



DOTS-PLUS PROJEKAT I "THE GREEN LIGHT COMMITTEE"  
SVETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE ILI KAKO DOĆI DO JEFTINI  
I KVALITETNIH ANTITUBERKULOTIKA  
DRUGE LINIJE

DOTS-PLUS AND "PROJECT THE GREEN LIGHT COMMITTEE OF THE  
WHO OR HOW TO PROVIDE CHEAP AND HIGHQUALITY SECOND-LINE  
ANTITUBERCULOTICS"

Eva Panić

Zdravstveni centar "dr Radivoj Simonović" Sombor, Grudno odeljenje

SAŽETAK

*Primena korektnih režima antituberkulotika druge linije za lečenje MDR-TB je od izuzetnog značaja za kontrolu tuberkuloze u svetu. Kada bi na te lekove nastala rezistencija i njihova se efikasnost izgubila, ne bismo više imali na raspolaganju delotvornu terapijsku alternativu za MDR-TB. The Green Light Committee je radna grupa SZO za nabavku kvalitetnih antituberkulotika druge linije po povlašćenoj ceni. Ovaj komitet, putem analize DOTS-Plus pilot projekata za lečenje MDR-TB i njihovim prihvatanjem uz pružanje permanentne stručne pomoći, omogućava racionalno korišćenje kvalitetnih i jeftinih antituberkulotika druge linije, kontinuirano snabdevanje lekovima i obezbeđuje spoljašnji mehanizam praćenja toka projekta. DOTS i dalje predstavlja prioritet protiv stvaranja MDR-TB. Na osnovu rezultata DOTS-Plus projekata, SZO sa partnerima izrađuje smernice za lečenje MDR tuberkuloze koje se uključuju u sistem proširenog DOTS programa u sredinama sa visokom prevalencom MDR-TB.*

**Ključne reči:** Multirezistentna tuberkuloza, DOTS, DOTS-Plus, antituberkulotici druge linije, Green Light Committee

SUMMARY

*DOTS-Plus is a case-management strategy under development, designed to manage MDR-TB using second line anti-tuberculosis drugs within the DOTS strategy in low-income and developing countries. DOTS-Plus means DOTS first. The Green Light Committee (GLC) of the World Health Organisation (WHO) is a part of the WHO Working Group on DOTS Plus. It is a multilateral partnership, which reviews DOTS Plus project proposals to determine whether these projects adhere to the WHO guidelines. Projects adhering to the guidelines receive the "green light", having the option of procuring high quality second line anti-tuberculosis drugs at preferential prices via the pooled procurement mechanism. Technical assistance and external monitoring mechanism of the projects are also provided. Based on the results, WHO and partners will formulate policy recommendations. DOTS-Plus will ultimately be mainstreamed within the DOTS expansion movement as DOTS in high MDR-TB settings.*

**Key words:** multiresistant tuberculosis, DOTS, DOTS-Plus, Second-line antituberculous drugs, Green Light Committee

## UVOD

Tuberkuloza (TB) je oboljenje koje dovodi do obolevanja i smrti kod ljudi hiljadama godina, a po pravilu pogađala je najviše uvek najsiromašnije slojeve stanovništva. Tako dug suživot *M. tuberculosis* i ljudi doveo je do toga da ovaj mikroorganizam razvije najbolje adaptacione mehanizme među svim poznatim patogenima koji napadaju čoveka. Zahvaljujući tome, bacil je opstao u stanju mirovanja kod ogromnog broja pojedinaca, ne prouzrokuje ni simptome, ni oboljenje, ali preživljavajući i očekujući pogodnije uslove za napad. Pretpostavlja se da danas oko trećina čovečanstva živi sa ovim bacilom i tako predstavlja najveći rezervoar zdravih, zaraženih nosilaca među svim zaraznim bolestima. Pored ovog bacil dovodi do pojave aktivne TB kod oko osam miliona ljudi i umiranja oko dva miliona ljudi godišnje (1).

U toku poslednjih desetak godina širenje multirezistentne TB (MDR-TB), (oboljenja prouzrokovano sojem *M. tuberculosis* neosetljivim bar na izonijazid i rifampicin) u pojedinim delovima sveta, imalo je ozbiljan uticaj na nacionalne programe (NTP) u mnogim zemljama. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) u nekim vrućim tačkama (npr. Baltičke zemlje) MDR-TB čini 20% ili više od ukupno registrovanih slučajeva bolesti.

Postoji nekoliko razloga zbog čega postojeći rezervoari MDR-TB predstavljaju ogroman problem za NTP u određenim zemljama. Kao prvo, standardizovanom kratkotrajnom hemioterapijom ne postiže se zadovoljavajuća stopa izlečenja za MDR-TB slučajeve; efikasna hemioterapija za MDR-TB je mnogo skuplja od one koja se primenjuje kod pan-susceptibilne TB; bez efikasne terapije, transmisija MDR-TB će se nastaviti sa potencijalnim nekontrolisanim širenjem bolesti; MDR-TB ima koban uticaj na uspehe DOTS programa u svetu (2-6).

Jula 2002. godine u Švajcarskoj je osnovan Globalni fond za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije (GFATM), čiji je zadatak da podrži borbu protiv ovih zaraznih bolesti širom sveta. To je jedinstven međunarodni finansijski mehanizam, zasnovan na partnerstvu vlada, građanskog društva, nevladinih organizacija, privatnog sektora i zemalja i regiona koje su najteže pogođene ovim bolestima. Srbiji je za projekat Programa zdravstvene zaštite stanovništva od TB ovaj fond odobrio određena materijalna sredstva za period od 2004-2008. godine. Sredstva se dobijaju postupno, na osnovu postignutih rezultata u ostvarivanju ciljeva NTP-a.

Ti ciljevi su sledeći: jačanje zdravstvenog sistema i komponenata za suzbijanje i kontrolu TB (period 2004-2005); potpuna implementacija strategije DOTS do 2008. godine; unapređenje kontrole TB u visokorizičnim grupacijama stanovništva i sprečavanje pojave rezistentne TB (period 2004-2008. godine).

Treći cilj ima dve podgrupe. Druga podgrupa predstavlja formiranje specijalnih jedinica i timova za dijagnozu i tretman slučajeva rezistentne TB te obuku timova za MDR-TB. Početak aktivnosti je predviđen tokom 2007-2008. godine (preaplikaciona faza) nakon čega sledi prijavljivanje za AT lekove druge linije kod "Green Light Committee"-a (GLC) Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (aplikaciona faza) (7,8).

## ŠTA JE DOTS-PLUS?

Najefikasniji i najjeftiniji način borbe protiv pojave/širenja epidemije MDR-TB u svetu je dobar DOTS program u okviru pojedinačnih NTP-a. Primena ovakvog programa ima za rezultat izlečenje velike većine novootkrivenih slučajeva koji boluju od TB. On istovremeno obezbeđuje sprečavanje pojave rezistencije na ATL. U sredinama sa minimalnom stopom rezistencije na ATL, sprečavanje pojave rezistentne TB putem efikasnog, kompletnog lečenja novih pacijenata sa TB je delotvornije i jeftinije od lečenja slučajeva sa MDR-TB. Međutim, sredine koje imaju znatan broj obolelih od MDR-TB moraju dodatno da obezbede direktno i efikasno lečenje i ovih bolesnika.

U tom cilju je 1998. godine SZO sa partnerima, na bazi DOTS strategije, inicirala nastanak DOTS-Plus programa, dinamičnu strategiju koja se stalno razvija i testira u različitim sredinama. Ona je dizajnirana za lečenje MDR-TB putem primene ATL druge linije u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju.

## NAJZNAČAJNIJE RAZLIKE IZMEĐU DOTS I DOTS-PLUS

**DOTS-Plus znači prvo DOTS!**

Finansijska podrška vlade je neophodna kod oba programa, s tim da su za DOTS-Plus potrebna mnogo veća materijalna sredstva.

Dijagnoza TB je kod DOTS-a zasnovana na direktnoj mikroskopiji sputuma (kontrola kvaliteta, zaštitne mere) dok je kod DOTS-Plus-a uz mikroskopiju sputuma neophodna kultura sputuma i test osetljivosti na ATL (veza sa referentnom nacionalnom i supranacionalnom laboratorijom uz

kontrolu kvaliteta i zaštitne mere). DOTS podrazumeva direktno opserviran kratkotrajni standardizovani terapijski režim, a hospitalizacija nije neophodna za sve bolesnike. Nema posebne potrebe za dodatnim lekovima a neželjeni efekti ATL su retki.

DOTS-Plus strategija podrazumeva dugotrajno lečenje (do 24 meseca) pri čemu je direktno opservirana terapija (DOT) imperativ, a hospitalizacija se preporučuje u specijalizovanim ustanovama za lečenje MDR-TB. Nuspojave na ATL druge linije su česte zbog njihove toksičnosti, a lečenje nuspojava je neophodno da bi se lečenje uspešno završilo. Pored internista (pulmologa, infektologa) poželjno je uključivanje i raznih drugih medicinskih specijalnosti u tretman obolelih (9,10).

### ŠTA JE GREEN LIGHT COMMITTEE (GLC)?

U cilju što efikasnije borbe protiv MDR-TB, SZO je 1999. godine osnovala DOTS-Plus radnu grupu sa dve podgrupe i dva komiteta.

Podgrupe DOTS-Plus radne grupe SZO su:

1. Podgrupa za obezbeđenje (nabavku) lekova,
2. Podgrupa za probleme i pitanja vezana za rad laboratorija.

Komiteti DOTS-Plus radne grupe SZO su:

1. Komitet za naučne osnove strategije,
  2. GLC.
- Izrada smernica za DOTS-Plus pilot projekte počela je 2000. godine a 2002. godine izrađena su uputstva za konkurisanje - prijavljivanje kod GLC.

#### Podgrupa za nabavku lekova

Ova radna grupa ima za cilj da poboljša pristup antituberkuloticima druge linije koji su neophodni za lečenje MDR-TB. Jedna od glavnih prepreka za implementaciju DOTS-Plus pilot projekta u određenoj sredini je izuzetno visoka cena ATL druge linije. Članovi ove radne grupe pregovaraju sa predstavnicima farmaceutske industrije o postizanju nižih cena za navedene lekove, kao i o nabavci lekova na veliko po tim cenama.

#### Podgrupa za rešavanje problema vezanih za rad laboratorija

Rešava mnogobrojna složena pitanja vezana za laboratorijsku dijagnostiku MDR-TB kao što su npr. standardi za pouzdane testove rezistencije za ATL druge linije, korišćenje (upotreba) brzih metoda za detekciju i test osetljivosti kod *M. tuberculosis*, itd.

### Naučni komitet

Razvija programske i kliničke standarde za DOTS-Plus pilot projekte koji su uobličeni u smernicama (dostupne na internetu na <http://www.who.int/gtb/policy.htmrd/> DOTS plus). Smernice predstavljaju u stvari određene protokole razvijene u ranijim DOTS-Plus pilot projektima. Ovi protokoli navedeni su, međutim, samo kao primeri, pošto svaki novi projekat koji konkuriše kod GLC mora da odgovara specifičnim osobinama i potrebama datih pacijenata, kao i resursima koji su dostupni u datoj sredini. Članovi ovog komiteta redovno revidiraju smernice, a na osnovu činjenica iz novih DOTS-Plus projekata.

### GLC

GLC je telo koje omogućava nabavku ATL druge linije za projekte koji imaju najveći izgled na uspeh. GLC razmatra predloge projekata da bi utvrdio da li se oni nalaze u okvirima smernica. Projekti zasnovani na smernicama, imajuće tako mogućnost da dođu do ATL druge linije po povlašćenim cenama a takode će im od strane članova GLC biti pružena tehnička pomoć u radu (posete na terenu).

Nosioci potencijalnih DOTS-Plus pilot projekata treba da konkurišu kod GLC, radi odobrenja svog programa. Na taj način GLC biva upoznat sa strukturom i osobinama datog programa za kontrolu TB kao i sa detaljima DOTS-Plus projekta. Po potrebi, članovi GLC-a prezentuju dati DOTS-Plus projekat naučnom komitetu. Odobrenje projekta samo po sebi, međutim, ne garantuje da će se čitavim tokom sprovođenja programa poštovati smernice. Iz tih razloga, zbog opasnosti od eventualne nepravilne upotrebe ATL druge linije (što bi moglo da dovede do potencijalne rezistencije na te lekove sa katastrofalnim posledicama), članovi GLC-a, tokom celog vremena trajanja projekta, prate njegovo odvijanje i napredak na terenu (6).

Prijava za DOTS-plus pilot projekat ima tri faze:

**1. Preaplikaciona faza** podrazumeva garancije da se DOTS strategija primenjuje i da dobro funkcioniše; da postoji politička podrška sa adekvatnim fondovima za NTP; da postoji adekvatna laboratorijska mreža; da postoje uslovi za pravilnu obradu podataka; da su traženi lekovi registrovani u zemlji gde će se sprovođiti DOTS-Plus pilot projekat; da je razrađen plan u vezi uvoza i carinjenja datih lekova itd.

**2. Aplikaciona faza** podrazumeva: izradu i podnošenje prijave za DOTS-Plus projekat kod

GLC u skladu sa instrukcijama SZO; saradnju sa GLC u vezi komentara, pitanja ili uputstava datih od strane GLC; omogućavanje posete terenu članovima GLC uz aktivno učešće; saglasnost sa specifičnim dodatnim zahtevima SZO vezanim za projekat, itd.

**3. Operativna faza** podrazumeva: trebovanje i isporuku traženih ATL druge linije odobrenih za projekat; tehničku pomoć od strane članova GLC kada god se za to ukaže potreba; odabir, lečenje i praćenje bolesnika, periodično slanje podataka i izveštaja SZO itd.

Detaljna tehnička uputstva za podnošenje prijave za DOTS-Plus projekat sa neophodnim formularima mogu da se nađu na već navedenom internet-sajtu (11).

### **DOTS (I PROŠIRENI DOTS) JE NAJBOLJI LEK ZA SPREČAVANJE NASTANKA MDR-TB**

Primena DOTS strategije je *najbolji lek* za sprečavanje nastanka MDR-TB. Nakon oko decenije pošto je počela primena DOTS-a u svetu, u svetlu mnogobrojnih izazova i iskustava u tom periodu, spoznajući uslove za uspeh ali i prepreke za ostvarenje programa, pojavila se potreba da se izrade okviri za proširenu DOTS strategiju. Proširena DOTS strategija stavlja jednak akcenat na medicinske, tehničke, menadžerske, društvene i političke aspekte primene programa. Ona podvlači pravo i mogućnost obolelog od TB na lečenje kao osnovno ljudsko pravo i opšte-društveno dobro sa dugoročnim pozitivnim posledicama po zajednicu. Ona takođe ističe doprinos koju kontrola TB ima na smanjenje siromaštva, putem smanjenja ogromnog društveno-ekonomskog tereta upravo najsiromašnijih slojeva društva. Pojednostiti o proširenoj DOTS strategiji mogu da se nađu u priručniku SZO *An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control* iz 2002. godine (12).

### **ZAKLJUČAK**

Visoka prevalenca MDR-TB u nekim delovima sveta predstavlja ogromnu opasnost za tekuće napore koji se ulažu u kontrolu epidemije TB uz izuzetno veliki dodatni finansijski teret koji iziskuje lečenje MDR-TB (8,9). SZO je sa partnerima zbog toga ustanovila radnu grupu za MDR-TB koja putem svojih podgrupa i komiteta ima za cilj da ustanovi naučno zasnovane smernice za lečenje MDR-TB. Dok pristup antituberkuloticima druge linije mora da se poboljša, u isto vreme ovi lekovi

smeju da se upotrebljavaju samo u okviru DOTS-Plus projekata koji zadovoljavaju standarde predviđene smernicama za lečenje MDR-TB. U ovom procesu GLC ima jednu od ključnih uloga putem odobravanja DOTS-Plus projekata u različitim sredinama širom sveta, a koje su u skladu sa navedenim smernicama i omogućava nesmetano snabdevanje antituberkuloticima drugog reda visokog kvaliteta po cenama nižim i za 95% od onih na tržištu. Putem aktivnosti GLC navedeni lekovi se štite od zloupotrebe tokom neodgovarajućih terapijskih režima. U zemljama bez dobrog NTP-a, neracionalna primena ovih lekova mogla bi da dovede do pojave "MDR-TB plus" tj. pojave sojeva *M. tuberculosis* rezistentne na sve postojeće antituberkulotike i prve i druge linije.

Vizija koju članovi GLC-a imaju za XXI vek se sastoji u bržem i još kvalitetnijem radu radne grupe kojoj pripadaju, uhodanoj, dugoročnoj, uspešnoj strategiji nabavke ATL druge linije uz kontrolu tehnologije proizvodnje lekova, kao i realnom sagledavanju prave veličine problema MDR-TB u svim zemljama sveta (13,14).

### **SKRAĆENICE**

TB	-tuberkuloza
MDR-TB	-multirezistentna tuberkuloza
SZO	-Svetska zdravstvena organizacija
GLC	-Green Light Committee
ATL	-antituberkulotici
DOTS	-zaštićeno ime SZO za kontrolu TB
DOT	-direktno opservirana terapija
NTP	-nacionalni program tuberkuloze
GFATM	-Globalni fond za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije

### **LITERATURA**

1. Caminero JA, Torres A. Controversial topics in tuberculosis. *Eur Respir J* 2004; 24:895-96.
2. Caminero JA. Management of multidrug resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25:928-36.
3. Davies PDO. Basics of Pulmonary and Extrapulmonary TB Epidemiology - Drug Resistance in Europe. ERS School Postgraduate Course, Tuberculosis Epidemiology and Control, ERS annual congress 2003, Vienna, Course Educational Material, 9-36.
4. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A. et al. Global Surveillance for Antituberculosis -Drug Resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641.
5. Raviglione M. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet* 2002; 359: 775-80.

6. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, Mihaescu T, Clancy L, Casali L. Tuberculosis Management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-92.
  7. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Program zdravstvene zaštite stanovništva od tuberkuloze. Beograd 2003. 12-13.
  8. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis, Guidelines for National Programmes, Third Edition, Geneva, 2003. World Health Organization.
  9. World Health Organization. The Global Plan to Stop Tuberculosis. Stop TB Partnership. Geneva 2002. World Health Organization. 74-81.
  10. Espinal M, Kim J, Suarez P, Khomenko A, Migliori GB, Baez J et al. Standard Short-Course Chemotherapy for Drug-Resistant Tuberculosis. *JAMA*. May 17. 2000-Vol 283 No 19. 2537-45.
  11. Instructions for Applying to the Green Light Committee for Access to Second-Line Anti-Tuberculosis Drugs. <http://www.who.int/gtb/policyrd/DOTSplus.htm>.
  12. World Health Organization. An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control. Geneva 2002. World Health Organization.
  13. Espinal M, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbar F, Kim J, Reniero A, et al. Global Trends in Resistance to Antituberculosis Drugs. *N Engl J Med*, Vol. 344, No.17, April 26, 2001. 1294-303.
  14. Lambregts K. The Green Light Committee-Protecting drugs for MDR-TB. Abstract book, IUATLD 7th Annual Conference North American Region, 72s, Vancouver, Canada, 2002.
-