



ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Μονάδα Πολυανθεκτικής Φυματίωσης

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ Η ΣΩΤΗΡΙΑ

Φυματίωση

Λουκέρη Αγγελική

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Υπότροφος Ε.Π.Ε.,

Αντιφυματικό Τμήμα, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Φυματίωση-Ιστορική αναδρομή (I)

- ❖ Αποδεικτικά στοιχεία για παρουσία της νόσου από την Προϊστορική εποχή (8000 π.Χ.)
- ❖ Αρχαία Αίγυπτος: Χαρακτηριστικές αλλοιώσεις ΣΣ σε Αιγυπτιακές μούμιες (1000 π.Χ.)
- ❖ Αρχαία Ελλάδα

Ιπποκράτης (460-337 π.Χ.)

- ❖ Περιγράφει με ακρίβεια τις κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης
- ❖ Απέδωσε στην νόσο τον όρο <<φθίση>>
- ❖ Θεωρεί την φυματίωση **κληρονομική νόσο**

Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.)

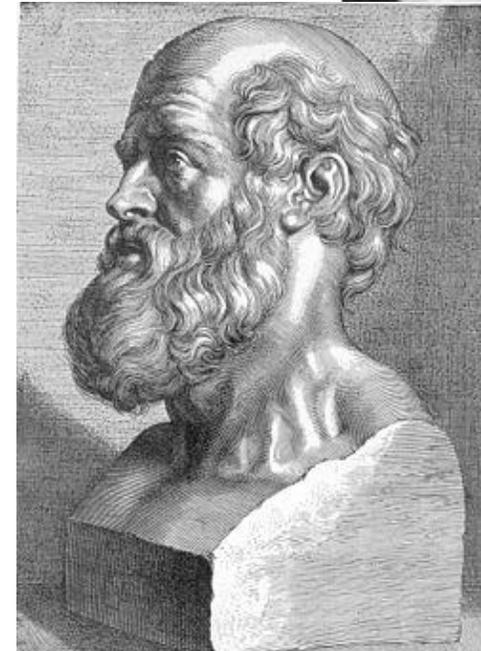
- ❖ Αναγνωρίζει πρώτος την **μεταδοτικότητα** της νόσου

"Πρόσωπα που έρχονται σέ επαφή μέ φθισικούς κολλάνε τήν ασθένεια καί αυτό οφείλεται σέ κάποια 'ύλη' πού εκπνέεται από τό στόμα του άρρωστου καί ή οποία παράγει τήν φθίση". <<Αριστοτελικά Προβλήματα>>

Γαληνός (130-200 π.Χ.)

- ❖ Αποδέχεται περισσότερο την **λοιμώδη αιτιολογία** της νόσου συγκριτικά με την κληρονομικότητα

"Είναι επικίνδυνο να περάσεις ολόκληρη μέρα κοντά σε φυματικό".

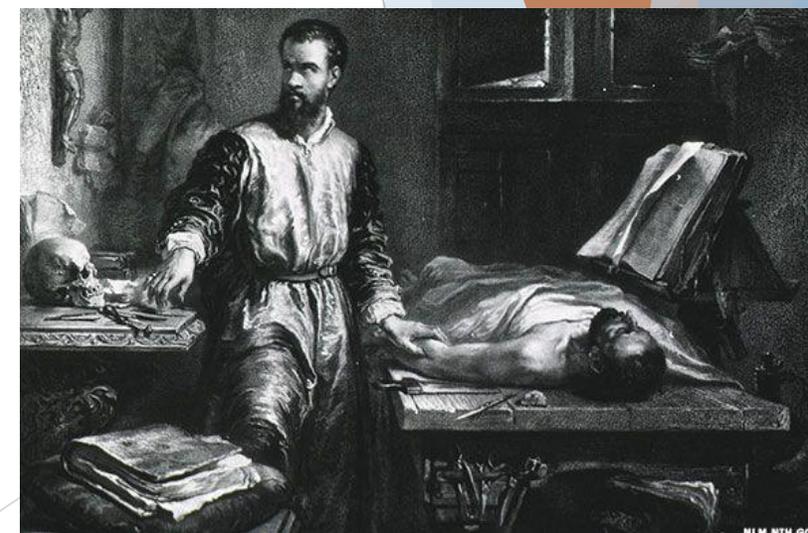


Φυματίωση-Ιστορική αναδρομή (II)

- ❖ Μεσαίωνα => Εξάπλωση στην Ευρώπη λόγω βαρβαρικών επιδρομών, φυσικών καταστροφών, αθλιότητας κοινωνικών συνθηκών
- ❖ Μυστικισμός, μοιρολατρεία, δαιμονοποίηση της νόσου
- ❖ Εξάπλωση του Χριστιανισμού => αποδίδονται στους μονάρχες θεραπευτικές ιδιότητες (το "κακό του βασιλιά")
- ❖ **Αναγέννηση** => Εμφάνιση των πρώτων ανατόμων: **η μολυσματικότητα υποστηρίζεται ευρύτερα**
- ❖ **"the robber of youth"** (17^{ος} -18^{ος} αιώνας): 900 θανάτοι /100000 πληθυσμό στην Δ.Ευρώπη, **20% των θανάτων στο Λονδίνο το 1655**
- ❖ **"Λευκή Πανώλη"** (18^{ος} αιώνας): Προσπάθεια ευαισθητοποίησης για τη σημασία της ΤΒ
- ❖ **Οι ασθενείς δεν απομονώνονται παρά την αποδοχή της μεταδοτικότητας της νόσου**
- ❖ Συνιστώνται αποφυγή φυσικού και πνευματικού κόπου, διαβίωση μέσα σε καλή κοινωνία, κομψή εμφάνιση, επιδίωξη ευχάριστων συζητήσεων κλπ. ως μέτρα προφύλαξης



The "Royal Touch"



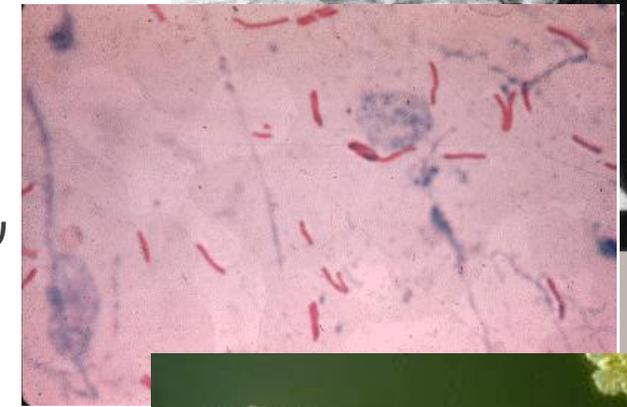
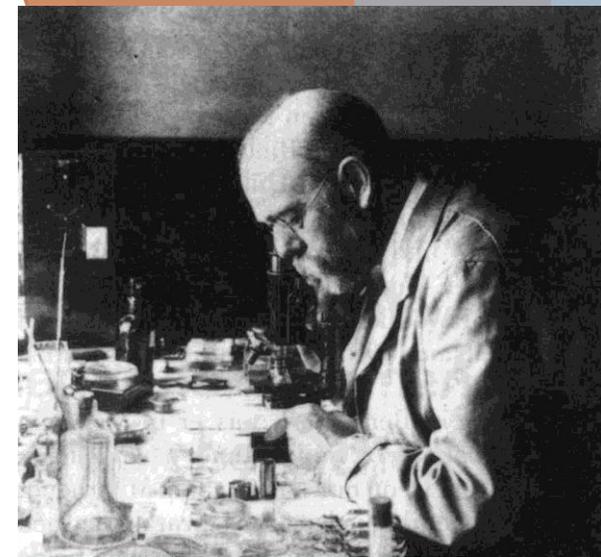
White Plague Tuberculosis

Φυματίωση-Ιστορική αναδρομή (III)



Franciscus Sylvius

- ❖ **Franciscus Sylvius** (1614-1672) δίνει πρώτος το όνομα "**φυμάτιο**" (Tubercule) το 1680 στην ανατομική βλάβη της πνευμονικής φυματίωσης
- ❖ Στον 18^ο αιώνα ο **Benjamin Martin** παρατηρεί: "*Η σπουδαιότερη αιτία είναι **ορισμένα είδη «ζυυφίων ή απειροελάχιστα μικρών ζωντανών πλασμάτων..»** και*
- ❖ *«...μπορεί να μεταδοθεί σε οποιοδήποτε υγιές άτομο, που μοιράζεται το κρεβάτι του με φυματικό ή συνομιλεί μαζί του τόσο κοντά, ώστε να αναπνεύει την ανάσα του.»*
- ❖ Ανακάλυψη του βακίλλου της φυματίωσης το **1882** από τον Γερμανό **Robert Koch**
- ❖ Η ανακάλυψη των ακτίνων X από τον Wilhelm **Roentgen** το 1896 αύξησε τις διαγνωστικές δυνατότητες



BERLINER
KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Organ für praktische Aerzte.

Mit Berücksichtigung der gerichtlichen Medicinalverwaltung und Medicinalgesetzgebung
auch amtlichen Mittheilungen.

Redaction: Faber & C. L. Berlin. Verlag: von Engel Verlags- u. Buchh.
Montag, den 10. April 1882. Nr. 15. Neunzehnter Jahrgang.

U. Die Aetiologie der Tuberculose.

Ueber die Aetiologie der Tuberculose hat sich in den letzten Jahren eine große Anzahl von Forschern geäußert, die sich zum Theil in der Annahme der Contagiosität, zum Theil in der Annahme der Infectionstheorie vereinigen.

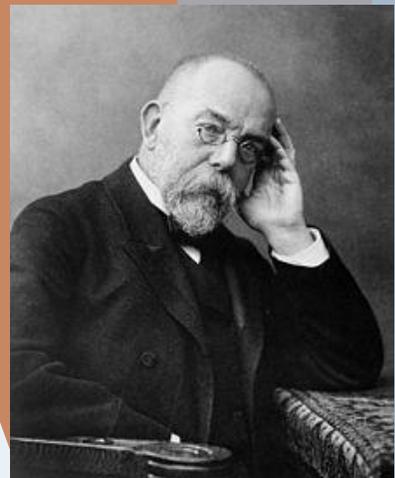
Die Infectionstheorie der Tuberculose ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat.

Die Infectionstheorie der Tuberculose ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat.

Die Infectionstheorie der Tuberculose ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat.

Die Infectionstheorie der Tuberculose ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat. Sie ist diejenige, die in der letzten Zeit die größte Aufmerksamkeit der Aerzte und Forscher gefunden hat.

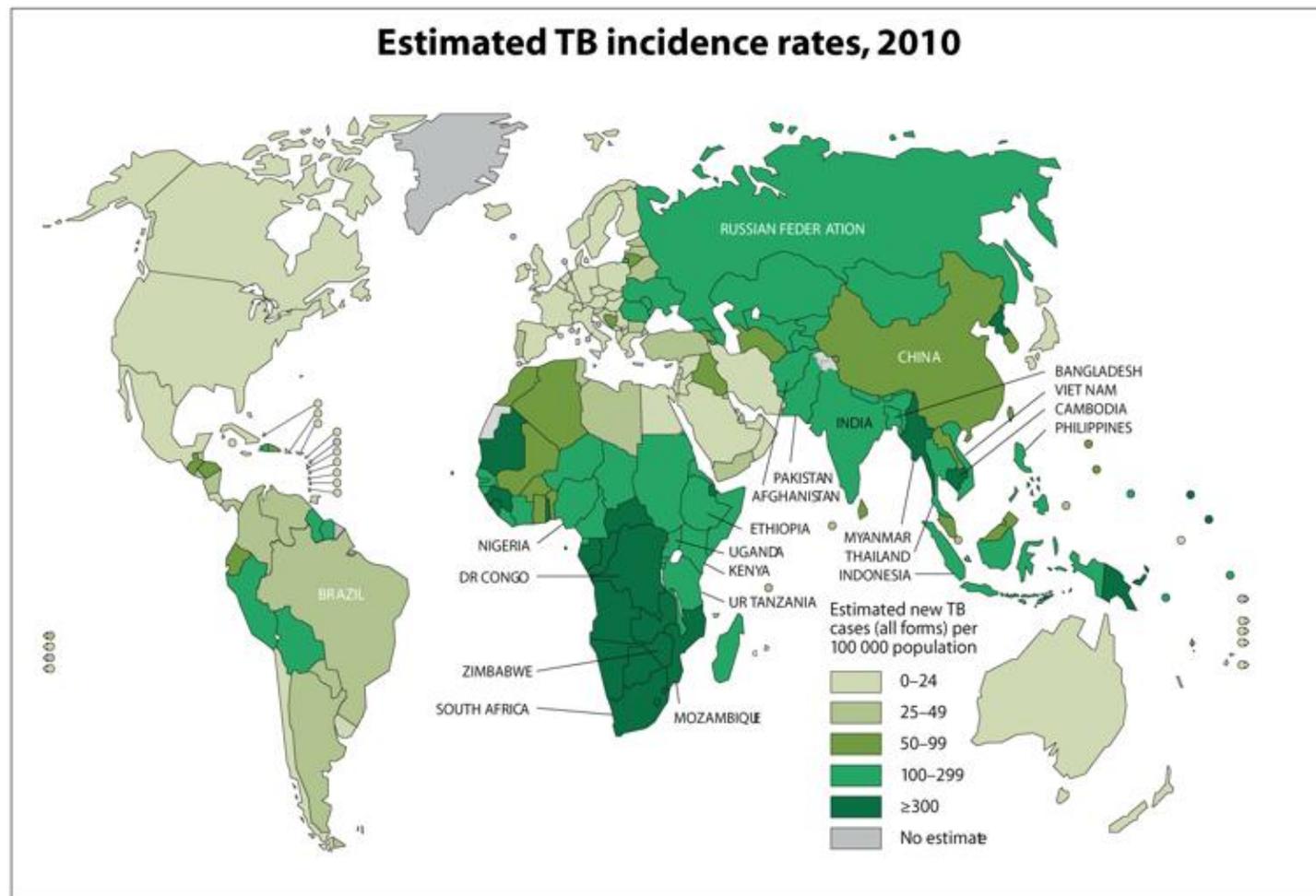
« Στο μέλλον η καταπολέμηση αυτής της φοβερής μάστιγας της ανθρωπότητας θα πάψει να προσανατολίζεται σε κάτι το απροσδιόριστο, αλλά θα εστιάσει σε ένα συγκεκριμένο παράσιτο, του οποίου οι συνθήκες διαβίωσης είναι κατά το πλείστο γνωστές και μπορούν να διερευνηθούν περαιτέρω»



R.Koch, 1882

Επιδημιολογία Φυματίωσης

- Το **1/3** του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί με το *M. Tuberculosis*
- **8.8 εκατομμύρια** νέα περιστατικά ανά έτος
- **1.4 εκατομμύρια θανάτοι** ανά έτος (95% σε αναπτυσσόμενες χώρες)



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Source: *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO, 2011.



© WHO 2011. All rights reserved.

Φυματίωση στην Ελλάδα...

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

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

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

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

Abstract

Surveillance is an integral part of tuberculosis (TB) control. Greece has a low TB notification rate, but there are doubts about underreporting. Examining anti-TB drug consumption is a way to validate the results of surveillance and estimate TB burden in the country. We used surveillance data from 2004 to 2008 to calculate the average prescribed treatment duration with the first-line anti-TB drugs isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide. We then obtained the best available data on consumption of these drugs, and calculated the number of treated cases to which these quantities correspond. We thus estimated underreporting at around 80% (77–81%), and annual TB incidence at about 30 cases per 100,000 population, five times over the notification rate. Underreporting was found to be constant over the study period, while incidence followed a decreasing trend. In addition we estimated that one person receives chemoprophylaxis for latent tuberculosis infection (LTBI) for every three TB cases. These results indicate the need for a comprehensive plan to improve TB surveillance and TB contact tracing in Greece, especially in light of the economic crisis affecting the country since 2009.

Citation: Lytras T, Spala G, Bonovas S, Panagiotopoulos T (2012) Evaluation of Tuberculosis Underreporting in Greece through Comparison with Anti-Tuberculosis Drug Consumption. PLoS ONE 7(11): e50033. doi:10.1371/journal.pone.0050033

Editor: David W. Dowdy, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, United States of America

Received: June 26, 2012; **Accepted:** October 15, 2012; **Published:** November 21, 2012

Copyright: © 2012 Lytras et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits

Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016

SURVEILLANCE REPORT

Greece

Total population on 1 January 2014 by EUROSTAT: 10 926 807

Tuberculosis case notifications, 2014

Total number of cases	519
Notification rate per 100 000	4.7
New* & relapses	484
New* & relapses notification rate per 100 000	4.4
Pulmonary	425 (81.9%)
of which microscopy-positive	224 (52.7%)
of which laboratory confirmed	283 (66.6%)
Laboratory-confirmed TB cases	342 (65.9%)
Mean age of new native TB cases	58.8 years
Mean age of new foreign TB cases	33.9 years
Foreign origin of all TB cases	197 (38.0%)
New (not previously treated)	484 (93.3%)

* Cases with unknown previous treatment included in new cases.

Drug resistance surveillance & TB-HIV co-infection, 2014

Completeness of DRS data*	No
Completeness of HIV data**	Yes
Case-linked data reporting	Yes
Cases with DST results	166 (48.5%)
Estimated MDR N, (best–low–high)	9–0–22
Pulmonary MDR cases	3 (1.1%)
of which XDR cases	1 (33.3%)
Notified MDR	4 (2.4%)
of which XDR cases	1 (25.0%)
TB cases tested for HIV	336 (64.7%)
HIV-positive TB cases	18 (5.4%)
of these on antiretroviral therapy	– –

* National coverage 100% or culturing 90%, C+/All TB cases 50%, DST done for C+ 75%, EQA 95%.

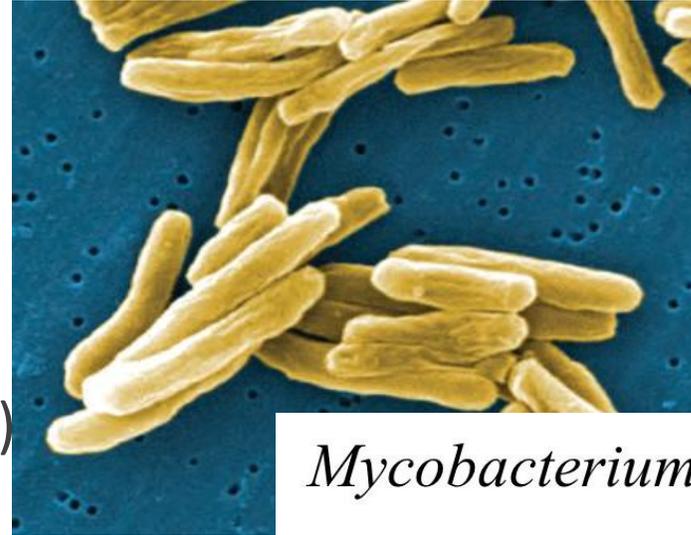
** More than 50% of TB cases tested for HIV.

Treatment outcome monitoring

Data not available

Μετάδοση Φυματίωσης

- ❖ Αερογενώς “**person-to-person**”
- ❖ Σπάνια λόγω:
 - ▶ Κατάποσης *M. bovis* (αpasteρίωτο γάλα)
 - ▶ Άμεσου ενοφθαλμισμού στο δέρμα
 - ▶ Διαπλακουντιακά



Mycobacterium tuberculosis complex

M. tuberculosis: Human TB

M. caprae: Goat, Vet surgeons

M. bovis: cattle and other mammals

M. microti: Voles and other small animals/ not human

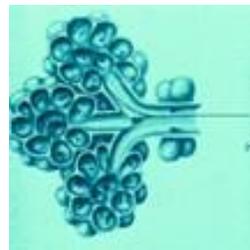
M. africanum: Africa in btw Human and bovine types

- ❖ Ανήκει στο *M. tuberculosis* complex
- ❖ 0.2-0.5 μ διάμετρο, 2-4 μ μήκος
- ❖ Αεροδυναμικό σχήμα
- ❖ Οξεάντοχη χρώση [Ασθενώς gram(+)]
- ❖ Αερόβιο, μη σπορογόνο, ακίνητο
- ❖ Χρόνος διπλασιασμού => 15-20 h

Αερογενής μετάδοση της φυματίωσης

Προϋποθέτει:

- Την **ενσωμάτωση ικανού αριθμού μυκοβακτηριδίων σε αερόλυμα** που παράγεται κατά τον **βήχα**, το **φτάρνισμα** ή την **ομιλία** του ασθενή που ήδη νοσεί
- Την **εισπνοή του αερολύματος από** τον καινούριο **ξενιστή**
 - ❖ Αναλόγως των συνθηκών υγρασίας, θερμοκρασίας και αερισμού του περιβάλλοντος σταγονίδια **1-5 μm** παρακάμπτουν την βλεννοκροσσωτή κάθαρση και καταλήγουν στις κυψελίδες
 - ❖ 5-10 μm παραμένουν στον αέρα 30-45 min, **≤ 5 μm αιωρούνται για ώρες**
 - ❖ Το **10%** των βακίλλων “επιβιώνουν” στο αερόλυμα

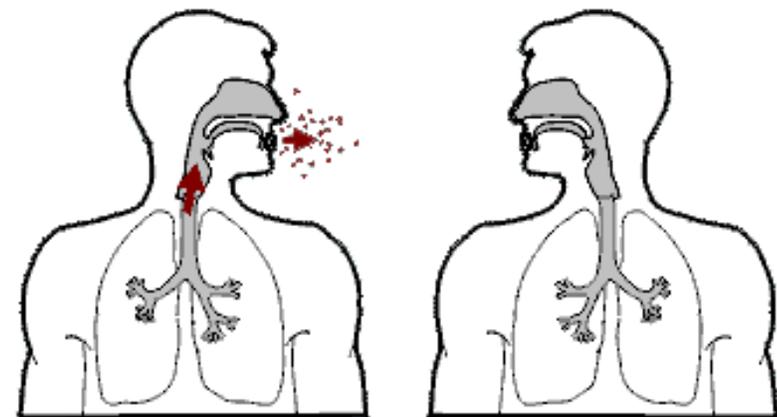


Αρκεί 1 βάκιλλος για να προκαλέσει μόλυνση !



Βήχας: 465 σταγονίδια
Μετά 30' αιωρείται ≈ 50%

Ομιλία (Μετρώντας από 1 → 100): 1764 σταγονίδια
Μετά από 30' αιωρείται ≈ 6%



Πιθανότητα μετάδοσης του Mtb

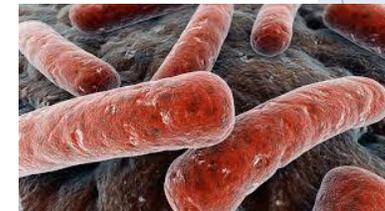
- ❖ Χαρακτηριστικά του ασθενή με ενεργό νόσο



- ❖ Διάρκεια και ένταση έκθεσης



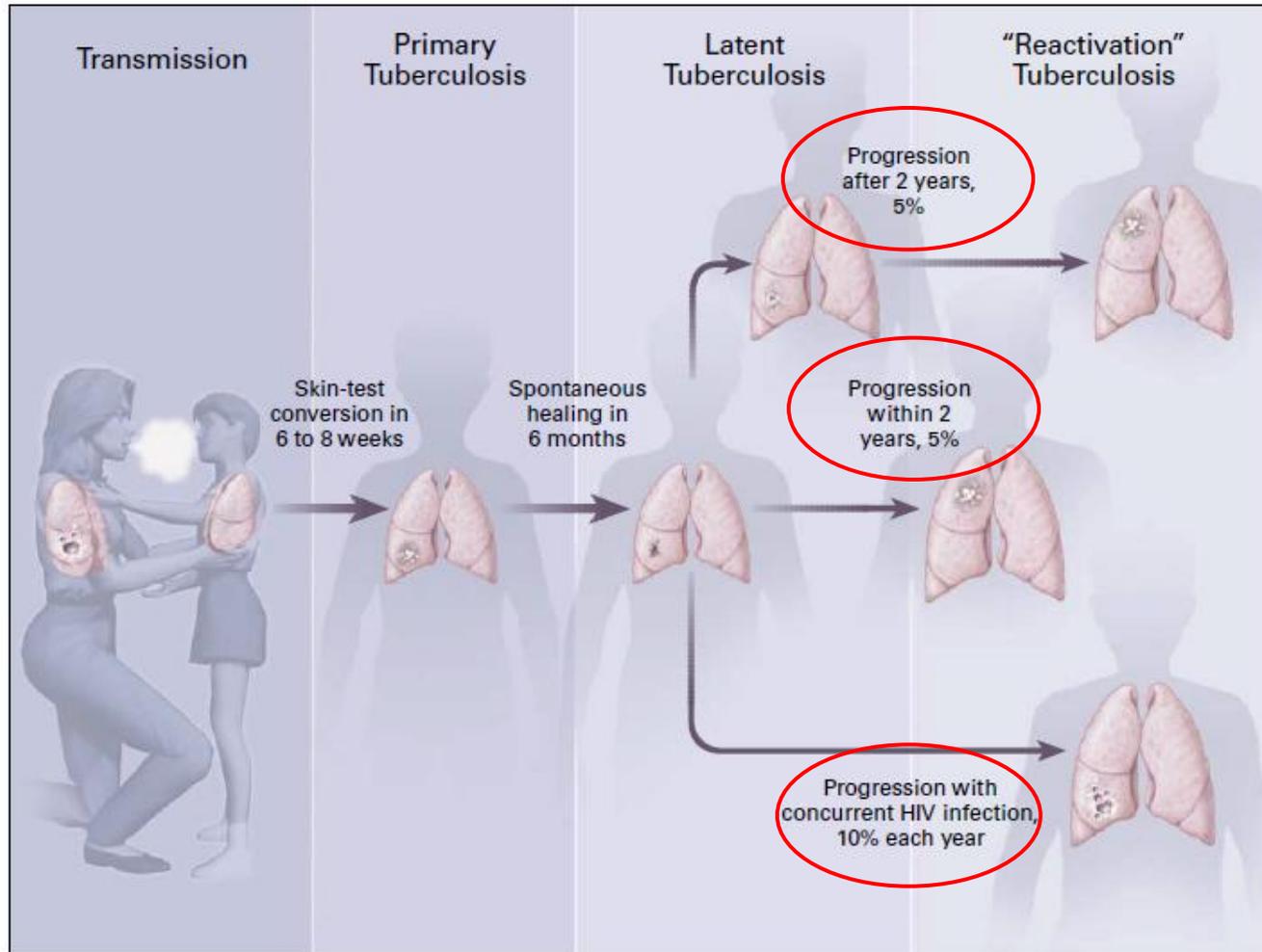
- ❖ Λοιμογόνος δύναμη του συγκεκριμένου στελέχους MTb



- ❖ Ανοσολογική απόκριση του ξενιστή



Πιθανότητα ενεργού Φυματίωσης μετά την μόλυνση



- 5% τα πρώτα 2 έτη
- Επιπλέον 5% στον υπόλοιπο βίο
- **HIV (+)** ασθενείς → αύξηση κινδύνου έως 10%/έτος

Οι εισπνεόμενοι βάκιλοι
συναντούν τα κυψελιδικά μακροφάγα

Πολλαπλασιασμός εντός των μακροφάγων
και μεταφορά στους λεμφαδένες
και σε άλλα όργανα.

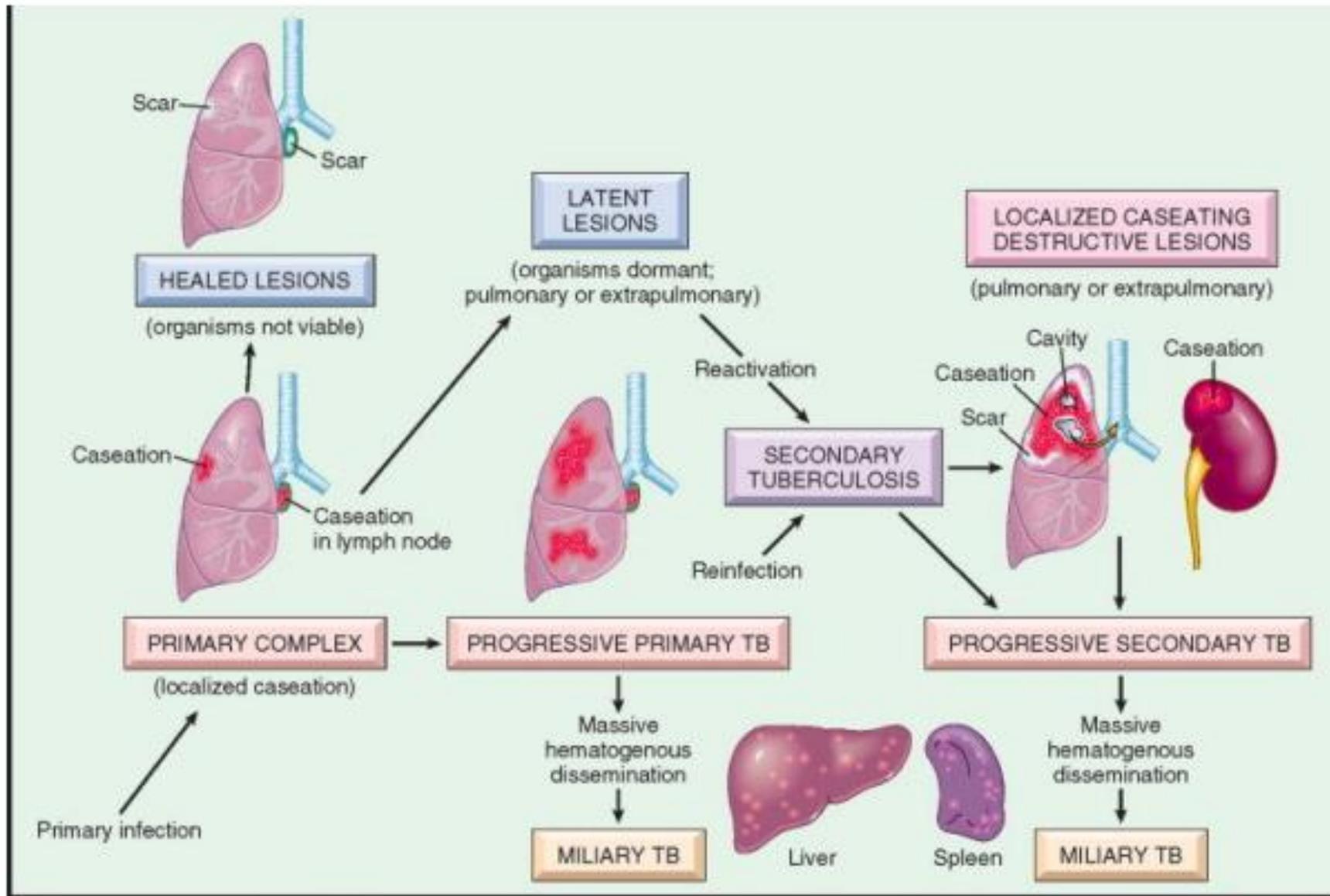
2-3 εβδομάδες αργότερα=> ανάπτυξη κυτταρικής
ανοσίας=> περιορισμός της λοίμωξης=>
σχηματισμός ώριμου κοκκιώματος
Λανθάνουσα φυματίωση

Επί ειδικών συνθηκών => επανενεργοποίηση και εξέλιξη
από λανθάνουσα φυματίωση σε
Μεταπρωτογενή φυματίωση

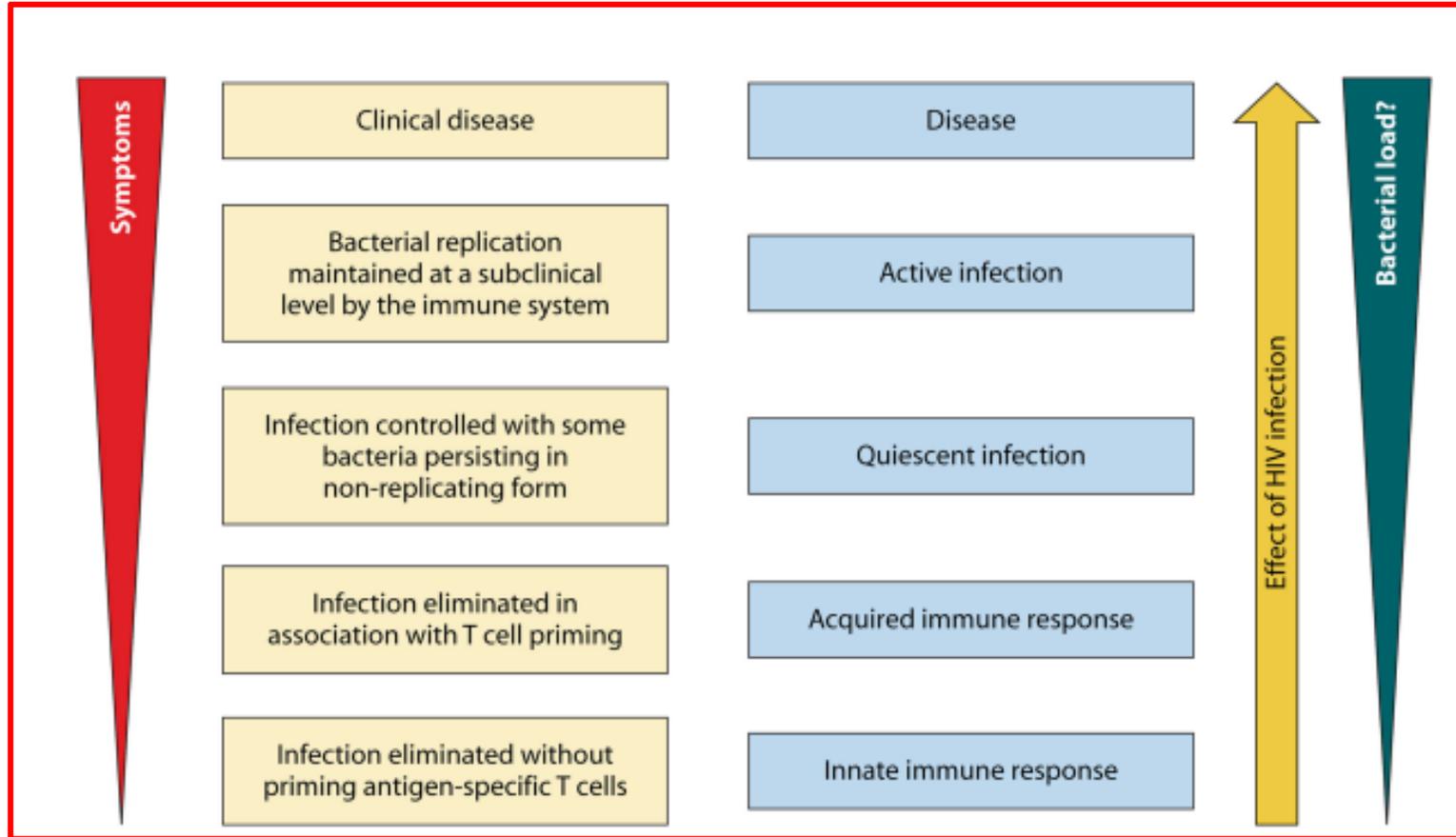
Σε περιπτώσεις ελάττωσης της επάρκειας
των φυσιολογικών
αμυντικών μηχανισμών=>
αδυναμία ανάπτυξης κυτταρικής
ανοσίας

Ταχεία εξέλιξη σε
Πρωτογενή φυματίωση

Παθογένεση φυματίωσης



Το φάσμα της ανοσολογικής απόκρισης στο *M. tuberculosis*

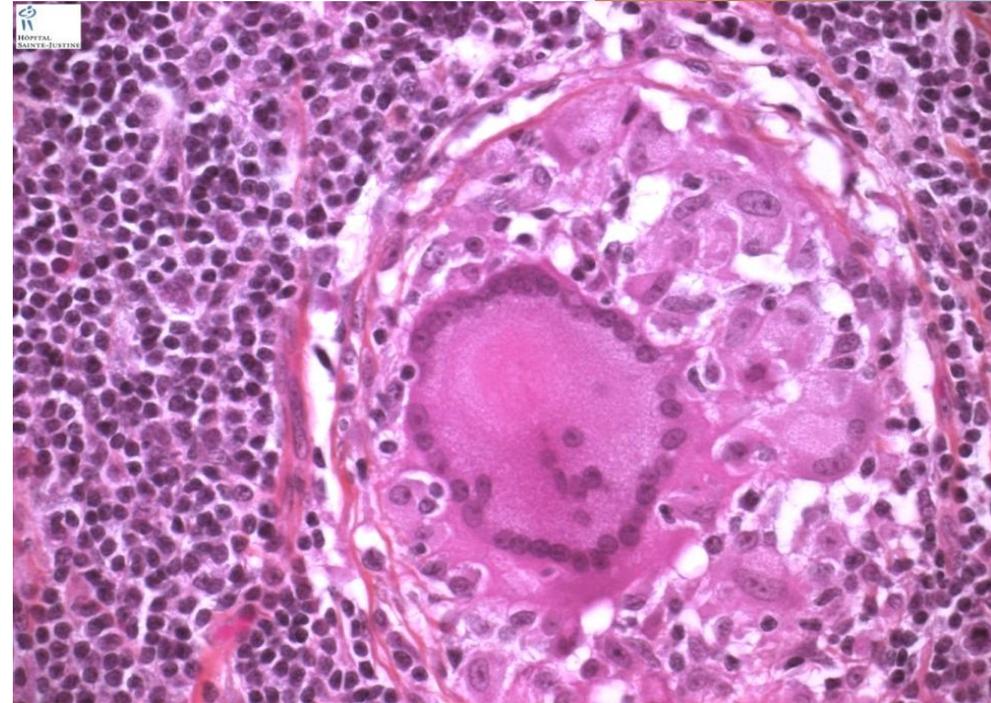


Κοκκίωμα-Ορισμός (I)

- Η κοκκιωματώδης φλεγμονή είναι ένα ξεχωριστό πρότυπο χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης.
- Αποτελεί τον **προστατευτικό μηχανισμό** ανταπόκρισης σε χρόνια λοίμωξη ή ξένο σώμα, η οποία αποτρέπει την διασπορά και περιορίζοντας την φλεγμονή

Κοκκίωμα-Ορισμός (II)

Το **κοκκίωμα** είναι μια μικροσκοπική συνάθροιση μακροφάγων που μετατρέπονται σε επιθηλιοειδή κύτταρα και τα οποία περιβάλλονται από ένα δακτύλιο μονοπύρηνων λευκοκυττάρων, κυρίως λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων.

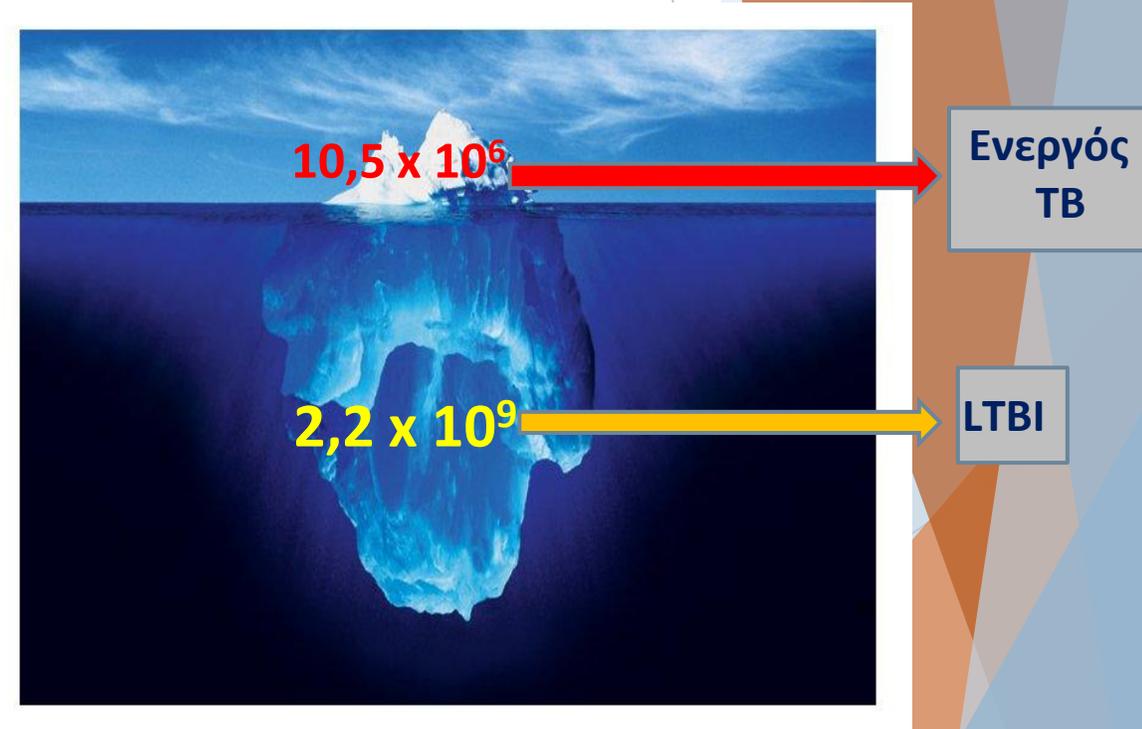


Μορφές λοίμωξης από M.tuberculosis

- ❖ Λανθάνουσα φυματίωση
- ❖ Πρωτογενής λοίμωξη
- ❖ Αναζωπύρωση
- ❖ Εξωγενής επαναλοίμωξη
- ❖ <<Κεγχροειδής>> φυματίωση

Λανθάνουσα φυματική λοίμωξη

- Μόλυνση από M.Tuberculosis (ανιχνεύσιμος αντιγονικός ερεθισμός)
- Απουσία κλινικών, ακτινολογικών και μικροβιολογικών ευρημάτων συμβατών με ενεργό νόσο
- Μη μεταδοτικός ασθενής

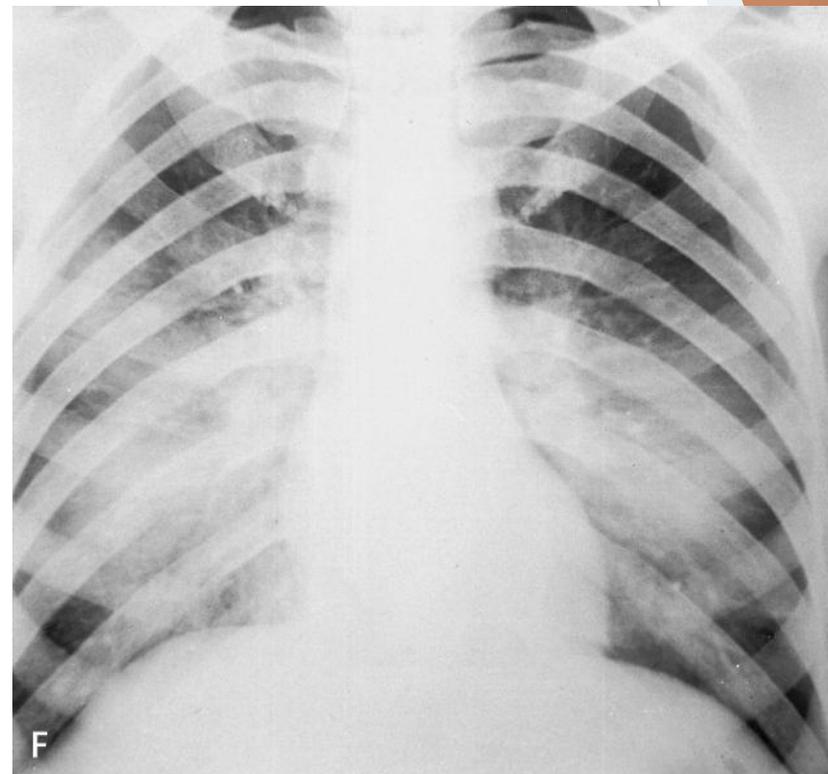
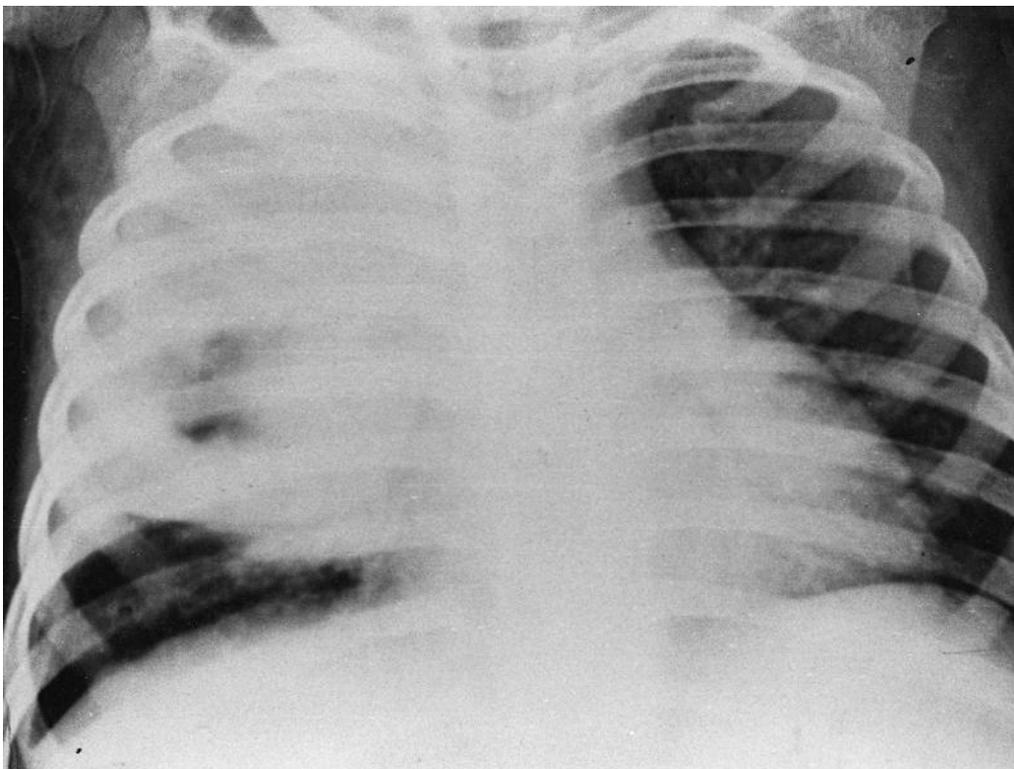


Πρωτογενής φυματίωση

- Συχνά **ασυμπτωματική**
- Πυρετός, θωρακικό άλγος, εύκολη κόπωση, βήχας, αρθραλγίες
- Α/α θώρακος: διόγκωση πνευμονικών πυλών, πλευριτική συλλογή, πνευμονικά διηθήματα (μέσα-κάτω πν. Πεδία)
- **<<Σύμπλεγμα>> του Ghon**: πρωτογενής πνευμονική βλάβη + πυλαίοι λεμφαδένες => επούλωση βλάβης (ίνωση)



Πρωτογενής προοδευτική φυματίωση



Αναζωπύρωση

- <<Ύπουλη>> έναρξη συμπτωμάτων
- Χρόνιος βήχας, απώλεια βάρους, εύκολη κόπωση, πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, αιμόπτυση
- Συνηθέστερα διηθήματα άνω λοβών, κοιλότητες (DTH), πλευριτικές συλλογές
- Επιπλοκές:
 - ενδοβρογχική διασπορά
 - Αιμόπτυση
 - Βρογχεκτασίες
 - Εκτεταμένη πνευμονική καταστροφή



Κεγχροειδής φυματίωση

- Πρωτογενής λοίμωξη: οξεία, κεραυνοβόλος
- Αναζωπύρωση: υποξεία/χρόνια
- Παθογένεση: **Αιματογενής διασπορά**
- Συνήθεις εντοπίσεις:
 - Μυοσκελετικό
 - Κ.Ν.Σ.
 - ΓΕΣ/περιτόναιο
 - Νεφροί
 - Λεμφαδένες
- Ασυνήθεις εντοπίσεις:
 - Καρδιαγγειακό
 - Επινεφρίδια
 - Δέρμα



- Οι εξωπνευμονικές εστίες φυματίωσης ευθύνονται περίπου για το 75% των περιπτώσεων κεγχροειδούς φυματίωσης
- Διαγνωση: **Μικροζίδια (1-5mm) στη CXR ή γενικευμένη νόσος με απομόνωση μυκοβακτηριδίου σε δείγμα νωτιαίου μυελού ή καλλιέργεια αίματος**

Πνευμονική και εξωπνευμονική TB

Πνευμονική TB (80%): Πνεύμονες-Αεραγωγοί

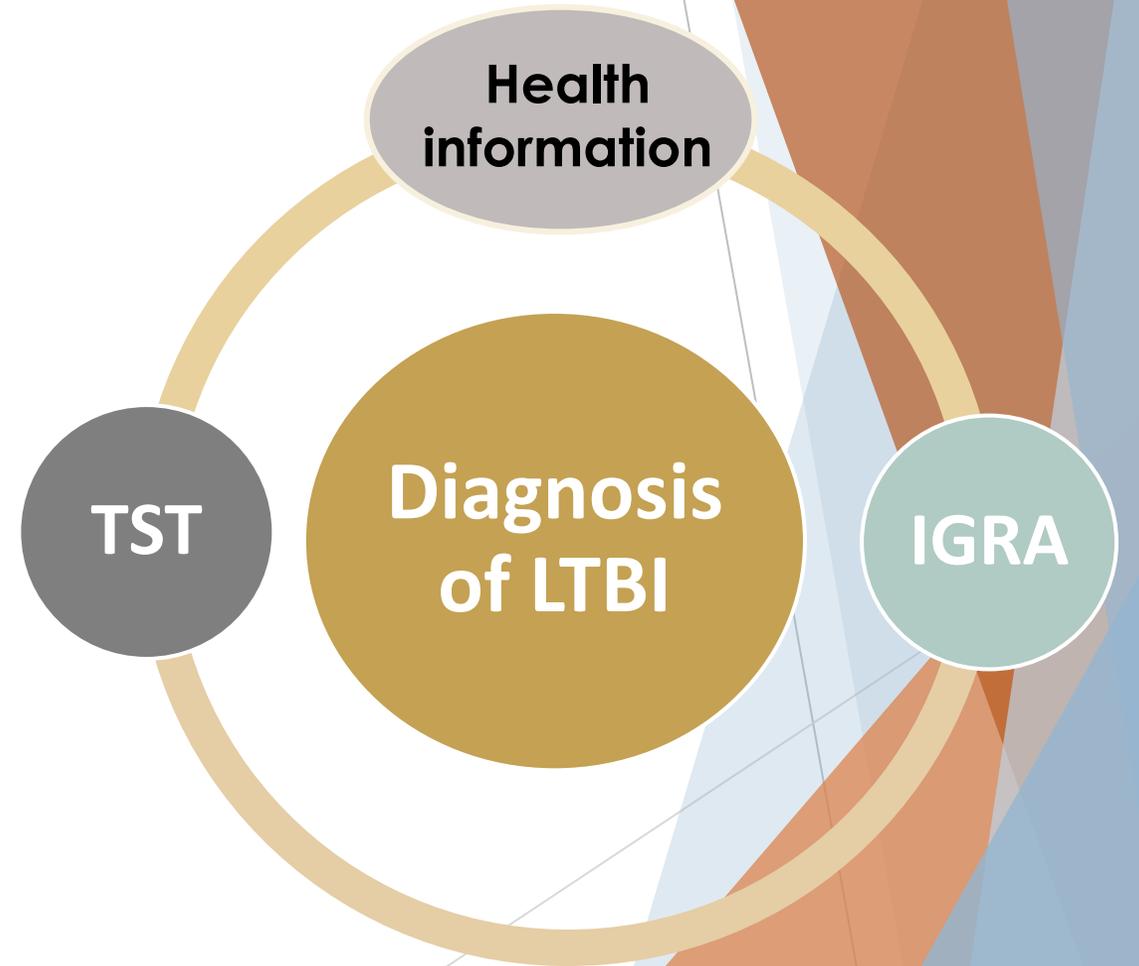
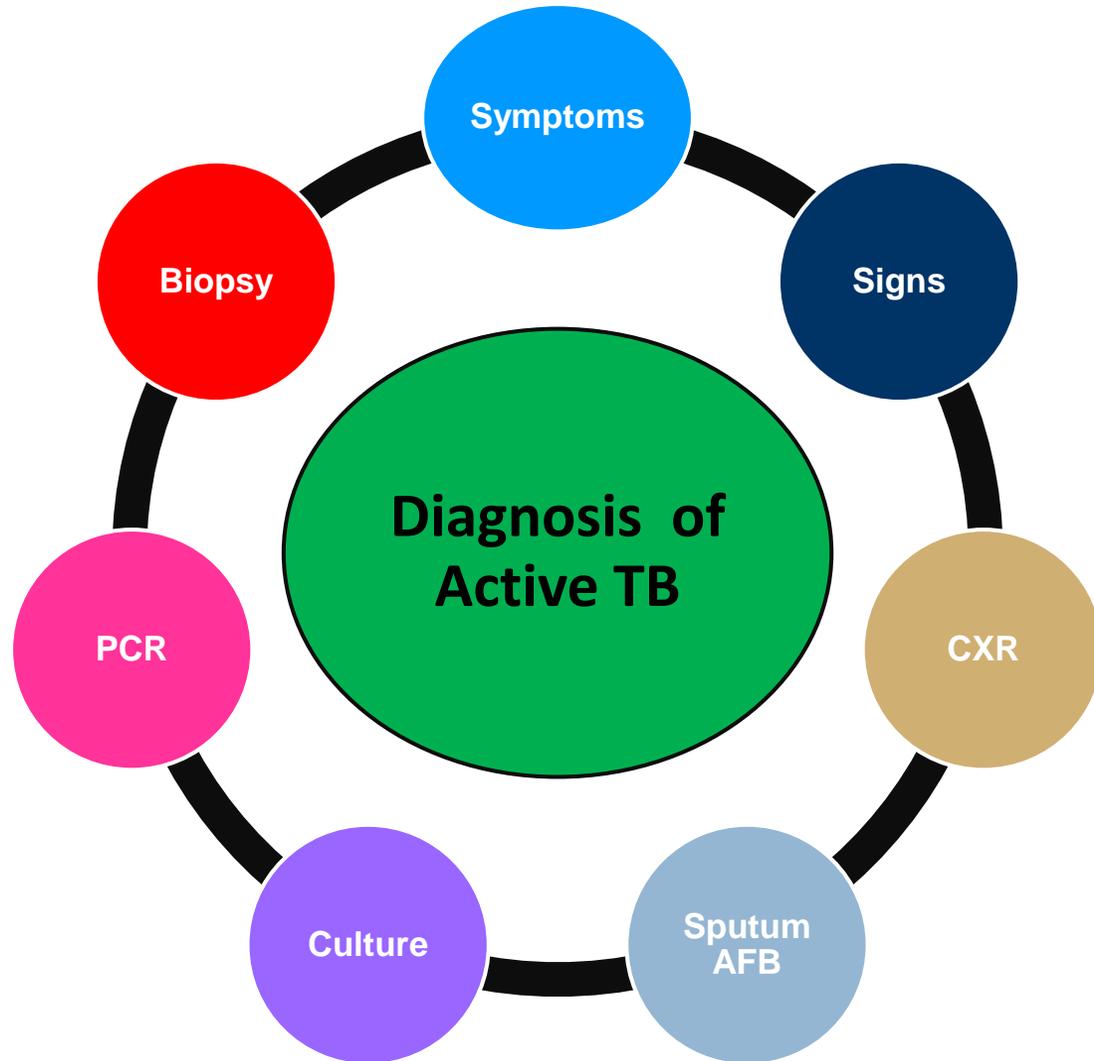
Εξωπνευμονική TB: Όλες οι μορφές εκτός πνευμονικής
Συνηθέστερες εντοπίσεις

- ▶ Λεμφαδένες (50%)
- ▶ Υπεζωκότας
- ▶ Ουρογεννητικό
- ▶ Οστά-αρθρώσεις
- ▶ Μήνιγγες
- ▶ Περιτόναιο
- ▶ Περικάρδιο

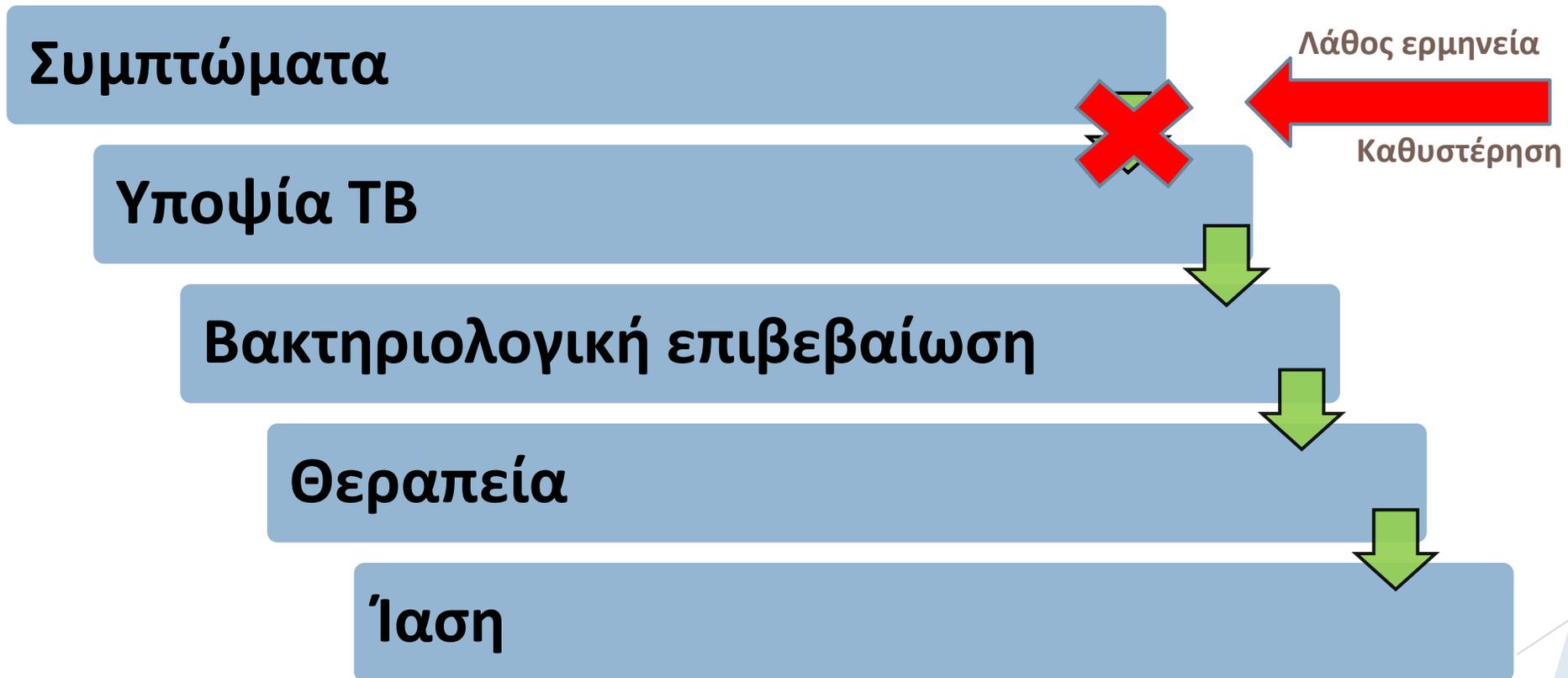
Table 3. Number of TB cases and incidence per 100,000 population by main diagnostic site, Canada 2010

Disease site	Cases		Incidence per 100,000
	<i>n</i>	(%)	population
Respiratory	1,088	(70.0)	3.2
Nonrespiratory	389	(24.7)	1.1
Peripheral lymph nodes	196	(12.4)	0.50
Miliary/disseminated	16	(1.0)	0.04
Meninges/central nervous system	22	(1.4)	0.06
Abdominal	39	(2.5)	0.1
Bones and joints	39	(2.5)	0.1
Genitourinary	24	(1.5)	0.07
Other*	53	(3.4)	0.16
Both	100	(6.3)	0.19
Total	1,577	100	4.64

Διάγνωση ενεργού Φυματίωσης



Ιδανικό σενάριο αντιμετώπισης TB



Διαγνωστική προσέγγιση για TB

- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Έλεγχος mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

Ιατρικό ιστορικό

- ▶ Έκθεση σε Φυματίωση, ιστορικό ατελής θεραπευθείσας φυματίωσης
- ▶ Mantoux, IGRAs
- ▶ Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες (μετανάστευση, συγχρωτισμός κλπ)
- ▶ Αυξημένος κίνδυνος νόσησης

Αυξημένος κίνδυνος νόσησης

High risk (testing and treatment for LTBI recommended for all ages[†])

AIDS

HIV

Transplantation (related to immune-suppressant therapy)

Silicosis

Chronic renal failure requiring hemodialysis

Carcinoma of head and neck

Recent TB infection (<2 years)

Abnormal chest x-ray—with upper lobe fibronodular disease typical of healed TB infection

TNF-alpha inhibitors

Highly increased risk (testing and treatment for LTBI recommended if age <50 years[†])

Underweight (<90% ideal body weight; for most persons, this is a BMI ≤ 20)	2–3	39
Cigarette smoker (1 pack/day)	2–3	40,41
Abnormal chest x-ray—granuloma	2	27,42

Low risk (testing and treatment for LTBI recommended if age <35 years[†])

Infected person, no known risk factor, normal chest x-ray ('low-risk reactor')	1	43
--	---	----

Very low risk (treatment of LTBI not usually recommended)

Person with positive two-step (booster), no other known risk factor, and normal chest x-ray	0.5	Extrapolated from ⁴³ and ⁴⁴
---	-----	---

[†] These age and risks stratified recommendations for treatment are based upon age-specific estimates of risk of INH-induced hepatotoxicity where.

- Age >65 years, incidence >5% (from⁴⁵).
- Age 50–65 years, hepatitis 3–5% (from⁴⁶).
- Age 35–50 years, incidence hepatotoxicity 1–3% (from⁴⁶).
- Age <35 years, incidence hepatotoxicity <1% (from^{46,47}).

LTBI, latent tuberculosis infection; TNF, tumour necrosis factor.

Tuberculosis infection: An update

© Dick MENZIES²



Διαγνωστική προσέγγιση για TB

- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Έλεγχος mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

Συμπτώματα

▶ βήχας	85%
▶ απόχρεμψη	67%
▶ πυρετός	65%
▶ απώλεια ΣΒ	62%
▶ κόπωση	55%
▶ ιδρώτες	35%
▶ αιμόπτυση	25%

Διαγνωστική προσέγγιση για TB

- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

Ευρήματα στη φυσική εξέταση

Η φυσική εξέταση είναι απαραίτητη, **μπορεί να μην είναι αποκαλυπτική**

Ευρήματα όμως, όπως :

- ▶ διογκωμένοι λεμφαδένες
- ▶ ηπατομεγαλία
- ▶ αυχενική δυσκαμψία, σύγχυση
- ▶ ευρήματα συμβατά με υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή, μπορεί να οδηγήσουν σε ταχεία διάγνωση

Διαγνωστική προσέγγιση για TB

- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

Mantoux (I)



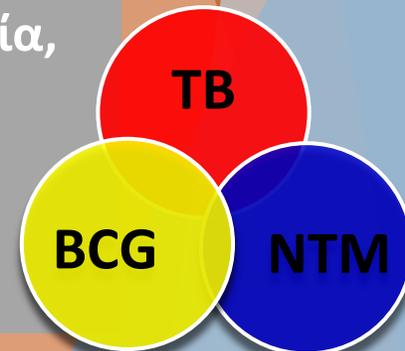
Robert Koch 1843 -1910

Πλεονεκτήματα

- Χαμηλό κόστος
- Ευρέως διαδεδομένη
- Υψηλή ειδικότητα (97%) σε μη εμβολιασθέντες ασθενείς

Μειονεκτήματα

- Πτωχή ειδικότητα (~60%) σε ασθενείς εμβολιασθέντες με BCG
- Διασταυρούμενη αντίδραση με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια
- Πτωχή ευαισθησία σε ανοσοκαταστολή, υποθρεψία, πολύ πρόσφατη λοίμωξη, νεογνά
- Εκπαίδευση στην διενέργεια και μέτρηση
- Ανάγκη για 2^η επίσκεψη ασθενή
- Παγκόσμια έλλειψη τελευταία



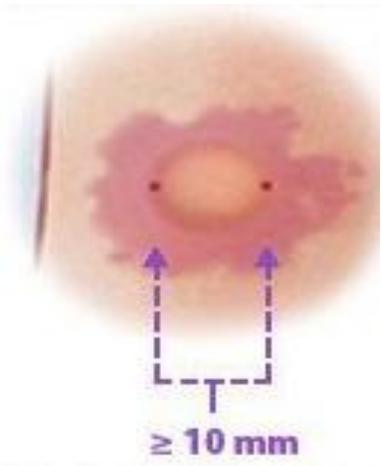
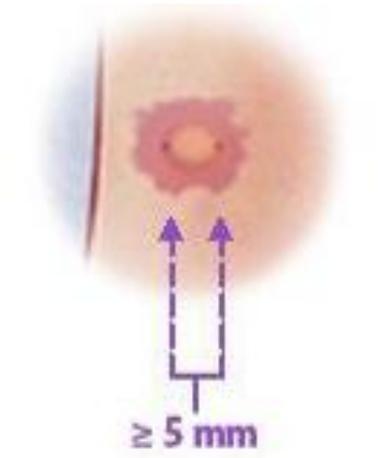
Αντενδείξεις για διενέργεια Mantoux

- Ιστορικό παλαιάς Φυματίωσης
- Ιστορικό παλαιάς θετικής αντίδρασης
- Έγκαυμα ή έκζεμα
- Πρόσφατη ιογενής λοίμωξη τις τελευταίες 4 εβδομάδες
- Εμβολιασθέντες με ζώντα εμβόλια (πχ ιλαρά) για 4 εβδομάδες

Mantoux (II)

- HIV λοίμωξη
- Πρόσφατη επαφή με κρούσμα ενεργού TB
- Ινωτικές βλάβες στην α/α θώρακος συμβατές με παλιά TB λοίμωξη
- Ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων
- Άλλες αιτίες ανοσοκαταστολής
 - >15mg πρεδνιζόνης ημερησίως για ≥ 1 μήνα
 - Θεραπεία με παράγοντες anti-TNF α

- Έλληνες και μετανάστες διαμένοντες μόνιμα στην Ελλάδα



Mantoux (III)

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ ΜΕ ΒΑΣΗ:

- Το μέγεθος της σκληρίας στην παρούσα εκτίμηση και σε σχέση με παλαιότερη εξέταση
- Την προ-δοκιμασίας κλινική πιθανότητα μόλυνσης
- Τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού νόσου



The Online TST/IGRA Interpreter

Version 3.0

Please select the best response for each field:

TST Size:

IGRA Result:

Age:

Age at immigration (if person immigrated to a low TB incidence country):

Country of birth:

BCG status:

For more info, visit: [BCG World Atlas](#).

Recent contact with active TB:

Please select all the conditions that currently apply to the patient:

(If none of these conditions apply, please leave boxes unchecked)

AIDS

Abnormal chest x-ray: fibronodular disease

Chronic renal failure requiring hemodialysis

Diabetes Mellitus (all types)

Recent TB infection (TST conversion \leq 2 years ago)

Silicosis

Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha inhibitors(e.g. Infliximab/Etanercept)

Young age when infected (0-4 years)

Abnormal chest x-ray: granuloma

Carcinoma of head and neck

Cigarette smoker(>1 pack/day)

HIV infection

Transplantation (requiring immune-suppressant therapy)

Treatment with glucocorticoids

Underweight (< 90 per cent ideal body weight or a body mass index (BMI) \leq 20)

Submit

IGRAs



Pai M, et al *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 3-20
Horsburgh CR Jr, et al *N Engl J Med* 2015;373:2149-60.

Πλεονεκτήματα

- Υψηλή ειδικότητα (>95%) σε χώρες με χαμηλή επίπτωση TB
- Καλή ευαισθησία (~90%) (*Q.F.T Gold 4 Tube Assay*)
- Απαιτείται μια μόνο επίσκεψη
- Ανεξάρτητο από εμβολιασμό με BCG ή έκθεση σε περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια

Μειονεκτήματα

- Μεγαλύτερο κόστος
- Απαιτεί εργαστηριακή υποδομή και προσωπικό
- Ελάττωση ευαισθησίας σε HIV, ανοσοκαταστολή, παιδιά
- «Ακαθόριστα» αποτελέσματα (2,5-5,5% ανάλογα με ανοσολογικό status)
- Προβλήματα αναπαραγωγιμότητας
- Μη αξιόπιστη για παρακολούθηση μεταστροφής (25 φορές συχνότερη μεταβολή σε σχέση με mantoux)

Mantoux vs IGRAs

▶ Ευαισθησία παρόμοια μεταξύ TST και IGRA's

- Mantoux : 71%– 82%
- QFT : 81%- 86%
- T-SPOT : 90%–95%

▶ Ειδικότητα IGRA's αυξάνει στο 97% α

Μantoux και IGRAs ανεπαρκή για διαφορική διάγνωση μεταξύ «λανθάνουσας» και ενεργού νόσου

όμως

MANTOUX

- Συστηματική παρακολούθηση
- Παιδιά <5 ετών

IGRA's

- Ασθενής που δεν θα επιστρέψει
- Εμβόλιο BCG

Διαγνωστική προσέγγιση για TB

- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Έλεγχος mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

Α/α θώρακα- τυπικά ευρήματα σε ανοσοεπαρκείς

Θέση



Διηθήματα στα κορυφαία και οπίσθια τμήματα των άνω λοβών ή στον κορυφαίο του κάτω στο 90%

Απώλεια όγκου

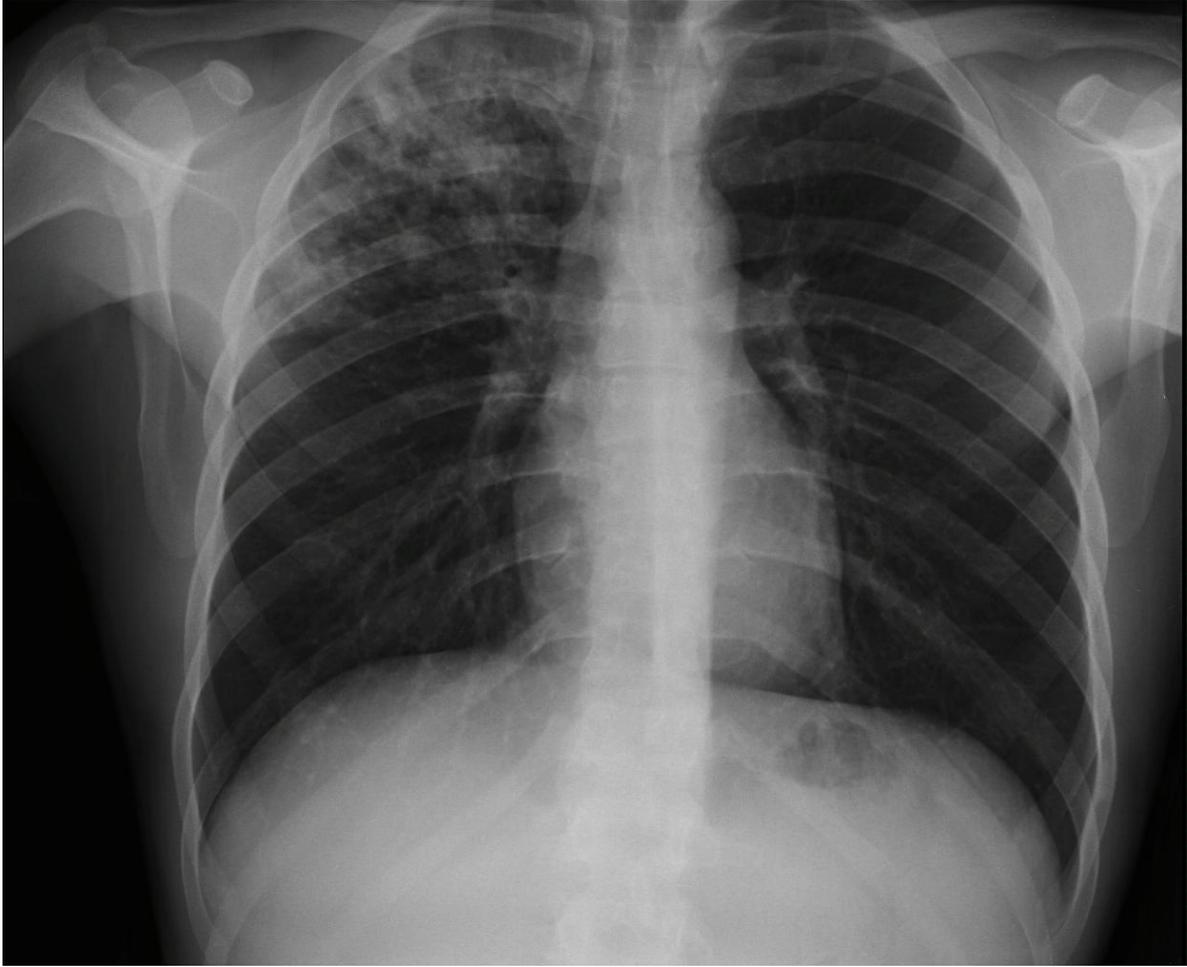


Χαρακτηριστικό εύρημα στη TB λόγω καταστροφής και ίνωσης του πνευμονικού παρεγχύματος

Κοιλότητα



Σε προχωρημένα στάδια (στο 20–45% των ασθενών)



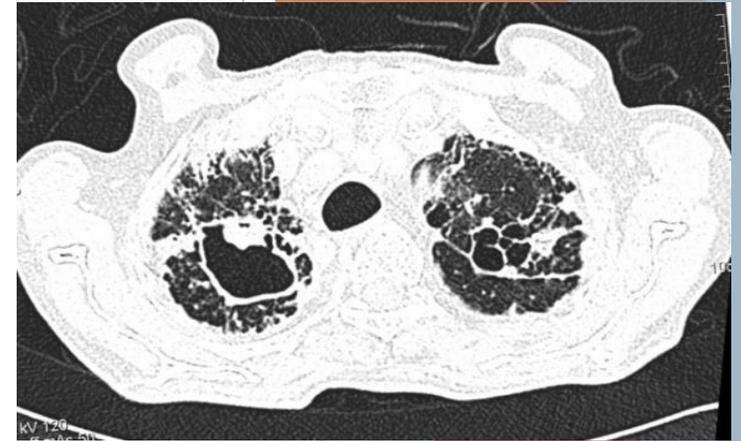
Α/α θώρακα- άτυπα ευρήματα

Παρατηρούνται συχνά σε **ανοσοκατασταλμένους**, όπως:

- ❑ HIV, διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, μακροχρόνια χρήση στεροειδών, αντί-TNF ή άλλων ανοσοκατασταλτικών
- ❑ Διηθήματα χωρίς κοιλότητα στους κάτω λοβούς
- ❑ Πυλαία λεμφαδενίτιδα και λεμφαδενίτιδα του μεσωθωρακίου

Πότε είναι απαραίτητη η Αξονική Θώρακα

1. α/α θώρακα => χαμηλή ειδικότητα, μέτρια ευαισθησία => **Επί αμφιβολίας CT θώρακα** (ευαισθησία CT vs α/α θώρακα => 96% vs 48%)
2. Σοβαρή κλινική υποψία και ανοσοκαταστολή – AIDS
3. Απειλητική για τη ζωή κλινική κατάσταση
4. Μη αναμενόμενα θετικά πτύελα ή θετική καλλιέργεια



Διαγνωστική προσέγγιση για TB

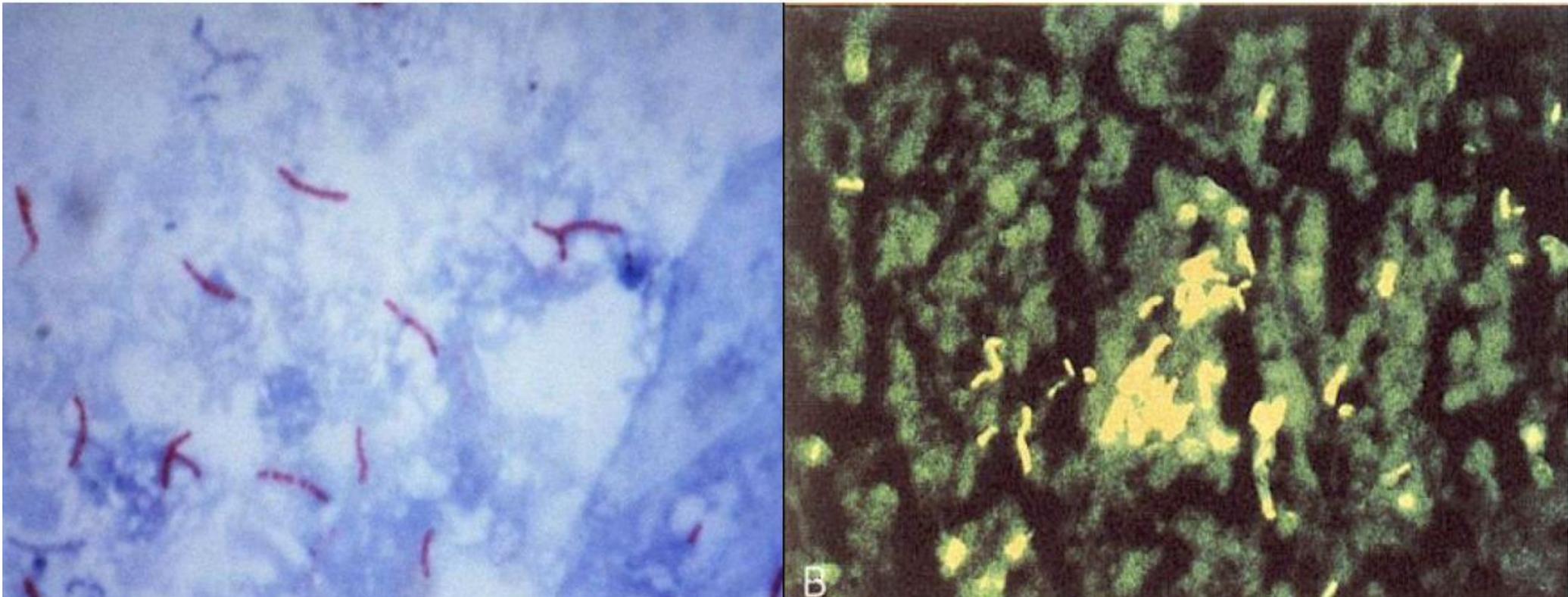
- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Έλεγχος mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

Κατάλληλα Υλικά

- ▶ Πτύελα
- ▶ **Προκλητά πτύελα εξίσου αξιόπιστα με βρογχοσκόπηση (αν όχι καλύτερα)**
- ▶ Βρογχοσκόπηση : washing πιο συχνά AFB+ σε σχέση με BAL
- ▶ Διαβρογχικές βιοψίες ιστολογική εικόνα συμβατή στο 42-63%
- ▶ Μεταβρογχοσκοπικά πτύελα θετικά 35-71%
- ▶ Εξωπνευμονικά υλικά αναλόγως εστίας

Άμεση χρώση πτυέλων (AFB)

- Οξεάντοχες Χρώσεις (Ziehl-Neelsen, Kinyon)
- Φθοριόχρωμες Χρώσεις (Auramine, Rodamine)



Άμεση χρώση πτυέλων (AFB)

- ❑ Ταχεία και οικονομική διάγνωση
- ❑ Φθορίζουσα χρώση (+10% ευαισθησία)
- ❑ **3 δείγματα** με διαφορά 8 ωρών (1^ο 86% - 2^ο 11%)
- ❑ Το ένα δείγμα απαραίτητα πρωινό (+12% ευαισθησία)
- ❑ 3ml (ιδανικά 5-10ml)

Μειονεκτήματα

- ▶ Χρειάζονται **10000 βάκιλοι/ml**
- ▶ Ψευδώς θετικά (Νοκάρδια, Άτυπα Μυκοβακτηρίδια)
- ▶ Στα βιολογικά υγρά=> ↓ ευαισθησία σε σύγκριση με τα πτύελα

Καλλιέργεια/Έλεγχος Ευαισθησίας στα φάρμακα (DST)



- ❖ Στερεό θρεπτικό υλικό (Lowenstein-Jensen) (4-6 εβδομάδες)
- ❖ Υγρό θρεπτικό υλικό (Bactec 460, Bactec MGIT 960)
- ❖ **“Gold standard” μέθοδος**
- ❖ Ευαισθησία: 80-93%/ Ειδικότητα: 98%
- ❖ 25-30% αρνητικές
- ❖ Έλεγχος ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα



Γιατί δεν έχουμε μικροβιολογική επιβεβαίωση;

❖ Το 80% των περιπτώσεων πνευμονικής φυματίωσης πρέπει να έχουν (+) καλλιέργεια

▶ *European Centre for Disease Prevention and Control. Progressing towards TB elimination. ECDC, 2010*

❖ Συνηθέστερα αρνητικές καλλιέργειες σε εξωπνευμονική φυματίωση

- (+) σε πνευμονική TB: 70%
- (+) σε εξωπνευμονική TB: 45%

Tuberculosis in the UK: annual report on tuberculosis surveillance in the UK (2012)

❖ Αίτια

- Εντόπιση νόσου: Δυσκολότερη προσέγγιση ιδιαίτερα σε εξωπνευμονική TB
- Μικρός αριθμός δειγμάτων: Μειωμένη ευαισθησία
- Όχι κατάλληλα δείγματα ((+) κ/α σε λεμφαδενική εξαίρεση συγκριτικά με παρακέντηση: 46%-62% vs 71-97%, σε βιοψία υπεζωκότα συγκριτικά με πλευριτικό υγρό 35% vs 60%)
- Χαμηλό βακτηριακό φορτίο ιδιαίτερα σε περιπτώσεις εξωπνευμονικής TB
- Μεγάλη ηλικία, συνοσηρότητες, διαταραχές πήξης
- **Δεν υπάρχει υποψία TB**

Διαγνωστική προσέγγιση για TB

- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Έλεγχος mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης

- ▶ PCR (Amplicor)-DNA
- ▶ AMTD (Amplification Molecular Tuberculosis Direct)-rRNA
- ▶ **Xpert MTB/RIF** – DNA + RIF resistance
- ▶ **LPA (MTBDR plus)** – DNA + RIF & INH resistance

Χρήσεις

- ▶ Ταχεία διάγνωση TB
 - ▶ Επιβεβαίωση MTB σε AFB+ δείγματα
 - ▶ Ταχύς έλεγχος ανθεκτικότητας LPA (MTBDR plus) – DNA + RIF & INH resistance
- ❖ *Αρνητική εξέταση δεν αποκλείει την διάγνωση*

TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS

AUTOMATED REAL-TIME DNA AMPLIFICATION TEST FOR
RAPID AND SIMULTANEOUS DETECTION OF TB AND
RIFAMPICIN RESISTANCE

XPERT® MTB/RIF ASSAY



- The Xpert MTB/RIF assay simultaneously detects *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance in less than two hours;
- The sensitivity of the Xpert MTB/RIF assay for detecting TB is superior to that of microscopy and comparable to that of solid culture, along with high specificity;
- The biosafety precautions required for Xpert MTB/RIF are similar to those for smear microscopy and allows the use of the assay outside of conventional laboratories;
- Training requirements are minimal, which allows testing by non-laboratory staff;
- Several Xpert cartridges for other diseases are available which can all be used on the same GeneXpert platform, facilitating integrated testing.

- The 2010 WHO policy recommendations on Xpert MTB/RIF were updated in 2013 to expand its use as **the initial diagnostic test in all persons (adults and children) with signs and symptoms of TB;**

Ανίχνευση αντοχής-**Line-probe assays**

6. WHO's policy recommendations

For persons with a sputum smear-positive specimen or a cultured isolate of MTBC, commercial molecular LPAs may be used as the initial test instead of phenotypic culture-based DST to detect resistance to rifampicin and isoniazid (conditional recommendation, moderate certainty in the evidence for the test's accuracy).

- Ταχύς έλεγχος ανθεκτικότητας
- Συνιστώνται σε πτύελα με (+) Z/N και σε (+) καλλιέργεια με MTB που έχει απομονωθεί από πνευμονική ή εξωπνευμονική εντόπιση
- Δεν συνιστώνται σε πτύελα με (-) Z/N
- Δεν αντικαθιστούν τον συμβατικό φαινοτυπικό DST που ανιχνεύει αντοχή και στα υπόλοιπα αντιφυματικά φάρμακα

The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin



THE
END TB
STRATEGY

 World Health
Organization

Publication date: 2016

Διαγνωστική προσέγγιση για TB

- ▶ Ιατρικό ιστορικό
- ▶ Συμπτώματα
- ▶ Φυσική εξέταση
- ▶ Έλεγχος mantoux-IGRAs
- ▶ Απεικονιστικός έλεγχος
- ▶ Βακτηριολογικός έλεγχος
- ▶ Μοριακές τεχνικές ταχείας διάγνωσης
- ▶ Θεραπευτικό κριτήριο-Κλινική διάγνωση

THINK TB → TREAT TB

Σε σοβαρή κλινική υποψία TB χορηγούμε άμεσα θεραπεία

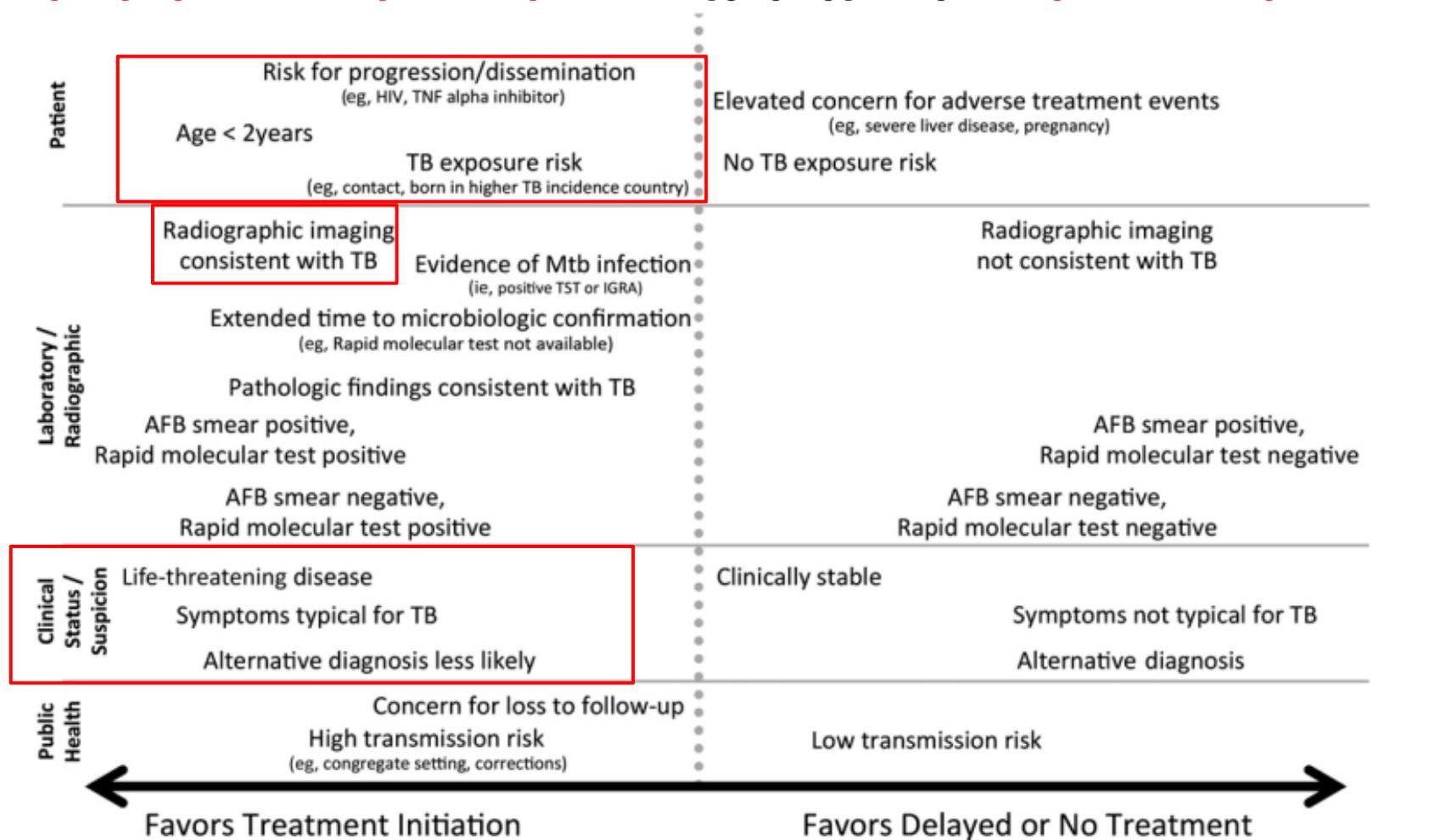
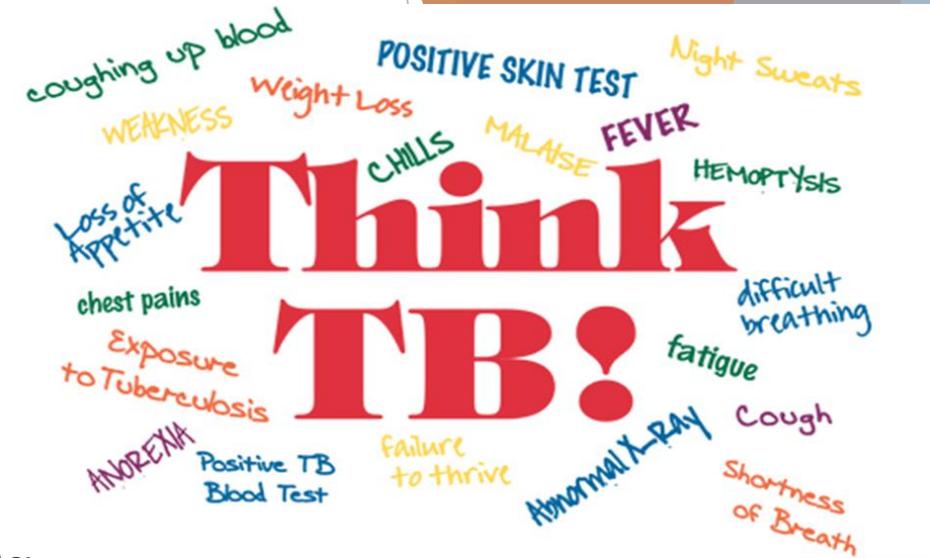


Figure 1. Factors to be considered in deciding to initiate treatment empirically for active tuberculosis (TB) (prior to microbiologic confirmation). Abbreviations: AFB, acid-fast bacilli; HIV, human immunodeficiency virus; IGRA, interferon- γ release assay; Mtb, *Mycobacterium tuberculosis*; TNF, tumor necrosis factor; TST, tuberculin skin test.

THINK TB → TREAT TB

- ❖ Εξαντλούμε τις προσπάθειες για λήψη υλικού για εργαστηριακή επιβεβαίωση και έλεγχο ευαισθησίας
- ❖ Εξασφαλίζουμε **επαρκή δείγματα** για καλλιέργεια ή βιοψία που θα αναμένουμε αργότερα
- ❖ Παρακολουθούμε στενά για να επιβεβαιώσουμε **θεραπευτική ανταπόκριση**



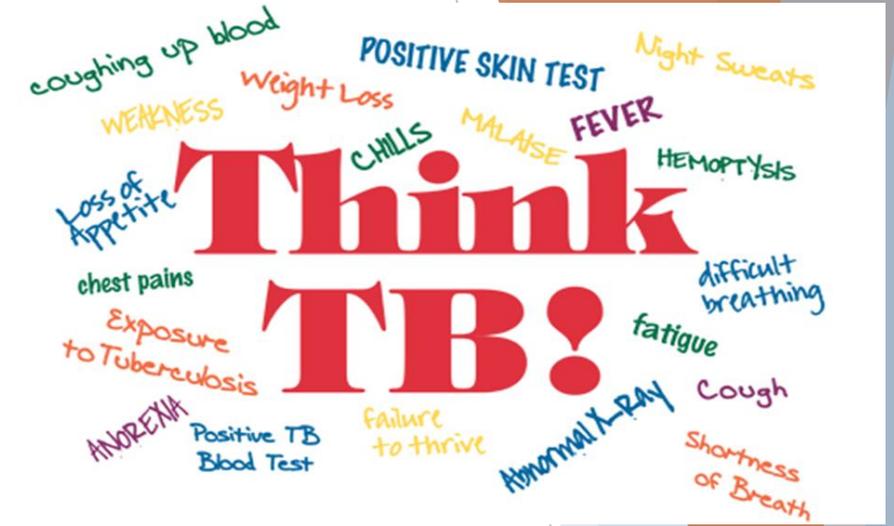
THINK TB



TREAT TB

Αξιολόγηση θεραπευτικού κριτηρίου

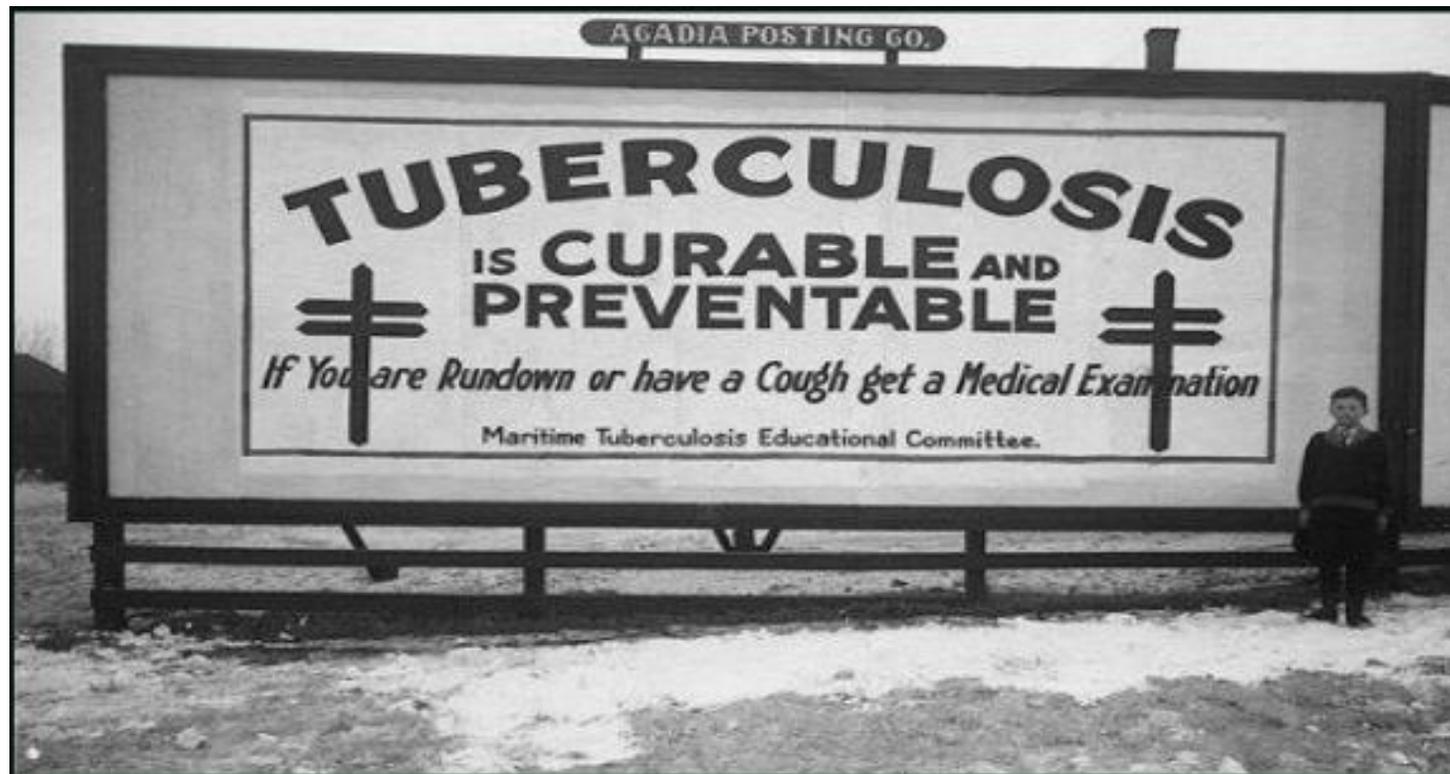
- ❖ Η βελτίωση των κλινικοαπεικονιστικών ευρημάτων με αρνητικές καλλιέργειες στο δίμηνο συνιστά **συνέχιση της θεραπείας**
- ❖ Η **επιδείνωση** επιβάλλει **εντατικό έλεγχο**:
 - για άλλη νόσο
 - για πιθανή ανθεκτική TB
 - για μη συμμόρφωση στη θεραπεία
 - δυσαπορρόφηση των φαρμάκων
- ❖ Η **αρχική βελτίωση ακολουθούμενη από επιδείνωση** οφείλεται:
 - σε μη συμμόρφωση
 - δευτεροπαθή ανθεκτικότητα
 - συνύπαρξη με άλλα νοσήματα



Ιστοκαλλιέργεια για TB

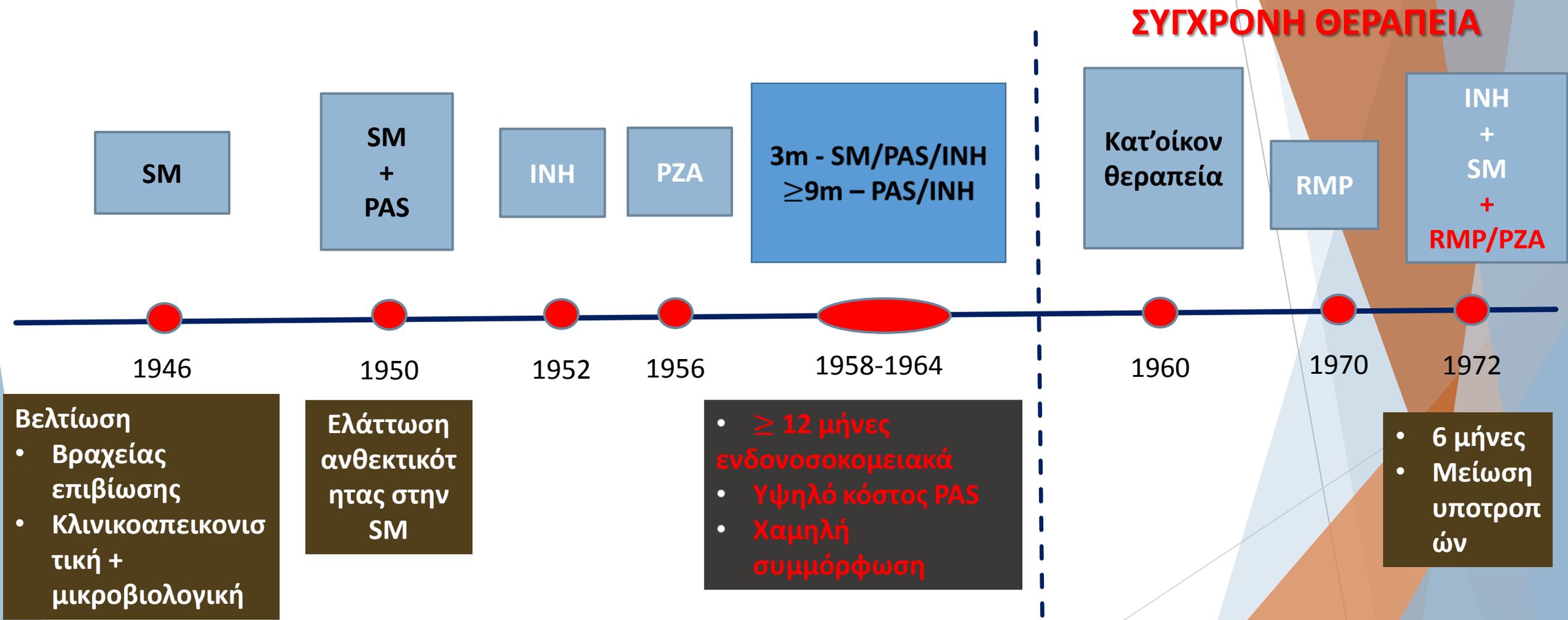
- ▶ Σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση-αφαίρεση υποβάλλεται ένας ασθενής, από χειρουργό, ακτινολόγο ή κλινικό ιατρό, για ιστολογική ή FNA εξέταση (για το κυτταρολογικό ή παθολογοανατομικό) **θα πρέπει να λαμβάνεται ξεχωριστά υλικό, χωρίς φορμόλη**, για καλλιέργεια για β Koch πάντα, (ρουτίνα), με ή χωρίς υποψία TB
- ▶ Σε σοβαρή υποψία TB χρήσιμη είναι μοριακή τεχνική (AMTD-xpertMTB/RIF) και απαραίτητη η α/α θώρακος για πιθανή συνύπαρξη
- ▶ Το **μόνο παθογνωμικό** χαρακτηριστικό τόσο για τη TB όσο και για τα μη φυματικά μυκοβακτηρίδια – άτυπα (NTM) είναι **η τυροειδής νέκρωση**

Μετά το **1946** τα αντιβιοτικά στην μάχη κατά της φυματίωσης...



Φαρμακοθεραπεία φυματίωσης

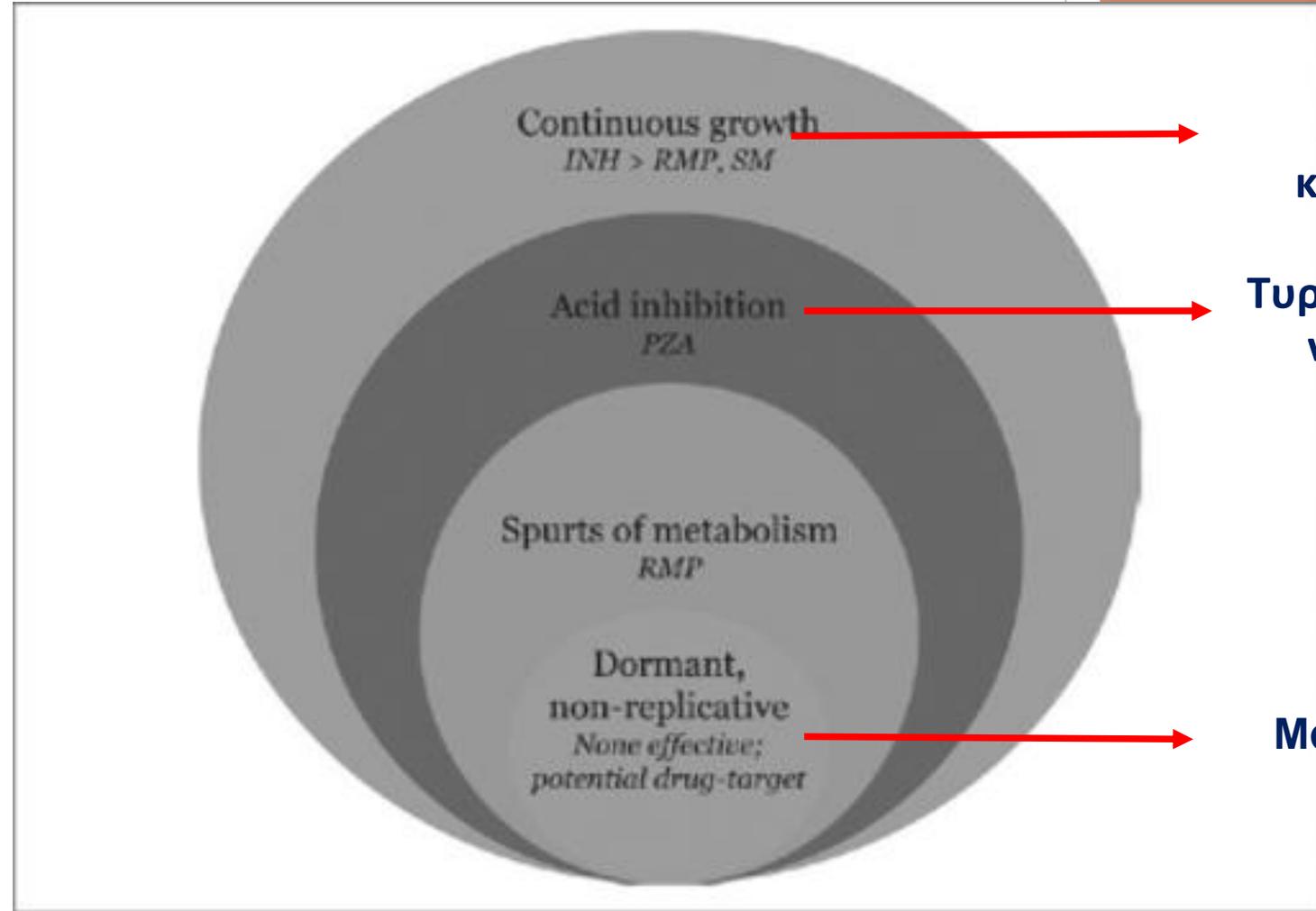
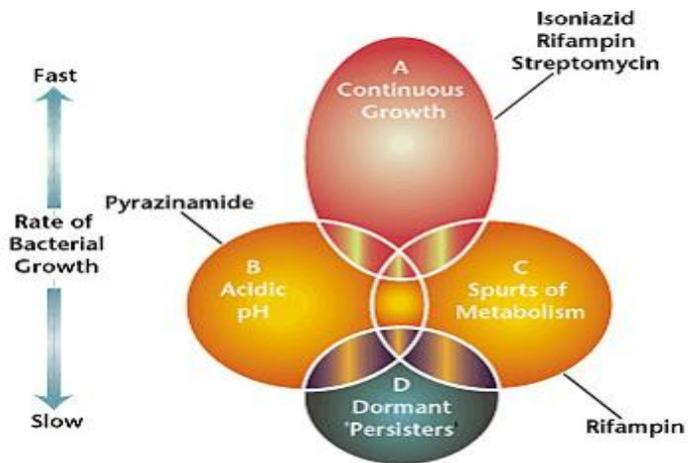
Ιστορικοί σταθμοί



Πληθυσμοί M. Tuberculosis

Dr. Denis Mitchison

(6 September 1919 – 2 July 2018)

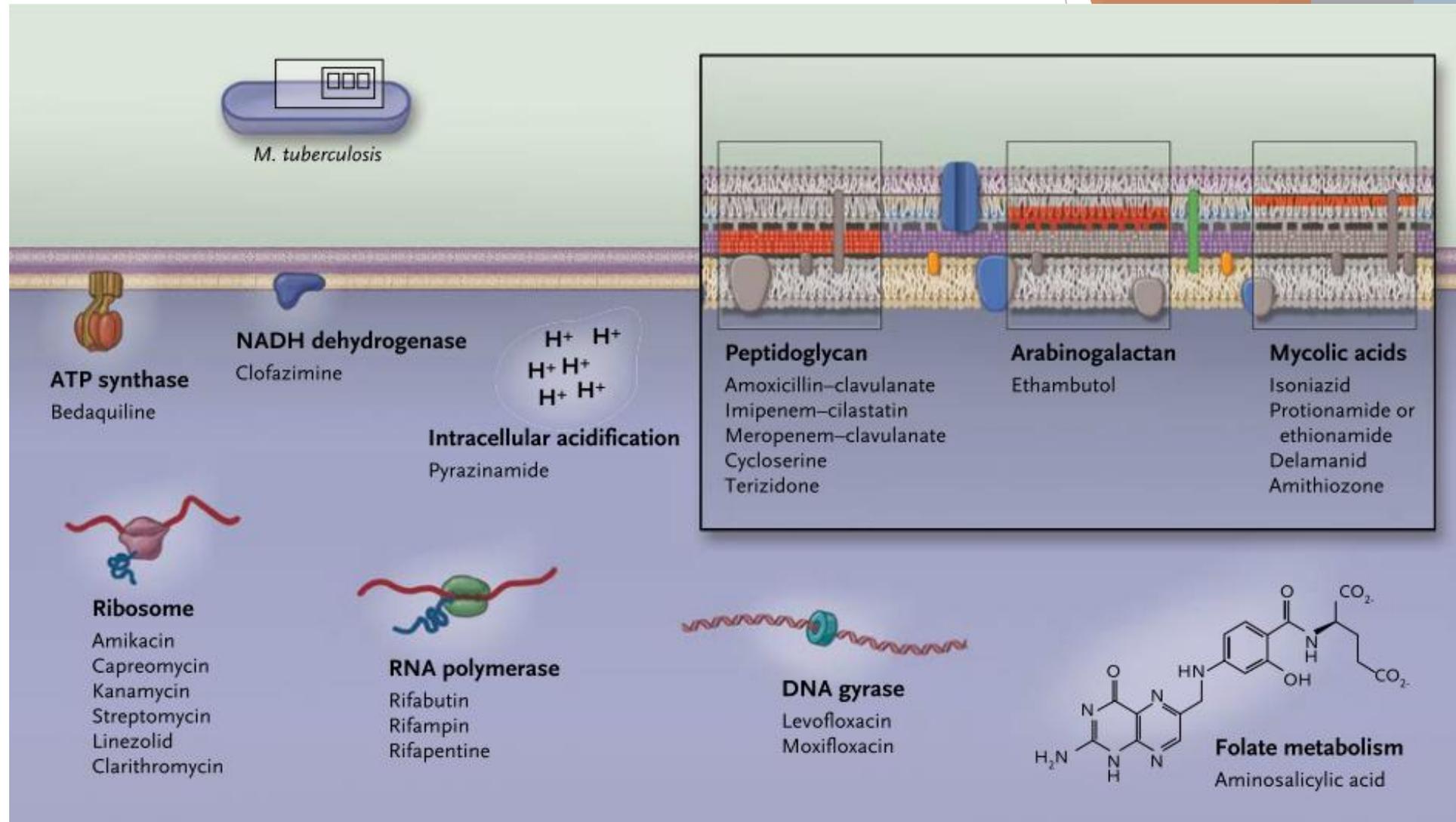
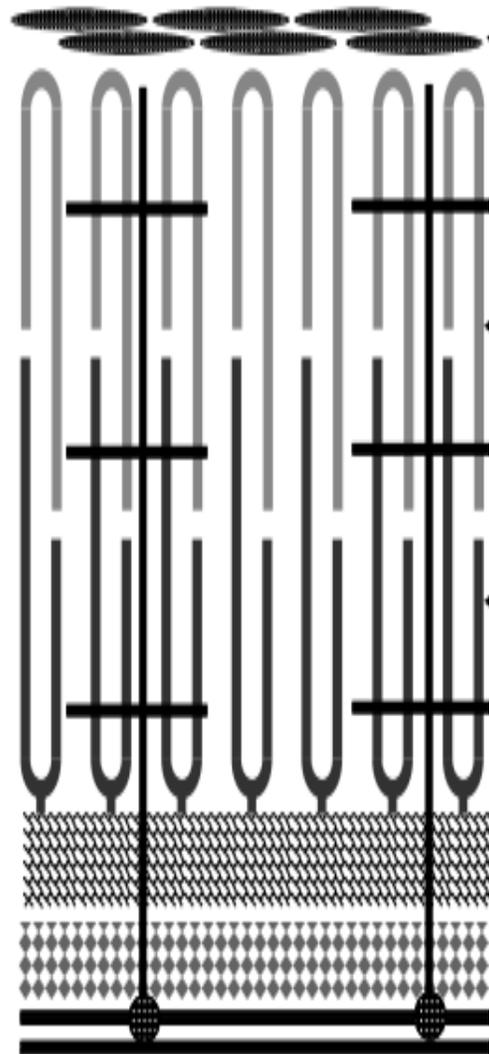


Ανοιχτές
κοιλότητες

Τυροειδοποιός
νέκρωση

Μακροφάγα

Στόχοι δράσης των αντιφυματικών φαρμάκων



Θεραπεία - Πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

- ❖ **H** - Ισονιαζίδη (INH) 5 mg/kg/ημ., max 300 mg **Dianicotyl**
 - ❖ **R** - Ριφαμπικίνη (RIF) 10 mg/kg/ημ., max 600 mg **Rifadin**
 - ❖ **Z** - Πυραζιναμίδη (PZA) 20 – 30 mg/kg/ημ., max 2 g **Pyrazinamide**
 - ❖ **E** - Εθαμβουτόλη (EMB) 25 mg/kg/ημ., το πρώτο δίμηνο και μετά 15 mg/kg/ημ., max 1600 mg **Dexambutol**
- Rifinah**

Αλλαγές στην κατηγοριοποίηση δεύτερης γραμμής Αντιφυματικών Φαρμάκων

EMERGENCY UPDATE 2008

TABLE 7.1 **Alternative method of grouping antituberculosis agents**

GROUPING	DRUGS
Group 1 – First-line oral agents	isoniazid (H); rifampicin (R); ethambutol (E); pyrazinamide (Z); rifabutin (Rfb) ^a
Group 2 – Injectable agents	kanamycin (Km); amikacin (Am); capreomycin (Cm); streptomycin (S)
Group 3 Fluoroquinolones	moxifloxacin (Mfx); levofloxacin (Lfx); ofloxacin (Ofx)
Group 4 – Oral bacteriostatic second-line agents	ethionamide (Eto); protionamide (Pto); cycloserine (Cs); terizidone (Trd); <i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS)
Group 5 – Agents with unclear efficacy (not recommended by WHO for routine use in MDR-TB patients)	clofazimine (Cfz); linezolid (Lzd); amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv); thioacetazone (Thz); imipenem/cilastatin (Ipm/Cln); high-dose isoniazid (high-dose H); ^b clarithromycin (Clr)



Νεώτερη κατάταξη δευτερευόντων 2018

Table 1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u>	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u>	Cs
	Terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u>	Ipm-Cln
	Meropenem ⁶	Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u>	Eto
	Prothionamide	Pto
<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS	

Θεραπεία εκλογής για πνευμονική και εξωπνευμονική TB

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία (ούτε η πηγή – εστία της TB) για HIV(-) και HIV(+) υπό *επίβλεψη* => **HRZE** το πρώτο δίμηνο (**αρχική φάση Θεραπείας**)

- Αναμένουμε τον έλεγχο ευαισθησίας (μοριακό και συμβατικό) και την ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου
- Εφόσον το στέλεχος **ταυτοποιηθεί TB** και βρεθεί **πλήρως ευαίσθητο** στα φάρμακα μετά το 2μηνο ακολουθεί η **συνεχιζόμενη φάση** Θεραπείας => **HR** για 4 μήνες (**2HREZ/4HRE**)

Απαραίτητη προϋπόθεση μετάβασης στη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας

- ▶ Ο ασθενής να έχει :
 - 1. κλινική και απεικονιστική βελτίωση
 - 2. αρνητικά πτύελα ή άλλο υλικό και
 - 3. στέλεχος πλήρως ευαίσθητο
- ▶ Σε περίπτωση με **εκτεταμένη** ή **σπηλαιώδη** TB ή θετικές καλλιέργειες μετά το 2μηνο η συνεχιζόμενη φάση θα διαρκεί τουλάχιστον 7 μήνες και άρα η συνολική θεραπεία τουλάχιστον 9 μήνες (2HREZ/7HRE)
- ▶ Αυξημένη διάρκεια αγωγής σε **TB του ΚΝΣ, Οστών, Λεμφαδενίτιδας** (ειδικά μεσοθωρακίου)

χορηγούνται με άδειο στομάχι, 2 ώρες μακριά από αντιόξινα με αλουμίνιο, όλα μαζί άπαξ ημερησίως, επειδή ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού του μυκοβακτηριδίου είναι 20 ώρες αλλά και για καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς

Βασικές αρχές Θεραπείας Φυματίωσης

- ❖ Ο συνδυασμός INH και RIF μαζί με κάποιο άλλο συνοδό φάρμακο προλαμβάνει την ανάπτυξη αντοχής
- ❖ Η EMB είναι δραστικό φάρμακο στην πρόληψη της αντοχής ενώ η PZA δεν είναι δραστική
- ❖ Γι' αυτό **δεν πρέπει να χορηγούμε σχήμα PZA μαζί με μόνο ένα άλλο φάρμακο** για θεραπεία ενεργού TB
- ❖ Σε θετική καλλιέργεια μετά από 3μηνη θεραπεία ή σε μη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση, απαιτείται επανάληψη του ελέγχου ευαισθησίας, έλεγχος για μη συμμόρφωση και μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό.
- ▶ Ποτέ δεν προστίθεται 1 μόνο φάρμακο, σε ένα αμφίβολο θεραπευτικό σχήμα
- ▶ Η ενεργός TB ποτέ δεν θεραπεύεται με 1 μόνο φάρμακο
- ▶ Τουλάχιστον 2 φάρμακα στα οποία το TB στέλεχος είναι ευαίσθητο, απαιτούνται για θεραπεία

Αυτόματες μεταλλάξεις στα αντιφυματικά φάρμακα

- Ισονιαζίδη 1 x 10⁶
- Ριφαμπικίνη 1 x 10⁸
- Στρεπτομυκίνη 1 x 10⁶
- Εθαμβουτόλη 1 x 10⁷
- INH+RIF 1 x 10¹³
- INH+RIF+EMB 1 x 10¹⁹

Table 1. Probability of drug resistance emerging if TB with different bacillary loads is treated with different numbers of drugs⁹

Number of TB bacilli (TB infection/disease state)	Probability of resistance by number of drugs in treatment		
	1 drug	2 drugs	3 drugs
10 ³ (latent infection)	0	0	0
10 ⁴ (latent infection)	0	0	0
10 ⁶ (smear-negative culture-positive)	50%	0	0
10 ⁸ (single cavity)	100%	50%	0
10 ¹⁰ (several cavities)	100%	100%	0
10 ¹² (very extensive disease)	100%	100%	1%

Βασικές αρχές Θεραπείας Φυματίωσης

6μηνα σχήματα μόνο η χορήγηση INH με RIF και PZA σε όλο το πρώτο δίμηνο

6μηνα σχήματα είναι δραστικά ακόμα και χωρίς INH εφόσον η PZA χορηγηθεί 6 μήνες – RZE

Τα διαλείποντα σχήματα χορηγούνται μόνο υπό DOT

Χωρίς RIF, η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας **12-18 μήνες**

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Αντοχή στα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα και συστηνόμενα εναλλακτικά σχήματα

Αλλεργία-Δυσανεξία Αντοχή	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια	Σχόλια
INH (\pm SM)	RIF, PZA, EMB	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο χορηγείται και κινολόνη
INH και PZA	RIF, EMB, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
INH και EMB	RIF, PZA, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
RIF	INH, EMB, κινολόνη και τουλάχιστον 2 μήνες PZA	12-18 μήνες	Χορηγείται και ένα ενέσιμο σε εκτεταμένη νόσο
RIF και EMB (\pm SM)	INH, PZA, κινολόνη και ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
RIF και PZA (\pm SM)	INH, EMB, κινολόνη και ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (\pm SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (Eto, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
PZA	INH, RIF και 2 μήνες τουλάχιστον EMB	9 μήνες	Επί αντοχής συνήθως αφορά M. bovis

- ▶ Τα **στεροειδή** χορηγούνται κυρίως στην εξωπνευμονική φυματίωση και συγκεκριμένα σε μηνιγγίτιδα - βλάβη του ΚΝΣ, περικαρδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, λεμφαδενίτιδα με πίεση βρόγχου, σύνδρομο IRIS και σε επαπειλούμενη για τη ζωή κλινική εικόνα με αιματογενή διασπορά – κεγχροειδή φυματίωση, σε δόσεις **35-40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως**
- ▶ Σε **θετικές καλλιέργειες μετά από 4 μήνες βέβαιης θεραπείας** θεωρείται ότι υπάρχει **αποτυχία**
 - Μη συμμόρφωση
 - Πρωτοπαθής ανθεκτικότητα
 - Ιατρικά λάθη
 - Δυσασπορόφηση των φαρμάκων
 - Αναμόλυνση με ένα νέο στέλεχος

Σε ειδικές περιπτώσεις...

- ▶ Έλλειψη G6PD => θεραπεία με **RIF/PZA/EMB** τουλάχιστον για 6 μήνες, σε εκτεταμένη νόσο στην αρχική φάση προσθέτουμε αμικασίνη (**AMK**) (**απαγορεύονται** : Isoniazid/Streptomycin/Moxifloxacin/Levofloxacin/Ciprofloxacin/Para-aminosalicylic acid)
- ▶ Χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας σε **M. Bovis** => Ανθεκτικότητα σε PZA=> **2HRE/7HR**
- ▶ Σε **ηλικιωμένους** ή σε **προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία** => **μη χορήγηση PZA**
- ▶ Σε **εγκυμοσύνη** => **HRE για τουλάχιστον 9 μήνες**, Αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη και κινολόνες αποκλείονται λόγω τερατογόνου δράσης, Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση B6 σε δόση 15-25 mg ημερησίως
- ▶ Σε ασθενείς με **χρόνια νεφρική ανεπάρκεια** με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή υπό **αιμοκάθαρση** => καθημερινά σε δόση προβλεπόμενη από το σωματικό τους βάρος δόση : Ισονιαζίδη, Ριφαμπικίνη, Μοξιφλοξασίνη, Λεβοφλοξασίνη, Εθειοναμίδη, Λινεζολίδη, Κλοφαζιμίνη, ενώ **Εθαμβουτόλη και Πυραζιναμίδη 3 φορές/ εβδομάδα**, τα φάρμακα χορηγούνται της ημέρας της αιμοκάθαρσης μετά την αιμοκάθαρση

Ορισμοί Ανθεκτικότητας

- ▶ **Mono-resistance**: μονοανθεκτικότητα, ανθεκτικότητα σε 1 αντιφυματικό φάρμακο
- ▶ **Poly-resistance**: ανθεκτικότητα σε > 1 αντιφυματικά (όχι INH-RIF)
- ▶ **Multidrug-resistance (MDR)**: πολυανθεκτικότητα σε INH-RIF τουλάχιστον
- ▶ **Extensive drug-resistance (XDR)**: εκτεταμένη ανθεκτικότητα, ανθεκτικότητα σε INH-RIF, 1 φθοριοκινολόνη και τουλάχιστον 1 ενέσιμο παράγοντα β' γραμμής (καπρεομυκίνη, αμικασίνη, καναμυκίνη)

Μέτρα ελέγχου διασποράς της φυματίωσης



Διοικητικά μέτρα



Περιβαλλοντολογικός έλεγχος



Αερογενής πρόληψη

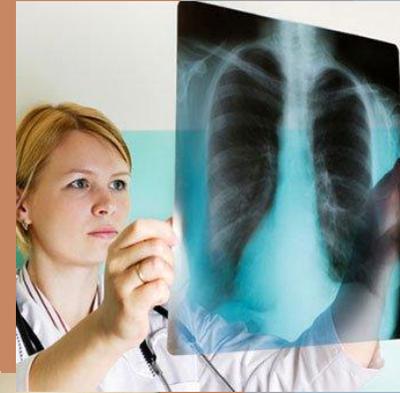
Διοικητικά μέτρα

Ενιαία στρατηγική για την πρόληψη της διασποράς της νόσου κατόπιν επιδημιολογικής μελέτης και ανάλυσης κινδύνου

- Ενημέρωση και εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας (τουλάχιστον μία φορά το χρόνο)
- Έγκαιρη ανίχνευση, απομόνωση, διάγνωση και θεραπεία των ασθενών με φυματίωση μέσω προσεκτικής αξιολόγησης των αδρών κλινικών σημείων και των ομάδων υψηλού κινδύνου
- Μείωση της έκθεσης κατά τη συλλογή πτυέλων και στο χώρο του εργαστηρίου
- Πρόσβαση σε εργαστηριακό και τεχνολογικό εξοπλισμό, σύγχρονες διαγνωστικές μεθόδους και φάρμακα
- Εκπαίδευση των ασθενών με φυματίωση

Η σημασία της διαλογής ...

- ❖ Σημεία και συμπτώματα φυματίωσης
- ❖ Ιστορικό ατελώς θεραπευθείσας φυματίωσης



Think
TB!

symptoms and signs:

- coughing up blood
- WEAKNESS
- Weight Loss
- POSITIVE SKIN TEST
- Night Sweats
- Loss of Appetite
- CHILLS
- MALaise
- FEVER
- HEMOPTYSIS
- chest pains
- Exposure to Tuberculosis
- fatigue
- difficult breathing
- ANOREXIA
- Positive TB Blood Test
- failure to thrive
- Abnormal X-RAY
- Cough
- Shortness of Breath

- Προτεραιότητα στους ύποπτους ασθενείς
- Χώροι με εφαρμογή περιβαλλοντολογικών μέτρων

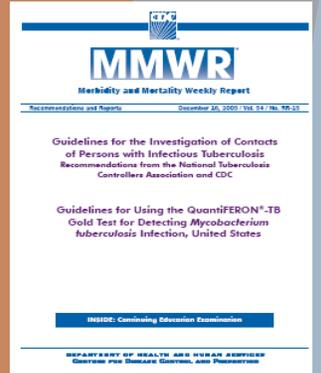
Διαχείριση ενδονοσοκομειακών ασθενών

- Διαχωρισμός από τους υπόλοιπους ασθενείς σε ξεχωριστή πτέρυγα με τα κατάλληλα περιβαλλοντολογικά μέτρα
- Περιορισμός στις μετακινήσεις
- Ακτινολογικό και βρογχολογικό / ενδοσκοπικό: προτεραιότητα ή εξέταση σε άλλο χρόνο, μάσκα, μέτρα ατομικής προφύλαξης προσωπικού
- Χειρουργεία: Αναβολή στο μη επείγον

Πότε παύει να είναι μεταδοτικός ο ασθενής;

Προϋποθέσεις

- Επαρκής λήψη θεραπείας (≥ 2 εβδομάδες)
- Βελτίωση κλινικής εικόνας
- Αρνητική άμεση χρώση σε 3 διαδοχικά δείγματα πτυέλων
- Ευαισθησία του στελέχους σε INH/RIF



Περιβαλλοντολογικός έλεγχος (I)

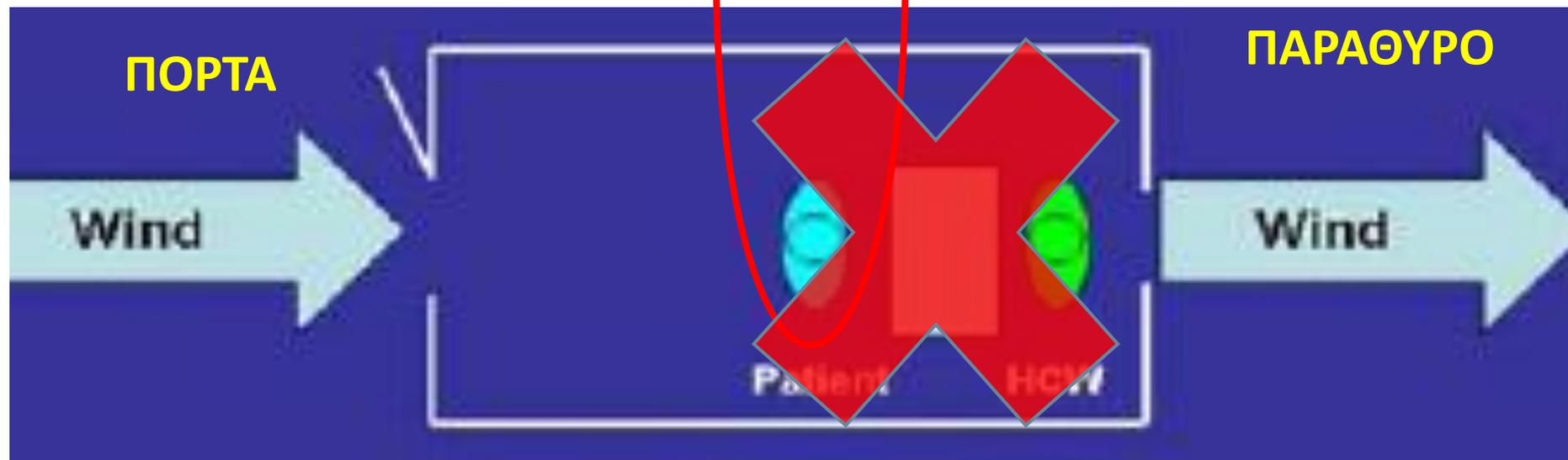
Στόχος η **αποφυγή διασποράς** και η **μείωση της συγκέντρωσης των αποβαλλόμενων μολυσματικών σταγονιδίων**

- Αύξηση της φυσικής κυκλοφορίας του αέρα: χώροι ανοιχτοί στο περιβάλλον, ανοιχτά παράθυρα
- Ρεύμα του αέρα ώστε να οδηγείται στο εξωτερικό περιβάλλον

**ΑΠΛΑ ΜΕΣΑ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ!!!!**



Περιβαλλοντολογικός έλεγχος (II)



Περιβαλλοντολογικός έλεγχος (III)

- Εγκατάσταση εξοπλ χωρίς δυνατότητα φ
- Απομονωμένος θάλα αερισμό ο οποίος α
- Φίλτρα αέρα / συσκε

HEPA FILTER



ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ

γαλύτερους χώρους
το διάδρομο και με
τινοβολίας

UVGI

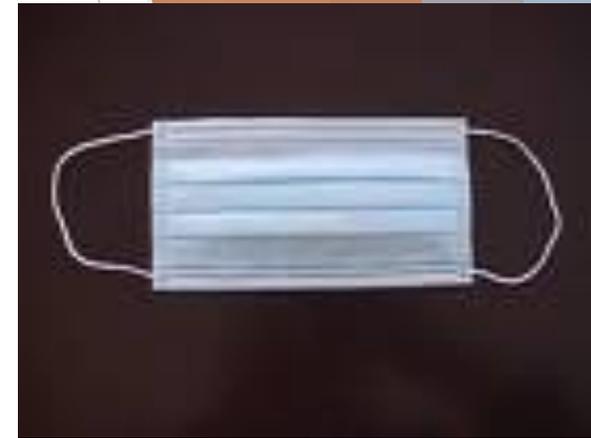


Αερογενής πρόληψη

- Χειρουργική μάσκα για τους ασθενείς: αποφυγή διασποράς μολυσματικών σταγονιδίων, όμως....

ΔΕΝ προστατεύουν το προσωπικό

- Μάσκες κατάλληλων προδιαγραφών για το προσωπικό: Δεν επιτρέπουν την διόδο σταγονιδίων (**3M** 1860-1862-1863-1872-1873, **FFP3**)



Απαραίτητη η σωστή εφαρμογή...



Φυματίωση και Μονάδες Εντατικής Θεραπείας

- ▶ Συνηθέστερα αίτια εισαγωγής Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια , Πολυοργανική Ανεπάρκεια, ARDS, Φυματίωση ΚΝΣ
- ▶ **Θνητότητα 35-67%**
- ▶ Επιπρόσθετα μέτρα πρόληψης:
 - Εάν εφικτό νοσηλεία σε **ειδικό θάλαμο με κατάλληλες αερογενείς προφυλάξεις**
 - **Βακτηριακό φίλτρο στον ενδοτραχειακό σωλήνα** του ασθενή με διαπερατότητα < 5% και δυνατότητα φιλτραρίσματος σωματιδίων διαμέτρου 0,3mm

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

