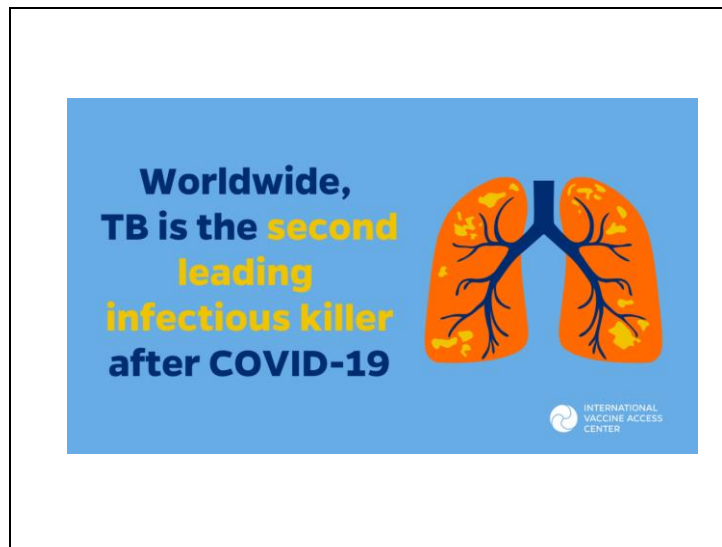
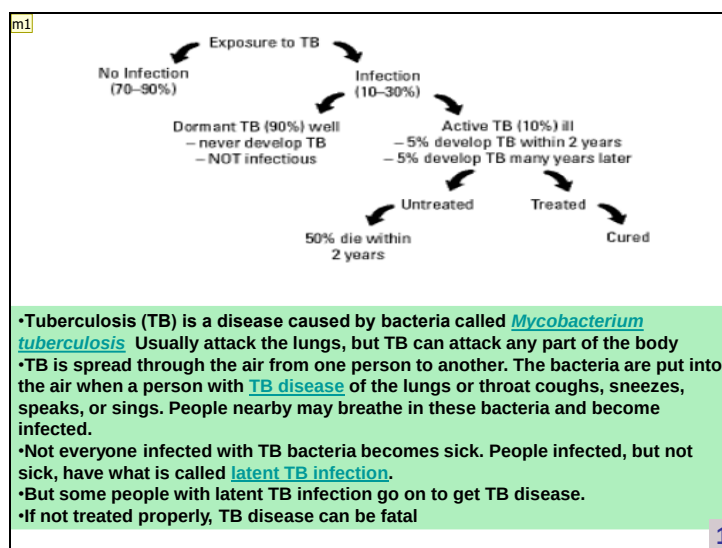


Διαφάνεια 1



Διαφάνεια 2



Ο αιτιολογικός παράγοντας της φυματίωσης είναι το Μυκοβακτήριο της Φυματίωσης (MTB) ή βάκιλος του Koch. Ο βάκιλος μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο αερογενώς, με τα μολυσμένα σταγονίδια που διασπείρουν οι ασθενείς με την πνευμονική μορφή της νόσου, η οποία είναι και η συχνότερη (~80% των περιστατικών). Λίγοι βάκιλοι θεωρητικά είναι αρκετοί, όμως στην πράξη χρειάζεται παρατεταμένη επαφή και στην μεγάλη πλειοψηφία τους οι επαφές με νοσούντα άτομα δεν οδηγούν και σε μόλυνση. Παρ' όλα αυτά εκτιμάται ότι κάθε ασθενής με ενεργό πνευμονική νόσο μπορεί να μολύνει 10-15 άτομα ετησίως. Στα άτομα που θα μολυνθούν, στο 90% των περιπτώσεων ο βάκιλος παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση, ίσως και για όλη τους την ζωή, σε μια δυναμική ισορροπία με το ανοσοποιητικό σύστημα που συνήθως δεν μπορεί να τον εξαλείψει, περιορίζει όμως τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του. Τα άτομα αυτά χαρακτηρίζονται ως έχοντα λανθάνουσα φυματίωση. Το υπόλοιπο ~ 10% θα νοσήσει. Οι μισοί περίπου θα αναπτύξουν την νόσο μέσα στα 2 πρώτα χρόνια μετά την μόλυνση και το άλλο 5% κάποια στιγμή στην ζωή του. Η νόσος στις συχνότερες μορφές της είναι ιάσιμη. Αν όμως μείνει χωρίς θεραπεία ή ο βάκιλος είναι ανθεκτικός στα Αντιφυματικά Φάρμακα (ΑΦ) τότε η νόσος οδηγεί στο θάνατο με το ~ 50% των ατόμων να καταλήγουν εντός της διετίας από την εκδήλωση της.

- The alveolar macrophages that first ingest the bacilli and arriving monocytes from the bloodstream are able to disarm the pathogen if stimulated correctly.
- The DC that ingest Mtb are essential for antigen presentation to T cells in the draining lymph node.
- The bacillus has evolved several strategies for surviving in the otherwise hostile intracellular environment of the macrophage. The best characterized mechanism is inhibition of phagosomal maturation.
- Mtb has developed mechanisms to prevent both DC migration and antigen presentation.
- The macrophage is the main replication niche of Mtb, despite the bactericidal characteristics and functions that this cell type normally has.
- Mtb induces necrosis of the infected macrophages upon replication to a certain threshold in bacterial load.
- Induction of necrosis is an important step in the pathogenesis of TB, allowing rupture of the host cell and spread to other cells.

2

Η πρώτη γραμμή άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού, στις κυψελίδες του πνεύμονα, είναι τα κυψελιδικά μακροφάγα και τα μονοκύτταρα που προστρέχουν από το αίμα. Αυτά φαγοκυτταρώνουν τον βάκιλο και μπορούν να τον καταστρέψουν /ή αδρανοποιήσουν. Αποτελούν την πρώτη **μη ειδική γραμμή** άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) που επίσης φαγοκυτταρώνουν τον βάκιλο παρουσιάζουν αντιγόνα που προέρχονται από την πέψη του βακτηριδίου στα άωρα T- λεμφοκύτταρα του φρουρού λεμφαδένα για να ενεργοποιηθεί **η ειδική κυτταρική ανοσία**.

Ο βάκιλος από την μεριά του έχει αναπτύξει διάφορες στρατηγικές για να επιβιώνει στο εχθρικό περιβάλλον των μακροφάγων. Ο πιο καλά χαρακτηρισμένος μηχανισμός είναι αυτός που εμποδίζει την ωρίμανση του φαγοςώματος, μια πορεία κατά την οποία το pH του μετατρέπεται σταδιακά σε όξινο ώστε μετά την σύντηξη με το λυσόσωμα να ενεργοποιηθούν οι μηχανισμοί παραγωγής ελεύθερων ριζών, οι καθεψίνες και άλλα λυτικά ενζυμα καταστροφής των μικροβίων

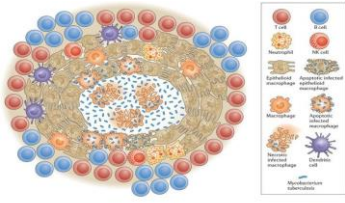
Ο βάκίλος έχει επίσης μηχανισμούς που εμποδίζουν την αντιγονοπαρουσιαστική δράση των DCs όπως και την μετακίνηση τους στους λεμφαδένες.

Έτσι το MTB που είναι ενδοκυττάριο παράσιτο μετατρέπει το κατά τα άλλα βακτηριοκτόνο μακροφάγο κύτταρο στην κύρια εστία πολλαπλασιασμού του.

Η νέκρωση του μακροφάγου όταν δεν μπορεί να αντέξει το φορτίο των πολλαπλασιαζόμενων βακίλων οδηγεί στην διασπορά της λοίμωξης σε νέα κύτταρα και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε άλλες περιοχές του ανθρώπινου σώματος.

Συνήθως σε άλλα σημεία στον πνεύμονα αλλά και σε κάθε σημείο του σώματος. Έτσι εκτός από την πνευμονική μορφή της νόσου που είναι η συχνότερη, αυτή μπορεί να εκδηλωθεί και με την μορφή της διάσπαρτης φυματίωσης ή της φυματίωσης διαφόρων οργάνων π.χ. των οστών, των νεφρών, του πεπτικού, φυματιώδης μηνιγγίτιδα κ.λ.π.

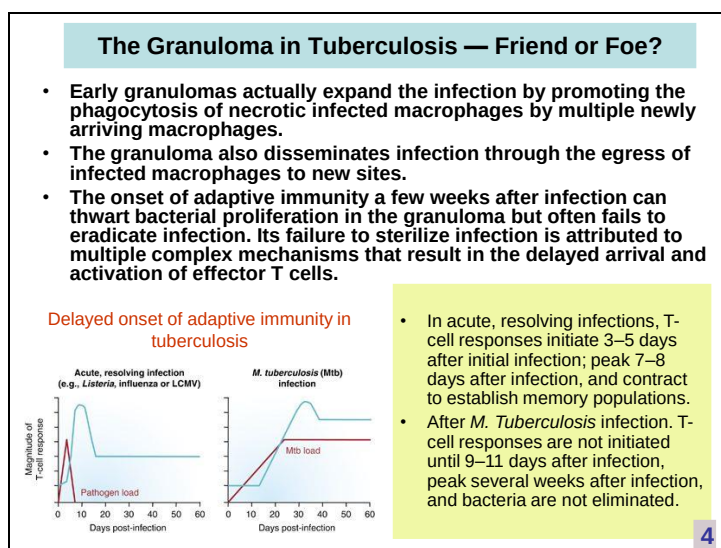
Establishment of a Balance: The Granuloma



- Granulomas are organized ancient structures form in response to persistent particulate stimuli—infectious or noninfectious—that individual macrophages cannot eradicate
- The uptake of *M. tuberculosis* by macrophages trigger innate immune the production of various chemokines and cytokines
- This promotes recruitment of other immune cells (more macrophages, dendritic cells, and lymphocytes) to the infection site.
- They organize in a spherical structure with infected macrophages in the middle surrounded by various categories of lymphocytes (mainly CD4+, CD8+, and γ/δ T cells).
- The bacteria can survive for decades inside the hypoxic core of the granuloma in a latent state

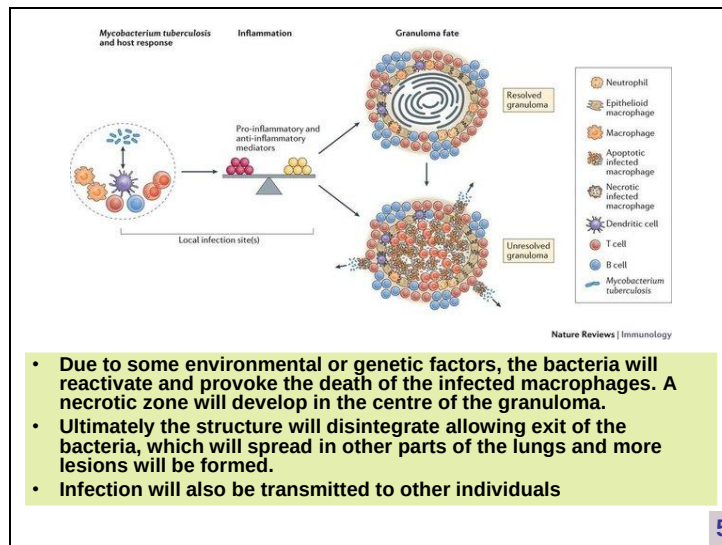
3

Η “δεύτερη” γραμμή άμυνας είναι το κοκκίωμα που είναι ένας αμυντικός μηχανισμός εξελικτικά πολύ παλιός. Χαρακτηριστικός μεν για τη φυματίωση – εξ ου και κοκκιωματώδης νόσος- αλλά όχι αποκλειστικός. Κοκκίωμα μπορεί να σχηματίζεται και λόγω της παρουσίας άλλων βακτηριδίων ή μυκήτων ή ακόμη και κάποιου αδρανούς ξένου σώματος ή να είναι αγνώστου αιτιολογίας όπως στην σαρκοείδωση. Το κοκκίωμα αποτελεί την προσπάθεια του οργανισμού να περιχαρακώσει το ξένο σώμα που δεν μπορεί να το καταστρέψει με άλλο τρόπο. Τα μολυσμένα μακροφάγα εκκρίνουν κυτοκίνες που προσελκύουν στην περιοχή άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά σχηματίζουν μια καλά οργανωμένη σφαιρική δομή, που αποτελείται από μακροφάγα, άλλα μακροφάγα που αποκτούν εικόνα επιθηλιακών κυττάρων ή που συγχωνεύονται σε πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, δένδριτικά κύτταρα (DC), ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και τέλος το κοκκίωμα περιβάλλεται από ινοβλάστες. Η υποξία στο κέντρο του κοκκιώματος οδηγεί σε νέκρωση. Ο νεκρωτικός ιστός μοιάζει λευκός και εύθρυπτος, σαν τυρί εξ ου και ο χαρακτηρισμός τυροειδής νέκρωση. Τα βακτήρια στο κέντρο του κοκκιώματος, λόγω του υποξικού περιβάλλοντος, μπορεί να παραμείνουν σε λανθάνουσα κατάσταση για δεκαετίες ή ακόμη και για όλη τη ζωή του ατόμου.



Στο καλά σχηματισμένο κοκκίωμα, κεντρικό ρόλο παίζει η ειδική κυτταρική ανοσία μέσω των ενεργοποιημένων CD4 T λεμφοκυττάρων. Τα κύτταρα αυτά, που ενεργοποιούνται στο φρουρό λεμφαδένα, ενισχύουν την βακτηριοκτόνα δράση των μακροφάγων με την έκκριση TNF αλλά κυρίως της IFN- γ . Η αδυναμία σε πολλές περιπτώσεις να ξεριζωθεί πλήρως η λοίμωξη, εκτός των άλλων, οφείλεται και στην καθυστερημένη «άφιξη» των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων που όπως αναφέρθηκε και πριν, είναι αποτέλεσμα της δράσης που ασκεί ο βάκιλος στα αντιγονοπαρουσιαστικά DCs, τα οποία φτάνουν καθυστερημένα στους λεμφαδένες. Στο κάτω δεξί μέρος της διαφάνειας απεικονίζονται διαγραμματικά οι διαφορές στο χρόνο εκδήλωσης της ειδικής κυτταρικής ανοσίας σε μια βακτηριακή λοίμωξη που αντιμετωπίζεται επιτυχώς με το ξερίζωμα του μικρόβιου και στην λοίμωξη από τον βάκιλο του Koch, ο οποίος έστω και αδρανοποιημένος παραμένει στον οργανισμό προκαλώντας τη συνεχή διέγερση των T λεμφοκυττάρων. Έτσι το κοκκίωμα προτείνεται ότι παίζει διττό ρόλο, μιας και στην πρώιμη μορφή του δρα διασπείροντας την λοίμωξη αφού τα νεκρωμένα μολυσμένα μακροφάγα φαγοκυττώνονται από άλλα μακροφάγα τα οποία με την σειρά τους γίνονται νέες εστίες πολλαπλασιασμού του βακίλου, αλλά και «οχήματα» μεταφοράς του σε άλλα σημεία στον οργανισμό.

Διαφάνεια 6

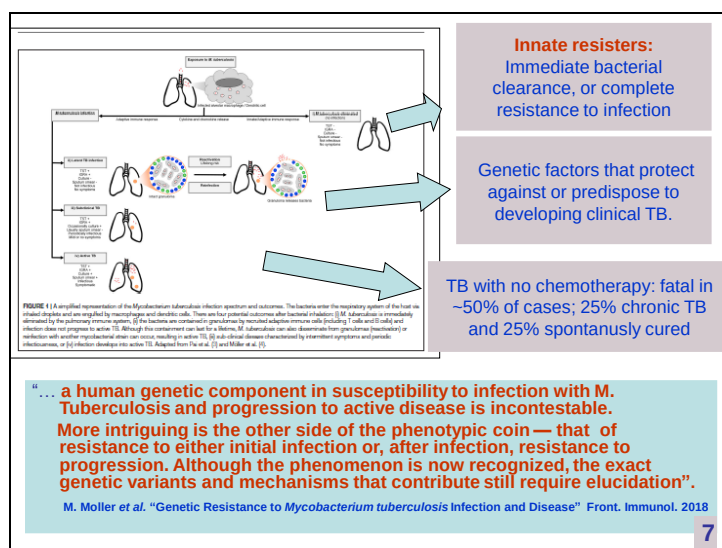


Στο καλά οργανωμένο «ώριμο» κοκκίωμα, ο βάκιλος μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα μορφή ακόμη και εφ' όρου ζωής. Η ισορροπία αυτή - βακίλου και ανοσοποιητικού συστήματος - είναι δυναμική και μπορεί να ανατραπεί υπέρ του μυκοβακτηριδίου λόγω της επίδρασης διαφόρων παραγόντων. Αυτό θα οδηγήσει στον ενεργό πολλαπλασιασμό των βακίλων, την αποδόμηση του κοκκιώματος, την ανάπτυξη ενεργού φυματίωσης, την διασπορά των βακτηριδίων σε άλλες περιοχές του πνεύμονα ή και σε άλλα όργανα, την αποβολή τους στο περιβάλλον και την διασπορά της λοίμωξης σε άλλα άτομα

- Some people develop TB soon after infection (within weeks) before their immune system can fight the TB bacteria.
- Other people may get sick years later, when their immune system becomes weak for another reason:
 - Babies and young children often have weak immune systems. People infected with HIV (26-31 times more likely to develop TB)
 - Other people can have weak immune systems, especially people with any of these conditions:
 - Substance abuse
 - Diabetes mellitus (3 X)
 - Silicosis
 - Cancer of the head or neck
 - Leukemia or Hodgkin's disease
 - Severe kidney disease
 - Low body weight
 - Certain medical treatments (such as corticosteroid treatment or organ transplants)
 - Specialized treatment for rheumatoid arthritis or Crohn's disease
 - Aging

6

Οι παράγοντες που μπορεί να ενεργοποιήσουν αυτή την διαδικασία είναι παράγοντες που εξασθενούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Η συλλοίμωξη με τον ιό HIV π.χ. αυξάνει ως και 30 φορές την πιθανότητα ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης. Μάλιστα η επιδημία του AIDS ήταν μια από τις βασικές αιτίες αναζωπύρωσης της φυματίωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά και παγκοσμίως μετά την δεκαετία του '80. Ο διαβήτης, επαγγελματικά νοσήματα όπως η αμιάντωση, ορισμένες μορφές καρκίνου, η νεφρική ανεπάρκεια. Ο υποσιτισμός. Η πτώση του ανοσοποιητικού λόγω γήρανσης. Αλλά και ιατρικές επεμβάσεις όπως η χορήγηση κορτικοστεροειδών στις μεταμοσχεύσεις ή αντι-TNF παραγόντων για την θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα μικρά παιδιά ή τα βρέφη που έχουν ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα είναι επίφοβο να αναπτύξουν νωρίς μετά από την λοίμωξη την νόσο και μάλιστα σε εξαιρετικά σοβαρές μορφές της, όπως η κεχροειδής – δηλ. διάσπαρτη – φυματίωση ή η φυματιώδης μηνιγγίτιδα. Υπάρχουν επίσης και άτομα που αναπτύσσουν την νόσο μέσα σε λίγες μόνο εβδομάδες μετά την λοίμωξη από τον βάκιλο. Πιθανά αυτό να οφείλεται σε γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες.



Σε όλο το «φάσμα» της σχέσης του MTB με τον ξενιστή του, η έκβαση σε κάθε στάδιο φαίνεται ότι επηρεάζεται/καθορίζεται και από το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ανθρώπου. Για παράδειγμα φαίνεται ότι υπάρχουν άτομα – μικρό ποσοστό στο πληθυσμό – που παρά την παρατεταμένη επαφή με ισχυρά μολυσματικούς ασθενείς δεν αναπτύσσουν ούτε λανθάνουσα νόσο. Πιστεύεται ότι εμφανίζουν ισχυρή μη ειδική ανοσολογική απόκριση που καταστρέφει αμέσως τον βάκιλο.

Το γενετικό υπόβαθρο φαίνεται ότι εμπλέκεται και στο αν θα προχωρήσει ή όχι η λανθάνουσα νόσος σε ενεργή, αλλά ακόμη και στην ίδια την έκβαση της νόσου. Για παράδειγμα ακόμη και πριν την εισαγωγή των Α/Φ φαρμάκων ένα ποσοστό περίπου 25% των ασθενών έδειχνε αυτό-ίαση, ενώ από τους υπόλοιπους το 1/3 εκδήλωνε χρόνια νόσο και τα 2/3 κατέληγαν συνήθως εντός της διετίας.

Διαφορές γενετικές μελέτες, έχουν προσπαθήσει να αποκαλύψουν συσχετισμούς μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών ή γενετικών τόπων με τους διαφορετικούς φαινοτύπους και έχουν προταθεί υποψήφια γονίδια. Όμως κατηγορηματικές αποδείξεις δεν υπάρχουν ίσως γιατί και η προδιάθεση να είναι πολυπαραγοντική. Πιο δύσκολες είναι φυσικά οι μελέτες για τους λεγόμενους innate resisters, γιατί ακόμη και η κατάταξη των ατόμων στο φαινότυπο είναι δύσκολη, παρότι αυτός σήμερα αναγνωρίζεται ότι είναι πραγματικός

“Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-γ immunity”
Semin Immunol, 2014 Dec; 26(6): 454–470.

- MSMD is a rare condition characterized by predisposition to clinical disease caused by weakly virulent mycobacteria (BCG vaccines or NTM).
- Since 1996, nine MSMD-causing genes, including seven autosomal and two X-linked genes have been discovered.
- The high level of allelic heterogeneity has already led to the definition of 18 different disorders.
- The nine gene products are physiologically related, as all are involved in IFN-γ-dependent immunity. These disorders impair the production of (*IL12B, IL12RB1, IRF8, ISG15, NEMO*) or the response to (*IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IRF8, CYBB*) IFN-γ.
- These defects account for only about half the known MSMD cases.

IFN-gamma is the main cytokine involved in the immune response against mycobacteria, and its major function is the activation of macrophages, allowing them to exert its microbicidal role functions.

8

Από την άλλη υπάρχει ένα σπάνιο γενετικό σύνδρομο που περιγράφηκε το 1964 και το οποίο προδιαθέτει για την ανάπτυξη νόσου από ασθενώς λοιμογόνα μυκοβακτηρία, όπως αυτό του εμβολίου BCG αλλά και περιβαλλοντικά σαπροφυτικά μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια (NTM), που είναι συνήθως μη λοιμογόνα για τους ανοσοεπαρκείς ανθρώπους. Τα άτομα αυτά κινδυνεύουν από άμεση εκδήλωση της φυματίωσης μετά την λοίμωξη από MTB και από επαναλαμβανόμενες επανεμφανίσεις της νόσου μετά και παρά την θεραπεία. Εννέα γονίδια έχουν βρεθεί να αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες για το σύνδρομο και ο μεγάλος αριθμός συνδυασμών των αλληλομόρφων στους πολλούς γενετικούς τόπους έχει αποκαλύψει 18 διαφορετικές παθήσεις/φαινοτύπους. Τα γονίδια αυτά σχετίζονται φυσιολογικά μιας και ενέχονται είτε στην επαγωγή της παραγωγής της IFN-γ είτε στην κυτταρική απόκριση σε αυτή. Και τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν το ρόλο της IFN-γ ως την κυτοκίνη που κατ' εξοχήν ενέχεται στην ανοσολογική απόκριση στο MTB, κυρίως λόγω του ρόλου της στην ενεργοποίηση της αντιμικροβιακής δράσης των μακροφάγων.

Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccine

- Prepared from a strain of attenuated *Mycobacterium bovis*
- Introduced in 1921 is one of the most widely used vaccines. Over 100 million doses are administered annually
- On the WHO list of Essential Medicines. To be given to all children born in countries with a high incidence of TB and/or high leprosy burden
- Variable efficacy which appears to depend on geography (possible reasons: genetic variation of BCG strains or within the human population, interference NTM, parasites)
- BCG vaccine reduced infections by 19–27% and reduced progression to active TB by 71% (meta-analysis, 2014)
- BCG vaccine has a documented protective effect against meningitis and disseminated TB in children.

9

Κλείνοντας αυτό το κομμάτι αυτό που είχε αναφορές στην ανοσιακή απόκριση στην λοίμωξη από το MTB μια σύντομη αναφορά και στο εμβόλιο.

Το BCG είναι από τα παλαιότερα και πιο εκτεταμένα χρησιμοποιημένα εμβόλια. Εκτιμάται ότι έχει χορηγηθεί σε >1 δις ανθρώπους. Παράγεται από ένα στέλεχος εξασθενημένου – δηλαδή μη λοιμογόνου σε συνθήκες - ζωντανού *mycobacterium bovis*, το οποίο ανήκει στην ίδια μικρή ομάδα μυκοβακτηριδίων με το MTB. Το εμβόλιο προς τιμή των γιατρών που το δημιούργησαν φέρει το όνομα BCG από τα αρχικά του ονόματος τους : bacterium Calmete –Geraint. Η σύσταση του ΠΟΥ είναι το εμβόλιο να γίνεται σε όλα τα παιδιά στις χώρες με υψηλό επιπολασμό της νόσου. Η αποτελεσματικότητα του φαίνεται να κυμαίνεται και είναι μικρή σε ότι αφορά την αποτροπή της λοίμωξης και κάπως καλύτερη σε ότι αφορά την αποτροπή της εκδήλωσης της νόσου. Και μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Εκεί που έχει δείξει αποτελεσματικότητα είναι στην προστασία των παιδιών από τις εξαιρετικά σοβαρές μορφές της φυματιώδους μηνιγγίτιδας και της διάσπαρτης μορφής της νόσου.

- After a century BCG, which has limited effectiveness against TB disease, is still the only licensed TB vaccine.
- This lies in stark contrast to over 100 vaccines for Coronavirus disease of 2019 (COVID-19), which have entered clinical trials, with more than 180 in preclinical stages of development, and at least ten authorized for emergency use.
- In comparison to the \$28 billion pledged to date for COVID-19 diagnostics, therapeutics, and vaccine R&D, only \$116 million was invested in TB vaccines in 2019 despite TB remaining a leading infectious cause of death globally over many decades (Vaccine. 2021.08.094)

«.....equivalent efforts to develop a TB vaccine have never been as well committed or funded.....The failure to deliver COVID-19 vaccines to low- and middle-income countries and end tuberculosis are two sides of the same coin — a devaluation of human life in poor countries»
G. Marks, president of the "International Union Against Tuberculosis and Lung Disease" (Nature, v.598, 2021)

10

Το BCG, παρότι έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα, παραμένει το μόνο εγκεκριμένο εμβόλιο κατά της φυματίωσης, έναν αιώνα μετά την εισαγωγή του. Προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων εμβολίων γίνονται, όμως ποτέ δεν είχαν την οικονομική και άλλη στήριξη, που είχε η παγκόσμια προσπάθεια που είδαμε για την ανάπτυξη εμβολίων κατά του SARS-CoV2, παρότι η φυματίωση ήταν και για πολλές δεκαετίες, η υπ' αριθμόν ένα αιτία θανάτου από λοιμώδη νόσο, μέχρι την εμφάνιση της COVID-19. Η προσπάθεια που εγινέ έναντι της COVID και κυρίως τα αποτελέσματα της, δείχνουν τις τεράστιες δυνατότητες της επιστήμης, όταν σε διάστημα ενός χρόνου και κάτι, πάνω από 100 εμβόλια έναντι του SARS-CoV2 μπήκαν στα στάδια των κλινικών δοκιμών και τουλάχιστον 10 πήραν έγκριση για χρήση. Η αντίθεση αυτή, αποτυπώνεται γλαφυρά και στο χάσμα στην χρηματοδότηση για την ανάπτυξη εμβολίου κατά του κορονοϊού - 28 δις \$ μέσα σε ένα χρόνο - σε σχέση με τα 116 εκατ. για την φυματίωση ένα χρόνο πριν, το 2019, και δικαιολογεί απόλυτα αυτό που είπε ο πρόεδρος της Διεθνούς Ένωσης κατά της Φυματίωσης και των Ασθενειών του Πνεύμονα: «η αποτυχία να τελειώνουμε με την φυματίωση και η αντίστοιχη να εξασφαλιστεί ο εμβολιασμός κατά της COVID στις φτωχές χώρες αποτελούν τις δυο όψεις του ίδιου νομίσματος και δείχνουν την απαξίωση για την ανθρώπινη ζωή στις χώρες αυτές».

**THE
END
TB
STRATEGY**

2-3 billion
persons with LTBI globally



**World Health
Organization**

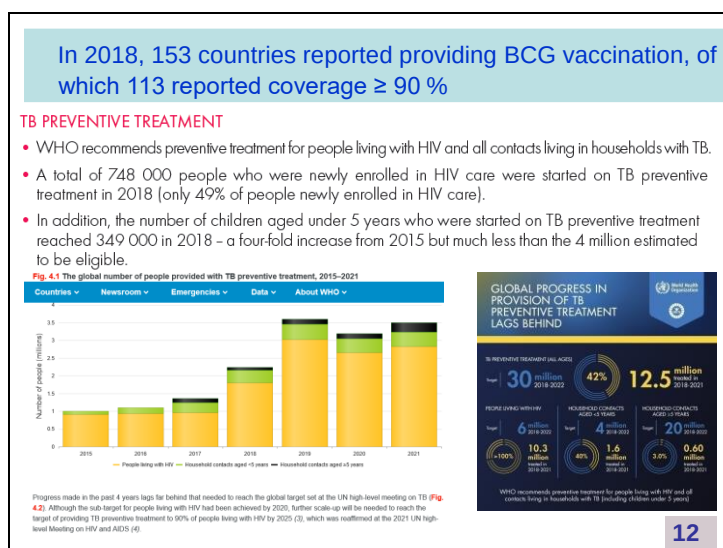
Persons with LTBI have negative bacteriological tests: the **diagnosis** is based on a **positive result of either a skin (tuberculin skin test, TST) or blood (Interferon-gamma release assay, IGRA) test** indicating an immune response to *M.tuberculosis*. However, these tests have limitations as they cannot distinguish between latent infection with viable microorganisms and healed/treated infections; they also do not predict who will progress to active TB.

WHO recommendations for the management of LTBI, by country group

COUNTRY GROUP	AT RISK POPULATIONS	TESTING ALGORITHM	TREATMENT OPTIONS
LOW TB BURDEN High-income and upper middle-income countries with an estimated TB incidence rate of less than 100 per 100 000 population	1) People living with HIV. 2) Adults and children who are household contacts of pulmonary TB cases. 3) Clinical indications—patients with silicosis; patients initiating anti-TNF treatment; patients on dialysis; patients preparing for organ or haematologic transplantation.	Exclude active TB using TB investigations. A positive IGRA or TST test result is required to diagnose LTBI.	6 months daily isoniazid 9 months daily isoniazid 3 months weekly rifampentine plus isoniazid 3 to 4 months daily isoniazid plus rifampicin 3 to 4 months daily rifampicin
HIGH TB BURDEN Resource-limited and other high and middle-income countries with an estimated TB incidence rate equal to or more than 100 per 100 000 Population	1) People living with HIV. 2) Children under 5 years of age who are household contacts of pulmonary TB cases.	Exclude active TB using TB investigations. An LTBI test is not required prior to LTBI treatment, but is encouraged for people living with HIV. IGRA should not replace TST.	6 months daily isoniazid

11

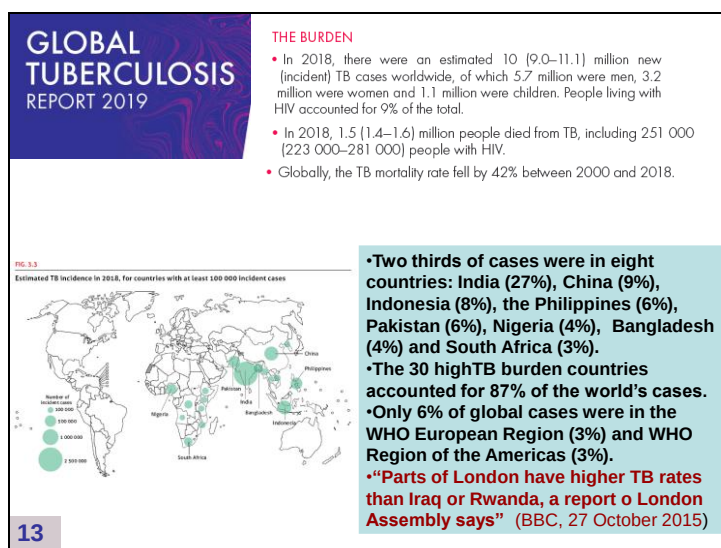
Σύμφωνα με την ΠΟΥ εκτιμάται ότι πάνω από το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού έχει λανθάνουσα φυματίωση. Τα άτομα αυτά δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα, ούτε απεικονιστικά ή εργαστηριακά ευρήματα. «Διαγιγνώσκονται» με τεστ που αναγνωρίζουν παρατεταμένη ισχυρή ανοσιακή απόκριση παρουσία αντιγόνων του βακίλου. Είτε με το κλασικό τεστ Mantoux ή με πιο πρόσφατα τεστ που αναγνωρίζουν άμεσα ή έμμεσα τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα που παράγουν IFN-γ έναντι αντιγόνων του MTB. Για την εξαφάνιση της φυματίωσης - από την ΠΟΥ έχει τεθεί ως ορόσημο το 2050 η επίπτωση της νόσου να πέσει στο 1/1000000 - εκτός από την θεραπεία των ενεργών περιστατικών, που «σπάει» και την αλυσίδα της μετάδοσης, πρέπει να αποτραπεί και η ενεργοποίηση της νόσου στα άτομα με λανθάνουσα φυματίωση. Σχεδόν αμέσως μετά την εισαγωγή του ειδικού Α/Φ, της ισονιαζίδης το 1954, έγινε φανερό ότι η χημειοπροφυλαξη με αυτήν μπορεί να έχει πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα (70%-90%) στην αποτροπή εκδήλωσης ενεργού νόσου. Σήμερα προτείνονται από την ΠΟΥ διάφορα χημειοπροφυλακτικά σχήματα που είναι πολύμηνα, δεν είναι απαλλαγμένα από παρενέργειες και για το οποία υπάρχει σύσταση εφαρμογής τους σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.



Στην τελευταία προ COVID έκθεση του ΠΟΥ για τις προληπτικές δράσεις, η εικόνα για το 2018 ήταν πολύ καλή σε ότι αφορά την κάλυψη του πληθυσμού με το BCG, στις περισσότερες από τις χώρες που εφαρμόζουν τον εμβολιασμό. Στην χώρα μας ο εμβολιασμός συνιστάται σε παιδιά πληθυσμιακών ομάδων με υψηλό δείκτη διαμόλυνσης ή όταν υπάρχει ιστορικό φυματίωσης στο άμεσο περιβάλλον της οικογένειας στις περιπτώσεις όπου η συμμόρφωση δεν είναι καλή ή αν πρόκειται για πολυανθεκτική νόσο και το παιδί δεν μπορεί να απομακρυνθεί.

Η χημειοπροφύλαξη όμως ήταν ακόμη αρκετά χαμηλή σε παγκόσμιο επίπεδο, όπως φαίνεται από τα ποσοστά κάλυψης, σε δύο από τις κυριότερες ομάδες υψηλού κινδύνου, τα άτομα με HIV συλλοίμωξη και τα παιδιά ηλικίας < 5 ετών με λανθάνουσα νόσο: 49 % & ~ 10 % αντίστοιχα.

Η πανδημία της COVID-19 οδήγησε σε πολύ σοβαρή οπισθοδρόμηση την υγειονομική κάλυψη του πληθυσμού από άλλα νοσήματα, μιας και τα συστήματα υγείας έγιναν «συστήματα της μιας νόσου» για πολύ μεγάλα διαστήματα και σε πάρα πολλές χώρες και φυσικά η φυματίωση όπως θα δούμε και στην συνέχεια δεν αποτέλεσε εξαίρεση. Σε ότι αφορά τις προληπτικές δράσεις πιο ειδικά, ο ΠΟΥ στην ετήσια έκθεση του Οκτωβρίου '22, εκτιμά μείωση κατά 21% της χημειοπροφύλαξης και κατά > 5% στον εμβολιασμό με BCG το 2020 και μόνο μερική αντιστροφή το 21. Στο κάτω δεξί μέρος της διαφάνειας αποτυπώνεται πόσο πίσω από τους στόχους, - με εξαίρεση του ασθενούς με HIV – ήταν ο αριθμός των ατόμων που δεχτήκαν χημειοπροφύλαξη με ένα δραματικό μάλιστα 3% για τα παιδιά που ζουν σε οικογένειες με ασθενή.



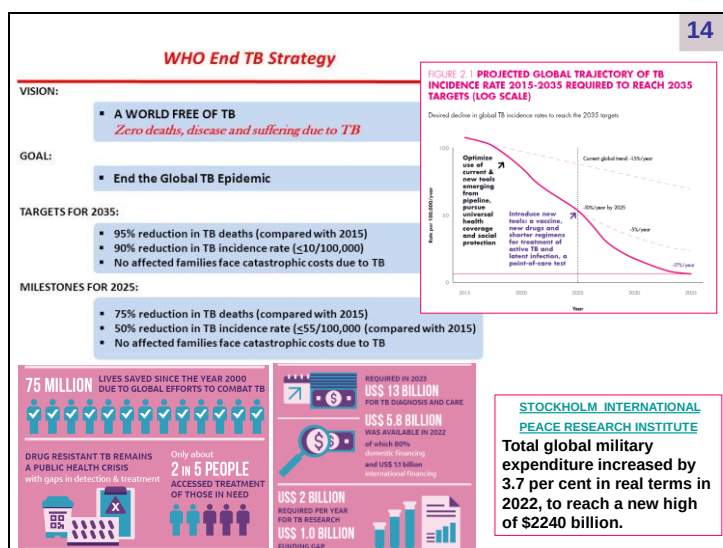
Το 2018 εκτιμήθηκε ότι υπήρξαν παγκοσμίως 10 εκατ. νέα περιστατικά φυματίωσης και ~ 1.5 εκατ. θάνατοι αποδοθήκαν σε αυτήν. Η φυματίωση αποτελούσε την πρώτη αιτία θανάτου από λοιμογόνο παράγοντα γενικά, όπως επίσης και την πρώτη αιτία θανάτου στους ασθενείς με AIDS, πριν από την εμφάνιση της Covid-19, η οποία από την μεριά της αναμένεται να έχει και έχει, πολύπλοκη επίδραση στην εξέλιξη και της επιδημίας της φυματίωσης.

Τα 2/3 των περιστατικών εκδηλώθηκαν σε 8 χώρες με προεξάρχουσες τις δύο πιο πολυπληθείς, την Ινδία με 27% και την Κίνα με 9% των περιστατικών. Συνολικά το ~ 90% των περιστατικών αφορούν μόνο 30 χώρες.

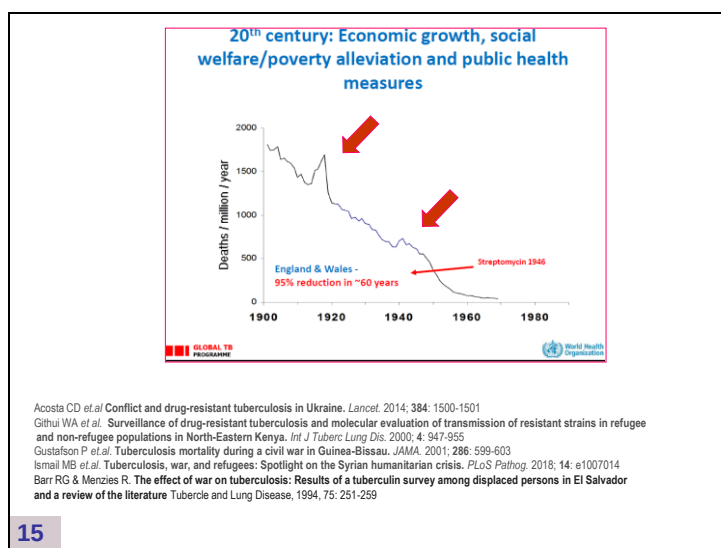
Στην Ευρώπη και την Αμερική εντοπίζονταν το 3% & 3% των συνολικών περιστατικών με διαφορές φυσικά σε ότι αφορά τον επίπτωση (που μετράται ως τα νέα περιστατικά ανά 100.000 άτομα) τόσο μεταξύ των χωρών αλλά και περιοχών εντός της ίδιας της χώρας

1. πχ στην Ευρώπη το μεγαλύτερο πρόβλημα εντοπίζεται στις χώρες της Α. Ευρώπης και της πρώην. Σ.Ε. Στην αναζωπύρωση της νόσου εκεί συνέβαλε καθοριστικά η κατάρρευση των υγειονομικών συστημάτων και η βαθειά οικονομική/κοινωνική κρίση στην δεκαετία του 1990.

2. Στο Λονδίνο που - κάποια στιγμή στα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας - χαρακτηρίστηκε ως η πρωτεύουσα της φυματίωσης για τον δυτικό κόσμο, τα περιστατικά κατά 74% αφορούσαν μετανάστες. Επειδή η Μ. Βρετανία ακολουθεί αυστηρή πολιτική ιατρικού ελέγχου για τα άτομα που ζητούν visa, η φυματίωση στο πληθυσμό αυτόν αποδίδεται σε ενεργοποίηση λανθάνουσας νόσου λόγω των άσχημων συνθηκών ζωής, του υποσιτισμού και γενικότερα υπολειπόμενης υγειονομικής κάλυψης στην νέα «πατρίδα» τους.



Ο ΠΟΥ έχει διακηρυγμένο στόχο να τελειώνει η ανθρωπότητα με την φυματίωση, πράγμα που είναι απολύτως εφικτό για ένα νόσημα ιάσιμο και σε αυτή την κατεύθυνση, επιδιώκει την πρακτική δέσμευση των κυβερνήσεων παγκοσμίως, για την υλοποίηση μετρήσιμων βραχυπρόθεσμων και μεσοπρόθεσμων στόχων. Τον Σεπτέμβριο του 2018, έγινε η πρώτη και φέτος έγινε η δεύτερη, σε ανώτατο επίπεδο, συνεδρίαση της Γενικής Συνέλευσης του ΟΗΕ με στόχο την δέσμευση των κυβερνήσεων σε συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα για την επίτευξη συγκεκριμένων στόχων, με την επιτάχυνση της εφαρμογής των μέτρων. Η αυξητική τάση της νόσου που παρατηρήθηκε τις δεκαετίες του 1980 και 90 – εξαιτίας και της πανδημίας του AIDS – είχε αναστραφεί πριν την COVID-19, όμως ο ρυθμός πτώσης υπολείπετο του απαιτούμενου για να επιτευχθούν οι στόχοι (ΕΙΣΑΓΩΓΗ). Η διακεκομμένη γραμμή δείχνει την τρέχουσα τάση ενώ η έντονη αυτή που πρέπει να επιτευχτεί. Το 2022 κατά τον ΠΟΥ τα διαθέσιμα ποσά για διάγνωση/θεραπεία ήταν 5,5 δις και για έρευνα 1 δις, έναντι των εκτιμωμένων αναγκών για 13 και 2 δις αντίστοιχα. ΤΟ ΕΛΑΧΙΣΤΟ ποσό των 6,5 δις \$ αθροιστικά που έλειπε αντιστοιχεί στο 1/15000 του παγκόσμιου ΑΕΠ ή στο 1/340 των 2,2 τρις \$ που κατά το έγκυρο Σουηδικό ινστιτούτο SIPRI, σπαταλήθηκαν παγκοσμίως για εξοπλισμούς το 2022. Ιδιαίτερα σημαντική πρόκληση αποτελεί επίσης η διασπορά ανθεκτικών μορφών της νόσου τις οποίες και θα δούμε στην συνέχεια



Ιστορικά η φυματίωση έχει συνδεθεί με την φτώχεια, τον υποσιτισμό, τον αλκοολισμό ή την χρήση ουσιών, γενικότερα με την υποβάθμιση των συνθηκών διαβίωσης, ενώ η παραμέληση της υγείας από τον ασθενή ή οι δυσκολίες πρόσβασης στο υγειονομικό σύστημα, οδηγούν σε πιο σοβαρές - εκτεταμένες μορφές της νόσου και βεβαίως στην διασπορά της για περισσότερο χρόνο. Τα στοιχεία στην διαφάνεια δείχνουν την πτωτική πορεία των θανάτων από TB σε Αγγλία/Ουαλία, από την αρχή του προηγούμενου αιώνα έως και το 1970. Πριν την εισαγωγή των Α/Φ οι θάνατοι σχετίζονται αναλογικά με τα περιστατικά της νόσου, και η μείωση τους αντανακλά και την μείωση στην επίπτωση της νόσου, κυρίως λόγω της βελτίωσης του βιοτικού επιπέδου και των συνθηκών ζωής. Χαρακτηριστική είναι η αναστροφή της πτωτικής τάσης κατά την διάρκεια και μετά τους 2 παγκόσμιους πολέμους, λόγω εκτός των άλλων και της χειροτέρευσης των συνθηκών διαβίωσης. Η αναστροφή αυτή ήταν λιγότερο έντονη μετά το 2^ο ΠΠ ακριβώς γιατί είχαμε το 1946 την εισαγωγή του πρώτου Α/Φ. Πολλές μελέτες έχουν δείξει τις επιπτώσεις που έχει η απότομη χειροτέρευση των συνθηκών ζωής και η εξασθένηση των υγειονομικών συστημάτων και κατά την διάρκεια των πρόσφατων πολεμικών συγκρούσεων και μετά το πέρας τους, στην αύξηση - πολλές φορές και δραματική - των περιστατικών φυματίωσης και ανθεκτικής TB.

EDITORIALS

Can the economic crisis have an impact on tuberculosis in the EU/EEA?

M J van der Werf (Marieke.vanderWerf@ecdc.europa.eu)¹, J Glesecke², M Sprenger²
¹ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden

Citation style for this article:
 van der Werf MJ, Glesecke J, Sprenger M. Can the economic crisis have an impact on tuberculosis in the EU/EEA?
 Euro Surveill. 2012;17(12):pii=20122. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20122>

Article published on 22 March 2012

Arinaminpathy & Dye, "Health in financial crises: economic recession and tuberculosis in Central and Eastern Europe"

"Comparing 15 countries for which sufficient data exist, we find strong linear associations between the lost economic productivity over the period of recession for each country and excess numbers of TB cases ($r^2 = 0.94$, $p < 0.001$) and deaths ($r^2 = 0.94$, $p < 0.001$) over the same period".

J. R. Soc. Interface, (2010), 7, 1559–1569

Stuckler et al. 2008, International Monetary Fund Programs and Tuberculosis Outcomes in Post-Communist Countries.

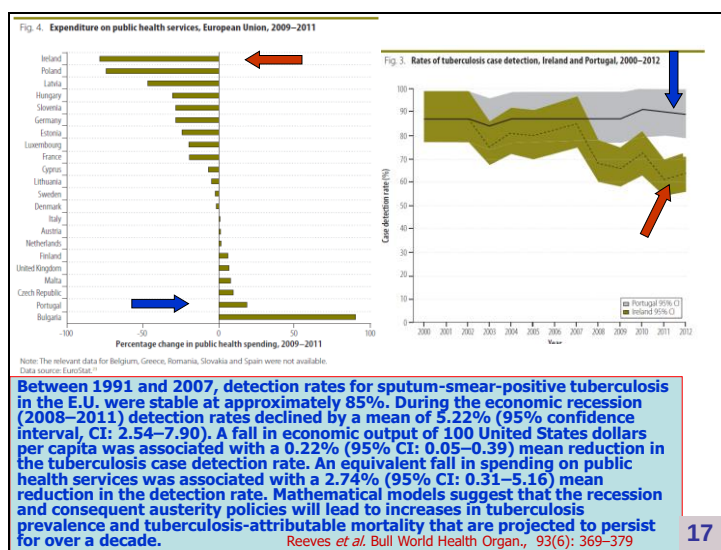
"IMF program participation was associated with increases in tuberculosis incidence, prevalence, and mortality by 13.9%, 13.3%, and 16.6%, respectively."

PLoS Med. doi:10.1371/journal.pmed.0050143

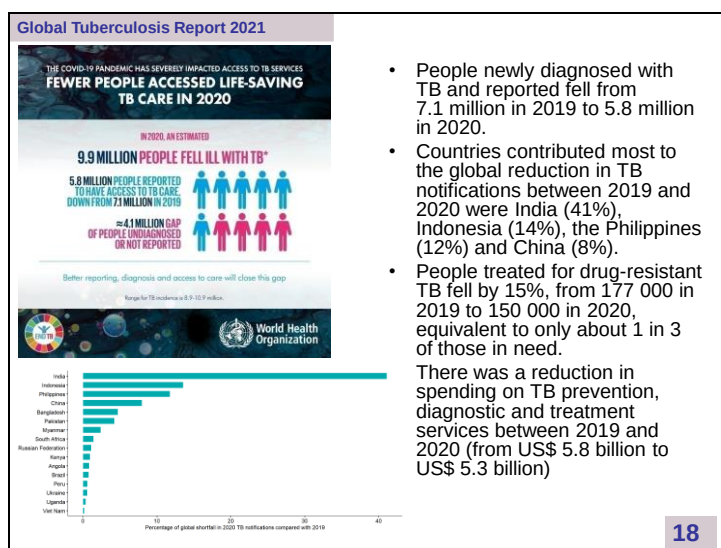
16

Year	IMF Program (Deaths/100,000)	No IMF Program (Deaths/100,000)
1992	6.0	6.0
1994	6.5	5.5
1996	7.0	5.0
1998	7.5	4.5
2000	8.0	4.0
2002	10.5	4.0

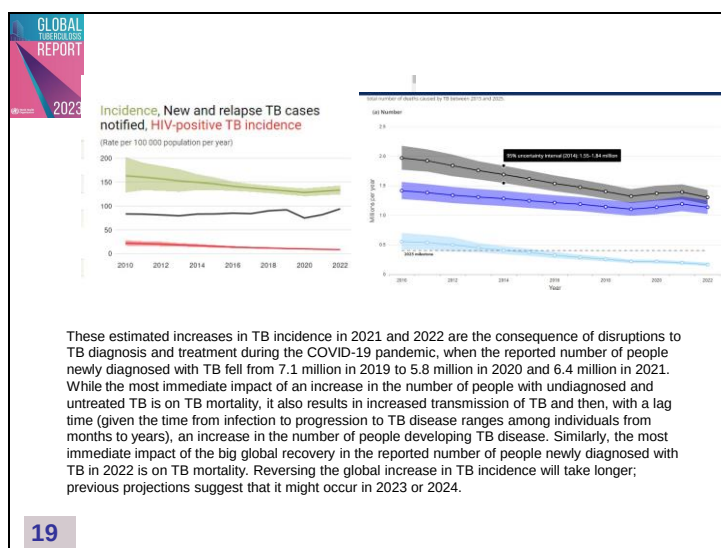
Φυσικά υγειονομική πρόκληση αποτελούν και οι οικονομικές κρίσεις και οι πολιτικές που εφαρμόζονται στο όνομα της αντιμετώπισης τους ή και για την στήριξη μιας ανάπτυξης που προϋποθέτει μαζική φτωχοποίηση, χαμηλούς μισθούς - συντάξεις, εργασιακή ανασφάλεια με μεγάλα διαστήματα ανεργίας κ.λ.π. Έτσι στο ερώτημα αν η οικονομική κρίση και αυτές οι πολιτικές μπορούν να επηρεάσουν την εκδήλωση ή διασπορά της νόσου η απάντηση είναι αυτονόητη: ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΝΑΙ. Και αυτό έχουν καταδείξει 7 στις 8 μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα και τεκμηρίωσαν ότι σε συνθήκες κρίσης αυξήθηκαν και τα περιστατικά και η θνησιμότητα από την φυματίωση. Επιπρόσθετα η μελέτη των Stuckler et al. του 2008 έδειξε ότι οι πολιτικές περιορισμού της δημοσίας δαπάνης για την υγεία, που επέβαλε το ΔΝΤ στις πρώην σοσιαλιστικές χώρες, οδήγησε σε αύξηση τόσο των περιστατικών όσο και της θνησιμότητας από την φυματίωση.



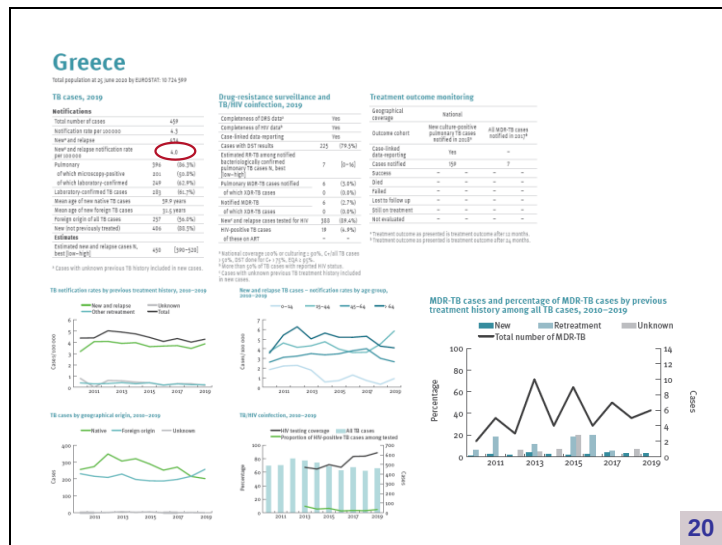
Η μείωση των δαπανών για τα υγειονομικά συστήματα μειώνει και την ικανότητα τους να ανταποκριθούν στην διάγνωση –και κατά συνέπεια και στην αντιμετώπιση της νόσου. Χαρακτηριστικά είναι τα δεδομένα της μελέτης που παρουσιάζονται στη διαφάνεια, η οποία βρήκε ότι η μείωση κατά 100 \$ των κατά κεφαλήν δαπανών για την δημόσια υγεία, οδηγεί σε μείωση κατά ~ 2,7% του ποσοστού διάγνωσης νέων περιστατικώνφυματίωσης. Στα διάγραμμα φαίνεται χαρακτηριστικά η αντίθετη πορεία σε ότι αφορά τη διάγνωση των περιστατικών της νόσου, σε δύο χώρες που η μια μείωσε, η Ιρλανδία, (κατά ~75%) και η άλλη αύξησε, η Πορτογαλία (~15%) της δαπάνες για την υγεία την περίοδο 2009-2011 (κόκκινο και μπλε βέλη αντίστοιχα). Εκτιμήθηκε ότι οι επιπτώσεις αυτές θα κρατούσαν για πάνω από μια δεκαετία



Η πανδημία της COVID-19 είχε βαθιές αρνητικές συνέπειες στην υγειονομική κάλυψη του πληθυσμού και αποκάλυψε και τα όρια των συστημάτων υγείας, που βρεθήκαν με ελλείψεις σε υποδομές, προσωπικό, μέσα, εφεδρείες, σαν αποτέλεσμα μια μακροχρόνιας πολιτικής περιορισμών και ως εκ τούτου έγιναν «μονοθεματικά» COVID-19 και εγκαταλείφθηκαν αλλά νοσήματα. Στην ΕΕ π.χ. και σύμφωνα με την επίτροπο Υγείας, δεν διαγνώστηκαν το 2020 ~ 1.000.000 περιστατικά κακοηθειών. Οι αδυναμίες των συστημάτων υγείας ήταν πιο έντονες- εμφανείς σε φτωχότερες χώρες, όπου και το πρόβλημα της φυματίωσης είναι σοβαρότερο. Από τον ΠΟΥ εκτιμάται ότι το 2020 μειώθηκαν οι διαγνώσεις της TB κατά 21% με την μεγαλύτερη μείωση μάλιστα στην χώρα με τα περισσότερα περιστατικά, την Ινδία. Αντίθετα οι εκτιμώμενοι θάνατοι από TB αυξηθήκαν σε ετησία βάση, για πρώτη φορά από το 2005 και μάλιστα κατά 10%. Μειώθηκαν κατά 15% οι ασθενείς με ανθεκτική φυματίωση που μπήκαν στα ειδικά για την μορφή της νόσου τους θεραπευτικά σχήματα και «φυσικά» μειώθηκε η χρηματοδότηση για πρόληψη-διάγνωση-θεραπεία κατά ~ 10%.



Η φετινή έκθεση του ΠΟΥ συνοψίζει τις επιπτώσεις των δυο χρόνων πανδημίας COVID-19. Το 21 και το 22 είχαμε δυο διαδοχικές χρονιές που εκτιμάται αύξηση των περιστατικών και της επίπτωσης της νόσου παγκοσμίως. Μάλιστα σε ότι αφορά τα διαγνωσμένα περιστατικά της νόσου το 2022 ο αριθμός τους ήταν ο μεγαλύτερος που έχει ποτέ καταγραφεί. Τα προβλήματα στην διάγνωση και θεραπεία της TB την περίοδο της πανδημίας της COVID-19, είχαν σαν άμεσο αποτέλεσμα της αύξηση των θανάτων, λόγω μη διάγνωσης και θεραπείας των ασθενών και σαν πιο μακροχρόνιο αποτέλεσμα – παίρνοντας υπόψη τον χρόνο που μεσολαβεί από την λοίμωξη μέχρι την εκδήλωση της νόσου – την αύξηση της επίπτωσης της νόσου, λόγω αυξημένης διασποράς. Από την άλλη το πιο άμεσο αποτέλεσμα της αύξησης των διαγνωσμένων περιστατικών το 2022 είναι η μείωση της θνησιμότητας από την νόσο, ενώ η αντιστροφή στην αυξητική τάση στην επίπτωση θα απαιτήσει περισσότερο χρόνο. Παγκοσμίως ο ρυθμός μείωσης της επίπτωσης της TB την περίοδο 2015 - 2022 ήταν 8.7%, πολύ μακριά από τον στόχο της WHO End TB Strategy για 50% μείωση ως το 2025



Ποια ήταν η κατάσταση στην Ελλάδα προ Covid ? Τα επίσημα στοιχεία του ΕΟΔΥ- που στηρίζονται κυρίως στις δηλώσεις των κρουσμάτων από τους κλινικούς γιατρούς – όπως δηλώθηκαν στο ECDC , δείχνουν για το 2019 έναν από τους χαμηλότερους αριθμούς δηλωθέντων περιστατικών της νόσου στην Ευρώπη. 4 περιστατικά /100000 άτομα.

OPEN ACCESS | PLOS ONE | 21

Evaluation of Tuberculosis Underreporting in Greece through Comparison with Anti-Tuberculosis Drug Consumption

Theodore Lytras^{1*}, Georgia Spala², Stefanos Bonovas², Takis Panagiotopoulos¹

¹National School of Public Health, Athens, Greece, ²Hellenic Centre for Disease Control and Prevention, Athens, Greece

Table 4. Annual estimated number of total tuberculosis (TB) cases, incidence rate and underreporting, on the basis of ethambutol (EMB) consumption, Greece, 2004–2008.

Year	Mean prescribed treatment duration, in months (95% CI)	Estimated total TB cases (95% CI)	Estimated annual incidence rate per 100,000 population (95% CI)	Estimated underreporting (95% CI)
2004	2.27 (2.14–2.40)	3,710 (3,509–3,930)	33.3 (31.7–35.0)	79.7% (78.5%–80.9%)
2005	2.37 (2.24–2.50)	3,664 (3,468–3,860)	34.8 (32.9–36.6)	80.1% (79.0%–81.2%)
2006	2.36 (2.23–2.48)	3,248 (3,035–3,460)	29.1 (27.3–30.9)	80.6% (79.8%–81.4%)
2007	2.29 (2.16–2.41)	3,316 (3,141–3,513)	29.6 (28.1–31.4)	80.7% (79.7%–81.6%)
2008	2.29 (2.14–2.44)	3,344 (3,138–3,578)	29.8 (27.9–31.8)	80.3% (79.0%–81.6%)
Total	2.34 (2.28–2.41)	17,479 (17,011–17,972)	31.4 (30.3–32.2)	80.2% (79.7%–80.8%)

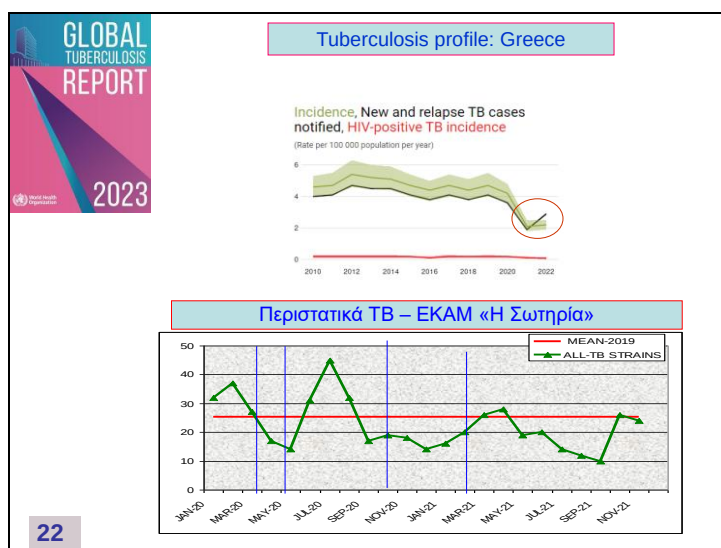
Weighted exponential regression coefficients (incidence rate): $\rho^2 = 0.96$, 95% CI 0.91–1.02, $p = 0.11$. Linear regression coefficients (underreporting): $\beta = -0.2%$, 95% CI $-0.1%$ to $-0.3%$, $p = 0.15$.
doi:10.1371/journal.pone.0050011.t004

•Ibarz-Pavón, A. et al. "Pilot study of the completeness of notification of adult tuberculosis in Athens, Greece": "...the observed and estimated TB under-reporting rates at the national level were respectively 55% (95%CI 49–60) and 75% (95%CI 71–78)...." *IJTL*, 2016, Vol. 20, pp 920-925(6)

•Jelastopoulou E. et al. "Substantial underreporting of tuberculosis in West-Greece –implications for local and national surveillance": "...we estimated that the case detection rate was 14 cases per 100,000 persons per year, i.e. 3.7 times higher than the rate officially reported for the period 2000-2003."

•Domaszewska et al. "Our results suggest that more than 90% of estimated TB cases are captured within the German TB surveillance system" *BMC Infectious Diseases* (2020) 20:766

Η εικόνα αυτή φαίνεται ότι απέχει από την πραγματικότητα γιατί υποκρύπτει σοβαρή υποδήλωση όπως έδειξαν τρεις ανεξάρτητες μελέτες με διαφορετική μάλιστα μεθοδολογία. Η μια χρησιμοποιώντας σαν δείκτη την πραγματική κατανάλωση αποκλειστικά Α/Φ φαρμάκων, η άλλη χρησιμοποιώντας την μέθοδο capture/recapture και η 3η συγκρίνοντας τα περιστατικά που δηλώθηκαν με την ανάλυση των κλινικών φακέλων των ασθενών με TB. Η πρώτη πανελλαδικής εμβέλειας, η δεύτερη στο μεγαλύτερο πνευμ/κο νοσοκομείο της χώρας, στο «Σωτηρία» στην Αθήνα και η τρίτη στα νοσοκομεία που καλύπτουν την φυματίωση στην Δ. Ελλάδα. Όλες κατέληξαν στην εκτίμηση ότι η υποδήλωση στην χώρα μας αγγίζει τα επίπεδα του 70-80%. (ΕΙΣΑΓΩΓΗ). Και αυτό παρότι είναι υποχρεωτικά δηλούμενο νόσημα. Έτσι με αυτή την κατάσταση κάνεις δεν μπορεί να ξέρει αν η οποιαδήποτε παρατηρούμενη ετήσια μεταβολή στα επίσημα στοιχεία οφείλεται σε βελτίωση ή χειροτέρευση της καταγραφής ή της πραγματικής κατάστασης. Η υποδήλωση φυσικά δεν μόνο Ελληνικό πρόβλημα αλλά προφανώς είναι άλλη η βαρύτητα του 70% με την κάτω από ~ 10% υποδήλωση που εκτιμάται για την Γερμανία. Είναι προφανές ότι η απόκλιση από την πραγματικότητα κάνει και λιγότερο πιεστική την ανάγκη για την χάραξη και των αντιστοίχων πολιτικών αντιμετώπισης του προβλήματος.



Τα περιστατικά που δηλώθηκαν από τον ΕΟΔΥ στον ΠΟΥ για την χώρα μας τα δυο χρόνια της πανδημίας εμφανίζουν απότομα μεγάλη μείωση. Χωρίς να αποκλείουμε την χειροτέρευση του προβλήματος της υποδήλωσης, τα δεδομένα από το εργαστήριο του «Σωτηρία», που σηκώνει πολύ μεγάλο βάρος στην διάγνωση της νόσου στην Ελλάδα, δείχνουν σημαντική μείωση των διαγνώσεων. Στο κάτω διάγραμμα απεικονίζονται, μήνα-μηνά - οι εργαστηριακές διαγνώσεις φυματίωσης. Οι μπλέ κάθετες γραμμές ορίζουν τις δυο περιόδους του lockdown και η οριζόντια κόκκινη τον μηνιαίο Μ.Ο. των διαγνωσμένων περιστατικών κατά την τελευταία προ COVID 5-ετία. Στο σύνολο τους τα περιστατικά φυματίωσης που διαγνώστηκαν στο ΕΚΑΜ το 2020 ήταν ελάχιστα λιγότερα σε σχέση με το 2019 και αυτό λόγω του rebound τους καλοκαιρινούς μήνες του 20, που προφανέστατα αντανακλά καθυστερημένες διαγνώσεις με ότι αυτό σημαίνει για τον ασθενή και την διασπορά της νόσου. Αντίθετα για το 2021 τα συνολικά περιστατικά ήταν μειωμένα κατά ~ 25%.

Antituberculosis Drugs	
<u>First-Line Drugs</u>	<u>Second-Line Drugs</u>
• Isoniazid • Rifampin • Pyrazinamide • Ethambutol • Rifabutin* • Rifapentine	• Streptomycin • Cycloserine • p-Aminosalicylic acid • Ethionamide • Amikacin or kanamycin* • Capreomycin • Levofloxacin* • Moxifloxacin* • Gatifloxacin*
* Not approved by the U.S. Food and Drug Administration for use in the treatment of TB Bedaquiline and delamanid were approved by WHO for use in the treatment of adults with drug-resistant TB in 2013 and 2014 respectively Pretomanid, developed by the non-profit TB Alliance, has received U.S. approval in combination regimen with bedaquiline and linezolid for people with XDR-TB or treatment-intolerant/non-responsive MDR-TB August 14, 2019	

Η φυματίωση είναι ιάσιμο νόσημα στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Υπάρχουν φάρμακα με ισχυρή – μερικά με αποκλειστικά Α/Φ δράση – με συνήθως περιορισμένες παρενέργειες και μικρό κόστος. Αυτά είναι κυρίως τα πρώτης γραμμής Α/Φ. Τα λεγόμενα δεύτερης γραμμής Α/Φ έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα χαμηλότερη ειδικότητα, είναι ακριβότερα, μπορεί να έχουν σοβαρότερες παρενέργειες και χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις αντοχής ή δυσανεξίας στα φάρμακα πρώτης γραμμής. Για χρόνια υπήρχε ένα σημαντικό κενό στην ανάπτυξη νέων ειδικών Α/Φ παρότι αυτό αποτελούσε αναγκαιότητα με δεδομένη την ανάδειξη ανθεκτικών μορφών της νόσου. Από την εισαγωγή της RIF τα τέλη του '60, μόλις το 2013 & 2014, εισήχθησαν δυο νέα Α/Φ η bedaquiline & delamanid με σύσταση για χρήση σε ασθενείς με ανθεκτική φυματίωση σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και όταν έχουν εξαντληθεί οι άλλες θεραπευτικές επιλογές. Το 2019 εγκρίθηκε από το FDA των ΗΠΑ ένα ακόμη νέο φάρμακο η pretomanid για υπερανθεκτικές ή μη ανταποκρινόμενες στην θεραπεία πολυανθεκτικές μορφές της νόσου.

WHO Recommended TB treatment regimen

Drug regimens

- **Initial phase- first 2-3 months**
 - During the initial phase, there is rapid killing of TB bacilli
 - Three or more drugs are used in combination
 - Infectious patients become non-infectious within about 2 weeks and symptoms usually improve
- **Continuation phase- additional 4-6 months**
 - Fewer drugs are necessary (usually 2), but longer time
 - These drugs eliminate the remaining bacilli
- **Directly Observed Treatment Strategy (DOTS)**

DOTS is a strategy for TB control which aims to detect 70 percent of active TB cases and to successfully treat 85 percent of them

 - Monitoring during treatment--way to ensure patient adherence where a trained supervisor watches the patient swallow the drugs

24

Η θεραπεία είναι πολύμηνη και γίνεται με συνδυασμό φαρμάκων ξεκινάει με τη φάση εφόδου με 4-6 φάρμακα για 2-3 μήνες και συνεχίζει για άλλους 4-6 μήνες με 2 φάρμακα. Η φάση αυτή είναι απαραίτητη για να σκοτωθούν οι εναπομένοντες ή σε λανθάνουσα κατάσταση βάκιλοι. Το μακροχρόνιο της θεραπείας, η χορήγηση των φαρμάκων σε ημερήσια βάση, οι πιθανές παρενέργειες και το γεγονός ότι σύντομα υπάρχει σημαντική και αισθητή βελτίωση, βάζει τον ασθενή στο πειρασμό της διακοπής ή της μη αυστηρής συμμόρφωσης στο φαρμακευτικό σχήμα. Αυτό ενέχει τον κίνδυνο όχι μόνο αναζωπύρωσης της νόσου αλλά το σημαντικότερο το κίνδυνο της επικράτησης στελεχών με φαρμακευτική αντοχή. Έτσι ο ΠΟΥ οδηγήθηκε στην σύσταση για εισαγωγή του DOTS, που ουσιαστικά συνίσταται στο να παίρνει ο ασθενής τα φάρμακα επιβλεπόμενα παρουσία γιατρού ή νοσηλεύτη.

T1

- **Multidrug-resistant (MDR)** refers to TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* that is resistant to at least isoniazid (INH) and rifampin (RIF)
- **Pre-extensively drug-resistant (Pre-XDR)** refers to MDR-TB that is also resistant to either a fluoroquinolone or a second-line injectable anti-TB drug (kanamycin, capreomycin, or amikacin), but not both
- **Extensively drug-resistant (XDR)** refers to MDR-TB that is also resistant to both a fluoroquinolone and a second-line injectable anti-TB drug.

New definitions:

- **Pre-XDR-TB:** TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and which are also resistant to any fluoroquinolone*
- **XDR-TB:** TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and which are also resistant to any fluoroquinolone and at least one additional Group A drug*

25

Με τον όρο πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB) αναφερόμαστε στην νόσο που προκαλείται από στελέχη του MTB που είναι ανθεκτικά στα δύο κυριότερα αντιφυματικά φάρμακα την isoniazid και την rifampicin. Ως υπερανθεκτική (XDR-TB) χαρακτηρίζονταν μέχρι προσφατά η νόσος που επιπρόσθετα της αντοχής στην INH και RIF, είναι ανθεκτική στις fluoroquinolones και σε ένα από τα δεύτερης γραμμής ενέσιμα Α/Φ φάρμακα. Κλινική σημασία είχε και η pre –XDR φυματίωσης που χαρακτηρίζονταν ως MDR με επιπρόσθετη αντοχή είτε σε fluoroquinolones είτε σε ένα από τα δεύτερης γραμμής ενέσιμα Α/Φ φάρμακα. Από το περασμένο Φεβρουάριο οι χαρακτηρισμοί αυτοί άλλαξαν με βάσει τις νέες συστάσεις του ΠΟΥ για την θεραπεία των ανθεκτικών μορφών της νόσου.

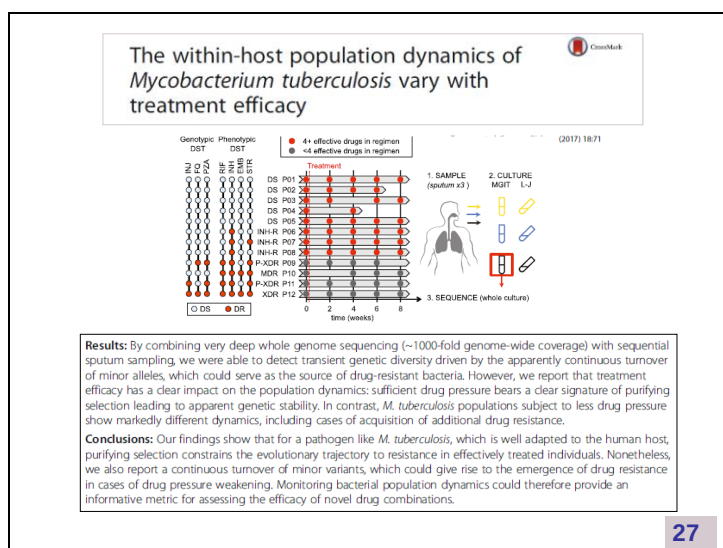
Anti-TB drugs and prevalence of resistant *Mtb* mutants

Drug	Year introduced	Prevalence of resistant mutants within a wild-type population of <i>M. tuberculosis</i> bacteria
Streptomycin	1945	3.8×10^{-6}
Isoniazid	1952	3.5×10^{-6}
Pyrazinamide	1952	1.0×10^{-6}
Ethambutol	1962	3.1×10^{-6}
Rifampin	1967	1.2×10^{-8}
Bedaquiline	2013	?

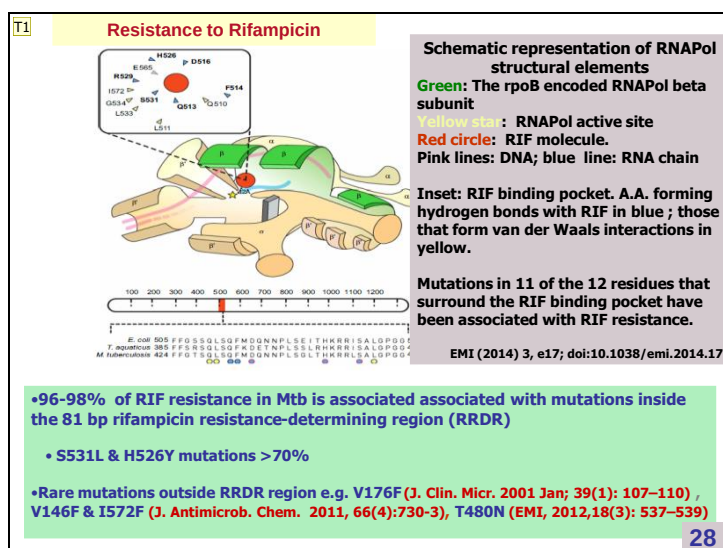
Mutations develop spontaneously and are selected and amplified by health care system-related factors and/or patient behaviors (inadequate clinical management, poor adherence, drug malabsorption, unstable drug supply)

Resistance to both INH and RIF: $3.5 \times 10^{-6} \times 1.2 \times 10^{-8} = 4.2 \times 10^{-14}$
(A typical pulmonary cavity contains $\sim 10^7 - 10^9$ bacilli)

Το *M. tuberculosis* δεν κάνει ανταλλαγή γενετικού υλικού που αποτελεί έναν από τους κυριότερους μηχανισμούς μετάδοσης της φαρμακευτικής αντοχής στους προκαρυωτικούς οργανισμούς. Η αντοχή στα Α/Φ οφείλεται αποκλειστικά σε χρωμοσωμικές μεταλλάξεις που για τα περισσότερα φάρμακα εντοπίζονται σε μικρές περιοχές στο γονιδίωμα ή ακόμη αφορούν περιορισμένο αριθμό βάσεων. Οι μεταλλάξεις σε όλους τους οργανισμούς συμβαίνουν συνεχώς με τυχαίο τρόπο και οφείλονται σε λάθη στην μεταγραφή ή σε μεταλλαξογόνους παράγοντες. Η μεταλλαξογένεση είναι μεν τυχαίο γεγονός, η επιλογή όμως των ανθεκτικών στελεχών προκαλείται από την ανθρώπινη παρέμβαση, μιας και προϋποθέτει την παρουσία του αντίστοιχου φαρμάκου, που θα θανατώσει τον ευαίσθητο πληθυσμό και θα επιτρέψει την επικράτηση του ανθεκτικού κλώνου. Και αυτό σε ένα νόσημα, όπως η φυματίωση, που αντιμετωπίζεται με συνδυασμό φαρμάκων, προϋποθέτει είτε λανθασμένα σχήματα ή τη μη συμμόρφωση του ασθενούς ή αναποτελεσματικά φάρμακα ή και άλλους παράγοντες, που οδηγούν στην πράξη σε μονοθεραπεία. Η πιθανότητα ένα βακτήριο να αναπτύξει αντοχή ταυτόχρονα σε δύο φάρμακα π.χ. στην RIF & INH ισούται με το γινόμενο των πιθανοτήτων να συμβεί κάθε γεγονός ανεξάρτητα, για αυτό τον λόγο και είναι απειροελάχιστη. Αυτό που συμβαίνει στην πράξη, είναι η συσσώρευση των μεταλλάξεων, μέσα από διαδοχικούς κύκλους μεταλλαξογένεσης- επιλογής και συνήθως προηγείται η εμφάνιση ανθεκτικού κλώνου στο φάρμακο με την μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αντοχής



Τα ευρήματα της εργασίας που αναφέρεται στην διαφάνεια αναδεικνύουν, από μια άλλη σκοπιά, την σημασία της συνδυασμένης πολυφαρμακευτικής αγωγής. Η εφαρμογή very deep WGS - που κάλυψε πάνω από 1000 φορές όλο του γονιδιωμα του βακίλου - σε διαδοχικά δείγματα πτυέλων ασθενών, επέτρεψε την μελέτη της δυναμικής των ελασσόνων πληθυσμών βακίλων σε κάθε έναν από τους ασθενείς της μελέτης και βρήκε ότι όλοι οι διαφορετικοί πληθυσμοί βακίλων ήταν σε αρνητική πίεση επιλογής μόνο στις περιπτώσεις που ήταν αποτελεσματικά και τα 4 Α/Φ. Αντίθετα στους ασθενείς σε σχήματα με αποτελεσματικά λιγότερα των 4 φάρμακα, η δυναμική των ελασσόνων, μερικώς ανθεκτικών, πληθυσμών παρέμενε σε όλη τη πορεία της θεραπείας και σε κάποιες περιπτώσεις οδήγησε και στην ανάδειξη κλώνων με επιπρόσθετη αντοχή.



Όπως προαναφέρθηκε η αντοχή οφείλεται αποκλειστικά σε χρωμοσωμικές μεταλλάξεις – συνήθως σημειακές - και αυτές εντοπίζονται είτε στα γονίδια στόχους είτε σε γονίδια που συμμετέχουν στην ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των Α/Φ φαρμάκων. Η αντοχή στην RIF, ένα από τα δύο κυριότερα Α/Φ, οφείλεται στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (96-98% των περιπτώσεων) σε μεταλλάξεις σε μια μικρή περιοχή 81 βάσεων του γονιδίου rpoB που κωδικοποιεί για την β υπομονάδα της RNA polymerase, που είναι η μια από τις 5 υπομονάδες που συγκροτούν το ολο-ενζυμο. Τα αμινοξέα της περιοχής στην οποία εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά οι μεταλλάξεις είναι αυτά που με μη ομοιοπόλικους δεσμούς συγκρατούν την RIF διπλά στο ενεργό κέντρο του ενζύμου (φαίνονται στο μικρό τετράγωνο στο επάνω μέρος της διαφάνειας), ώστε να εμποδίζεται η επιμήκυνση του RNA κατά την μεταγραφή. Οι μεταλλάξεις κάνουν είτε αδύνατη είτε πιο χαλαρή την πρόσδεση της ριφαμπικίνης και έτσι αναστέλλεται η δράση της. Οι μεταλλάξεις στην Ser και τη His στα κωδικονία 531 και 526 εντοπίζονται σε > 70% των περιπτώσεων .

T1

Isoniazid resistance

- Isoniazid is a prodrug and must be activated by a bacterial catalase-
peroxidase enzyme that in *M. tuberculosis* is called KatG.
- Activated compound binds tightly to the enoyl-acyl carrier reductase
known as InhA, a key enzyme in the process of mycolic acid synthesis.

Mutations associated with isoniazid resistance:

- katG315 codon:** Globally, 64% of all observed phenotypic isoniazid
resistance was associated with the katG315 mutation.
- inhA promoter:** The second most frequently observed mutation, inhA-15,
was reported among 19% of phenotypically resistant isolates.
- katG315 and inhA-15 mutations,** combined with ten of the most
commonly occurring mutations in the inhA promoter and the ahpC-oxyR
intergenic region explain 84% of global phenotypic isoniazid resistance

Seifert et al. (2015), PLoS ONE 10(3): e0119628

29

Η INH είναι το δεύτερο από τα κυριότερα Α/Φ. Είναι προ-φάρμακο το οποίο ενεργοποιείται μέσα στο βακτηριακό κύτταρο από το ενζυμο katG Το ενεργοποιημένο μόριο μπλοκάρει την δράση του ενζύμου inhA που συμμετέχει στην σύνθεση των μυκολικών οξέων του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηριδίου. Μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 315 του γονιδίου katG κατά κύριο λόγο, μαζί με μεταλλάξεις στο υποκινητή του γονιδίου inhA δευτερευόντως και πιο σπάνια σε ορισμένες άλλες περιοχές, μπορούν να εξηγήσουν το ~85% ανθεκτικών φαινοτύπων.

T1

Resistance to the secondary anti-TB drugs - FQ

- FQ selectively inhibit the **Topoisomerase II** (DNA gyrase) and **Topoisomerase IV** ligase domains, leaving the two nuclease domains intact. This modification, coupled with the constant action of the topoisomerases in the bacterial cell, leads to DNA fragmentation
- 50%-90% of FQ resistant Mtb strains carry mutations restricted to a small region of the DNA *gyrA* gene (mainly A90 & D94 or G88 & S91)
- Mutations affecting the DNA *gyrB* gene have been detected in a small number of FQ resistant strains

30

Σε ότι αφορά τα δεύτερης γραμμής Α/Φ φάρμακα, η αντοχή στις φλουοροκινολόνες οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις στα γονίδια των γυρασών, κατά κύριο λόγο της γυράσης Α και δευτερευόντως της γυράσης Β. Οι φ-κινολόνες αναστέλλουν την δράση της γυράσης (ή τοποισομέρασης IV). Οι τοποισομεράσες συνδυάζουν το ξετύλιγμα του δίκλωνου DNA με την προσωρινή κοπή της μιας αλυσίδας του και την επανένωση της, αφού πρώτα χαλαρώσει την υπερελίκωση του μόριου DNA. Η διαδικασία αυτή είναι απαραίτητη για τη μεταγραφή και για τον αναδιπλασιασμό του DNA. Οι φ-κινολόνες δρουν αναστέλλοντας επιλεκτικά την δράση της ligase του ενζύμου, ενώ αφήνουν άθικτη την ιδιότητα του να προκαλεί κοπή της αλυσίδας του DNA. Αυτό τελικά έχει σαν αποτέλεσμα την θραύση του DNA σε πολλαπλά σημεία.

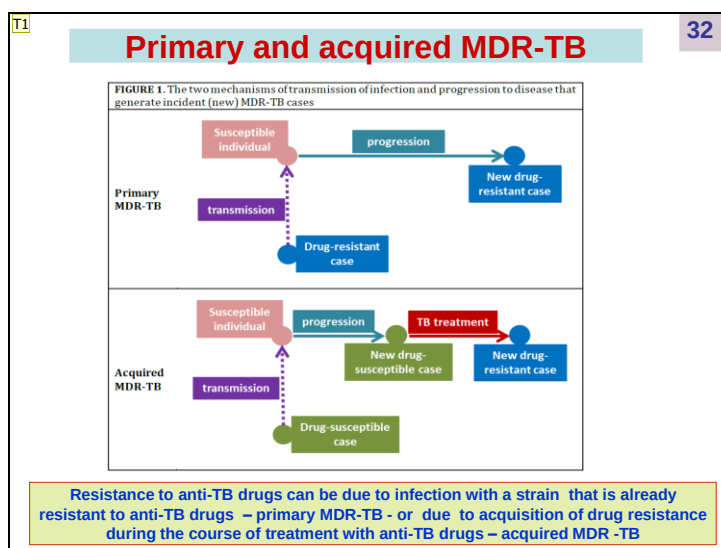
T1

**Resistance to the secondary anti-TB drugs
- Injectable**

- Aminoglycosides Amikacin-Kanamycin and the cyclic peptide Capreomycin inhibit protein synthesis by binding to the 30S ribosomal unit, making TB unable to grow.
- Resistance to Amikacin-Kanamycin and Capreomycin are associated to mutations affecting the *rrs* gene (specifically at 1401, 1402 & 1484 nts)
- Kanamycin low level resistance due to enhanced expression of the *eis* gene (promoter mutations) encoding an aminoglycoside acetyltransferase

31

Οι αμινογλυκοσίδες AMK-KAN και το κυκλικό πεπτίδιο CAPR ασκούν την βακτηριοκτόνα δράση τους αναστέλλοντας ή προκαλώντας μαζικά λάθη στην πρωτεϊνοσύνθεση συνδεδεμένα με την 30s ριβοσωμική υπομονάδα. Η ανάπτυξη αντοχής σε αυτές συνδέεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο *rrs* που κωδικοποιεί το 16S ribosomal RNA. Χαμηλού επιπέδου αντοχή στην KAN προκαλούν και οι μεταλλάξεις στον υποκινητή του γονιδίου *eis* που επάγουν την υπερ-έκφραση του.



Δύο δρόμοι οδηγούν στην εμφάνιση πολυανθεκτικής νόσου: Ο ένας μέσω της μόλυνσης του ασθενούς εξ αρχής με ανθεκτικό στέλεχος και ο άλλος μέσω της «μετατροπής» ενός ευαίσθητου αρχικά στελέχους σε μόνο -, πολύ- ή και υπερανθεκτικό μέσω διαδοχικών κύκλων μεταλλάξεων - επιλογής. Οι δυο αυτοί μηχανισμοί διαμορφώνουν και την επιδημιολογία της ανθεκτικής νόσου. Ο πρώτος, δημιουργεί νέα περιστατικά ανάλογα με την ικανότητα των πολυανθεκτικών στελεχών να διασπείρονται πρωτογενώς. Ο δεύτερος δημιουργεί νέα περιστατικά ευθέως ανάλογα με την εφαρμογή αναποτελεσματικών σχημάτων θεραπείας. Σχηματικά μπορούμε να πούμε ότι η δεξαμενή γεμίζει με την ταυτόχρονη λειτουργία δύο κρουστών. Η γνώση/εκτίμηση της σχετικής συμβολής του ενός ή του άλλου μηχανισμού είναι κρίσιμη για τον σχεδιασμό πολιτικής.

Dye¹ et al. : Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis.
Science, 2002, 295(5562):2042-6
¹Communicable Diseases, World Health Organization

Table 1. Four criteria governing the long-term dynamics of drug-sensitive (*S*) and drug-resistant (*R*) tuberculosis.

Condition	Outcomes	
	Number of cases	Fraction of new cases resistant
$R_{OS} < 1, R_{OR} < 1$	Extinction of <i>S</i> and <i>R</i>	Rising, falling, or steady
$R_{OS} > 1 > R_{OR}$	Coexistence of <i>S</i> and <i>R</i> ; <i>R</i> persists only with <i>S</i>	Rising, then steady
$R_{OS} > R_{OR} > 1$	Coexistence of <i>S</i> and <i>R</i> ; <i>R</i> persists in self-sustaining transmission cycles	Rising, then steady
$R_{OR} > R_{OS}, R_{OR} > 1$	Extinction of <i>S</i> ; <i>R</i> persists in self-sustaining transmission cycles	Rising to fixation

«We conclude in this review that MDR is, and will probably remain, a locally severe problem; that epidemics can be prevented by fully exploiting the potential of standard short-course chemotherapy (SCC) based on cheap and safe first-line drugs; and that best-practice SCC may even reduce the incidence of MDR where it has already become endemic»

33

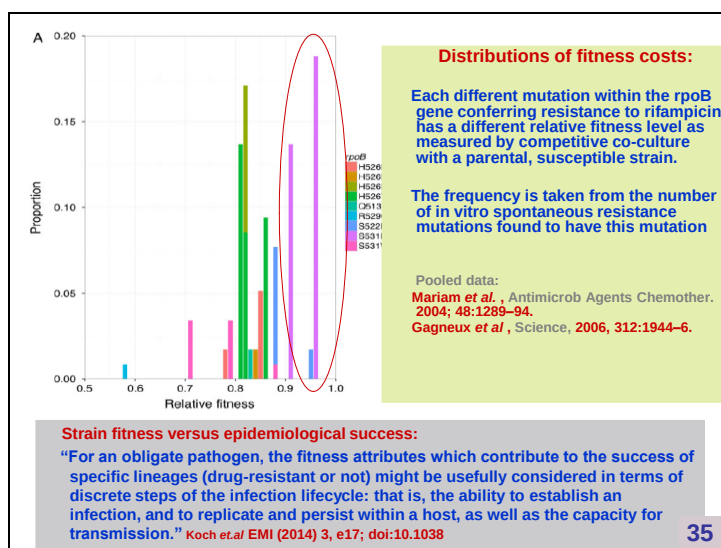
Σε ότι αφορά την πρωτογενή διασπορά το πώς θα διαμορφωθεί σε βάθος χρόνου σε απόλυτο αριθμό και αναλογικά η σχέση των πληθυσμών των ασθενών με ευαίσθητη και ανθεκτική νόσο, εξαρτάται από την ικανότητα των ανθεκτικών και ευαίσθητων στελεχών, να προκαλέσουν νέα περιστατικά της νόσου, που αποδίδεται με τον όρο «αναπαραγωγική ικανότητα» (το περιβόητο πια R). Την τιμή της παραμέτρου αυτής την συνδιαμορφώνουν τόσο τα φυσικά χαρακτηριστικά των βακίλων όσο και η ανθρώπινη παρέμβαση που με την θεραπεία και τα μέτρα ελέγχου, αφαιρεί την πηγή και περιορίζει τη διασπορά της νόσου. Στις αρχές του 21 αιώνα και με βάση εκτιμήσεις για χαμηλή αναπαραγωγική ικανότητα των πολυανθεκτικών στελεχών, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι το αναδυόμενο τότε πρόβλημα της πολυανθεκτικής φυματίωσης θα παρέμενε ένα σοβαρό μεν, αλλά τοπικά περιορισμένο πρόβλημα και ότι η καλύτερη στρατηγική για να αποτραπεί η επιδημική έξαρση του, ήταν η έμφαση στην καθολική εφαρμογή σωστών σχημάτων θεραπευτικής αντιμετώπισης της ευαίσθητης μορφής της νόσου, δηλαδή η αποτροπή εμφάνισης νέων περιστατικών πολυανθεκτικής φυματίωσης. ΣΤΟΧΟΣ: Μικρό το ποσοστό αποτυχίας ακόμη μικρότερος ο ρυθμός εμφάνισης MDR-TB

Dye & Williams: Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis. PNAS, USA, 2000, 97:8180–5

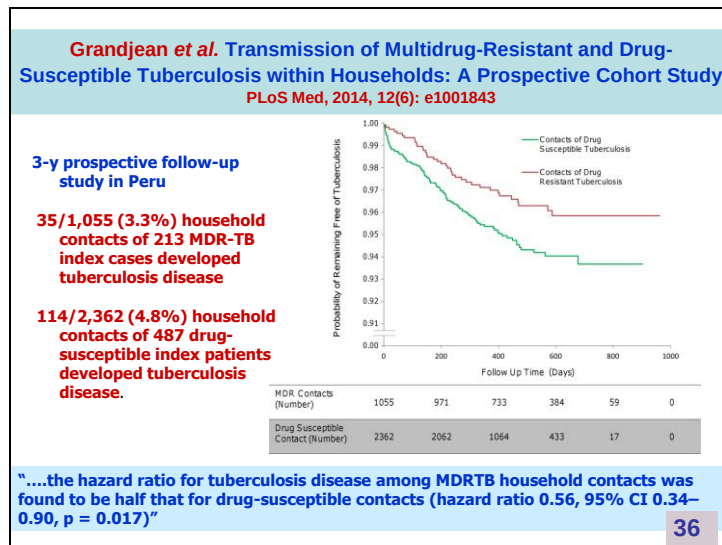
- «...it is easier to prevent MDR-TB from arising.... The present analysis suggests that best-practice SCC, by achieving cure rates over 80%, can control epidemics of isoniazid- or rifampicin-resistant disease and can prevent the emergence of MDR-TB...
- approximately 70% of prevalent, infectious MDR-TB cases should be detected and treated each year, and at least 80% of these cases cured, to interrupt the transmission cycle»

34

Βέβαια οι προϋποθέσεις που ετίθεντο για κάτι τέτοιο ήταν εξαιρετικά απαιτητικές: Θεραπεία του 80% των ευαίσθητων περιστατικών της νόσου για να εμποδίζεται η μαζική εμφάνιση νέων περιστατικών πολυανθεκτικής φυματίωσης. Και ταυτόχρονα εντοπισμός του 70% των περιστατικών της πολυανθεκτικής νόσου και θεραπεία του 80% από αυτά, ώστε να διακοπεί ο κύκλος μετάδοσης τους. Κανένας από αυτούς τους στόχους δεν επετεύχθηκε ποτέ



Ισχύει γενικά, ότι οι μεταλλάξεις σε βασικά γονίδια των οργανισμών έχουν αρνητική επίδραση στην εκτέλεση σημαντικών βιολογικών λειτουργιών και ως εκ τούτου επηρεάζουν αρνητικά την βιολογική αρμοστικότητα των οργανισμών που είναι μια βασική παράμετρος που καθορίζει την αναπαραγωγική ικανότητα τους. In vitro πειράματα ανταγωνισμού μεταξύ μεταλλαγμένων στελεχών με αντοχή στην RIF και των πατρικών τους άγριου τύπου, έδειξαν σε όλες τις περιπτώσεις χαμηλότερη αρμοστικότητα. Όμως όπως φαίνεται και στο διάγραμμα ορισμένες μεταλλάξεις και μάλιστα οι πιο συχνά εμφανιζόμενες όπως π.χ. η S531L έχουν μικρό κόστος. Τα πειράματα αυτά έχουν μεν την αξία τους, όμως αποτελούν και μεγάλη απλούστευση μιας και για έναν παθογόνο οργανισμό που υποχρεωτικά παρασιτεί τον ξενιστή του, η επιτυχία στην διασπορά του, καθορίζεται από τις επιμέρους ικανότητες 1) να εγκαθιστά την λοίμωξη σε ένα νέο άτομο, 2) να επιβιώνει και πολλαπλασιάζεται, 3) να αναπτύσσει την νόσο και 4) να διασπείρεται. Και μπορεί να είναι τελείως διαφορετική η επιδημιολογική του επιτυχία από την ικανότητα του να ανταγωνίζεται άλλα στελέχη του είδους του σε in vitro συνθήκες.



Μελέτες σαν και αυτή που αναφέρεται στην διαφάνεια δίνουν πιο ρεαλιστική εικόνα για την ικανότητα πολυανθεκτικών στελεχών να προκαλούν νέα περιστατικά της νόσου. Διερευνώντας προοπτικά τις ενδοοικογενειακές επαφές ασθενών με πολυανθεκτική και ευαίσθητη νόσο, στο Περού, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης νέων περιστατικών ήταν σχεδόν ο μισός στις περιπτώσεις ατόμων σε επαφή με τα πολυανθεκτικά στελέχη. Σε ότι αφορά όμως την γενίκευση τους τα δεδομένα αυτά υπόκεινται επίσης σε περιορισμούς: α) κατ' αρχάς τα μυκοβακτηρίδια ανήκουν, όπως θα δούμε, σε μεγάλους εξελικτικούς κλάδους με διαφορετική γεωφυλετική διασπορά και πιθανά και βιολογική συμπεριφορά και β) υπάρχει ετερογένεια και μεταξύ των ίδιων των ανθεκτικών στελεχών .

Salvatore et al. "Fitness Costs of Drug Resistance Mutations in Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* : A Household-Based Case-Control Study" *J Infect Dis* (2015), 213: 149-155

Table 3. Conditional Logistic Regression (CLR) Results for Significant Terms

Reference(s)	Genes(s)	Allele	OR (95% CI) ^a	P-Values ^a
[15, 18]	<i>katG</i>	Ser315Thr	2.39 (1.21–4.70)	.012
[30]	<i>katG + rpsL</i>	Interaction ^b	0.09 (0.01–73)	.025

The initial model included 10 terms, one for each of the alleles identified through the literature search: the *inhA* promoter mutation –15:c;t; the *katG* mutations Ser315Thr, Ala139Val, and Gly300Trp; the *rs* mutations A1406G, T1406A, G1491T, and C1409T; the *rpoB* mutation Ser531Leu; and the interaction allele of *katG* Ser315Thr and the *rpsL* allele Lys43Arg. An eleventh term for the *rpsL* Lys43Arg mutation in the absence of *katG*315 was also included. The results above are shown for significant terms after backward elimination.

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^a Data were calculated from conditional likelihood ratio model parameters (ie, the exact conditional score test).

^b Defined as the concurrent presence of both *katG* Ser315Thr and *rpsL* Lys43Arg.

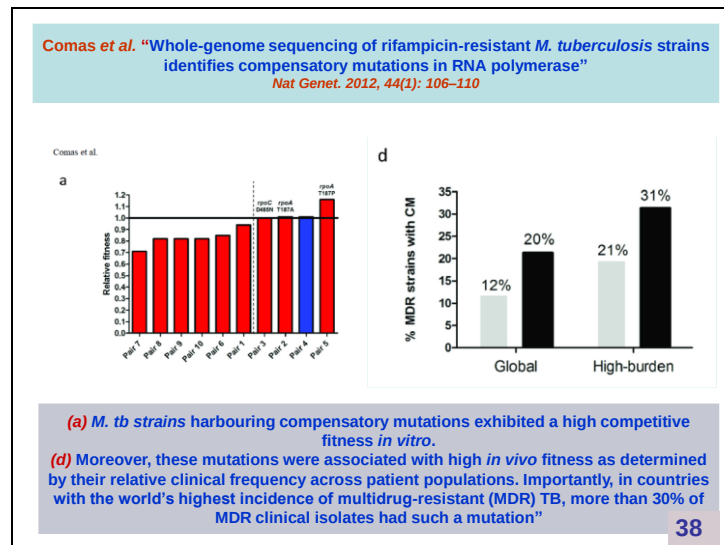
A case-control study comparing drug resistance –associated mutations from MDR *M. tb* strains causing multiple cases in a household, to matched MDR strains without evidence of secondary household cases.

Cases vs Controls: 88 vs 88,
Follow-up time ~ 1473 ± 517 vs
1476 ± 517

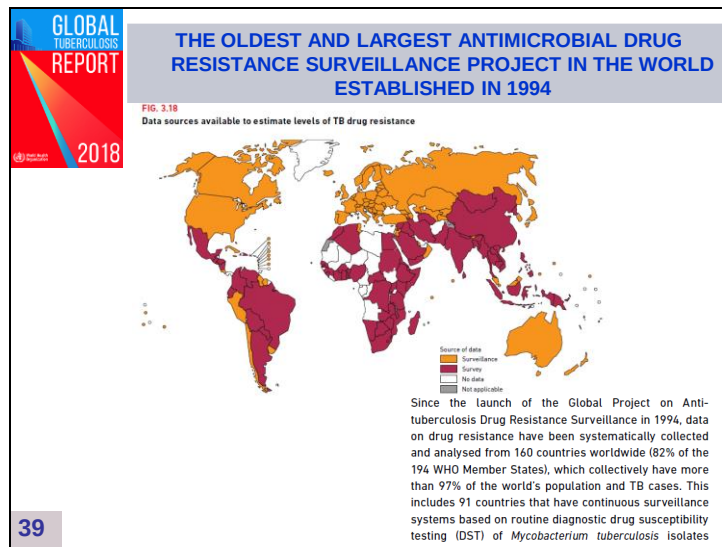
“2 drug resistance–associated alleles – out of 10 studied - were found to be significantly associated with increased or decreased probabilities of generating secondary cases: the *katG* Ser315Thr substitution (increased probability) and the simultaneous combination of *katG*315 and the *rpsL* Lys43Arg substitution (decreased probability)”

37

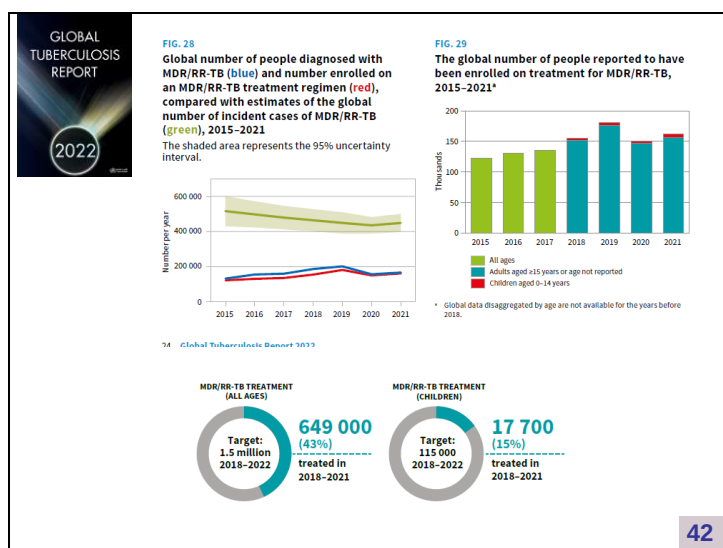
Για παράδειγμα μελέτη μεταξύ πολυανθετικών στελεχών που έδωσαν πολλά νέα περιστατικά στο οικογενειακό περιβάλλον των ασθενών και άλλων στελεχών του βακίλου που δεν έδωσαν κανένα, συνέδεσε δύο μεταλλάξεις την μία θετικά και την άλλη αρνητικά, όταν συνυπήρχε με την πρώτη, με τον κίνδυνο εμφάνισης δευτερογενών περιστατικών της νόσου. Είναι χαρακτηριστικό ότι θετική επίδραση βρέθηκε να έχει η πιο κοινή μετάλλαξη που ενέχεται στην αντοχή στην ισονιαζίδα η S315T



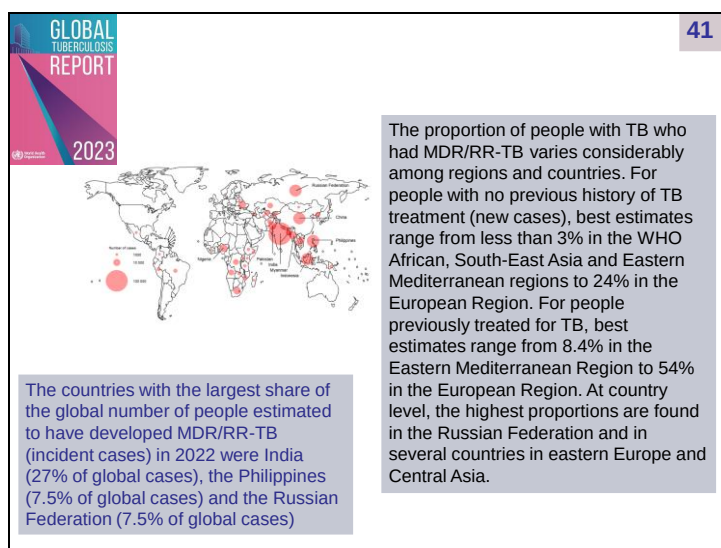
Χαρακτηριστική επίσης, είναι και η εμφάνιση στελεχών που φέρουν αντισταθμιστικές μεταλλάξεις, που ουσιαστικά αποκαθιστούν το έλλειμμα αρμοστικότητας. Αυτές οι αντισταθμιστικές μεταλλάξεις φαίνεται ότι εντοπίζονται σε ένα μεγάλο ποσοστό ανθεκτικών στελεχών παγκοσμίως και σε υψηλότερο ποσοστό στις χώρες με το σοβαρότερο πρόβλημα πολυανθεκτικής φυματίωσης.



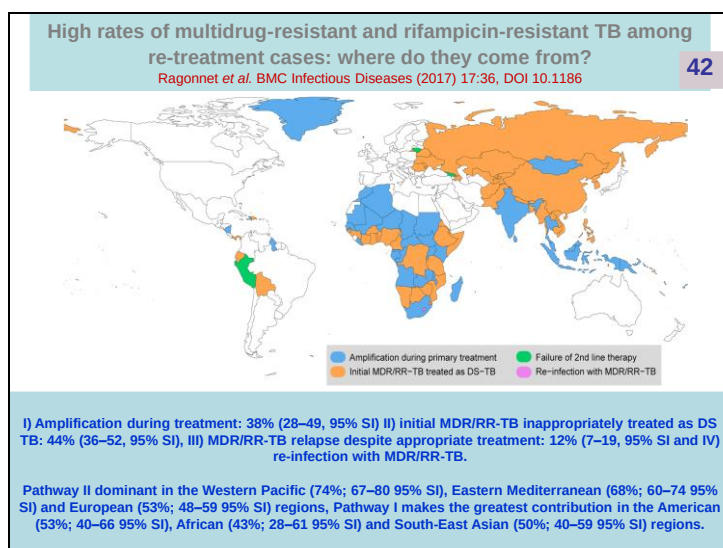
Η εικόνα που δίνει ο ΠΟΥ για την πολυανθεκτική φυματίωση στηρίζεται στο παλαιότερο και πιο εκτεταμένο παγκόσμιο δίκτυο επιτήρησης της αντοχής που ξεκίνησε το 1994. Τα δεδομένα προέρχονται από τα εθνικά συστήματα διαρκούς επιτήρησης της νόσου (πορτοκαλί) ή από δειγματοληπτικές έρευνες (μπορντό). Με άσπρο οι χώρες για τις οποίες δεν υπάρχουν στοιχεία



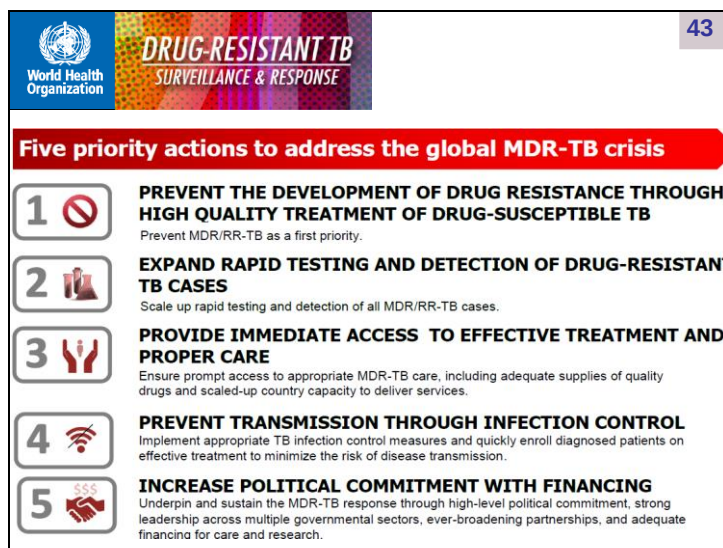
Τα τελευταία χρόνια υπήρξε μια συνεχής αύξηση του αριθμού των ασθενών που διαγιγνώσκονται με RR/MDR-TB, κύρια λόγω της εισαγωγής της μοριακής διαγνωστικής μεθόδου GeneMTB/RIF Xpert την οποία θα δούμε αναλυτικά αργότερα. Το 2019, τελευταία προ-Covid χρονιά, η εκτίμηση του ΠΟΥ ήταν για περίπου 0,5 εκατ. νέους ασθενείς παγκοσμίως με πολυανθεκτική ή υπερανθεκτική TB και ότι μόνο το 38% από αυτούς ξεκίνησαν την κατάλληλη θεραπεία, με θεραπευτική επιτυχία παγκοσμίως, λίγο κάτω από το 60%. Το 2020 διαγνώστηκαν 22 % και το 2021 17% λιγότερα περιστατικά με πολυανθεκτική - υπερανθεκτική φυματίωση σε σχέση με το 2019 και υπήρξε μείωση κατά 15% και 11% αντίστοιχα, στους ασθενείς με αυτές της μορφές της νόσου που ξεκίνησαν την κατάλληλη θεραπεία σε σχέση πάντα με το 2019. Συνολικά μέχρι το 2021 μόνο το 43% των ασθενών με αυτές τις εξαιρετικά σοβαρές μορφές της νόσου μπήκαν σε θεραπεία σε σχέση με τον στόχο του 1,5 εκατ ασθενών που έχει τεθεί από τον ΟΗΕ για την περίοδο 2018 – 2022. Και μάλιστα στα παιδιά η καθυστέρηση είναι ακόμη πιο δραματική.



Σύμφωνα με την φετινή έκθεση του ΠΟΥ το 42% των παγκόσμιων περιστατικών MDR-TB εντοπίζονται αθροιστικά σε 3 μόνο χώρες, κατά σειρά αριθμού περιστατικών, τις ΙΝΔΙΑ, ΦΙΛΙΠΠΙΝΕΣ και ΡΩΣΙΑ. Τα ποσοστά πολυανθεκτικής νόσου στις νέες περιπτώσεις και στους ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία, στην διάφορες περιοχές ευθύνης του ΠΟΥ ξεκινούσαν από 3% και 8,4% και φτάνουν μέχρι πάνω από 24% και 54% αντίστοιχα. Με το σοβαρότερο πρόβλημα στην περιοχή του WHO-Europe λόγω της σοβαρότητας του προβλήματος στην Ρωσία και αρκετές χώρες της ανατολικής. Ευρώπης και Κεντρικής Ασίας.



Η πολυανθεκτική νόσος στα νέα περιστατικά θεωρείται δείκτης πρωτογενούς διασποράς. Η μελέτη αυτή προσπάθησε να απαντήσει στο ερώτημα τι αντιπροσωπεύουν στις διαφορές περιοχές του κόσμου, τα περιστατικά ανθεκτικής νόσου στους ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία. Εκτιμήθηκε ότι μόνο το 38% αφορά περιστατικά ασθενών που ανέπτυξαν την ανθεκτική μορφή της νόσου κατά την διάρκεια ενός αποτυχημένου θεραπευτικού σχήματος και αυτά πλειοψηφούν στις χώρες με το γαλάζιο χρώμα. Το 44% αφορά περιστατικά πρωτογενούς διασποράς πολυανθεκτικής νόσου που δεν διαγνώστηκε ως τέτοια και αντιμετωπίστηκε αρχικά ως ευαίσθητη φυματίωση (χώρες με πορτοκαλί). Το 12% περιστατικά που διαγνωστήκαν μεν ως πολυανθεκτικά και για τα οποία υπήρξε αποτυχία θεραπευτικών σχημάτων (κυρίως στην Γεωργία, Λιθουανία και το Περού) και τέλος σε ορισμένες περιοχές όπως το Λεσότο στην Ν. Αφρική κυριαρχούσε η *de novo* λοίμωξη με πολυανθεκτικό στέλεχος, γεγονός που αντανάκλα και την έκταση της διασποράς της πολυανθεκτικής φυματίωσης στην περιοχή αυτή. Η μελέτη αποκαλύπτει το σημαντικό πρόβλημα πρωτογενούς διασποράς πολυανθεκτικής νόσου.



Από τον ΠΟΥ προτάσσονται 5 προτεραιότητες για να αντιμετωπιστεί η παγκόσμια κρίση της πολυανθεκτικής φυματίωσης:

1. Υψηλής ποιότητας θεραπεία της ευαίσθητης νόσου για την αποτροπή δημιουργίας νέων ανθεκτικών στελεχών.

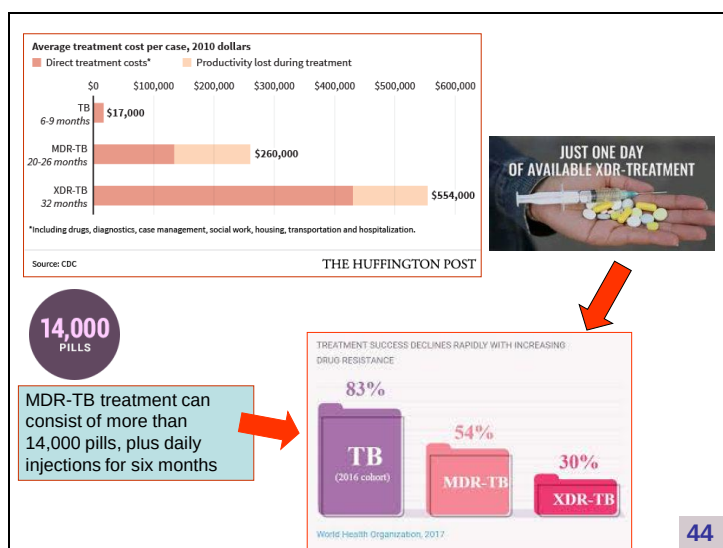
2. Άμεση και σωστή εργαστηριακή διάγνωση της αντοχής σε όλους τους ασθενείς. Αξιοποίηση των γρήγορων μοριακών τεστ.

3. Άμεση πρόσβαση στην κατάλληλη θεραπεία

4. Εφαρμογή μέτρων έλεγχου της διασποράς

5. Πολιτική δέσμευση και χρηματοδότηση

Η έμφαση είναι προφανώς πλέον στην κατεύθυνση να κλείσουν **ταυτόχρονα** και οι δύο «κάνουλες» που τροφοδοτούν την επιδημία της πολυανθεκτικής νόσου.



Στην εικόνα φαίνεται μια εκτίμηση του χρόνου και του κόστους για την θεραπεία της ευαίσθητης, πολυανθεκτικής και υπερανθεκτικής φυματίωσης σε δολάρια, σε τιμές του 2010, συμπεριλαμβανόμενης και της απώλειας εισοδήματος λόγω μη εργασίας. 6-9 μήνες και 17.000 \$, 20-26 μήνες και 260.000 \$, 32 μήνες και 554.000 \$ αντίστοιχα. Για την πολυανθεκτική και υπερανθεκτική φυματίωσης η θεραπευτική επιτυχία μετά τα πολύμηνα και πολυδάπανα αυτά σχήματα, ήταν λίγο πάνω από το 50% για την πρώτη και μόλις 30% για την υπερανθεκτική φυματίωση, κατά μέσο όρο παγκοσμίως. Είναι προφανής η μικρή αποτελεσματικότητα των μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιούμενων σχημάτων, στην οποία πρέπει να συνυπολογιστεί επίσης η πολυπλοκότητα τους, η ταλαιπωρία του ασθενούς (π.χ. καθημερινές ενέσεις επί πολλούς μήνες) και οι πιθανές παρενέργειες όπως π.χ. η μόνιμη απώλεια ακοής από τις αμινογλυκοσίδες, που οδηγούν σε εγκατάλειψη ή σε μη συμμόρφωση, με τον κίνδυνο εκτός των άλλων να επεκτείνεται η αντοχή και σε νέα φάρμακα.

Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline

Am J Respir Crit Care Med Vol 200, Iss 10, pp e93–e142, Nov 15, 2019

[illegible]

U.S. FDA approved Pretomanid Tablets in combination with bedaquiline and linezolid for the treatment of a specific type of highly treatment-resistant tuberculosis of the lungs.

August 14, 2019

WHO announces landmark changes in treatment of drug-resistant tuberculosis 15 December 2022

WHO has just released updated consolidated guidelines on the treatment of drug-resistant TB (DR-TB) featuring major improvements in treatment options for people with multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). The guidelines include a new recommendation on the use of a novel all-oral 6-month regimen composed of bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) in people suffering from MDR/RR-TB or MDR/RR-TB with additional resistance to fluoroquinolones (pre-XDR-TB). The newly recommended BPaLM regimen offers better outcomes, remarkably shortens the duration of treatment, and thus significantly improves quality of life for people with MDR/RR-TB.

Από πέρυσι ο ΠΟΥ εισηγείται αλλαγές στη θεραπεία για την ανθεκτική φυματίωση, επικεντρώνοντας σε σχήματα που έχουν στο κέντρο τους την bedaquiline, που μαζί με την pretomanid είναι πρόσφατα αναπτυσσόμενα και εγκεκριμένα Α/Φ, και τα οποία σχήματα επιδιώκεται να συμπληρώνονται με άλλα 3, φάρμακα, που όλα λαμβάνονται από το στόμα και για τα οποία αποδεδειγμένα υπάρχει ευαισθησία του βακίλου.

Η πιο εκτεταμένη μετα-ανάλυση πάνω από 12.000 περιστατικών, δείχνει αυξημένη αποτελεσματικότητα των σχημάτων αυτών - στο 76.9% - για την MDR-TB.

- **Multidrug-resistant (MDR)** refers to TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) that is resistant to at least isoniazid (INH) and rifampin (RIF)

WHO New definitions

- **Pre-XDR-TB:** TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and which are also resistant to any fluoroquinolone
- **XDR-TB:** TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and which are also resistant to any fluoroquinolone and at least one additional Group A drug

(22 January 2021,WHO Meeting report)

46

Οι αλλαγές αυτές στα θεραπευτικά σχήματα, οδήγησαν τον ΠΟΥ και σε αντίστοιχες αλλαγές στους ορισμούς της pre –XDR και XDR φυματίωσης, ενώ κράτησε χωρίς αλλαγή τον ορισμό της πολυανθεκτικής φυματίωση (MDR-TB).

- The [Treatment Action Group](#) (TAG) finds that total public expenditures on the development of bedaquiline far exceed those of the originator company. Public investment was 3.1–5.0 times those of the originator. Researchers have calculated that the drug could be produced and sold at a profit for much less – as little as \$0.25 per day* (less than \$8 per month)....
- The price for a six-month course of bedaquiline was different for low-, middle-, and high-income countries (US\$900, \$3,000, and \$30,000, respectively).
- The corporation charges for bedaquiline is \$400 for a six-month treatment course (\$67 per month) for countries eligible to purchase the drug through the Global Drug Facility (GDF), an organisation that supplies TB drugs to low- and middle-income countries. Many people require up to 20 months of the drug, raising the price of bedaquiline alone to \$1,200 – and multiple additional drugs are needed to treat DR-TB.
- Pretomanid was developed by the TB Alliance, a not-for-profit organisation, funded by governments (e.g. Australia, Germany, the UK and the US) and philanthropic sources.
- Mylan will charge \$364 for a six-month treatment course of pretomanid (\$61 per month). This price is still too high, especially considering that DR-TB treatment requires multiple drugs and people who do not respond to treatment may require treatment for longer than six months. With this price, a six-month treatment course of the BPaL regimen will be priced at \$1,040. It has been estimated that generic versions of pretomanid could be produced and sold at a profit for as little as \$0.36 per day* (less than \$11 per month).

ENDING TB BY 2030 MEANS:

80% drop in new TB cases	90% drop in people dying of TB	100% of TB-related deaths prevented from catastrophic cases
-----------------------------	-----------------------------------	--

Ορόσημα προόδου:

Ημερομηνία: 15/05/2019
 Ομιλητής: Δρ. Ν. Κ. Καραγιάννης
 Θέμα: Η κατάσταση της ΤΒ στην Ελλάδα και η σημασία της προληπτικής και θεραπευτικής αντιμετώπισης.
 Ομιλία στο πλαίσιο του 50ου Παγκόσμιου Συνεδρίου της Ένωσης Παγκόσμιας Υγείας (WHA) στην Κωνσταντινούπολη, 15-19 Μαΐου 2019.

Δεδομένα που παρουσιάστηκαν στο 50ο Παγκόσμιο Συνέδριο της Ένωσης Παγκόσμιας Υγείας (WHA) στην Κωνσταντινούπολη, 15-19 Μαΐου 2019.

47

Μια νόσος με τα χαρακτηριστικά της TB μπορεί να έχει καταστροφικές οικονομικές επιπτώσεις για τον ασθενή ή την οικογένειά του, λόγω της απώλειας εισοδήματος. Επιπτώσεις μπορεί να έχει και η θεραπεία και όχι πάντα για τους πιο προφανείς λόγους. Έχει αναφερθεί π.χ. ότι ασθενείς με MDR/XDR- TB που ήταν σε μακρόχρονη νοσηλεία στην Ν. Αφρική, δεν δικαιούνταν πλέον το επίδομα ανεργίας αφού τους συντηρούσε το σύστημα υγείας. Όμως το επίδομα ήταν πολλές φορές το μονό οικογενειακό εισόδημα με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εγκαταλείπουν την θεραπεία πριν την ολοκληρώσουν, για να ξαναπάρουν το επίδομα. Και βέβαια προφανείς είναι οι επιπτώσεις όταν ο ασθενής φορτώνεται όλο ή ακόμη και μέρος του κόστους. Η ανάπτυξη των καινούργιων Α/Φ pretomanid & delamanide στηρίχτηκε είτε αποκλειστικά το πρώτο ή κατά κύριο λόγο το δεύτερο σε κρατικές δαπάνες ή φιλανθρωπικές συνεισφορές. Οι τιμές με τις οποίες τα διακινούν οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι από απαγορευτικές έως εξωφρενικές - ακόμη και εκεί που στα πλαίσια Α/Φ προγραμμάτων επιδοτούνται. Για παράδειγμα η εξαμηνιαία δοσολογία για την delamanide ξεκινά από 400 \$ στις φτωχές χώρες, όταν επιδοτείται, και φτάνει τα 30.000\$ στις λεγόμενες πλούσιες και για την pretomanide τα 364 \$. Ενδεικτικά η ΑΔΑ από το νοσοκομείο μας για 2 μόνο ασθενείς και για 6μηνη θεραπεία είναι στα 80.000 ευρώ. Στο 50ο Παγκόσμιο Πνευμονολογικό Συνέδριο το 2019, σε μελέτη που παρουσιάστηκε δείχτηκε ότι οι εταιρείες θα είχαν κέρδος ακόμη και αν πουλούσαν τα συγκεκριμένα σκευάσματα για 8 και 11 \$ τον μήνα. Καλές οι διακηρύξεις του ΠΟΥ για 0% καταστροφικό κόστος στις οικογένειες των ασθενών το θέμα είναι αν και πως υλοποιούνται.

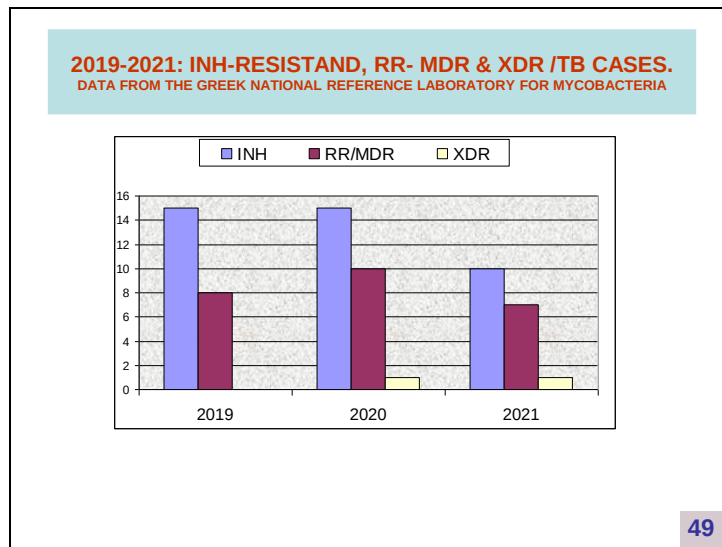
MDR / XDR TB CASES AMONG NATIVE GREEKS AND FOREIGN-BORN PATIENTS (2006-2017).												
YEAR	MTB No Φ (%)			MDR No (%)			XDR No (%)			XDR/MDR (%)		
	TOTAL	GREEKS	FOREIGNERS	TOTAL	GREEKS	FOREIGNERS	TOTAL	GREEKS	FOREIGNERS	TOTAL	GREEKS	FOREIGNERS
2006	466	312 (67)	154 (33)	13(2.8)	4 (1.3)	9 (5.8)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0)	9.1	25	0
2007	464	262 (57.7)	192 (42.3)	13 (2.8)	1 (0.4)	12 (6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	422.5	0	0
2008	421	246 (58.6)	186 (44.3)	13 (3)	8 (3.2)	5 (2.7)	4 (0.9)	2 (0.8)	2 (1.1)	30.7	25	40
2009	441	291 (66.6)	240 (54.4)	15 (3.4)	4 (1.9)	11 (4.6)	2 (0.5)	2 (1)	0 (0)	13.3	30	0
2010	461	154 (33.4)	307 (66.6)	11 (2.4)	3 (1.9)	8 (2.4)	5 (1.1)	0 (0)	5 (1.4)	45.5	0	62.5
2011	444	174 (39.2)	270 (60.8)	16 (3.6)	3 (1.7)	13 (4.8)	4 (0.9)	0 (0)	4 (1.5)	25	0	30.7
2012	422	197 (47)	225 (53)	11 (2.6)	4 (2)	7 (3.1)	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.4)	9	0	14.3
2013	371	204 (55)	167 (45)	18 (4.9)	3 (1.5)	15 (9)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	5.5	0	0
2014	321	179 (53)	151 (47)	10 (3.1)	1 (0.6)	9 (6)	3 (0.9)	0 (0)	3 (0.9)	30	0	33.3
2015	338	213 (63)	125 (37)	13 (3.8)	5 (2.3)	8 (6.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0
2016	296	179 (57)	125 (43)	5 (1.7)	2 (1.2)	3 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0
2017	274	138 (50.4)	136 (49.6)	5 (1.8)	4 (2.9)	4 (3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	12.5	25	0
TOTAL	4719	2440 (52)	2279 (48)	136 (2.9)	42 (31)	94 (69)	21 (0.4)	6 (29)	15 (71)	15.5	14.3	16

Data from the National Reference Laboratory for Mycobacteria, Sotiria Chest Diseases Hospital, Athens

Η εικόνα που καταγράφουμε στο εθνικό Κέντρο Αναφοράς στην Σωτηρία για τα πολυανθεκτικά στελέχη πιστεύουμε είναι πιο αντιπροσωπευτική σε σχέση με την υποδήλωση που προαναφέρθηκε για την φυματίωση γενικά στην χώρα μας, με το δεδομένο ότι είμαστε το μονό εργαστήριο στην Ελλάδα που κάνει φαινοτυπικό έλεγχο αντοχής στα δευτερεύοντα Α/Φ και κατά συνέπεια γινόμαστε δέκτες θεωρητικά όλων των ανθεκτικών στελεχών, όπου και να απομονώνονται αυτά.

Την δεκαετία 2006-2017 το μέσο ποσοστό πολυανθεκτικών στελεχών ήταν λίγο πάνω από το 3% του συνόλου των νέων διαγνωσμένων, περιστατικών στο ΕΚΑΜ . Κατά μέσο όρο το 30% αφορούσε Έλληνες και το 70% ξένους ή Έλληνες επαναπατρισμένους από τις χώρες της πρώην Σ.Ε. (την Γεωργία κυρίως)

Η δε υπερανθεκτική φυματίωση αντιστοιχούσε στο 15% των περιστατικών της MDR/TB ή το ~ 0,5% του συνόλου των περιστατικών.



Για δε την περίοδο του κορονοϊού τα περιστατικά πολυανθεκκής και υπερανθεκτικής φυματίωσης, ως ποσοστό του συνόλου των θετικών στην φυματίωση ασθενών, που διαγνώστηκαν στο ΕΚΑΜ, παρέμειναν σταθερά