 2. Określanie pewności dowodów w systemie Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).**

<b>Wysoki</b>	Bardzo pewne oszacowanie efektu i zmiana tej pewności po przeprowadzeniu dalszych badań jest mało prawdopodobna
<b>Średni</b>	Umiarkowane zaufanie do oszacowanego efektu i dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność wyników i uzyskane oszacowania efektów
<b>Niski</b>	Niskie zaufanie do szacowanego efektu i jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na wnioskowanie i prawdopodobnie zmienią szacowane efekty
<b>Bardzo niski</b>	Bardzo duża niepewność co do szacowanego efektu

Po określeniu pod kierunkiem metodologa pewności dowodów, Grupa Robocza określa siłę rekomendacji jako silną lub warunkową.

## 2.6. Klasyfikacja siły rekomendacji

Po określeniu domen EtD pod kierunkiem metodologa, Grupa Robocza określa siłę rekomendacji – silna lub warunkowa. Silne rekomendacje dotyczą interwencji, gdy korzyści wyraźnie przeważają nad szkodami, z co najmniej umiarkowaną pewnością, a inne czynniki przemawiające za silnymi zaleceniami to niewrażliwość na zmienność preferencji/wartości w odniesieniu do wyników, wysoka akceptowalność, oszczędność kosztów lub wysoka efektywność kosztowa oraz prawdopodobny pozytywny wpływ na poprawę dostępności.

Gdy pewność danych jest niska lub bardzo niska, silne zalecenia wymagają silnego uzasadnienia potencjalnych

korzyści netto pomimo ograniczeń w dowodach oraz silnego wsparcia ze strony innych domen EtD. W takich sytuacjach można rozważyć stanowisko, jeśli pewność korzyści jest wysoka w oparciu o dowody pośrednie. W niektórych przypadkach, po stwierdzeniu, że korzyści z interwencji nie przeważają nad szkodami i uwzględnieniu domen EtD, członkowie Grupy Roboczej mogli wydać zalecenie przeciwko zastosowaniu interwencji.

**Tabela 3. Przyjęta perspektywa oraz opis siły rekomendacji**

Perspektywa	Silna rekomendacja (Strong Recommendation)	Rekomendacja warunkowa (Conditional Recommendation)
<b>Z perspektywy pacjentów</b>	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zastosować zalecane postępowanie, a tylko niewielki odsetek by tego nie chciał. Zwykle nie ma potrzeby stosowania formalnych narzędzi wspomagania decyzji, aby pomóc osobom podejmować wybory zgodne z ich wartościami i preferencjami.	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zastosować sugerowane postępowanie, ale wiele osób by tego nie chciało.
<b>Z perspektywy klinicystów</b>	Większość osób powinna otrzymać daną interwencję. Przestrzeganie tej rekomendacji zgodnie z wytycznymi może być wykorzystywane jako kryterium jakości lub wskaźnik efektywności.	Należy uznać, że u poszczególnych pacjentów odpowiednie mogą być różne wybory, a pacjentom trzeba pomóc dojść do decyzji dotyczącej postępowania zgodnej z ich wartościami i preferencjami. Narzędzia wspomagania decyzji mogą być użyteczne w pomaganiu osobom podejmować decyzje spójne z ich wartościami i preferencjami.
<b>Z perspektywy decydentów/polityków</b>	Rekomendacja może zostać przyjęta jako polityka/postępowanie standardowe w większości sytuacji.	Tworzenie polityki będzie wymagało szerokiej debaty oraz zaangażowania różnych interesariuszy.

Stanowisko (stanowiska dobrej praktyki, ang. *good practice statement*) dotyczące interwencji było wprowadzane, gdy bilans pomiędzy zyskami a stratami był duży, a szkody bardzo małe albo pewność korzyści i szkód była duża, wartości i preferencje były jasne oraz była ona wyraźne akceptowalna (promuje sprawiedliwość społeczną albo równość dostępu i preferencje są jasne), a sama interwencja jest wykonalna. Stanowiska są zazwyczaj wydawane z różnych przyczyn, w tym z powodu przepisów, priorytetów, harmonogramu, zasobów lub charakteru ocenianych dowodów, ale są zakorzenione w fakcie, że odpowiedzi są oczywiste. Stanowiska nie są tworzone w oparciu o metodykę GRADE. Stanowiska formułowano typowo w sytuacjach, w których duży i przekonujący zbiór dowodów pośrednich, składający się z powiązanych dowodów obejmujących porównania pośrednie, silnie wspierał korzyści netto z zalecanego działania.

### 2.6.1. Wskazówki dotyczące korzystania z wytycznych

Autorzy wytycznych zachęcają do propagowania i wdrażania niniejszych zaleceń w opiece nad dorosłymi chorymi na gruźlicę wrażliwą. Rekomendacje nie należy jednak traktować jako ustanowionego prawnie standardu opieki nad wszystkimi chorymi, gdyż opracowany dokument zawiera jedynie wskazówki określające sposób postępowania klinicznego, a zawarte w nim zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu optymalnych decyzji w codziennej praktyce. Właściwa opieka nad danym chorym zależy od występujących u niego indywidualnych uwarunkowań, dostępnych i możliwych do zastosowania sposobów leczenia (także w ramach finansowanych ze środków publicznych) oraz wielu innych czynników, a decyzje dotyczące wdrażanego postępowania powinien każdorazowo podejmować

lekarz lub zespół lekarzy po konsultacji z chorym lub – w razie potrzeby – z jego opiekunem.

## **2.6.2. Implementacja i aktualizacja wytycznych**

Przeglądy systematyczne będą cyklicznie przeprowadzane przez PTChP i będą oparte na pracy własnej Towarzystwa i innych grup eksperckich oraz na wytycznych WHO, w celu stałej aktualizacji istniejących wytycznych postępowania klinicznego oraz monitorowania pojawiających się dowodów dotyczących wdrażania określonych interwencji. Nowe dowody odkryte w tych przeglądach mogą stanowić podstawę dla poprawiania lub stworzenia nowych rekomendacji prowadząc do ponownego rozważenia dowodów naukowych, co prowadzi do ciągłej aktualizacji istniejących wytycznych, które będą dostępne na stronach PTChP w ramach tzw. żyjących wytycznych (living guidelines). Planowana jest aktualizacja na bieżąco wytycznych w zależności od dostępnych dowodów naukowych oraz pojawiających się innych wytycznych na świecie.

Opracowana strategia implementacji niniejszych wytycznych obejmuje działania naukowo-edukacyjne:

- Szkolenia skierowane do lekarzy pulmonologów i lekarzy POZ oraz współpracę z środowiskiem samorządów lokalnych, w tym edukacji opieki społecznej, w celu rozpowszechnienia wiedzy o opracowanych zaleceniach,
- publikację wytycznych w czasopiśmie naukowych, ich prezentację na konferencjach naukowych
- rozpowszechnienie wersji elektronicznej dla członków PTChP.

### 3. Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia gruźlicy wrażliwej na leki

<b>1</b>	<b>Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki przy użyciu schematu 6-miesięcznego</b>
1.1	Nowi chorzy na gruźlicę płuc powinni otrzymać schemat leczenia zawierający ryfampicynę, podawaną przez 6 miesięcy: 2HRZE/4HR (Rekomendacja silna, wysoka pewność dowodów).
1.2	Optymalną częstotliwością przyjmowania leków przez nowych chorych na gruźlicę płuc jest przyjmowanie codzienne, przez cały okres leczenia (Rekomendacja silna, wysoka pewność dowodów).
1.3	U chorych na gruźlicę płuc wrażliwą na leki nie zaleca się podawania leków a trzy razy w tygodniu zarówno w fazie intensywnej, jak i kontynuacyjnej terapii. Zalecaną częstotliwością podawania leków jest podawanie codzienne (Rekomendacja warunkowa, bardzo niski poziom pewności dowodów).
1.4	W leczeniu chorych na gruźlicę wrażliwą na leki zaleca się stosowanie preparatów łączonych zawierających leki w stałej dawce (FDC) zamiast preparatów zawierających poszczególne leki (Rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów).
1.5	Nie zaleca się przedłużania intensywnej fazy leczenia u nowych chorych na gruźlicę płuc leczonych schematem zawierającym ryfampicynę podawaną przez cały okres leczenia, jeśli po zakończeniu fazy intensywnej stwierdzono dodatni wynik rozmazu płwociny (Rekomendacja silna, wysoka pewność dowodów).
<b>2</b>	<b>Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki za pomocą 4-miesięcznych schematów</b>
2.1	Osoby w wieku 12 lat lub starsze chore na gruźlicę płuc wrażliwą na leki mogą otrzymać 4-miesięczną terapię izoniazydem, ryfapentyną, moksyflokscyną i pyrazynamidem (2HPMZ/2HPM) (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność dowodów).
<b>3</b>	<b>Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki i terapia antyretrowirusowa (ART) u osób żyjących z HIV</b>
3.1	Zaleca się, aby chorzy na gruźlicę zakażeni HIV, byli leczeni przez co najmniej taki sam okres jak chorzy na gruźlicę, którzy nie są zakażeni HIV (Rekomendacja silna, wysoki stopień pewności dowodów).
3.2	U osób zakażonych HIV należy rozpocząć ART jak najszybciej, w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia gruźlicy, niezależnie od liczby komórek CD4. Zalecenie dotyczy osób dorosłych i młodzieży (Rekomendacja silna, niskie do umiarkowanego prawdopodobieństwo dowodów); dzieci i niemowlęta (rekomendacja silna, bardzo niskie prawdopodobieństwo dowodów).
<b>4</b>	<b>Stosowanie steroidów jako leczenia wspomagającego w leczeniu gruźliczego zapalenia opon mózgowych i osierdzia</b>
4.1	U chorych na gruźlicze zapalenie opon mózgowych należy zastosować wstępną terapię uzupełniającą kortykosteroidami, obejmującą deksametazon lub prednizolon, zmniejszane stopniowo przez 6–8 tygodni (rekomendacja silna, umiarkowana pewność dowodów).
4.2	U chorych na gruźlicze zapalenie osierdzia można zastosować początkową terapię uzupełniającą kortykosteroidami (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność dowodów).

## 4. Rekomendacje

U pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną gruźlicą wrażliwą na leki (DS-TB) istnieje kilka schematów leczenia, które mogą być stosowane zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskimi oraz WHO. Sześciomiesięczny schemat leczenia stał się standardem opieki na całym świecie, jednak podejmowane są działania mające na celu opracowanie skutecznych, krótszych schematów leczenia DS-TB. Przeprowadzono liczne badania, aby ocenić, czy krótsze schematy leczenia mogą zachować wysoką skuteczność i nie wiązać się z dodatkowymi zagrożeniami dla bezpieczeństwa. Na podstawie wyników ostatnich randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) zaleca się dwa różne schematy 4-miesięczne: jeden oparty na badaniu Study 31<sup>5</sup> oraz drugi na badaniu SHINE<sup>6</sup>.

Aktualne rekomendacje obejmują schematy różniące się czasem trwania, składem oraz dawkowaniem leków. Ponadto populacje kwalifikujące się do ich stosowania (w zależności od dostępnych dowodów) różnią się pod względem wieku i ciężkości choroby. Trzy zalecane schematy to:

- Schemat 6-miesięczny (2HRZ(E)/4HR) – obejmuje 2 miesiące leczenia izoniazydem, ryfampicyną, pyrazynamidem (Z) i etambutolem (E), a następnie 4 miesiące leczenia izoniazydem i ryfampicyną. Schemat ten jest zalecany we wszystkich populacjach pacjentów. U dzieci (zwykle definiowanych jako <10 lat) włączenie etambutolu w pierwszych 2 miesiącach leczenia jest zalecane w warunkach dużego rozpowszechnienia HIV,<sup>7</sup> w regionach z opornością na izoniazyd lub u dzieci żyjących z HIV (CLHM), natomiast w innych sytuacjach może być pominięte, co daje schemat 2HRZ/4HR (19).
- Schemat 4-miesięczny HPMZ – obejmuje 2 miesiące leczenia izoniazydem, ryfapentyną, moksyflokscyną i pyrazynamidem, a następnie 2 miesiące leczenia ryfapentyną, izoniazydem i moksyflokscyną. Schemat ten jest zalecany u wszystkich pacjentów w wieku powyżej 12 lat, niezależnie od ciężkości gruźlicy. Jednak w Polsce, ze względu na brak ryfapentyny, obecnie nie jest stosowany.
- Schemat 4-miesięczny HRZ(E) – obejmuje 2 miesiące leczenia izoniazydem, ryfampicyną i pyrazynamidem, z etambutolem lub bez, a następnie 2 miesiące leczenia izoniazydem i ryfampicyną u chorych w wieku od 3 miesięcy do 16 lat z nieciężką postacią gruźlicy płuc lub gruźlicą obwodowych węzłów chłonnych. Stosowanie etambutolu w pierwszych 2 miesiącach leczenia jest zalecane w warunkach dużego rozpowszechnienia HIV, w regionach z opornością na izoniazyd<sup>8</sup> oraz u dzieci i młodzieży żyjących z HIV.

Schemat 6-miesięczny powinni otrzymywać nowi chorzy na gruźlicę płuc. Ryfampicynę należy podawać przez 6 miesięcy. Ten 6-miesięczny schemat leczenia, 2HRZ(E)/4HR, obejmuje izoniazyd, ryfampicynę, pyrazynamid i etambutol przez 2 miesiące, a następnie izoniazyd i ryfampicynę przez 4 miesiące.

Chorzy na gruźlicę płuc wrażliwą na leki (DS-TB), w wieku 12 lat lub starsi, mogą otrzymywać 4-miesięczny schemat 2HPMZ/2HPM, który obejmuje ryfapentynę, izoniazyd, pyrazynamid i moksyflokscynę (2 miesiące leczenia izoniazydem, ryfapentyną, moksyflokscyną i pyrazynamidem, a następnie 2 miesiące

leczenia izoniazydem, ryfapentyną i moksyflokscyną).

Ciężkie postacię gruźlicy, takie jak gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy gruźlica kostno-stawowa, mogą wymagać dodatkowej oceny klinicznej oraz dłuższych schematów leczenia. U pacjentów z takimi postaciami gruźlicy zaleca się codzienną lub cotygodniową suplementację pirydoksyną podczas stosowania izoniazydu.

**Tabela 4. Schematy leczenia gruźlicy wg wieku**

Schemat	0–3 mies.	3 mies.–10 lat	10–12 lat	12–16 lat	>16 lat
<b>2HRZ(E)/4HR</b>		Etambutol należy dodać w regionach o częstej oporności na izoniazyd lub częstym występowaniu HIV i u dzieci żyjących z HIV	Niezależnie od ciężkości choroby lub statusu HIV	Niezależnie od ciężkości choroby lub statusu HIV	Niezależnie od ciężkości choroby lub statusu HIV
<b>2HRZ(E)/2HR</b>		Postać nieciężka TB, >3 kg; dodać etambutol w regionach o częstej oporności na izoniazyd lub częstym występowaniu HIV i u dzieci żyjących z HIV			
<b>2HPMZ/2HPM</b>				Niezależnie od ciężkości choroby lub statusu HIV	Niezależnie od ciężkości choroby lub statusu HIV
<b>Dodatkowe czynniki</b>	Ciężkość choroby	Preferencje pacjenta/rodziny	Dostęp i koszt leków		

CALHIV – dzieci i młodzież żyjące z HIV; CLHIV – dzieci żyjące z HIV; DS-TB – gruźlica wrażliwa na leki; HIV – wirus ludzkiego niedoboru odporności; TB – gruźlica.

Uwaga: wszystkie schematy zakładają codzienne podawanie leków.

## 4.1. Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki przy użyciu schematu 6-miesięcznego

### Rekomendacja 1.1

**Nowi chorzy na gruźlicę płuc powinni otrzymać schemat leczenia z ryfampicyną podawaną przez całe 6 miesięcy: 2HRZE/4HR (Rekomendacja silna, wysoka pewność dowodów)**

**A:** Rekomendacja dotyczy również gruźlicy pozapłucnej – z wyjątkiem gruźlicy ośrodkowego układu nerwowego, kości lub stawów, w przypadku której niektóre grupy ekspertów sugerują dłuższe leczenie.

**B:** WHO zaleca, aby krajowe programy zwalczania gruźlicy (NTP) zapewniały nadzór i wsparcie wszystkim

pacjentom z gruźlicą, aby zagwarantować ukończenie pełnego cyklu leczenia.

**C:** WHO zaleca przeprowadzanie badań (lub nadzoru) nad lekoopornością w celu monitorowania wpływu programu leczenia oraz opracowania standardowych schematów leczenia.

### ***Uzasadnienie rekomendacji***

Rekomendacja ta została po raz pierwszy przedstawiona w 2010 [1] r. i uznana za aktualną w aktualizacji wytycznych z 2017 r [2].

W przeglądach systematycznych opracowanych przez WHO uwzględniono 21 472 uczestników w 312 grupach 57 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) przeprowadzonych w różnych regionach świata od 1965 r. (7). W trzech z 57 badań pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ryfampicynę przez 2 miesiące lub przez 6 miesięcy; wskaźniki niepowodzeń, nawrotów i nabytej lekooporności porównano „bezpośrednio” w obu grupach badanych. W wielowymiarowej analizie regresji każda grupa z 57 badań została potraktowana jako oddzielna kohorta, a wyniki zostały skorygowane o potencjalnie zakłócające czynniki związane z pacjentami i leczeniem.

Trzy badania z bezpośrednimi porównaniami wykazały, że ryzyko nawrotu po 6-miesięcznej kuracji ryfampicyną było znacznie niższe niż po 2-miesięcznej kuracji ryfampicyną. Gdyby kraj zmienił schemat leczenia z 2-miesięcznego na 6-miesięczny, korzyścią byłoby około 112 unikniętych nawrotów na 1000 pacjentów z gruźlicą. Analiza regresji sugeruje, że przejście na 6-miesięczną kurację znacznie zmniejszyłoby odsetek niepowodzeń i nabytej lekooporności, a także odsetek nawrotów<sup>4</sup>. Analiza ta wykazała, że kuracje z 5–7-miesięcznym stosowaniem ryfampicyny mają 0,43-krotny odsetek niepowodzeń i 0,32-krotny odsetek nawrotów w porównaniu z kuracjami z 1–2-miesięcznym stosowaniem ryfampicyny. Wśród niepowodzeń i nawrotów w schematach leczenia ryfampicyną trwających 5–7 miesięcy wskaźnik nabytej oporności na leki jest 0,28 razy niższy niż w schematach leczenia ryfampicyną trwających 1–2 miesiące.

Chorzy z opornością na izoniazyd odnieśliby znaczne korzyści, gdyby schemat leczenia ryfampicyną trwający 2 miesiące został zastąpiony schematem trwającym 6 miesięcy. Wśród chorych z opornością wyłącznie na izoniazyd na początku leczenia, 38% miało nawrót choroby po leczeniu ryfampicyną trwającym 2 miesiące, co jest wartością znacznie wyższą niż wskaźnik nawrotów wynoszący 5,5% po leczeniu ryfampicyną trwającym 6 miesięcy. Zatem przejście na 6-miesięczną kurację ryfampicyną pozwoliłoby uniknąć 325 nawrotów na 1000 pacjentów rozpoczynających leczenie z opornością na izoniazyd.

Nawet wśród pacjentów z gruźlicą wrażliwą na wszystkie leki odsetek nawrotów po 2-miesięcznej kuracji ryfampicyną wyniósł 8,2%, co było znacznie wyższe niż 3,1% w przypadku 6-miesięcznej kuracji ryfampicyną.

Biorąc pod uwagę pierwszy cykl terapii wraz z ponownym leczeniem pacjentów, u których wystąpiła niepowodzenie lub nawrót choroby, szacuje się, że sześciomiesięczna kuracja ryfampicyną pozwoliłaby uniknąć od 3 do 12 zgonów na 1000 pacjentów w porównaniu z dwumiesięczną kuracją ryfampicyną w

siedmiu krajach, w których modelowano zakres lekooporności wśród nowych pacjentów. Ponadto na 1000 pacjentów z gruźlicą można by zapobiec 0,6–4,4 przypadkom niepowodzenia i nawrotów z opornością na leki innymi niż MDR-TB, ale powstałoby dodatkowo 0,6–1,3 przypadków MDR-TB.

Wśród pacjentów, u których wystąpiła niepowodzenie lub nawrót choroby po pierwszym cyklu leczenia zawierającym 6 miesięcy ryfampicyny, analiza regresji wykazała zmniejszenie ogólnej nabytej oporności na leki; jednak wzorzec nabytej oporności na leki różnił się od wzorca u pacjentów, którzy otrzymali 2-miesięczną kurację ryfampicyną. Ryzyko nabycia lekooporności innej niż MDR-TB jest wyższe w przypadku 2-miesięcznej kuracji ryfampicyną, ale ryzyko nabycia MDR-TB jest wyższe w przypadku 6-miesięcznej kuracji ryfampicyną. Wśród przypadków niepowodzenia leczenia przewiduje się, że odsetek MDR-TB wyniesie 4–56% po początkowym leczeniu 2-miesięczną kuracją ryfampicyną, ale 50–94% po początkowym leczeniu kuracją zawierającą 6 miesięcy ryfampicyny.

### ***Kwalifikacja do leczenia***

Każdy pacjent – zarówno dziecko, jak i dorosły – z gruźlicą wrażliwą na leki (DS-TB) kwalifikuje się do tego schematu leczenia. Schemat ten jest uznawany za bezpieczny dla kobiet w ciąży; może być również stosowany u dzieci w każdym wieku, chociaż etambutol można pominąć u pacjentów HIV-ujemnych lub w warunkach niskiej częstości występowania HIV lub oporności na izoniazyd. Chorzy bez wywiadu gruźlicy i wcześniejszego leczenia mają mniejsze prawdopodobieństwo zakażenia szczepami opornymi na leki pierwszego rzutu, choć nie można tego całkowicie wykluczyć, zwłaszcza w warunkach ograniczonych zasobów. W miarę możliwości należy potwierdzić wrażliwość na stosowane leki; szczególnie istotne jest określenie wrażliwości na izoniazyd i ryfampicynę (najsilniejsze leki w schemacie). U pacjentów z potwierdzoną opornością na izoniazyd lub ryfampicynę schemat ten nie może być stosowany, w takim przypadku należy zastosować odpowiednio dobrany schemat leczenia, zgodnie z rekomendacji gruźlicy RR TB.

### ***Kluczowe podgrupy***

Interakcje ryfampicyny z terapią antyretrowirusową (ART) budzą obawy. Przejście na 6-miesięczną kurację ryfampicyną oznacza, że interakcje te należy brać pod uwagę przez pełne 6 miesięcy, a nie tylko przez pierwsze 2 miesiące terapii. Jednak 6-miesięczna kuracja ryfampicyną ma znaczące korzyści dla osób żyjących z HIV, a interakcje między lekami można kontrolować.

### ***Skład schematu i częstość podawania leków***

Zaleca się leczenie osób z gruźlicą wrażliwą na leki (DS-TB) 6-miesięcznym schematem złożonym z czterech leków przeciwpłatkowych pierwszego rzutu: izoniazydu, ryfampicyny, pyrazynamidu i etambutolu. Schemat ten obejmuje stosowanie tych czterech leków łącznie (tj. HRZE) przez 2 miesiące, a następnie izoniazydu i ryfampicyny (tj. HR) przez 4 miesiące, podawanych codziennie. U dzieci (zwykle definiowanych jako w wieku <10 lat) w warunkach wysokiego rozpowszechnienia oporności na izoniazyd lub zakażenia HIV, albo u dzieci żyjących z HIV, etambutol powinien być stosowany w pierwszych 2 miesiącach.

## **Monitorowanie**

Aby zminimalizować ryzyko nabycia wielolekoopornego gruźlicy, niezwykle ważne jest, aby krajowe programy zwalczania gruźlicy zapewniały odpowiedni nadzór nad stosowaniem ryfampicyny. Wdrożenie nadzoru nad pacjentami w czteromiesięcznej fazie kontynuacyjnej będzie wymagało dodatkowych zasobów w obszarach, w których faza kontynuacyjna była dotychczas realizowana samodzielnie przez pacjentów – inwestycja ta może zostać zrównoważona oszczędnościami wynikającymi z uniknięcia nawrotów (a tym samym ponownych terapii). W 2008 r. 23 kraje (w tym cztery uznane za kraje o wysokim obciążeniu) nadal stosowały 2-miesięczną kurację ryfampicyną u nowych pacjentów. Kraje te zgłosiły 706 905 nowych przypadków w 2007 r., co stanowiło 13% wszystkich nowych zgłoszeń gruźlicy na świecie w tym roku.

W tej rekomendacji dużą wagę przywiązuje się do ratowania życia. Wynika to zarówno z wysokiego stopnia pewności dowodów potwierdzających tę korzyść, jak i z faktu, że potencjalne szkody związane z nabyciem lekooporności gruźlicy można ograniczyć poprzez nadzór nad leczeniem. Okresowe badania lekooporności (lub ciągły nadzór) w każdym kraju mają zasadnicze znaczenie dla monitorowania wpływu schematu leczenia i całego programu leczenia.

## **Rekomendacja 1.2**

**Optymalną częstotliwością podawania leków u nowych chorych na gruźlicę płuc jest podawanie codzienne przez cały okres leczenia. (Rekomendacja silna, wysoka pewność dowodów).**

### ***Uzasadnienie rekomendacji***

Rekomendacja ta zostało po raz pierwszy przedstawione w 2010 r. [1] i uznane za aktualne w aktualizacji wytycznych z 2017 r. [2]. Rekomendacja ta zostało bez zmian przeniesione do niniejszego skonsolidowanego dokumentu i ma dokładnie taką samą treść jak w wytycznych z 2010 r.

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie opracowanych w ramach wytycznych WHO uwzględniono 21 472 uczestników w 312 grupach 57 badań RCT przeprowadzonych w różnych regionach świata od 1965 r.. W wielowymiarowej analizie regresji każda grupa z 57 RCT została potraktowana jako oddzielna kohorta, a wyniki zostały skorygowane o potencjalnie zakłócające czynniki związane z pacjentami i leczeniem. Tylko w jednym badaniu z udziałem 223 pacjentów oceniano schemat leczenia zawierający ryfampicynę podawaną dwa razy w tygodniu przez cały okres terapii; badanie to nie zostało uwzględnione w metaanalizach.

Nie stwierdzono znaczącego wzrostu liczby niepowodzeń, nawrotów lub nabytej lekooporności w przypadku porównania codziennego dawkowania przez cały okres leczenia z następującymi schematami przerywanymi u nowych pacjentów z gruźlicą, a mianowicie: codziennie, a następnie trzy razy w tygodniu; codziennie, a następnie dwa razy w tygodniu; lub trzy razy w tygodniu przez cały okres leczenia.

Jednak analiza regresji wykazała, że pacjenci leczeni trzy razy w tygodniu przez cały okres terapii mieli 3,3

razy wyższy wskaźnik nabytej oporności na leki niż pacjenci, którzy otrzymywali leki codziennie przez cały okres leczenia.

Metaanaliza nie wykazała różnic w odsetku niepowodzeń, nawrotów lub nabytej oporności na leki u nowych pacjentów wrażliwych na wszystkie leki, którzy byli leczeni zgodnie z tymi schematami dawkowania. Jednak stosowanie intensywnego schematu dawkowania trzy razy w tygodniu u pacjentów z opornością na izoniazyd przed leczeniem wiązało się w innej metaanalizie ze znacznie wyższym ryzykiem niepowodzenia i nabytej oporności na leki.

### ***Skład schematu i częstość podawania leków***

Codziennie dawkowanie jest optymalne, ponieważ prawdopodobnie zapewnia lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich. Chociaż definicja tego terminu różni się w poszczególnych krajach, „codziennie” oznacza co najmniej pięć razy w tygodniu. Ponadto metaanalizy wykazały wyższość codziennego (w porównaniu z trzykrotnym w tygodniu) dawkowania w fazie intensywnej u pacjentów z opornością na izoniazyd przed leczeniem oraz w zapobieganiu nabytej oporności na leki u wszystkich pacjentów.

W przypadku leczenia w placówkach opieki zdrowotnej codzienne podawanie leków stanowi większe obciążenie dla programów zwalczania gruźlicy i pacjentów niż terapia przerywana. Schematy przerywane wymagają silniejszych programów i lepszej jakości nadzoru nad pacjentami, ale wszystkie schematy powinny zapewniać pełny nadzór i wsparcie dla pacjentów.

Badania dotyczące preferencji pacjentów w zakresie schematów dawkowania nie zostały poddane systematycznej analizie. Nie stwierdzono, aby wyższa dawka izoniazylu stosowana w terapii przerywanej powodowała zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych. Dawka ryfampicyny pozostała niezmienną w przypadku stosowania terapii przerywanej. W międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu (Union Study A) Jindani, Nunn i Enarson stwierdzili, że dawkowanie trzy razy w tygodniu skutkowało znacznie niższymi wskaźnikami konwersji hodowli po 2 miesiącach. Przy opracowywaniu rekomendacji ten punkt końcowy został uznany przez GR i WHO za istotny, ale nie krytyczny dla podejmowania decyzji i nie został uwzględniony w systematycznym przeglądzie.

W przypadku nowych pacjentów bez zakażenia wirusem HIV, wysoki poziom pewności dowodów wykazał brak istotnych różnic między schematami leczenia stosowanymi codziennie przez cały okres leczenia, codziennie na początku, a następnie sporadycznie w fazie kontynuacyjnej lub trzy razy w tygodniu przez cały okres leczenia.

## Rekomendacja 1.3

**Nie zaleca się podawania leków trzy razy w tygodniu zarówno w fazie intensywnej, jak i kontynuacyjnej terapii u kogokolwiek z chorych na gruźlicę płuc z wrażliwością na leki, a zalecaną częstotliwością jest podawanie codzienne. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niski poziom pewności dowodów).**

### *Uzasadnienie rekomendacji*

Rekomendacja ta została po raz pierwszy przedstawiona w 2010 r. [1], a następnie zaktualizowana w wytycznych z 2017 r. [2]

W niektórych regionach geograficznych wprowadzono stosowanie przerywanego podawania leków przeciwpłatkowych w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych i zmniejszenia obciążenia systemu opieki zdrowotnej związanego z codziennym wsparciem terapeutycznym. Nie było jednak jasne, jak takie przerywane dawkowanie może wpływać na wyniki leczenia. Oprócz dowodów pochodzących z przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2009 r. dotyczącego schematów leczenia z przerywanym dawkowaniem, niniejszy przegląd systematyczny został zaktualizowany o najnowsze badania RCT. Dowody wykazały, że w porównaniu z codziennym podawaniem leków przez cały okres leczenia, pacjenci otrzymujący dawki trzy razy w tygodniu przez cały okres leczenia byli narażeni na większe ryzyko niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby i nabycia lekooporności zarówno w przypadku chorób wrażliwych na leki, jak i w przypadku nieznanej wrażliwości szczepu. W związku z tym nigdy nie należy stosować leczenia trzy razy w tygodniu w fazie intensywnej.

Podobnie, gdy porównano stosowanie trzy razy w tygodniu tylko w fazie kontynuacyjnej z podawaniem codziennym przez cały czas trwania leczenia, odnotowano wyższy odsetek niepowodzeń leczenia i nawrotów u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie trzy razy w tygodniu w fazie kontynuacyjnej. W tym przypadku odsetek nabytej oporności na leki nie różnił się. Jeśli stosuje się dawkowanie trzy razy w tygodniu w fazie kontynuacyjnej, należy upewnić się, że pacjenci nie pomijają żadnych dawek leków i że stosowane jest wsparcie terapeutyczne.

W niniejszym przeglądzie przeanalizowano również stosowanie leków dwa razy w tygodniu wyłącznie w fazie kontynuacyjnej. Podawanie leków dwa razy w tygodniu wyłącznie w fazie kontynuacyjnej wiązało się z wyższym odsetkiem niepowodzeń leczenia, nawrotów choroby i oporności na leki niż podawanie trzy razy w tygodniu wyłącznie w fazie kontynuacyjnej. W związku z tym dawkowanie dwa razy w tygodniu nie powinno być stosowane w żadnej fazie leczenia gruźlicy.

W przeglądanych badaniach nie uwzględniono w wystarczającym stopniu przestrzegania zaleceń terapeutycznych jako wyniku leczenia. Jednak w większości badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym w przypadku dawkowania przerywanego stosowano wsparcie terapeutyczne, natomiast stosowanie wsparcia terapeutycznego podczas dawkowania codziennego było zróżnicowane.

GR uznała również, że przerywane leczenie miałoby negatywny wpływ na równość w zakresie zdrowia, ponieważ bardziej wrażliwe grupy społeczne otrzymywałyby gorsze leczenie w przypadku stosowania

przerywanego dawkowania. Ponadto pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HIV lub cierpiący na inne choroby współistniejące mogą nie wchłaniać dobrze leków przeciwprątkowych i w związku z tym mogą otrzymywać mniej leków niż spożywają. Aby leki przeciwprątkowe były stosowane zgodnie ze schematem, przy leczeniu przerywanym, trzy razy w tygodniu, w fazie kontynuacyjnej nie można pominąć żadnych dawek, ponieważ może to zwiększyć odsetek niekorzystnych wyników. Chorzy leczeni w sposób przerywany są bardziej narażeni na ryzyko niekorzystnych wyników związane z pominięciem dawek leków lub ich gorszego wchłaniania.

Dawki podawane sporadycznie mogą również powodować problemy na poziomie krajowym i międzynarodowym, ponieważ wymagają one innego sposobu produkcji i pakowania leków oraz zmniejszają zapasy leków, co prowadzi do zwiększonego ryzyka wyczerpania zapasów leków przeciwprątkowych.

Biorąc pod uwagę wyniki niniejszego przeglądu, zachęca się wszystkie kraje do stosowania wyłącznie leczenia dziennego zarówno w fazie intensywnej, jak i kontynuacyjnej leczenia. Choć przeprowadzono dwie odrębne oceny dowodów dotyczące dawkowania trzy razy w tygodniu w fazie intensywnej i kontynuacyjnej, sformułowana rekomendacja miały charakter warunkowy, a pewność dowodów była bardzo niska. Sformułowano połączone Rekomendacje dotyczące zarówno fazy intensywnej, jak i kontynuacyjnej, aby ułatwić korzystanie z niego użytkownikom końcowym.

### ***Kluczowe podgrupy***

Rekomendacja jest taka sama dla osób bez HIV i dla osób żyjących z HIV. W przeglądzie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące chorych na gruźlicę płuc wrażliwą na leki, u których nie wystąpiły okoliczności dodatkowe, takie jak działania niepożądane wymagające modyfikacji schematu dawkowania.

W niniejszym przeglądzie nie uwzględniono szczegółowo dzieci. Nie ma jednak żadnych biologicznie uzasadnionych powodów, dla których Rekomendacja to nie miałyby mieć zastosowania również do dzieci. Zaleca się, aby wszystkie dzieci otrzymywały codzienne dawki leków przeciwprątkowych podczas intensywnej i kontynuacyjnej fazy leczenia z tych samych powodów, co dorośli. Rekomendacje dotyczące codziennego dawkowania leków dzieciom z DS-TB można znaleźć w wytycznych WHO z 2014 r. pt. „Wytyczne dla krajowych programów zwalczania gruźlicy dotyczące leczenia gruźlicy u dzieci” [14].

### ***Monitorowanie***

Nie ma nowych zaleceń dotyczących monitorowania i oceny, ponieważ zalecany jest standard opieki (codzienne dawkowanie leków podczas intensywnej i kontynuacyjnej fazy terapii).

## Rekomendacja 1.4

**W leczeniu chorych na gruźlicę wrażliwą na leki zaleca się stosowanie preparatów łączonych, zawierających leki w stałej dawce zamiast preparatów z pojedynczymi lekami. (Rekomendacja warunkowa, niska pewność dowodów).**

### *Uzasadnienie rekomendacji*

Rekomendacja została po raz pierwszy przedstawiona w aktualizacji wytycznych z 2017 r [2]. Dowody przedstawione GR opierały się na systematycznym przeglądzie randomizowanych badań kontrolowanych przeprowadzonych przez Albanę i wsp. oraz na najnowszym przeglądzie Cochrane, przedstawionych w wytycznych WHO 2025 r. Dowody te wykazały, że tabletki o stałej dawce (FDC) są nie gorsze i równie skuteczne jak oddzielne preparaty leków pod względem niepowodzenia leczenia, zgonów, przestrzegania zaleceń terapeutycznych i działań niepożądanych. W przypadku leczenia FDC odnotowano niewielki wzrost konwersji hodowli po 2 miesiącach, jednak nie stwierdzono różnicy w wskaźnikach konwersji hodowli pod koniec leczenia. Zadowolenie pacjentów było wyższe wśród osób leczonych FDC. Nieco wyższy wskaźnik nawrotów choroby i nabytej oporności na leki wśród pacjentów leczonych FDC w porównaniu z pacjentami leczonymi oddzielnymi preparatami leków nie był statystycznie istotny. Zadowolenie pacjentów z leczenia FDC uznano za najważniejszy czynnik przy podejmowaniu decyzji dotyczących tej rekomendacji.

W badaniach objętych niniejszym przeglądem nie oceniano biodostępności leków zawartych w preparatach FDC, ale wcześniejsze badania nie wykazały, aby stosowane preparaty FDC miały istotne problemy z biodostępnością. Ponieważ nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących tych preparatów FDC, biodostępność leków w preparatach FDC w porównaniu z oddzielnymi preparatami leków pozostaje ważnym czynnikiem, który wskazuje na potrzebę zakupu preparatów FDC o udowodnionej biodostępności. Obszar ten wymaga dalszych badań.

FDC mogą przynosić korzyści programowe, ułatwiając zamawianie leków, upraszczając zarządzanie łańcuchem dostaw, zmniejszając występowanie braków w zapasach oraz ułatwiając dostarczanie leków i przygotowywanie recept. FDC mogą również przynosić korzyści – zwłaszcza w środowiskach, w których występuje duża liczba chorych na gruźlicę i ograniczona liczba kadry medycznej – poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na dodatkowy personel medyczny i szkolenia w zakresie dawkowania i wydawania leków, a także poprzez zmniejszenie obciążenia pacjentów przyjmowaniem tabletek. Niemniej jednak krajowe programy zwalczania gruźlicy powinny dysponować pewną ilością oddzielnych preparatów leków przeznaczonych do leczenia określonych schorzeń. Posiadanie pojedynczych preparatów leków byłoby korzystne dla krajowego programu zwalczania gruźlicy przy opracowywaniu schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej, które obejmują niektóre leki pierwszego rzutu (tj. pyrazynamid, EMB, wysokie dawki izoniazydu), przy stosowaniu terapii zapobiegawczej oraz w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych leków przeciwpłatkowych, gdy leki muszą być ponownie wprowadzane pojedynczo.

GR uznała, że większa satysfakcja pacjentów jest zaletą FDC w porównaniu z oddzielnymi postaciami leków.

### ***Kluczowe podgrupy***

Zmniejszenie liczby tabletek wynikające ze stosowania FDC może być szczególnie cenne w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi (zwłaszcza zakażeniem HIV) oraz pacjentów pediatrycznych (którzy mogą mieć trudności z połykaniem dużych ilości leków).

Pacjenci z niektórymi schorzeniami (np. nietolerancja niektórych leków przeciwprątkowych, zaburzenia czynności wątroby lub nerek) prawdopodobnie będą wymagać indywidualnego dostosowania dawki leku, co jest możliwe tylko w przypadku oddzielnych preparatów leków.

### ***Monitorowanie i ocena***

Nie ma żadnych nowych zaleceń dotyczących monitorowania i oceny, ponieważ stosowanie obu rodzajów preparatów leków jest już powszechne.

## **Rekomendacja 1.5**

**W przypadku nowych chorych na gruźlicę płuc leczonych schematem zawierającym ryfampicynę z zamiarem podawania jej przez cały okres leczenia, u których po zakończeniu fazy intensywnej stwierdzono dodatni wynik badania plwociny, nie zaleca się przedłużania fazy intensywnej. (Rekomendacja silna, wysoka pewność dowodów).**

### ***Uzasadnienie rekomendacji***

Rekomendacja ta została po raz pierwszy przedstawiona w 2010 r. [1] i uznana za aktualne w aktualizacji wytycznych z 2017 r. [2]

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano tylko jedno istotne badanie (którego wyniki opublikowano w 2012 r.). W Bangladeszu nadal trwa (w momencie przeglądu) badanie dotyczące 6-miesięcznego schematu leczenia zawierającego ryfampicynę, w którym 3775 nowych chorych z dodatnim wynikiem rozmazu plwociny, który pozostawał dodatni po 2 miesiącach, zostało losowo przydzielonych do grupy z przedłużeniem leczenia o 1 miesiąc (przedłużenie intensywnej fazy o 1 miesiąc) lub do grupy bez przedłużenia leczenia.

Wstępne wyniki po 1 roku obserwacji wykazały, że pacjenci z grupy, w której zastosowano przedłużenie leczenia o 1 miesiąc, mieli znacznie niższy wskaźnik nawrotów (ryzyko względne 0,37, 95% przedział ufności [CI]: 0,21, 0,66) niż pacjenci z grupy, w której nie zastosowano przedłużenia leczenia. Mniejsze zmniejszenie odsetka niepowodzeń w grupie z przedłużeniem leczenia o 1 miesiąc nie było statystycznie istotne. Biorąc pod uwagę wstępny charakter wyników i pasywne obserwacje pacjentów, dowody z badania przeprowadzonego w Bangladeszu zostały ocenione jako umiarkowanie pewne.

W badaniu przeprowadzonym w Bangladeszu przewiduje się, że wśród 1000 chorych na gruźlicę, u których ryzyko nawrotu wynosi 7%, przedłużenie leczenia u 183 pacjentów, u których po 2 miesiącach stwierdzono dodatni wynik rozmazu plwociny, pozwoliłoby zapobiec 16 z 70 spodziewanych nawrotów. Jednak aby osiągnąć tę 23-procentową redukcję nawrotów, u 158 pacjentów na 1000 błędnie przewidziano nawrót

choroby, w wyniku czego ich leczenie zostałyby niepotrzebnie przedłużone.

Chociaż przedłużenie leczenia ryfampicyną powyżej 6 miesięcy zmniejsza ryzyko nawrotu, nie ma wystarczających dowodów, aby określić, którzy pacjenci odniosą największe korzyści. Historycznie rzecz biorąc, kiedy nowy schemat leczenia pacjentów obejmowało jedynie 2 miesiące stosowania ryfampicyny, przedłużenie fazy intensywnej oznaczało dodatkowy miesiąc stosowania ryfampicyny pod nadzorem. Ten dodatkowy miesiąc ma obecnie mniejsze znaczenie, ponieważ obecnie zalecany schemat leczenia obejmuje 6 miesięcy stosowania ryfampicyny pod nadzorem. Biorąc pod uwagę powyższe uwagi oraz wstępne wyniki jednego badania o umiarkowanej pewności, które wykazało jedynie umiarkowane korzyści, wydano warunkową rekomendację, aby nie przedłużać leczenia na podstawie dodatniego wyniku badania wymazu po 2 miesiącach.

## 4.2. Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki przy użyciu 4-miesięcznych schematów

### Rekomendacja 2.1

**Osoby w wieku 12 lat lub starsze chore na gruźlicę płuc wrażliwą na leki mogą otrzymać 4-miesięczną kurację izoniazydem, ryfapentyną, moksyflokscyną i pyrazynamidem<sup>5</sup> (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność dowodów)**

#### *Uzasadnienie rekomendacji*

Rekomendacja ta została opracowana zgodnie z opinią grupy GR na podstawie przeanalizowania danych z randomizowanego badania kontrolowanego oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność 4-miesięcznych schematów leczenia gruźlicy odpornej na leki [15]. Od 2010 r. wytyczne WHO [1] zalecają leczenie osób z DS-TB sześciomiesięczną kuracją składającą się z czterech leków pierwszego rzutu przeciwko gruźlicy – izoniazidu, ryfampicyny, etambutolu i pyrazinamidu – przy czym ryfampicyna jest stosowana przez 6 miesięcy (2HRZE/4HR). Schemat ten opiera się na przetłomowych badaniach nad leczeniem gruźlicy przeprowadzonych przez British Medical Research Council w latach 80. i został powszechnie przyjęty na całym świecie. Dzięki niemu około 85% pacjentów osiąga pomyślny wynik leczenia. Pomimo swojej popularności, bezpieczeństwa i skuteczności, wielu pacjentów uważa, że 6-miesięczny schemat leczenia jest trudny do wykonania ze względu na jego długość. W rzeczywistości długie schematy leczenia stanowią poważne wyzwanie zarówno dla pacjentów, jak i dla programowego zarządzania gruźlicą na całym świecie.

Od czasu odkrycia leków przeciwprątkowych pierwszego rzutu i schematów leczenia trwają poszukiwania krótszych i skuteczniejszych metod leczenia gruźlicy. Doprowadziło to do przeprowadzenia różnych badań klinicznych i innych badań mających na celu ocenę, czy leczenie można skrócić, zachowując jednocześnie wysoką skuteczność. W trzech badaniach III fazy (tj. REMoxTB, OFLOTUB, RYFAQUIN) nie wykazano równoważności krótszych schematów leczenia DS-TB (12, 13, 26). W ostatnim badaniu III fazy (TBTC study 31/ACTG A5349 lub S31/A5349, zwanym dalej „badaniem 31” [15]) oceniano bezpieczeństwo i skuteczność dwóch 4-miesięcznych schematów leczenia DS-TB. Badanie 31 było pierwszym i jedynym badaniem III

fazy, które wykazało równoważność 4-miesięcznego schematu leczenia DS-TB w porównaniu ze standardową terapią. W dedykowanym przeglądzie Cochrane z 2019 r. oraz w poszukiwaniach literatury z lat 2019–2021 przeprowadzonych przed WHO nie zidentyfikowano żadnych badań innych niż badanie 31; w związku z tym było to jedyne badanie.

Badanie 31 było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym, kontrolowanym, trójramiennym badaniem równoważności przeprowadzonym wśród nastolatków i dorosłych (w wieku 12 lat i starszych) z gruźlicą płuc DS-TB z dodatnim wynikiem badania mikroskopowego i hodowli [15]. Uczestnicy badania zostali zrekrutowani z 13 krajów. Celem badania była ocena skuteczności: 1) schematu leczenia zawierającego ryfapentynę w celu ustalenia, czy zastąpienie ryfampicyny ryfapentyną umożliwi skrócenie czasu leczenia gruźlicy płuc wrażliwej na leki do czterech miesięcy; oraz 2) schematu leczenia zawierającego ryfapentynę, w którym dodatkowo zastępuje się etambutol moksyflokscyną i kontynuuje stosowanie moksyflokscyny przez cały okres leczenia, w celu ustalenia, czy można skrócić czas trwania leczenia w porównaniu z obecnie zalecanym 6-miesięcznym schematem leczenia, stosując margines równoważności wynoszący 6,6 punktu procentowego.

Grupa otrzymująca ryfapentynę i moksyflokscynę była jedyną grupą, która wykazała równoważność w porównaniu ze standardową terapią (zalecanym przez WHO schematem leczenia trwającym sześć miesięcy, obejmującym ryfampicynę, izoniazyd, pyrazynamid i etambutol), dlatego też schemat ten został poddany ocenie przez GR. Schemat ten obejmował osiem tygodni codziennego przyjmowania izoniazidu (H), ryfapentyny (P), moksyflokscyna (M) i pyrazynamidu (Z), a następnie dziewięć tygodni codziennego przyjmowania izoniazidu, ryfapentyny i moksyflokscyny (2PHZM/2PHM). Stosowana dawka ryfapentyny wynosiła 1200 mg dziennie. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania 31 była przeżywalność bez nawrotu gruźlicy po 12 miesiącach od randomizacji, natomiast pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa był odsetek uczestników, u których podczas leczenia badanym lekiem wystąpiły działania niepożądane 3. stopnia lub wyższego.

W badaniu łącznie 2516 pacjentów z 34 ośrodków (w Brazylii, Chinach, na Haiti, w Indiach, Kenii, Malawi, Peru, RPA, Tajlandii, Ugandzie, USA, Wietnamie i Zimbabwie) zostało losowo przydzielonych do grupy terapeutycznej. Populacja kwalifikująca się pod względem mikrobiologicznym obejmowała 791 pacjentów z gruźlicą w grupie otrzymującej ryfapentynę i moksyflokscynę oraz 768 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej standardowe leczenie. GR zaakceptowała wyniki wykorzystane w badaniu 31 do analizy WHO, stosując populację kwalifikującą się pod względem mikrobiologicznym zgodnie z definicją zawartą w badaniu, aby zminimalizować ryzyko błędu systematycznego oraz stosując populację analizy bezpieczeństwa (zgodnie z definicją zawartą w protokole badania) do przeglądu śmiertelności z wszystkich przyczyn i działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, którzy zostali wyleczeni był podobny w obu grupach (84,5% w grupie otrzymującej ryfapentynę i moksyflokscynę w porównaniu z 85,4% w grupie otrzymującej standardową terapię, ryzyko względne (RR) 0,99, 95% CI: 0,95–1,03). Retencja w leczeniu była wysoka w obu grupach, a mianowicie: 99,7% w grupie otrzymującej ryfapentynę i moksyflokscynę oraz 99,0% w grupie otrzymującej standardową terapię (RR: 1,01, 95% CI: 1,00–1,02). Śmiertelność z wszystkich przyczyn odnotowana w ciągu 14 dni po zakończeniu leczenia wynosiła 0,4% pacjentów w grupie

otrzymującej ryfapentynę i moksyflokscynę w porównaniu z 0,8% w grupie otrzymującej standardową terapię (RR 0,42, 95% CI: 0,11–1,61). Działania niepożądane 3. stopnia lub wyższego odnotowano u 18,8% uczestników w grupie otrzymującej ryfapentynę i moksyflokscynę w porównaniu z 19,3% w grupie otrzymującej standardową terapię (RR 0,97, 95% CI: 0,76–1,24). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odsetku pacjentów wyleczonych w porównaniu z grupą otrzymującą ryfapentynę i moksyflokscynę z grupą otrzymującą standardową terapię we wszystkich czterech analizowanych podgrupach (osoby żyjące z HIV; osoby z rozległą chorobą, na podstawie zakresu choroby w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, osoby z cukrzycą; oraz osoby z niską masą ciała, poniżej 17,9 kg/m<sup>3</sup>). Nie odnotowano żadnych różnic lub różnice były niewielkie w zakresie śmiertelności z wszystkich przyczyn i działań niepożądanych podczas leczenia – odnotowano niewielki wzrost retencji w leczeniu w grupie otrzymującej ryfapentynę i moksyflokscynę (RR 1,01, 95% CI: 1–1,02), a dowody dotyczące nabycia lekooporności były niepewne.

GR uznała, że korzyści płynące z krótszego, 4-miesięcznego schematu leczenia, który jest równie skuteczny jak obecnie zalecany 6-miesięczny schemat, uzasadniają wprowadzenie krótszego schematu jako opcji leczenia pacjentów z DS-TB.

Omówiono pewne kwestie kontekstowe, które spowodowały, że Rekomendacja miała charakter warunkowy, a nie zdecydowany. Obejmowały one:

Koszty związane ze stosowaniem tego schematu są obecnie wysokie i konieczne są dalsze badania nad implikacjami dla zasobów (np. oszczędnościami dla pacjentów i systemu opieki zdrowotnej) oraz opłacalnością 4-miesięcznego schematu leczenia. Ogółem 90% kosztów leków stosowanych w schemacie 2HPMZ/2HPM pochodzi z komponentu ryfapentyny.

GR podniosła kwestie dotyczące równości w perspektywie krótko- i długoterminowej. GR uznała, że w perspektywie krótkoterminowej kwestie takie jak dostęp do ryfapentyny, koszty ryfapentyny i zwiększone obciążenie tabletkami (z powodu braku stałych dawek kombinowanych dla schematu 4-miesięcznego i faktu, że ryfapentyna była podawana w dawce 1200 mg) mogą zmniejszyć równość. Jednak w dłuższej perspektywie, wraz ze spadkiem kosztów i zwiększeniem dostępności ryfapentyny (w tym tabletek 300 mg), krótszy schemat leczenia prawdopodobnie zwiększy równość w odniesieniu do pacjentów, którzy będą krócej korzystać z systemu opieki zdrowotnej, potencjalnie zmniejszając koszty związane z leczeniem gruźlicy i umożliwiając im szybszy powrót do pracy.

Chociaż pacjenci i kadry medyczne mogą preferować krótszy schemat leczenia, członkowie GR wyrazili obawy dotyczące obciążenia ilością tabletek w porównaniu ze standardowym 6-miesięcznym schematem leczenia oraz potencjalnej konieczności wykonania testu wrażliwości na fluorochinolony w niektórych środowiskach o wysokiej częstotliwości występowania oporności na fluorochinolony.

### ***Kwalifikacja do leczenia***

Dorośli i dzieci w wieku 12 lat lub starsi, o masie ciała powyżej 40 kg, chorujący na płucną gruźlicę wrażliwą na leki (DS-TB), kwalifikują się do tego schematu leczenia, w tym osoby żyjące z HIV z liczbą limfocytów

CD4 powyżej 100 komórek/mm<sup>3</sup> oraz chorzy z cukrzycą. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące wyjątki:

- chorzy o masie ciała poniżej 40 kg;
- chorzy na ciężką gruźlicą pozapłucną (np. gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, gruźlica rozsiana, gruźlica kostno-stawowa lub brzuszna);
- osoby żyjące z HIV z liczbą CD4 poniżej 100 komórek/mm<sup>3</sup>;
- dzieci i młodzież w wieku poniżej 12 lat;
- kobiety w ciąży, karmiące piersią oraz w okresie poporodowym.

### **Badania wrażliwości na leki**

**GR** uznata fakt, że szybkie badania wrażliwości na kluczowe leki, tzn. na ryfampicynę, izoniazyd i fluorochinolony, są dostępne w Polsce. Szybkie testy genotypowe na obecność materiału genetycznego prątków *M. tuberculosis complex* i wykrywające oporność na ryfampicynę są zalecane przez WHO jako wstępne badanie w kierunku gruźlicy, a jeśli ta sama próbka plwociny może zostać zbadana pod kątem wrażliwości na fluorochinolony i izoniazyd, może to ułatwić przypisanie najskuteczniejszego schematu leczenia. Miałoby to oczywiście wpływ na logistykę, obciążenie pracą laboratorium i koszty. Równoważąc pożądaną sytuację posiadania możliwości wykonywania DST na więcej leków z rzeczywistością, panel uznał, że chociaż pożądaną, DST dla fluorochinolonów nie byłoby niezbędne, jeśli chorzy na gruźlicę przechodzą zalecane przez WHO szybkie testy molekularne w celu wykrycia oporności na ryfampicynę. Oporność na fluorochinolony u nowych pacjentów z DS-TB może sięgać nawet 15% (25), chociaż w większości przypadków jest znacznie niższa (29–33). W krajach o wysokiej częstości występowania oporności na fluorochinolony u nowych pacjentów, test DST dla fluorochinolonów byłby wysoce zalecany na poziomie bazowym. Obecnie ogólne obciążenie tabletkami będzie większe dla pacjentów, którzy będą otrzymywać ten 4-miesięczny schemat leczenia (9), ponieważ nie istnieje tabletki o stałej dawce dla tego schematu, a dawka ryfapentyny jest wysoka (1200 mg). Może to obecnie wpływać na akceptację przez pacjentów, jednak sytuacja ta może ulec zmianie w przyszłości, wraz ze wzrostem popularności tego schematu leczenia, co spowoduje wzrost popytu na ten schemat i leki wchodzące w jego skład. Szersza dostępność preparatu ryfapentyny w dawce 300 mg może zmniejszyć obciążenie tabletkami i ułatwić wdrożenie tej nowej terapii do czasu udostępnienia tabletki FDC.

### **Kluczowe podgrupy**

WHO przeprowadziło analizy podgrup dla czterech populacji pacjentów i obejmowały one osoby żyjące z HIV, osoby z cukrzycą, osoby z niską masą ciała (wskaźnik masy ciała < 17,9 kg/m<sup>2</sup>) oraz osoby z rozległą chorobą (przy zastosowaniu wartości granicznej > 50% zajętej powierzchni płuc) w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Zgłoszone różnice w ryzyku dla tych subpopulacji nie wykazały statystycznie istotnych różnic w porównaniu krótszego schematu leczenia z obecnym standardem opieki; jednak w niektórych podgrupach ogólna liczba osób była niewielka zarówno w grupie interwencyjnej, jak i kontrolnej (osoby z HIV

i cukrzycą).

Dodatkowe analizy farmakokinetyczne przeprowadzane przez badaczy będą dostępne w przyszłości i mogą dostarczyć bardziej szczegółowych informacji na temat ekspozycji na lek w tych grupach. Inne analizy podgrup, które były częścią badania, obejmowały analizy według grupy wiekowej, płci, obecności ubytków w radiografii klatki piersiowej, wielkości ubytków, stopnia zaawansowania smaru płucowego według klasyfikacji WHO, historii palenia tytoniu, wartości Xpert Ct oraz automatycznego systemu hodowli płynnej Mycobacterial Growth Indicator Tube TTP (dni).

Panel zasugerował, że krótszy schemat leczenia może być stosowany w podgrupach, dla których dostępne były dowody do przeglądu (osoby żyjące z zakażeniem HIV, osoby z cukrzycą, osoby z niską masą ciała i osoby z rozległą chorobą). Panel podkreślił jednak również, że pożądane są dodatkowe badania dotyczące stosowania krótszego schematu leczenia w tych podgrupach.

### **Osoby żyjące z HIV**

Odsetek pacjentów żyjących z zakażeniem HIV w grupach otrzymujących schemat interwencyjny i kontrolny wynosił 8%, a do badania włączono wyłącznie pacjentów z liczbą komórek CD4 powyżej 100 komórek/mm<sup>3</sup>. Spośród wszystkich osób zakażonych wirusem HIV, które uczestniczyły w badaniu (we wszystkich trzech grupach), 95,4% otrzymywało leczenie antyretrowirusowe (ART). Osoby zakażone wirusem HIV, które nie były objęte leczeniem ART w momencie włączenia do badania, miały zaplanowane rozpoczęcie leczenia ART opartego na leku efawirenz przed 8. tygodniem badania lub w tym tygodniu. Osoby zakażone wirusem HIV były wykluczane z udziału w badaniu, jeśli w momencie włączenia do badania liczba komórek CD4-T była mniejsza niż 100 komórek/mm. Ogółem w populacji analizowanej pod kątem kwalifikacji mikrobiologicznej było dziewięciu pacjentów, którzy nie byli objęci ART przez cały okres obserwacji w ramach badania (4,6%); przyczyny niepodjęcia ART nie były jasne.

### **Osoby z cukrzycą**

W przyszłości dostępne będą dodatkowe informacje z analiz farmakokinetycznych dotyczące tej populacji, które mogą dostarczyć bardziej szczegółowych dowodów na temat stosowania schematów interwencyjnych i kontrolnych u osób z cukrzycą.

### **Osoby z rozległą postacią gruźlicy**

W badaniu odnotowano obecność jam w radiogramie klatki piersiowej (CXR), stopień zaawansowania choroby na CXR wyrażony w procentach oraz rozmiar jamy (brak, < lub >= 4 cm).

W przypadku pacjentów z mniej ciężkimi i minimalnymi postaciami gruźlicy, takimi jak gruźlica węzłów chłonnych, dowody na skuteczność krótszego schematu leczenia były ograniczone lub nie istniały. Jednak GR uznała, że można rozważyć zastosowanie krótszego schematu leczenia, ponieważ odnotowano korzystne wyniki stosowania takiego schematu u osób z rozległą postacią choroby.

Istniały jednak również podgrupy, dla których nie było dowodów (ponieważ nie kwalifikowały się one do włączenia do badania), dlatego stosowanie krótszego schematu leczenia poza badaniami **nie jest wskazane w tych populacjach**. Grupy te obejmują:

- osoby o masie ciała poniżej 40 kg;
- osoby z niektórymi postaciami pozapłucnej gruźlicy (takimi jak gruźlicze zapalenie opon mózgowych, gruźlica rozsiana, gruźlica kości i stawów, gruźlica jamy brzusznej);
- osoby zakażone wirusem HIV, u których liczba komórek CD4 wynosi mniej niż 100 komórek/mm<sup>3</sup> (uwaga: badanie nie obejmowało osób zakażonych wirusem HIV, u których liczba komórek CD4 wynosiła mniej niż 100 komórek/mm<sup>3</sup>, a GR wyraziła obawy dotyczące zwiększonego ryzyka nawrotu choroby w tej grupie (również dlatego, że grupa ta jest bardziej narażona na gruźlicę rozsianą);
- dzieci poniżej 12 roku życia (uwaga: badanie miało na celu rekrutację osób w wieku powyżej 12 lat. Najmłodszy uczestnik miał 13 lat. W związku z tym w badaniu nie wzięły udziału żadne dzieci. W populacji kwalifikującej się pod względem mikrobiologicznym 70 uczestników w grupie ryfapentyny i moksyflokscyny oraz 56 uczestników w grupie kontrolnej miało mniej niż 20 lat); oraz
- kobiety w ciąży, karmiące piersią i po porodzie (uwaga: kobiety w ciąży lub karmiące piersią zostały wykluczone z badania ze względu na niepewność co do bezpieczeństwa stosowania ryfapentyny, moksyflokscyny i pyrazynamidu w tych grupach. Kobiety, które zaszły w ciążę podczas przyjmowania leków w ramach badania, zostały wyrejestrowane z badania i były leczone zgodnie z krajowym programem zwalczania gruźlicy lub lokalnymi wytycznymi. Kobiety te nadal były objęte planową obserwacją w ramach badania, zostały sklasyfikowane jako osoby nieobjęte schematem leczenia w ramach badania i nie były poddawane badaniom radiograficznym w ramach badania. Kobiety, które zaszły w ciążę w trakcie obserwacji w ramach badania (ale nie w trakcie leczenia w ramach badania), nadal były objęte planową obserwacją w ramach badania i nie były poddawane badaniom radiograficznym w ramach badania. We wszystkich przypadkach – tj. niezależnie od tego, czy ciąża wystąpiła w trakcie leczenia, czy w trakcie obserwacji – wynik ciąży był odnotowywany w formularzach badania).

### **Skład i czas leczenia**

Schemat oceniany w badaniu Study 31 obejmował 8 tygodni codziennego stosowania izoniazydu, ryfapentyny, moksyflokscyny i pyrazynamidu, a następnie 9 tygodni codziennego stosowania izoniazydu, ryfapentyny i moksyflokscyny (2HPMZ/2HPM).

W przypadku tego schematu zaleca się codzienne dawkowanie (tj. 7 dni w tygodniu, jak w badaniu Study 31), najlepiej z wykorzystaniem wsparcia osoby nadzorującej leczenie lub leczenia wspomaganego wideo (VST).

Dawka ryfapentyny była stała i wynosiła 1200 mg, a moksyflokscyny 400 mg. Pozostałe leki stosowano w standardowych zalecanych dawkach (Załącznik 4). Badanie oparto na schemacie zawierającym moksyflokscynę, dlatego nie zaleca się zastępowania jej innym fluorochinolonem.

Podobnie jak w przypadku innych schematów, WHO nie zaleca wydłużania leczenia ponad planowany okres 4 miesięcy.

Pierwsze 2 miesiące leczenia, obejmujące cztery leki, są zwykle wystarczające do uzyskania silnego efektu

bakteriobójczego. Obecność dodatnich wyników mikroskopii płwociny po 2 miesiącach najczęściej świadczy o obecności martwych prątków, jednak w niektórych przypadkach może wskazywać na niewykrytą oporność na jeden lub więcej leków. W sytuacji braku poprawy klinicznej i radiologicznej oraz podejrzenia lekooporności lub niepowodzenia leczenia należy niezwłocznie przeprowadzić szybkie badania diagnostyczne, a także wykonać hodowlę i badanie wrażliwości na leki (DST), aby umożliwić odpowiednią modyfikację strategii leczenia.

Podawanie krótszego schematu leczenia wraz z posiłkiem może stanowić wyzwanie w niektórych sytuacjach. W badaniu stosowano stałą dawkę 1200 mg ryfapentyny dziennie, podawaną wraz z posiłkiem. Wynikało to z: 1) wykazania bezpieczeństwa stosowania ryfapentyny w dawce 1200 mg w badaniach fazy I i II; 2) wykazania, że masa ciała nie ma znaczącego wpływu na klirens ryfapentyny; 3) uznaniu wpływu posiłków na zwiększenie wchłaniania ryfapentyny (34); oraz 4) prognozach modelowych, że docelowa ekspozycja na ryfapentynę (pole podkrzywą [AUC] około 500–600 mcg·h/l) jest możliwa do osiągnięcia przy zastosowaniu tej strategii/

Zgodnie z opisem zawartym w planie analizy statystycznej badania, modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne przewidywało, że dawka ryfapentyny wynosząca 1200 mg bez posiłku zapewni AUC w przybliżeniu takie samo jak dawka ryfapentyny wynosząca 900 mg przy bardzo wysokotłuszczowym posiłku. Ponieważ docelowa wartość AUC ryfapentyny mieści się gdzieś pomiędzy wartością osiągniętą po spożyciu posiłku o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu a dawką ryfapentyny wynoszącą 900–1200 mg, zaproponowano strategię polegającą na podaniu dawki ryfapentyny wynoszącej 1200 mg wraz z niewielką ilością pokarmu. Uzasadnieniem tej decyzji było to, że spożycie posiłku o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu może nie być wykonalne w warunkach badania lub rutynowej opieki nad chorymi na gruźlicę, natomiast podanie leku wraz z posiłkiem może być wykonalne.

### **Monitorowanie**

Obecne wytyczne dotyczące monitorowania reakcji na leczenie DS-TB pozostają bez zmian. Panel nie zalecił monitorowania elektrokardiogramu (EKG) u osób otrzymujących krótszy schemat leczenia (chyba że jest to wskazane klinicznie), a monitorowanie laboratoryjne, takie jak badania czynności wątroby, pozostaje takie samo dla obu schematów leczenia. Niektóre kraje mogą mieć inne wymagania dotyczące czynności wątroby monitorowanie ze względu na ostrzeżenia „czarnej skrzynki” dotyczące moksyflokscyny i należy je stosować zgodnie z polityką danego kraju.

Leczenie pod bezpośrednią obserwacją - chorzy biorący udział w badaniu otrzymywali codzienne leczenie pod bezpośrednią obserwacją przez co najmniej pięć dni w tygodniu. Jednakże może to nie być możliwe w warunkach programowych. Leczenie pod bezpośrednią obserwacją może być ważne ze względu na obciążenie tabletkami i brak preparatu o stałej dawce, a także jako środek zapobiegający potencjalnemu nasileniu się lekooporności. Popierane jest stosowanie leczenia pod bezpośrednim nadzorem, a także inne formy wsparcia dla pacjentów i ogólnie rzecz biorąc, mimo że schemat ten trwa 4 miesiące i jest krótszy niż obecny standard opieki, wsparcie dla pacjentów pozostaje ważnym elementem programów zwalczania gruźlicy.

Kolejną kwestią poruszoną przez panel była kwestia szkolenia kadry medycznej. Szkolenie będzie konieczne przy wprowadzaniu krótszego schematu leczenia do programu. Jest to jednak wymóg dla każdej nowej interwencji programowej, a możliwość skrócenia leczenia i potencjalnego leczenia większej liczby pacjentów może zrównoważyć początkowe nakłady na szkolenia.

Kolejną kwestią dotyczącą wdrożenia, omówioną przez GR, był wybór schematu leczenia DS-TB. GR uznała, że przy wyborze między krótszym 4-miesięcznym schematem a 6-miesięcznym schematem lekarze powinni wziąć pod uwagę kryteria kwalifikacyjne do schematu i preferencje pacjentów, a także czynniki lokalne, takie jak dostępność ryfapentyny.

### **4.3. Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki i ART u osób żyjących z HIV**

#### ***Kwalifikacja do leczenia***

Rekomendacja dotyczy rozpoczynania terapii antyretrowirusowej (ART) u pacjentów z gruźlicą zostały ostatnio rozszerzone i obejmują obecnie wszystkich pacjentów, niezależnie od liczby limfocytów CD4. Chociaż wszystkie trzy schematy mogą być stosowane u osób żyjących z HIV (PLHIV), schemat 6-miesięczny jest preferowaną opcją u pacjentów z liczbą CD4 poniżej 100 komórek/mm<sup>3</sup>.

#### ***Skład i czas leczenia<sup>16</sup>***

Wszystkie osoby żyjące z HIV z gruźlicą wrażliwą na leki (DS-TB) mogą być leczone przez taki sam czas jak chorzy HIV-ujemni. Istnieje duże doświadczenie w leczeniu tych pacjentów 6-miesięcznym schematem zawierającym ryfampicynę (2HRZE/4HR). Wykazano również dobrą skuteczność 4-miesięcznego schematu z ryfapentyną i moksyflokscyną u chorych zakażonych HIV. Jednak dowody dotyczące stosowania tego schematu u osób żyjących z HIV ograniczały się do pacjentów z liczbą CD4 powyżej 100 komórek/mm<sup>3</sup>; dlatego obecnie wartość CD4 poniżej 100 komórek/mm<sup>3</sup> stanowi kryterium wykluczające z zastosowania krótszego schematu. U osób z HIV z liczbą CD4 powyżej tego progu można stosować oba schematy.

Dzieci żyjące z HIV były kwalifikowane do udziału w badaniu SHINE. Ze względu na ograniczoną liczbę danych z tego badania, klinicyści mogą rozważyć leczenie dzieci żyjących z HIV z nieciężką postacią gruźlicy przez 4 miesiące schematem 2HRZE/2HR, w zależności od stopnia immunosupresji, stosowania ART oraz obecności innych zakażeń oportunistycznych. Dzieci i młodzież wymagają w takim przypadku ścisłego monitorowania, zwłaszcza po 4 miesiącach leczenia.

Jak wspomniano wcześniej, wszystkie osoby żyjące z HIV (szczególnie chore na gruźlicę) powinny otrzymywać ART. U pacjentów z gruźlicą związaną z HIV, którzy odpowiadają na terapię antyretrowirusową, nie należy oczekiwać gorszych wyników leczenia niż u pacjentów HIV-ujemnych. W związku z tym osoby żyjące z HIV z DS-TB mogą odnieść korzyści z aktualnie zalecanych schematów leczenia.

## Rekomendacja 3.1

**Zaleca się, aby chorzy na gruźlicę, zakażeni HIV, otrzymywali co najmniej taką samą dawkę dzienną leku przeciwprątkowego, jak ci chorzy na gruźlicę, którzy nie są zakażeni HIV. (Rekomendacja silna, wysoka pewność dowodów).**

### *Uzasadnienie rekomendacji*

Rekomendacja to zostało po raz pierwszy przedstawione w 2010 r. [1] i uznane za aktualne w aktualizacji wytycznych z 2017 r. [2].

W systematycznym przeglądzie i metaanalizie 6 randomizowanych badań kontrolowanych i 21 badań kohortowych w wytycznych WHO 2025 [4] przedstawiono zbiorcze szacunki dotyczące niepowodzeń, nawrotów i zgonów w zależności od czasu trwania leczenia ryfampicyną oraz intensywnej fazy codziennego leczenia w porównaniu z leczeniem przerywanym. Systematyczny przegląd wykazał wyraźne i znaczące zmniejszenie liczby niepowodzeń i nawrotów w grupach, w których niektórzy lub wszyscy pacjenci otrzymywali ART. W modelu regresji niepowodzenie leczenia lub nawrót były 1,8–2,5 razy bardziej prawdopodobne w przypadku dawkowania przerywanego niż codziennego w fazie intensywnej. W porównaniu z 8 lub więcej miesiącami stosowania ryfampicyny, 2-miesięczne schematy leczenia ryfampicyną wiązały się z 3-krotnie wyższym ryzykiem nawrotu, a 6-miesięczne schematy – z 2,2-krotnie wyższym ryzykiem. Niektóre grupy ekspertów zalecają przedłużenie leczenia powyżej 6 miesięcy u niektórych osób żyjących z HIV, a metaanaliza wykazała, że wiąże się to ze znacznie niższym odsetkiem nawrotów. Jednak większą wagę przywiązano do kilku innych czynników. Oddzielne schematy leczenia dla pacjentów z gruźlicą żyjących z HIV lub bez HIV byłyby bardzo trudne do zrealizowania pod względem operacyjnym i mogłyby powodować stygmatyzację. Inne potencjalne szkody związane z przedłużeniem leczenia to nabyta oporność na ryfampicynę oraz dłuższy okres, w którym możliwości stosowania ART są ograniczone (ze względu na interakcje między ART a ryfampicyną).

## Rekomendacja 3.2

**U osób żyjących z HIV leczenie ART należy rozpocząć jak najszybciej, w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia gruźlicy, niezależnie od liczby komórek CD4.<sup>a</sup> (Dorośli i młodzież - Rekomendacja silna, niskie do umiarkowanego prawdopodobieństwo dowodów);**

<sup>a</sup>. Z wyjątkiem przypadków, w których występują objawy zapalenia opon mózgowych.

Rekomendacja to pochodzi ze zbiorczych wytycznych WHO dotyczących zakażeń wirusem HIV, badań, leczenia, świadczenia usług i monitorowania: zalecenia dotyczące podejścia w zakresie zdrowia publicznego.

Rekomendacja dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych, ale siła rekomendacji i pewność dowodów różnią się dla każdej z tych grup ze względu na różnice w dostępnych danych do przeglądu. Jedynym konkretnym wyjątkiem podkreślonym w niniejszym zaleceniu są sytuacje, w których występują objawy zapalenia opon mózgowych. Należy zachować ostrożność w przypadku osób żyjących z HIV i cierpiących na gruźlicze zapalenie opon mózgowych, ponieważ natychmiastowe rozpoczęcie ART wiąże się ze znacznie

poważniejszymi działaniami niepożądanymi. W takich sytuacjach można rozważyć opóźnienie rozpoczęcia ART o 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia gruźlicy.

W takich sytuacjach nadal stosuje się kortykosteroidy jako leczenie uzupełniające w przypadku gruźliczego zapalenia opon mózgowych.

Od 2010 r. WHO zaleca [1], aby ART rozpocząć jak najszybciej, w ciągu ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia gruźlicy (silna rekomendacja, wysoki stopień pewności dowodów). W 2012 r. WHO dodała rekomendację, aby ART rozpocząć w ciągu dwóch tygodni u osób z liczbą komórek CD4 mniejszą lub równą 50 komórek/mm (z wyjątkiem dzieci, dla których poprzednie rekomendacje pozostały niezmienione ze względu na brak konkretnych dowodów). W 2017 r. [2], na podstawie systematycznego przeglądu dowodów wskazujących, że wcześniejsze rozpoczęcie ART skutkowało zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności, WHO rekomenduje oferowanie szybkiego rozpoczęcia ART w ciągu tygodnia, a jeśli to możliwe, tego samego dnia, wszystkim osobom z rozpoznaniem HIV – w tym dorosłym, młodzieży i dzieciom – z zastrzeżeniem ostrożności w przypadku osób z objawami gruźliczego zapalenia opon mózgowych.

## 4.4. Stosowanie steroidów jako leków wspomagających w leczeniu gruźliczego zapalenia opon mózgowych i osierdzia

### Rekomendacja 4.1

**U chorych na gruźlicze zapalenie opon mózgowych należy zastosować początkową terapię wspomagającą kortykosteroidami, stosując deksametazon lub prednizolon w dawkach zmniejszanych stopniowo przez 6–8 tygodni. (Rekomendacja silna, umiarkowana pewność dowodów).**

### Rekomendacja 4.2

**U chorych na gruźlicze zapalenie osierdzia można zastosować wstępną terapię uzupełniającą kortykosteroidami (Rekomendacja warunkowa, bardzo niski poziom pewności dowodów)**

#### *Uzasadnienie rekomendacji*

W przypadku pacjentów z gruźliczym zapaleniem opon mózgowych, wyniki randomizowanych badań kontrolowanych zawarte w przeglądzie systematycznym wykazały niższy wskaźnik śmiertelności, zgonów lub poważnej niepełnosprawności oraz nawrotów choroby, gdy pacjenci byli leczeni steroidami jako uzupełnieniem terapii przeciwprątkowej. Korzyści w zakresie śmiertelności wzrastały wraz z postępem stadium gruźliczego zapalenia opon mózgowych (tj. wraz ze wzrostem ciężkości choroby). Ponadto częstość występowania działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych, w tym ciężkiego zapalenia wątroby, była niższa u pacjentów otrzymujących steroidy.

W przypadku pacjentów z gruźliczym zapaleniem osierdzia wyniki badań zawartych w przeglądzie

systematycznym wykazały korzyści płynące ze stosowania leczenia steroidami w odniesieniu do śmiertelności, zwężającego zapalenia osierdzia i przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Po przeanalizowaniu poszczególnych badań największe (1400 pacjentów) i najnowsze badanie – badanie IMPI – nie wykazało korzyści płynących ze stosowania steroidów. Jednak czynnikiem komplikującym te wyniki jest zakażenie HIV. W badaniu IMPI 67% chorych było zakażonych HIV, a tylko 14% było objętych terapią antyretrowirusową (ART). Rodzi to pytanie, czy pacjenci z obniżoną odpornością mogli odnieść inne korzyści ze stosowania steroidów w porównaniu z osobami bez zakażenia HIV lub osobami zakażonymi HIV, które są objęte terapią ART. W badaniu IMPI przeprowadzono dodatkową analizę wyłącznie pacjentów bez zakażenia HIV i wykazano niewielką korzyść w zakresie śmiertelności w przypadku leczenia steroidami. Jednak związek między zakażeniem HIV a steroidami jest złożony. W innym, mniejszym badaniu obejmującym 58 osób, z których wszystkie były zakażone HIV, stwierdzono, że steroidy zmniejszają śmiertelność. Należy zauważyć, że inne badania uwzględnione w przeglądzie nie dotyczyły wirusa HIV i śmiertelności.

GR uznała, że korzyści wynikające z zapobiegania zwężającemu zapaleniu osierdzia przeważają nad potencjalnymi szkodami związanymi z terapią kortykosteroidami.

### ***Kluczowe podgrupy***

Osoby dorosłe chore na gruźlicę pozapłucną kwalifikują się do 6-miesięcznego schematu 2HRZE/4HR, z wyjątkiem gruźlicy ośrodkowego układu nerwowego, kostno-stawowej, gdzie zaleca się dłuższe leczenie (9–12 miesięcy).

Steroidy należy podawać niezależnie od ciężkości zapalenia opon mózgowych. Jeśli chodzi o stosowanie steroidów w gruźliczym zapaleniu osierdzia, w jednym badaniu zaobserwowano wzrost zachorowań na nowotwory związane z HIV (chłoniak nieziarniczy i mięsak Kaposiego). Wydaje się jednak, że wzrost ten jest spowodowany jednoczesnym podawaniem immunoterapii (*M. indicus pranii*).

### ***Skład i czas leczenia***

Gruźlica płucna i pozapłucna u dorosłych może być leczona tym samym schematem 6-miesięcznym (2HRZE/4HR). W niektórych przypadkach leczenie może być wydłużone (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, gruźlica kostno-stawowa).

Schemat 4-miesięczny 2HPMZ/2HPM nie jest zalecany w cięższych przypadkach gruźlicy pozapłucnej.

Alternatywnie można zastosować 6-miesięczny schemat (6HRZEto) w wybranych przypadkach.

Steroidy są zalecane w gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i osierdzia. Zmniejszają śmiertelność, ciężkie powikłania i nawroty choroby. W gruźliczym zapaleniu osierdzia korzyści są mniej jednoznaczne, szczególnie u pacjentów z HIV. Decyzję o zastosowaniu steroidów należy podejmować indywidualnie.

## Monitorowanie

Nie ma żadnych dodatkowych zaleceń wykraczających poza standardową opiekę.

## 4.5. Leczenie gruźlicy wrażliwej w specjalnych sytuacjach klinicznych

Leczenie gruźlicy wrażliwej na leki (DS-TB) wiąże się ze szczególnymi wyzwaniami w niektórych podgrupach pacjentów, w szczególności u osób z cukrzycą, kobiet w ciąży, osób powyżej 65. roku życia oraz u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek lub wątroby.

### Cukrzyca

Cukrzyca jest częstą chorobą, zwłaszcza w niektórych krajach, gdzie dotyczy nawet 30–40% chorych na gruźlicę. Udział frakcji przypisywalnej populacyjnie cukrzycy jako czynnika ryzyka gruźlicy przekracza 10% we wszystkich regionach WHO, z wyjątkiem Afryki i regionu Zachodniego Pacyfiku. Szacuje się, że cukrzyca odpowiada za ponad 10% globalnych zgonów z powodu gruźlicy wśród osób HIV-ujemnych.

Hiperglikemia powoduje zaburzenia zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej na *Mycobacterium tuberculosis*, a cukrzyca zwiększa (2–4-krotnie) ryzyko przejścia zakażenia w chorobę. Odpowiedź na leczenie jest również często gorsza u pacjentów z cukrzycą. Wśród mechanizmów leżących u podstaw tego zjawiska znajdują się m.in. mniej efektywne rozpoznawanie bakterii i fagocytoza, upośledzona rekrutacja komórek prezentujących antygen oraz opóźniona aktywacja odpowiedzi komórkowej. Klinicznie przekłada się to na większy odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem mikroskopii płwociny, bardziej rozległe obustronne zmiany płucne, większą liczbę jam oraz powiększenie węzłów chłonnych, a także „atypowe” zmiany w dolnych płatach płuc (szczególnie u pacjentów ze słabą kontrolą glikemii). U osób z cukrzycą obserwuje się również wyższy odsetek niepowodzeń leczenia i zgonów oraz większe ryzyko nawrotu choroby.

Cukrzyca ma niekorzystny wpływ na farmakokinetykę niektórych leków przeciwprątkowych (np. ryfampicyny), zwiększając ryzyko rozwoju lekooporności. Ryfampicyna jest silnym induktorem enzymów wątrobowych, zwiększa metabolizm pochodnych sulfonilomocznika, obniżając ich stężenie w osoczu. Nie wykazano wpływu ryfampicyny na ekspozycję agonistów receptora GLP-1, a jedynie niewielki wpływ na inhibitory DPP-4. Metformina nie jest metabolizowana przez układ cytochromu P450, jednak jej działanie hipoglikemizujące może być nasilone przez ryfampicynę poprzez zwiększenie ekspresji transporterów kationów organicznych i wychwyty wątrobowego. Insulina nie ulega metabolizmowi w tym układzie, dlatego nie wykazuje istotnych interakcji farmakokinetycznych z lekami przeciwgruźliczymi; z tego względu niektórzy autorzy zalecają jej stosowanie na początku leczenia gruźlicy w celu szybszej konwersji płwociny i ograniczenia interakcji lekowych.

U chorych na gruźlicę i cukrzycę obserwuje się wyższy odsetek, a czasem także większe nasilenie działań niepożądanych (np. neuropatia obwodowa związana z izoniazydem oraz neuropatia wzrokowa związana z etambutolem).

Istnieją dowody, że opisane problemy ulegają zmniejszeniu przy dobrej kontroli cukrzycy. Dlatego właściwa kontrola glikemii oraz współpraca między opieką nad gruźlicą a leczeniem cukrzycy są szczególnie istotne, zwłaszcza w krajach o wysokiej częstości występowania cukrzycy.

### **Monitorowanie**

Chociaż leki stosowane w leczeniu DS-TB są na ogół dobrze tolerowane i rzadko powodują ciężkie działania niepożądane u osób z cukrzycą, konieczne jest monitorowanie leczenia w celu szybkiego wykrycia i odpowiedniego leczenia ewentualnych działań niepożądanych. Postępowanie z tymi pacjentami wymaga podejścia wielodyscyplinarnego, ze względu na konieczność kontroli cukrzycy oraz ewentualnej modyfikacji dawkowania leków. W wybranych przypadkach pomocne może być wsparcie krajowego lub regionalnego konsylium specjalistycznego zajmującego się trudnymi przypadkami gruźlicy.

Wspieranie adherencji do leczenia stanowi kluczowy element postępowania u pacjentów z DS-TB i cukrzycą. W tym celu istotna jest współpraca z partnerami w społeczności, w tym członkami rodziny, opiekunami, pracownikami ochrony zdrowia oraz pracownikami socjalnymi. Koordynacja działań krajowego programu zwalczania gruźlicy z opieką diabetologiczną może być szczególnie istotna w krajach o wysokiej zapadalności na gruźlicę.

### **Ciąża**

Dane epidemiologiczne dotyczące gruźlicy (TB) w ciąży są ograniczone. W Wielkiej Brytanii u kobiet w wczesnym okresie poporodowym ryzyko rozwoju gruźlicy było dwukrotnie wyższe niż u kobiet niebędących w ciąży.

Niedawne badanie populacyjne w Mozambiku oceniło częstość występowania gruźlicy w ciąży i wykazało, że była ona zbliżona do tej obserwowanej w populacji ogólnej, choć wyższa u kobiet żyjących z HIV. Częstość gruźlicy wynosiła 505 (95% CI: 242–926) na 100 000 kobiet w ciąży oraz 297 (95% CI: 61–865) na 100 000 kobiet w okresie poporodowym. Wśród kobiet ciężarnych z HIV częstość gruźlicy wynosiła 1626 na 100 000 (95% CI: 782–2970), a wśród kobiet w okresie poporodowym z HIV – 984 na 100 000 (95% CI: 203–2848).

Oprócz ryzyka dla matki, gruźlica w czasie ciąży wiąże się z wysoką śmiertelnością okołoporodową, małą masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego, wcześniactwem oraz niską masą urodzeniową noworodków. Choroba gruźlicza u matki wiąże się z gorszymi wynikami noworodkowymi, częściowo z powodu ubóstwa i innych czynników społecznych związanych ze zwiększonym ryzykiem gruźlicy w ciąży. Gruźlica rozszkana u matki może prowadzić do gruźlicy wrodzonej u dziecka, jednak jest to rzadkie. Rozpoznanie gruźlicy w ciąży często jest opóźnione ze względu na nieswoiste objawy i podobieństwo do

innych chorób zakaźnych. Niekorzystne wyniki okołoporodowe są jeszcze bardziej nasilone u kobiet z zaawansowaną chorobą, późnym rozpoznaniem oraz niepełnym lub nieregularnym leczeniem. Wiele poradni prenatalnych nie jest przygotowanych do diagnostyki gruźlicy. Ponieważ ciąża jest zwykle kryterium wykluczenia z badań klinicznych, brakuje danych dotyczących tej ważnej grupy pacjentek. Standardowe leczenie DS-TB jest uznawane za bezpieczne w ciąży i przewyższa ryzyko związane z nieleczoną gruźlicą. Oznaczenie funkcji wątroby przed rozpoczęciem leczenia jest przydatne, a w przypadku nieprawidłowości należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. Kluczowe kwestie związane z leczeniem w ciąży dotyczą bezpieczeństwa dziecka przed i po urodzeniu, zarówno w kontekście ryzyka transmisji (matka–dziecko), jak i potencjalnego działania teratogennego leków przeciwprątkowych.

Gruźlica noworodków najczęściej wynika z inhalacji prątków. Jeśli matka otrzymywała leczenie DS-TB przez co najmniej 2 tygodnie, izolacja dziecka nie jest konieczna. Jest to szczególnie istotne ze względu na znaczenie karmienia piersią dla zdrowia dziecka. Wczesne rozpoznanie i leczenie sprzyjają uzyskaniu najlepszych możliwych wyników leczenia zarówno u matki, jak i u dziecka.

Kobiety ciężarne są zwykle leczone standardowym 6-miesięcznym schematem 2HRZE/4HR. Brakuje danych dotyczących stosowania 4-miesięcznego schematu 2HPMZ/2HPM w ciąży. Eksperci zalecają stosowanie pirydoksyny jako uzupełnienia leczenia przeciwprątkowego w ciąży, ponieważ jej niedobór występuje częściej niż w populacji ogólnej.

### **Monitorowanie**

Konieczność izolacji matki powinna być ograniczona do minimum niezbędnego do zapobiegania transmisji na dziecko, aby nie zakłócać karmienia piersią. • Edukacja zdrowotna dotycząca podstaw kontroli zakażeń, ze szczególnym uwzględnieniem ochrony osobistej i wentylacji, stanowi ważny element leczenia DS-TB w ciąży.

Chociaż leki stosowane w leczeniu DS-TB są na ogół dobrze tolerowane i mało prawdopodobne, aby powodowały działania niepożądane u matki i dziecka, konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych w celu ich szybkiego wykrycia i leczenia. Leczenie pacjentek z tej grupy (w tym kobiet w ciąży) wymaga podejścia wielodyscyplinarnego; w wybranych przypadkach pomocne może być wsparcie konsylium specjalistów zajmującego się trudnymi przypadkami gruźlicy. Koordynacja działań krajowych programu zwalczania gruźlicy z opieką prenatalną oraz opieką nad osobami z HIV jest istotna dla zapewnienia szybkiej diagnostyki i skutecznego leczenia gruźlicy w ciąży.

### **Osoby starsze**

Gruźlica u osób starszych jest szczególnie istotna w krajach o niskiej zapadalności na gruźlicę w regionach WHO dla Ameryki i Europy, także w Polsce. Ogniska zakażeń w domach opieki są często opisywane, zwłaszcza w krajach o niskiej zapadalności na gruźlicę. Występowanie gruźlicy u osób starszych wiąże się również z większą częstością chorób współistniejących (np. cukrzycy, przewlekłej niewydolności nerek oraz palenia tytoniu) w tej grupie wiekowej. Utracone lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY)

z powodu gruźlicy u osób powyżej 65. roku życia wynoszą od 8,2% w Europie do 18,7% w Azji Wschodniej i Środkowej.

Główne wyzwania w skutecznym leczeniu pacjentów w podeszłym wieku obejmują słabą tolerancję leków, działania niepożądane oraz niską adherencję do leczenia, co może prowadzić do niekorzystnych wyników terapii. Najnowsze dane z Japonii dotyczące pacjentów z gruźlicą zgłoszonych w 2017 r. wskazują, że śmiertelność rosła wraz z wiekiem: wynosiła 3,1% u osób w wieku 0–64 lata, 15,3% u osób w wieku 65–74 lata, 27,0% u osób w wieku 75–84 lata oraz 47,4% u osób w wieku 85 lat i więcej. Badanie z Nigerii wykazało niższy odsetek konwersji płwociny po fazie intensywnej leczenia u pacjentów powyżej 60. roku życia, choć jedynie gruźlica pozapłucna oraz koinfekcja HIV były istotnymi predyktorami gorszych wyników leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u osób starszych są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz zapalenie wątroby. W Japonii u pacjentów w wieku 80 lat i więcej leczonych z powodu DS-TB schematem 6-miesięcznym częstość zapalenia wątroby była wyższa u osób otrzymujących izoniazyd, ryfampicynę, pyrazynamid i etambutol niż u tych otrzymujących izoniazyd, ryfampicynę i etambutol, chociaż wyniki leczenia były podobne w obu grupach.

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych pyrazynamidem należy zachować szczególną czujność kliniczną, aby szybko wykryć i leczyć ewentualne działania niepożądane. Wytyczne American Thoracic Society dopuszczają możliwość pominięcia pyrazynamidu u pacjentów powyżej 80. roku życia.

Etambutol jest wydalany przez nerki. Niska filtracja kłębuszkowa (GFR <30 mL/min) wiąże się z gorszym rokowaniem w leczeniu gruźlicy. U osób starszych dawkę należy dostosować do oszacowanego GFR, a także wydłużyć odstępy między dawkami, aby uniknąć utrzymywania się wysokiego stężenia leku we krwi.

Osoby starsze często cierpią na liczne choroby współistniejące i przyjmują wiele leków, co zwiększa ryzyko interakcji lekowych (DDI). Szczególnie problematyczna jest interakcja między warfaryną a ryfampicyną; bezpieczniejszą alternatywą jest heparyna lub doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K. Istotne są również interakcje ze statynami, lekami przeciwbólowymi (np. celekoksybem i losartanem), doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, steroidami, antagonistami kanału wapniowego oraz teofiliną. Przy ordynowaniu leczenia przeciwprątкового u osób starszych należy zawsze ocenić potencjalne interakcje między stosowanymi lekami. U osób starszych szczególną uwagę należy również zwrócić na zapewnienie prawidłowej adherencji do leczenia w ramach podejścia wielodyscyplinarnego i skoncentrowanego na pacjencie.

### **Monitorowanie**

Chociaż leki stosowane w leczeniu DS-TB są na ogół dobrze tolerowane i rzadko powodują działania niepożądane u osób starszych, konieczne jest ich monitorowanie w celu szybkiego wykrycia i leczenia ewentualnych powikłań. Leczenie osób starszych z gruźlicą wymaga podejścia wielodyscyplinarnego ze względu na konieczność leczenia chorób współistniejących oraz możliwej modyfikacji dawkowania leków. W wybranych przypadkach pomocne może być wsparcie konsylium specjalistów.

Wspieranie adherencji, z uwzględnieniem ograniczeń fizycznych i psychicznych związanych z wiekiem,

stanowi kluczowy element leczenia DS-TB u osób starszych. Niezbędna jest współpraca z otoczeniem pacjenta, w tym rodziną, opiekunami, personelem medycznym i pracownikami socjalnymi. Koordynacja działań krajowego programu zwalczania gruźlicy z opieką geriatryczną może mieć istotne znaczenie w krajach, w których rośnie liczba przypadków gruźlicy u osób starszych.

### **Przewlekła niewydolność nerek**

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek (CRF) częściej doświadczają działań niepożądanych (AEs) oraz mają wyższą śmiertelność niż pacjenci bez CRF. Przypisuje się to zwiększonej podatności gospodarza wynikającej z immunosupresyjnego wpływu CRF na odpowiedź komórkową oraz czynnikom społecznym wpływającym na zdrowie w tej grupie pacjentów.

Nasilenie niewydolności nerek klasyfikuje się na podstawie klirensu kreatyniny: łagodne przy 60–120 mL/min, umiarkowane przy 30–59 mL/min, ciężkie przy 10–29 mL/min oraz bardzo ciężkie poniżej 10 mL/min. Według niektórych ekspertów, u chorych na DS-TB poddawanych dializoterapii pyrazynamid i etambutol powinny być podawane trzy razy w tygodniu po zakończeniu dializy.

Modyfikacje dawkowania u dorosłych z klirensem kreatyniny <30 mL/min są następujące (o ile nie wskazano inaczej):

- Pyrazynamid: 25–35 mg/kg na dawkę, trzy razy w tygodniu po dializie.
- Etambutol: 15–25 mg/kg na dawkę, trzy razy w tygodniu po dializie.
- Ryfapentyna i moksyflokscyna, stosowane w schematach leczenia DS-TB, nie wymagają modyfikacji dawki w niewydolności nerek.

### **Monitorowanie**

Zarówno rozpoznanie przewlekłej niewydolności nerek, jak i leczenie gruźlicy u tych pacjentów stanowią duże wyzwanie. Istnieje niewiele danych stanowiących podstawę do opracowania rekomendacji opartych na dowodach dla tej grupy chorych.

Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia kreatyniny co tydzień lub co 2 tygodnie oraz odpowiednie nawodnienie. Ze względu na częste zaburzenia elektrolitowe w CRF zaleca się także cotygodniowe monitorowanie elektrolitów.

W przypadku ciężkiej hipokaliemii stosuje się dożylnie chlorek potasu (KCl) w dawce 10 mEq/godz. (10 mEq KCl zwiększa stężenie potasu w surowicy o 0,1 mEq/L). Przy niskim poziomie potasu eksperci zalecają oznaczenie magnezu; jeśli nie jest to możliwe, należy rozważyć empiryczne leczenie magnezem (np. glukonian magnezu 1000 mg dwa razy dziennie) we wszystkich przypadkach hipokaliemii. W opornych przypadkach sugeruje się stosowanie spironolaktonu w dawce 25 mg dziennie.

Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT (szczególnie w związku z moksyflokscyną) oraz zaburzeń elektrolitowych należy wykonywać badanie EKG, pamiętając, że hipokaliemia może być oporna na leczenie, jeśli nie skorygowano współistniejącej hipomagnezdemii. Ryzyko jest wyższe w przypadku

wydłużenia fazy intensywnej leczenia; zaburzenia elektrolitowe są odwracalne, choć mogą utrzymywać się przez tygodnie lub miesiące.

Ze względu na złożoność leczenia gruźlicy u pacjentów z CRF konieczna jest ścisła współpraca między specjalistami chorób zakaźnych, pulmonologami i nefrologami. W wybranych przypadkach pomocne może być wsparcie zespołu specjalistów jako konsylium zajmującego się trudnymi przypadkami gruźlicy.

## **Przewlekłe choroby wątroby**

Isoniazyd, ryfampicyna i pyrazynamid mogą powodować hepatotoksyczność. W leczeniu gruźlicy u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (PChW) eksperci zalecają monitorowanie aminotransferaz (tj. aminotransferazy alaninowej [ALT] i asparaginianowej [AST]) początkowo co tydzień, a po drugim miesiącu leczenia co dwa tygodnie. W przypadku, gdy poziom aminotransferaz jest pięciokrotnie lub więcej wyższy od górnej granicy normy (z objawami lub bez), lub trzykrotnie wyższy przy obecności objawów lub żółtaczki (tj. bilirubina >3 mg/dL), leczenie należy natychmiast przerwać. Należy zidentyfikować lek odpowiedzialny i po normalizacji poziomu enzymów wątrobowych wdrożyć stopniowe ponowne wprowadzanie leków. Reintrodukcję należy przeprowadzać pojedynczo, zaczynając od leku uznawanego za najmniej hepatotoksyczny, według następującego schematu:

- gdy aminotransferazy spadną do wartości <2 razy powyżej górnej granicy normy, można ponownie włączyć ryfampicynę wraz z etambutolem;
- po 3–7 dniach, po kontroli aminotransferaz, można ponownie włączyć izoniazyd, z kolejną kontrolą enzymów wątrobowych;
- jeśli objawy nawrócą lub poziom aminotransferaz ponownie wzrośnie, ostatnio włączony lek należy odstawić i zastąpić innym z listy zalecanych leków.

Jeśli obraz kliniczny wskazuje na cholestazę, ryfampicyna może być za to odpowiedzialna. U pacjentów z przedłużoną lub ciężką hepatotoksycznością, którzy tolerują izoniazyd i ryfampicynę, ponowne włączenie pyrazynamidu może być ryzykowne. W takiej sytuacji pyrazynamid należy trwale odstawić, a leczenie wydłużyć do 9 miesięcy. U pacjentów z zaawansowaną PChW należy dokładnie monitorować czynniki krzepnięcia.

W ramach krajowego programu zwalczania gruźlicy powinny być zabezpieczone dodatkowe zapasów leków umożliwiających modyfikację schematu HRZE w szczególnych sytuacjach, takich jak PChW. Do leków uznawanych za bezpieczne u pacjentów z PChW należą etambutol i fluorochinolony. Ze względu na ich istotne działanie bakteriobójcze i sterylizujące, o ile to możliwe, należy uwzględnić izoniazyd lub ryfampicynę (lub oba leki).

Status N-acetylotransferazy (NAT) pacjenta wpływa na profil ryzyka. U osób wolno acetylujących istnieje większe ryzyko uszkodzenia wątroby, dlatego dawka izoniazydu 2,5–5 mg/kg/dobę może być wystarczająca; natomiast u osób szybko acetylujących dawka izoniazydu może być zwiększona do 7,5

mg/kg/dobę.

Skala Child–Turcotte–Pugh (CTP) opiera się na stężeniu albuminy, bilirubiny, czasie protrombinowym/INR (PT/INR), obecności wodobrzusza oraz encefalopatii. Skala CTP może być stosowana jako wskaźnik tolerancji leczenia przeciwprątkowego oraz rokowania, jak przedstawiono w Tabeli poniżej.

#### Parametry skali CTP - Child–Turcotte–Pugh

Parametr	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Wodobrzusze	Brak	Łagodne	Umiarkowane do ciężkiego
Albumina w surowicy (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Bilirubina całkowita (mg/dl)	<2	2–3	>3
Encefalopatia wątrobowa	Brak	Stopień I–II	Stopień III–IV
Czas protrombinowy (INR)	<1,7	1,7–2,3	>2,3

INR: międzynarodowy współczynnik znormalizowany.

U chorych na DS-TB i stabilną PCHW (CTP  $\leq 7$ ) schemat leczenia zawierający izoniazyd, ryfampicynę i etambutol jest zazwyczaj dobrze tolerowany, z wyłączeniem pyrazynamidu (najbardziej hepatotoksycznego leku w schemacie 6-miesięcznym). Niektórzy eksperci zalecają w takiej sytuacji wydłużenie fazy kontynuacji (izoniazyd i ryfampicyna) do 7 miesięcy, po 2-miesięcznej fazie intensywnej z trzema lekami.

U pacjentów z bardziej zaawansowaną PCHW (CTP 8–10) zaleca się stosowanie tylko jednego leku potencjalnie hepatotoksycznego, najlepiej ryfampicyny; natomiast przy bardzo zaawansowanej PCHW (CTP  $\geq 11$ ) zaleca się unikanie wszystkich leków hepatotoksycznych (71, 86). Niektórzy autorzy sugerują zastosowanie początkowo schematu oszczędzającego wątrobę w celu zmniejszenia liczby prątków i ryzyka transmisji, do czasu normalizacji parametrów wątrobowych.

W sytuacjach wymagających opracowania indywidualnych schematów leczenia zaleca się współpracę z klinicystami posiadającymi doświadczenie w leczeniu PCHW oraz wsparcie zespołu eksperckiego (np. consilium gruźliczego).

U chorych na DS-TB i przewlekłych chorób wątroby konieczna jest ocena stopnia uszkodzenia funkcji wątroby w celu zaplanowania możliwie najskuteczniejszego, a jednocześnie bezpiecznego schematu leczenia. Ze względu na ciężki stan kliniczny tych pacjentów zalecana jest współpraca ze specjalistami w leczeniu chorób wątroby oraz wsparcie zespołu eksperckiego.

## 5. Referencje

---

- 1 Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/TB/2017.05). Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>).
- 2 Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes, fourth edition (WHO/HTM/TB/2009.420). Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547833>).
- 3 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240047716>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 4 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.
- 5 World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva: WHO; 2015
- 6 WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 7 Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2024 roku - Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, [https://www.igichp.edu.pl/wp-content/uploads/2025/07/Biuletyn\\_2025.pdf](https://www.igichp.edu.pl/wp-content/uploads/2025/07/Biuletyn_2025.pdf)
- 8 Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2023 roku - Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, [https://www.igichp.edu.pl/wp-content/uploads/2024/08/Biuletyn\\_2024.pdf](https://www.igichp.edu.pl/wp-content/uploads/2024/08/Biuletyn_2024.pdf)
- 9 Korzeniewska-Koseła MJ, Wesółowski S. Tuberculosis in Poland in 2022. *Przeegl Epidemiol.* 2024 Dec 31;78(4):496-511. English, Polish. doi: 10.32394/pe/196970. Epub 2024 Dec 19. PMID: 40101014.
- 10 Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guide lines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 380–382, DOI: 10.1016/j.jclinepi. 2010.09.011.
- 11 Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017; 81: 101–110, DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009.
- 12 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353: i2016, DOI: 10.1136/bmj.i2016. 9.
- 13 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008, DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- 14 Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/HTM/TB/2014.03). Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf)).
- 15 Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021;384:1705–18 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>).
- 16 WHO's The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 6: tuberculosis and comorbidities,