

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ: ΤΟ ΝΕΟ ΠΡΟΣΩΠΟ ΜΙΑΣ ΠΑΛΙΑΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

ΚΩΝ/ΝΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ, ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
Ε ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ - ΜΕΛ

Mycobacterium tuberculosis



ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ: ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- 1882: το *M. tuberculosis* ανακαλύφθηκε το από τον Robert Koch.
- 1944: η εισαγωγή του πρώτου αντιφυματικού φαρμάκου, της στρεπτομυκίνης, είχε εντυπωσιακά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της φυματίωσης.
- Παρατηρήθηκαν υποτροπές από βακτηριακά στελέχη ανθεκτικά στη στρεπτομυκίνη συνεπεία της μονοθεραπείας.

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ: ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- 1944: Παρααμινοσαλικυλικό οξύ
- 1952: Ισονιαζίδη, Πυραζιναμίδη, Κυκλοσερίνη. Η συνδυασμένη θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική έναντι βακτηρίων που βρίσκονται σε διαφορετική μεταβολική φάση.
- 1960: Καπρεομυκίνη
- 1961: Εθαμβουτόλη
- 1966: Ριφαμπικίνη. Σημαντική βράχυνση της διάρκειας θεραπείας από 18 – 24 μήνες σε μόλις 6 μήνες. Ποσοστά υποτροπής 5 %.

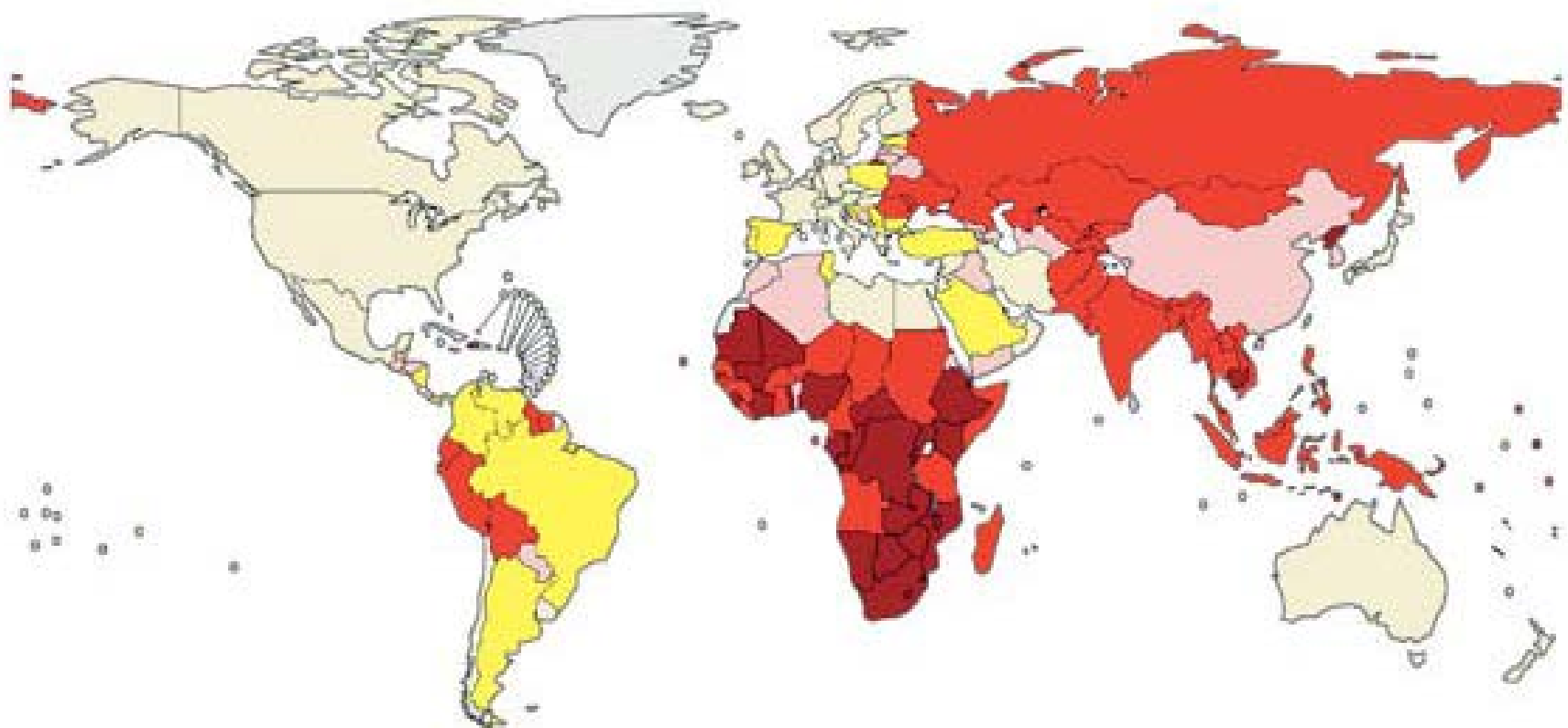
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ: ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- Δεκαετία 1970: η φυματίωση θεωρείται σχεδόν εξαφανισμένη.
- 1992: η αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως μείζον πρόβλημα όταν το 12 % των ασθενών με TB στη Νέα Υόρκη βρέθηκαν να πάσχουν από πολυανθεκτική (MDR) φυματίωση.
- 2008: ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) αναφέρει απροσδόκητα μεγάλη αύξηση των περιπτώσεων φυματίωσης ανθεκτικής στα φάρμακα.

Σήμερα, η φυματίωση θεωρείται από τον ΠΟΥ το πλέον θανατηφόρο λοιμώδες νόσημα και δυνητικά καταστροφικό για ολόκληρο τον κόσμο, λόγω

- Της συλλοίμωξης με τον HIV που είναι συνηθέστερη στην υπο-Σαχάρια Αφρική αλλά αυξάνεται και σε άλλες περιοχές, όπως και στην Ευρώπη.
- Της αύξησης των ανθεκτικών στελεχών φυματίωσης.

Επίπτωση TB ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος, 2007



■ No estimate

■ 0-24

■ 25-49

■ 50-99

■ 100-299

■ ≥300

Ανθεκτική στα Φάρμακα Φυματίωση

- Ανθεκτική TB: αντοχή σε ένα από τα αντιφυματικά φάρμακα 1^{ης} γραμμής δηλαδή την ισονιαζίδη, τη ριφαμπικίνη, τη πυραζιναμίδη ή την εθαμβουτόλη.
- Πολυανθεκτική (MDR) TB
- Εξαιρετικά Ανθεκτική (XDR) TB

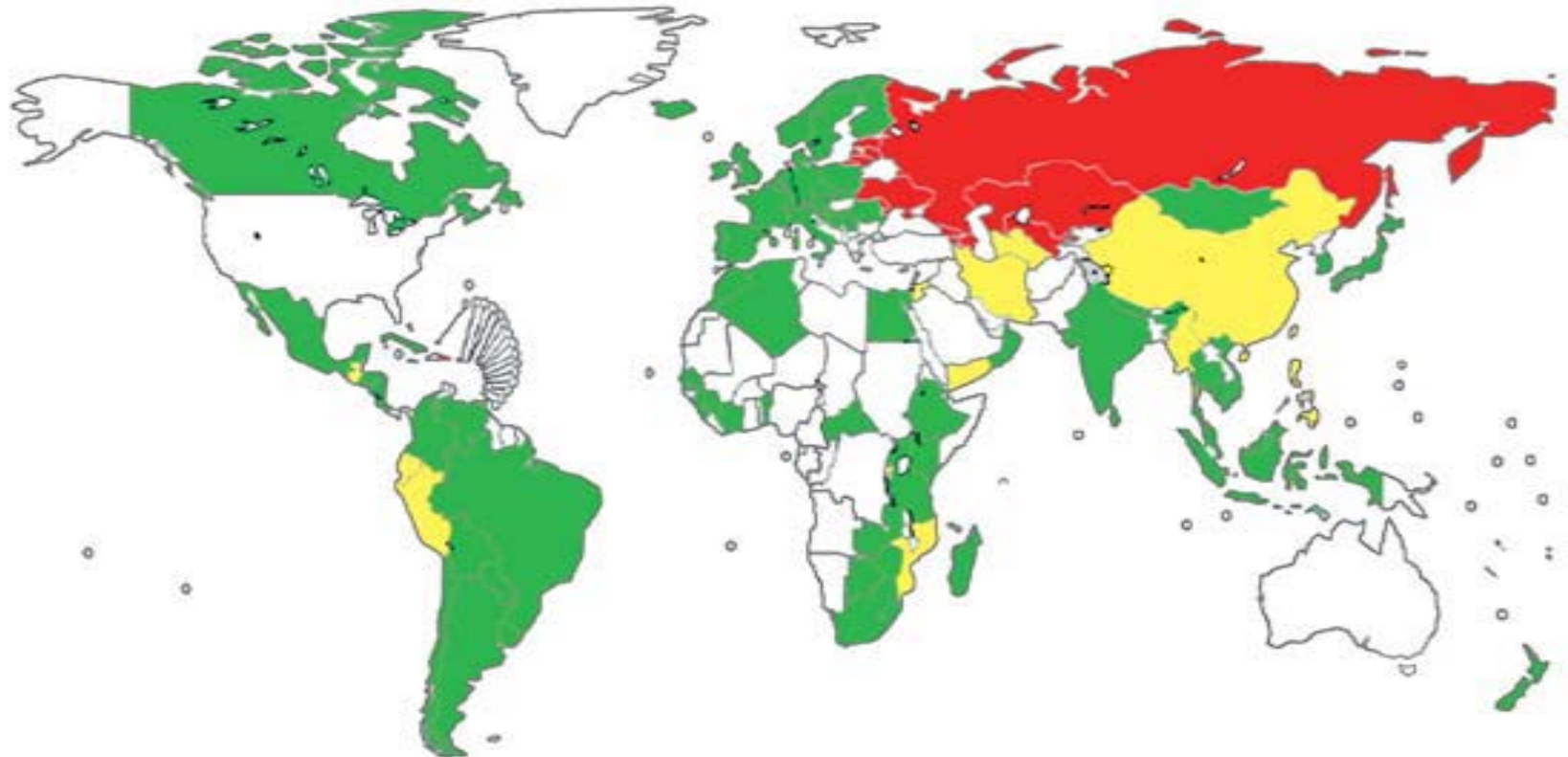
Παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση Αντοχής

- Σε κάθε ασθενή, $1 / 10^6$ - $1 / 10^8$ βακτήρια μπορεί να έχει ενδογενή αντοχή σε ένα από τα φάρμακα. Η μονοθεραπεία οδηγεί σε επιλογή ανθεκτικού πληθυσμού.
- Η πιθανότητα αντοχής σε δύο φάρμακα είναι $1 / 10^{14}$, άρα η χρήση συνδυασμού μειώνει σημαντικά τη πιθανότητα εμφάνισης αντοχής.
- Τα ακατάλληλα ή ανεπαρκή θεραπευτικά σχήματα,
- Η πτωχή συμμόρφωση και
- Τα ανεπαρκή μέτρα ελέγχου λοιμώξεων είναι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση και εξάπλωση της ανθεκτικής TB.

Πολυανθεκτική (MDR) Φυματίωση (I)

- ❖ *Ορισμός* Στέλεχος ανθεκτικό (τουλάχιστον) στα δύο ισχυρότερα αντιφυματικά φάρμακα, την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη.
- ❖ Για το 2008, εκτιμάται ότι εμφανίστηκαν παγκοσμίως 390.000 – 510.000 περιπτώσεις (βέλτιστη εκτίμηση 440.000 περιπτώσεις) MDR-TB, δηλαδή ποσοστό περίπου 4 - 5 % επί των 9.000.000 περιπτώσεων TB.
- ❖ Σχεδόν το 50 % αυτών εμφανίστηκαν στη Κίνα και την Ινδία.
- ❖ Το υψηλότερο ποσοστό MDR-TB παρατηρήθηκε στη Ρωσική Ομοσπονδία: 23.8 – 28.3 % μεταξύ των νέων περιπτώσεων φυματίωσης.

Ποσοστό MDR-TB στις νέες περιπτώσεις TB που δεν έχουν λάβει θεραπεία



Πολυανθεκτική (MDR) Φυματίωση (II)

Σε κάποιες περιοχές του κόσμου, ο γονότυπος του Πεκίνου του *M. tuberculosis* σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα MDR-TB (το στέλεχος 'W'). Τα στελέχη αυτά μπορούν να:

- είναι πιο επιθετικά
- είναι πιθανότερο να μεταλλαγούν
- εξαπλώνονται ευρέως λόγω των πτωχών μέτρων ελέγχου στις χώρες όπου ενδημούν (Κούβα, Εσθονία, Ρωσία, Βιετνάμ και Νότια Αφρική)

Εξαιρετικά Ανθεκτική (XDR) Φυματίωση

- *Ορισμός* Στέλεχος MDR που είναι επιπλέον ανθεκτικό σε τουλάχιστον μία φθοριοκινολόνη και σε ένα από τα ενέσιμα δεύτερης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα (αμικασίνη, καναμυκίνη, καπρεομυκίνη).
- Ως τον Ιούνιο 2008, έχει διαγνωσθεί σε 45 χώρες.
- Υψηλότερη συχνότητα στην Εσθονία (24 %).

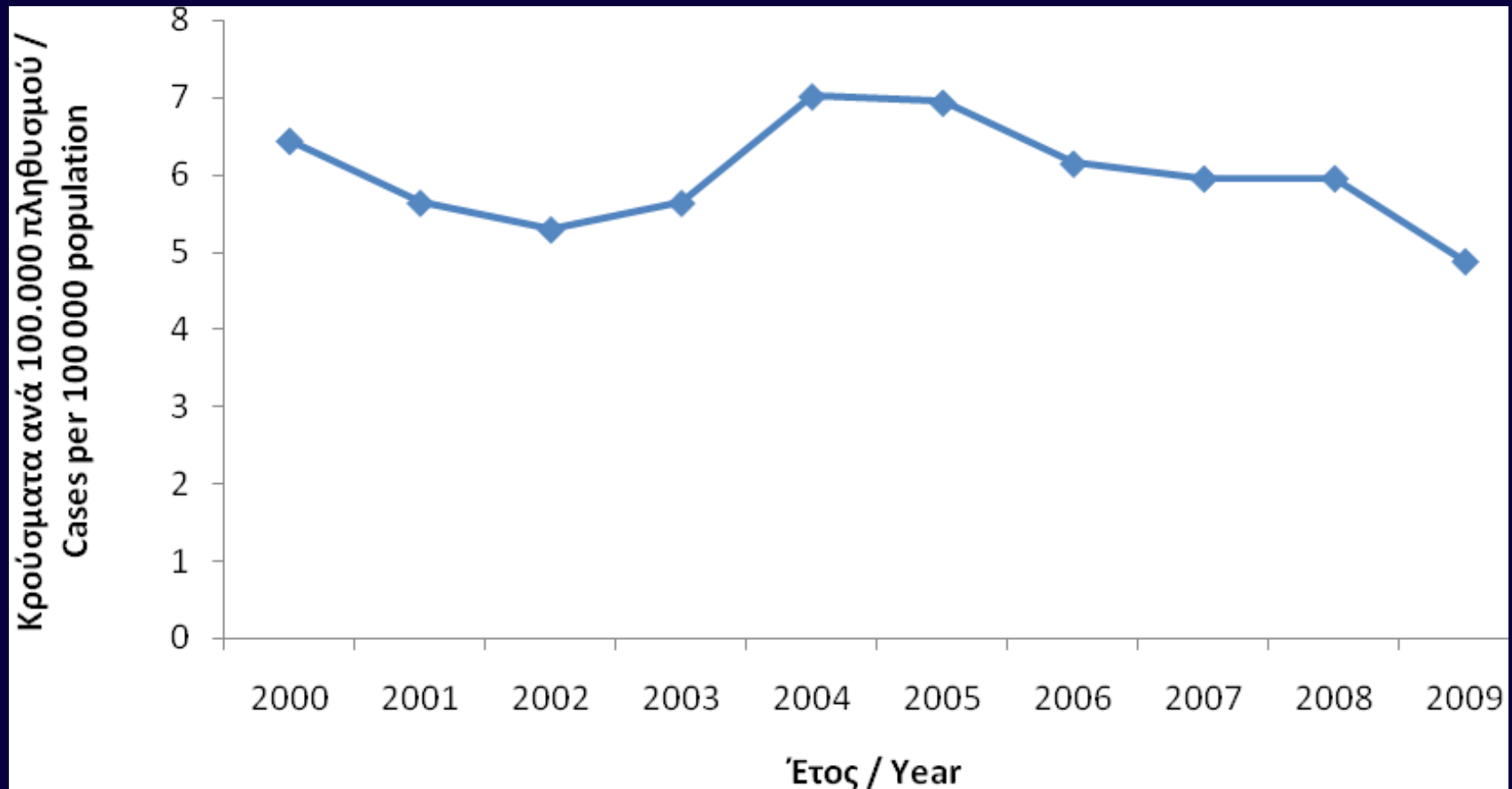
Συλλοίμωξη HIV – Φυματίωσης (I)

- ❖ Το 2007, 1.36 από τα 9.27 εκατομμύρια νέων περιπτώσεων φυματίωσης έπασχαν ταυτόχρονα και από HIV (14,8 %).
- ❖ Για τα άτομα που έχουν εκτεθεί στο *M. tuberculosis*, η HIV λοίμωξη είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ενεργού TB (ευαίσθητης ή ανθεκτικής στα φάρμακα), αυξάνοντας έτσι το φορτίο της νόσου στη κοινότητα και τη πιθανότητα μετάδοσης.
- ❖ Τις δεκαετίες 1980 – 1990, παρατηρήθηκαν επιδημίες MDR-TB σε νοσοκομεία και φυλακές με πτωχά μέτρα ελέγχου λοιμώξεων, όπου HIV θετικά άτομα βρίσκονταν μαζί με ασθενείς με λοιμογόνο φυματίωση, ενώ η διάγνωση της MDR-TB καθυστέρησε. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη κατέληξαν σε λίγες εβδομάδες.

Συλλοίμωξη HIV – Φυματίωσης (II)

- ❖ Η HIV λοίμωξη μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού MDR-TB μεταξύ των ασθενών με TB. Πιθανή εξήγηση: η αυξημένη ευαισθησία αυτών των ασθενών επιτρέπει τη νόσηση από λιγότερο επιθετικά, ανθεκτικά στελέχη.
- ❖ Η HIV λοίμωξη έχει συνδεθεί με επίκτητη ανοχή στη ριφαμπικίνη λόγω πτωχής συμμόρφωσης, δυσαπορρόφησης των φαρμάκων, αλληλεπιδράσεων με φάρμακα για ευκαιριακές λοιμώξεις ή την ART και διαλειπόντων αντιφυματικών σχημάτων.

Επίπτωση ΤΒ στην Ελλάδα, 2000 - 2009

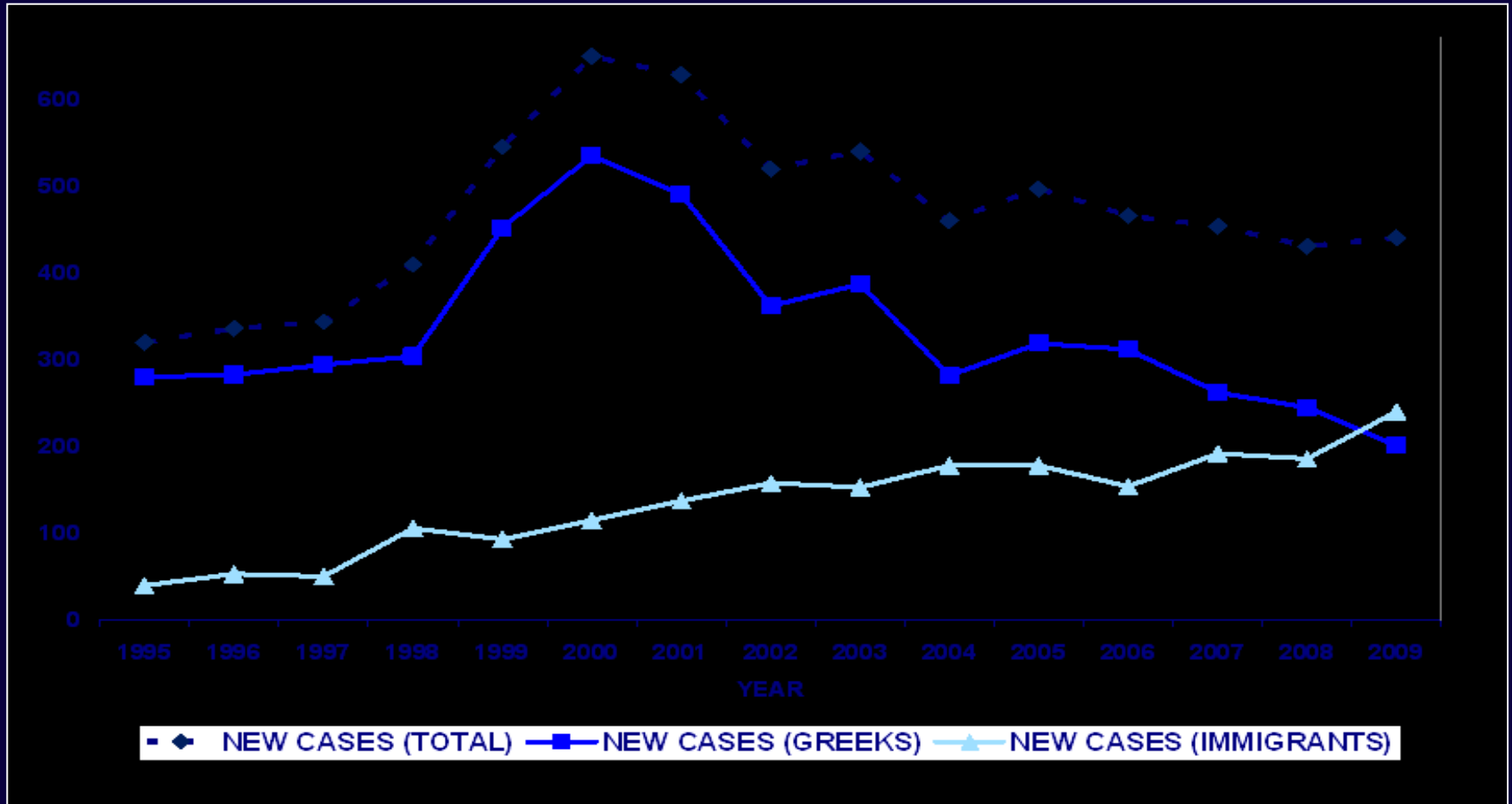


ΠΗΓΗ: ΚΕΕΛΠΝΟ

Υπάρχει λόγος ανησυχίας;

- Δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα
- Οι μισοί από τους ασθενείς που εμφανίζονται με φυματίωση έχουν γεννηθεί στο εξωτερικό

Περιπτώσεις ΤΒ στην Ελλάδα ανά έτος, 1995 - 2009



ΠΗΓΗ: WHONET GREECE

Περιπτώσεις ΤΒ ανά έτος, 2005 - 2009

ΕΤΟΣ	ΝΕΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ		
	ΣΥΝΟΛΟ	ΕΛΛΗΝΕΣ	ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ
2005	497	319 (64.2)	178 (35.8)
2006	466	312 (67.0)	154 (33.0)
2007	454	262 (57.7)	192 (42.3)
2008	431	245 (56.8)	186 (43.2)
2009	441	201 (45.6)	240 (54.4)

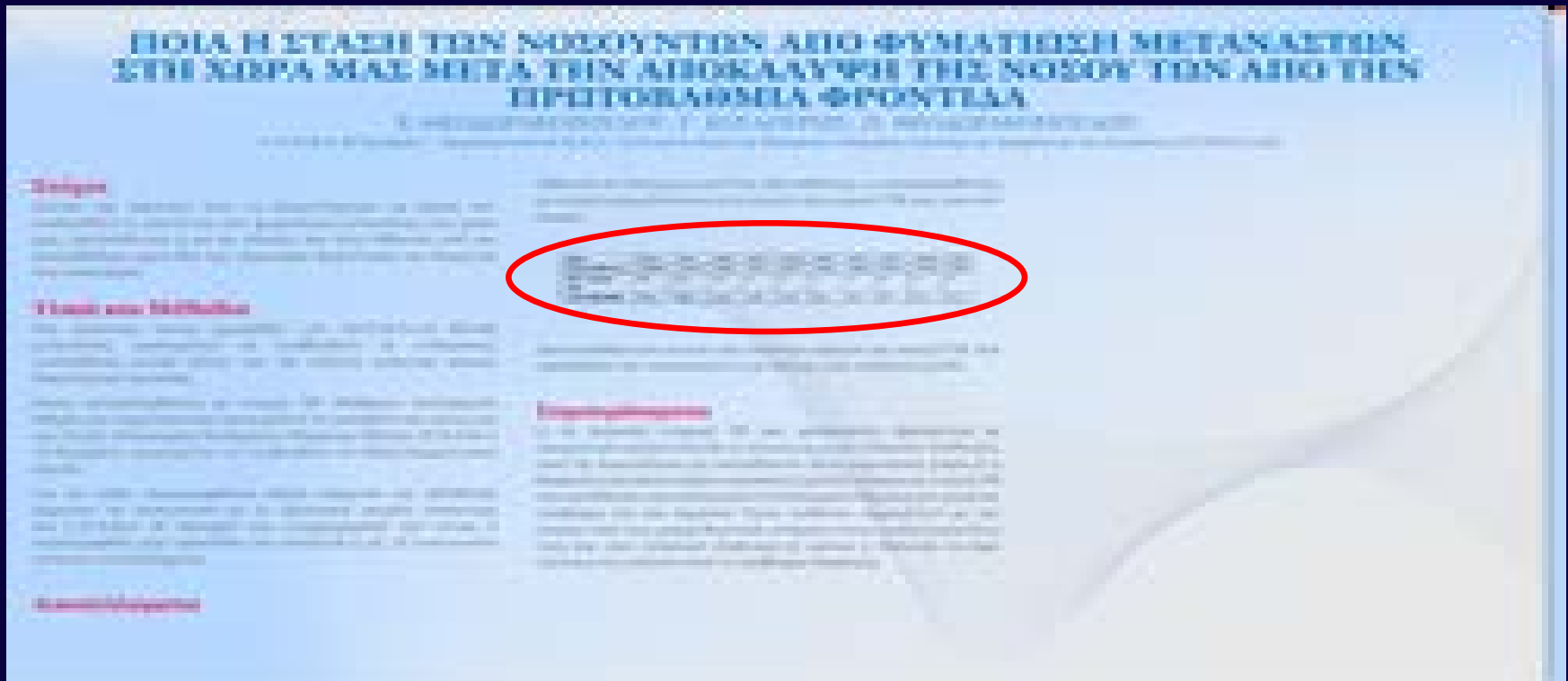
Υπάρχει λόγος ανησυχίας;

- Δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα
- Οι μισοί από τους ασθενείς που εμφανίζονται με φυματίωση έχουν γεννηθεί στο εξωτερικό
- Οι μετανάστες δεν έχουν επαρκή πρόσβαση στη διάγνωση και τη θεραπεία, ενώ εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση TB

ΠΟΙΑ Η ΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΝΟΣΟΥΝΤΩΝ ΑΠΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ ΣΤΗ ΧΩΡΑ ΜΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Θεοδωρακόπουλος Π., Θεοδωρακοπούλου Ε., Κουλούρης Γ.,
Γ.Ν.Ν.Θ.Α 'Η Σωτηρία', Εργοερευνητική Μ.Κ.Ο, Ινστιτούτο Ερεύνες
Νοσημάτων Θώρακος Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας

(Ι.Ε.Ν.Θ.Υ.Α.Ε)



ΠΟΙΑ Η ΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΝΟΣΟΥΝΤΩΝ ΑΠΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ ΣΤΗ ΧΩΡΑ ΜΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Έτη	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Εξετα- σθέντες	23869	14959	8986	7201	6859	5860	5086	4959	4358	4481
Με ενεργό ΤΒ	43	24	13	9	7	5	5	4	4	5
Ανά 100.000	180	160	144	125	102	85	98	81	92	111

- Εκ των 122 ατόμων με υποψία ενεργού ΤΒ, οι 41 (ποσοστό 33,6 %) δεν προσήλθαν στο νοσοκομείο για εξέταση.
- Κάθε ασθενής με μεταδοτική ΤΒ μολύνει κατά μέσο όρο 10 άλλα άτομα ανά έτος.

Υπάρχει λόγος ανησυχίας;

- Δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα
- Οι μισοί από τους ασθενείς που εμφανίζονται με φυματίωση έχουν γεννηθεί στο εξωτερικό
- Οι μετανάστες δεν έχουν επαρκή πρόσβαση στη διάγνωση και τη θεραπεία, ενώ εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση TB
- Προέρχονται από χώρες με υψηλά ποσοστά MDR-TB

Οι 27 χώρες με μεγάλο φορτίο MDR-TB

- ≥ 4000 περιπτώσεις / έτος και/ή

- $\geq 10\%$ των νέων περιπτώσεων TB έχουν MDR

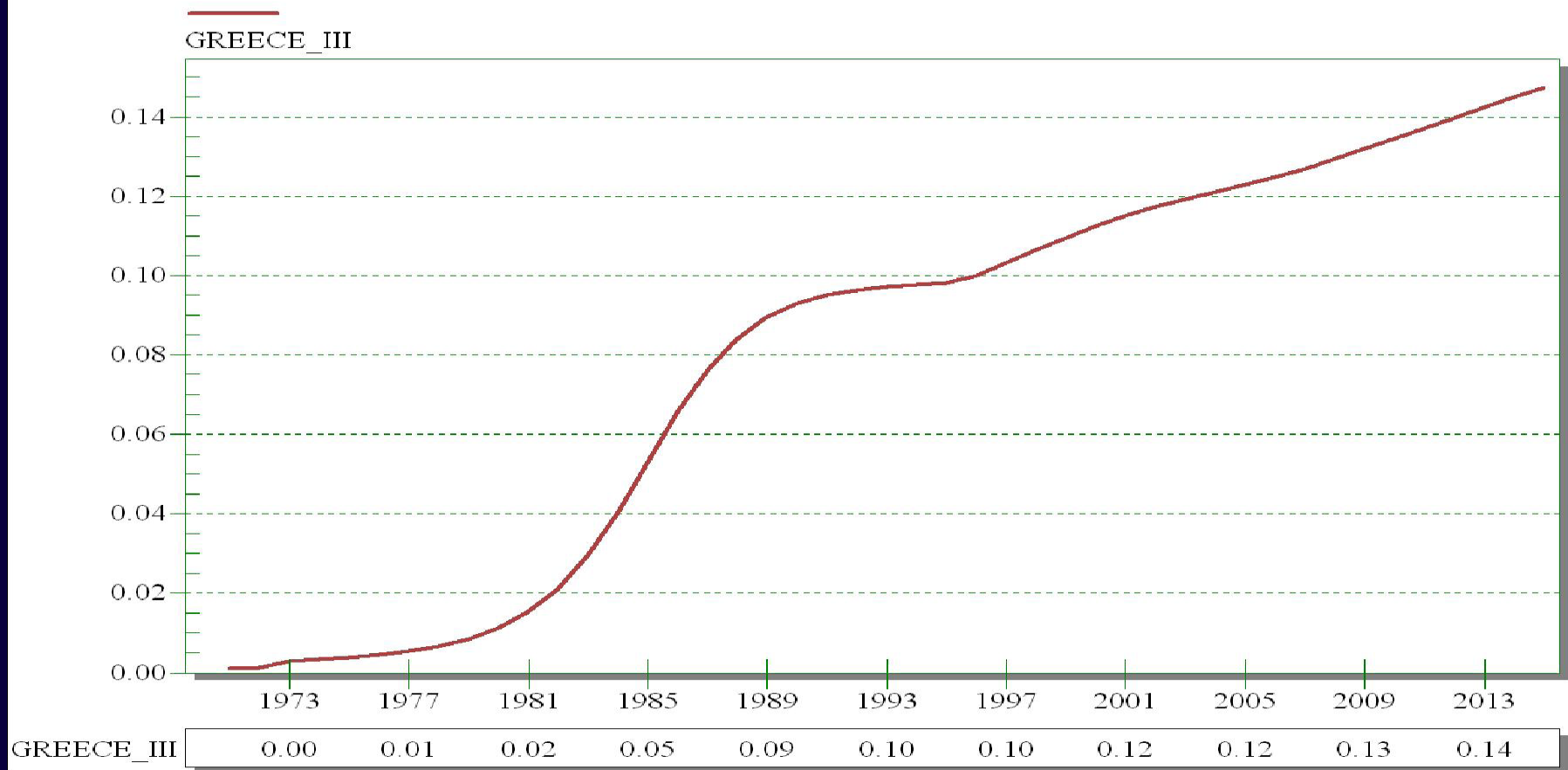
- Αρμενία
- Αζερμπαϊτζάν
- Μπαγκλαντές
- Λευκορωσία
- Βουλγαρία
- Κίνα
- Δημοκρατία του Κογκό
- Εσθονία
- Αιθιοπία
- Γεωργία
- Ινδία
- Ινδονησία
- Καζακστάν
- Κιργιζιστάν
- Λεττονία
- Λιθουανία
- Μυανμάρ
- Νιγηρία
- Πακιστάν
- Φιλιππίνες
- Μολδαβία
- Ρωσική Ομοσπονδία
- Νότια Αφρική
- Τατζικιστάν
- Ουκρανία
- Ουζμπεκιστάν
- Βιετνάμ

Υπάρχει λόγος ανησυχίας;

- Δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα
- Οι μισοί από τους ασθενείς που εμφανίζονται με φυματίωση έχουν γεννηθεί στο εξωτερικό
- Οι μετανάστες δεν έχουν επαρκή πρόσβαση στη διάγνωση και τη θεραπεία, ενώ εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση TB
- Προέρχονται από χώρες με υψηλά ποσοστά MDR-TB
- Περισσότεροι HIV (+) ασθενείς που έχουν πολλαπλάσια επίπτωση TB, ευνοούν τη διασπορά της και συχνά προέρχονται από χώρες με MDR-TB

Επιπολασμός HIV στην Ελλάδα

Adult prevalence (15+) (Percent)



ΠΗΓΗ: ΚΕΕΛΠΝΟ

Συχνότητα TB μεταξύ HIV (+) ασθενών κατά τη δήλωση κρούσματος AIDS στην Ελλάδα (η φυματίωση είναι νόσος ενδεικτική του AIDS)

- Πνευμονική TB: 226 / 2991 (7,6 %)
- Εξωπνευμονική TB: 89 / 2991 (3 %)

Ελλάδα: Αντοχή σε INH, RIF 1995 - 2009

Αντοχή σε INH ΕΛΛΗΝΕΣ	Αντοχή σε INH ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ	Αντοχή σε RIF ΕΛΛΗΝΕΣ	Αντοχή σε RIF ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ
353 (7 %)	226 (11 %)	158 (3 %)	121 (6 %)

ΠΗΓΗ: WHONET GREECE

MDR TB στην Ελλάδα

	ΕΛΛΗΝΕΣ No (%)	ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ No (%)
2008	8 (3.2)	5 (2.7)
2009	4 (1.9)	11 (4.6)
ΣΥΝΟΛΟ 1995 - 2009	126 (2.5)	102 (5)

ΠΗΓΗ: WHONET GREECE

ΧDR TB στην Ελλάδα

	ΕΛΛΗΝΕΣ No (%)	ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ No (%)
2008	2 (0.8)	2 (1.1)
2009	2 (1.0)	0 (0)
ΣΥΝΟΛΟ 2004 - 2009	10 (0.6)	5 (0.4)

ΠΗΓΗ: WHONET GREECE

Στοιχεία από το ιστορικό που θα πρέπει να εγείρουν την υποψία ανθεκτικής φυματίωσης

- Πρότερη θεραπεία ενεργού TB, ιδίως αν ο ασθενής την έλαβε μόνος του.
- Αποτυχία της θεραπείας ή υποτροπή σε ασθενή με προχωρημένη HIV λοίμωξη που έλαβε διαλείπον σχήμα.
- Μετάδοση της νόσου σε περιοχές με συχνή αντοχή όπως η Ρωσία, το Καζακστάν, το Τατζικιστάν κ.α
- Επαφή με ασθενή με ανθεκτική φυματίωση.
- Μη ανταπόκριση στην εμπειρική αγωγή, ειδικά αν η συμμόρφωση είναι τεκμηριωμένη.
- Συχνή λήψη φθοριοκινολόνης για πιθανολογούμενες λοιμώξεις αναπνευστικού που αποδεικνύονται TB.

Παράγοντες κινδύνου για MDR-TB

- Προηγούμενη θεραπεία με αντιφυματικά φάρμακα.
- Προέλευση από χώρα με υψηλό επιπολασμό MDR-TB ή επαφή με ασθενή με MDR-TB.
- Φυλάκιση.
- Ενδεχομένως, η HIV λοίμωξη.

Ταξινόμηση αντιφυματικών φαρμάκων (ΠΟΥ)

ΟΜΑΔΑ 1	Πρώτης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα από το στόμα	Isoniazid, Rifampicin Ethambutol, Pyrazinamide Rifabutin
ΟΜΑΔΑ 2	Ενέσιμα αντιφυματικά φάρμακα	Kanamycin, Amikacin Capreomycin, Streptomycin
ΟΜΑΔΑ 3	Φθοριοκινολόνες	Levofloxacin, Moxifloxacin Ofloxacin
ΟΜΑΔΑ 4	Δεύτερης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα από το στόμα	Ethionamide, Prothionamide, Cycloserine, Terizidone P-aminosalicylic acid
ΟΜΑΔΑ 5	Αντιφυματικά φάρμακα με ασαφή αποτελεσματικότητα και ρόλο στη θεραπεία MDR-TB	Clofazimine, Linezolid Amoxicillin/clavulanic acid Thiocetazone Clarithromycin, Imipenem

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΟΝΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΤΒ

- **ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ:**

Ριφαμπικίνη – Εθαμβουτόλη – Πυραζιναμίδη για 6 – 9 μήνες ± Μοξιφλοξασίνη

- **ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗ ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ:** πιθανότερη σε HIV (+) ασθενείς με CD4 < 100 που λαμβάνουν διαλείποντα σχήματα (1 ή 2 ημέρες / εβδομάδα).

- Στρεπτομυκίνη – Ισονιαζίδη – Πυραζιναμίδη για 9 μήνες.

- Ισονιαζίδη – Πυραζιναμίδη – Εθαμβουτόλη για τουλάχιστον 12 μήνες ± Στρεπτομυκίνη για 2 – 3 μήνες ή Μοξιφλοξασίνη για όλη τη διάρκεια.

Θεραπεία Πολυανθεκτικής (MDR) TB

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ

- Το κλασικό σχήμα συν όσα φάρμακα απαιτούνται για να υπάρχουν τουλάχιστον 4 δραστικά έναντι του πλέον συχνού στελέχους.
- Άρα σχήμα ≥ 6 φαρμάκων μέχρι να γίνουν γνωστά τα τεστ ευαισθησίας.
- Χορήγηση υπό άμεση επίβλεψη (DOTS)

Θεραπεία Πολυανθεκτικής (MDR) TB

- ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

- Αντοχή σε INH – RIF :

- FQN + PZA + EMB + Ενέσιμο ±
Εναλλακτικό

- Ενέσιμο για 6 μήνες

- Σύνολο 18 -24 μήνες

- Ποσοστό ίασης ≈ 85 %

- Αντοχή σε INH – RIF (± SM) –
PZA ή EMB

- FQN + (PZA ή EMB) + Ενέσιμο + 2
Εναλλακτικά

- Συνολικά 24 μήνες

- Ποσοστό ίασης 52 – 77 %

- Πιθανότητα χειρουργείου

- FQN

- Λεβοφλοξασίνη, Μοξιφλοξασίνη

- Ενέσιμα

- Αμινογλυκοσίδες

- (Στρεπτομυκίνη, αμικασίνη,
καναμυκίνη)

- Καπρεομυκίνη

- Εναλλακτικά

- Εθιοναμίδη

- Κυκλοσερίνη

- Παρα-αμινοσαλικυλικό

- Κλαριθρομυκίνη

- Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό

- Λινεζολίδη

Θεραπεία Εξαιρετικά Ανθεκτικής (XDR) Φυματίωσης – διαθέσιμα φάρμακα (I)

i. Φάρμακα 1^{ης} γραμμής

- EMB, PZA ανάλογα με τα τεστ ευαισθησίας, συχνά για όλη τη διάρκεια αγωγής

ii. Φάρμακα 2^{ης} γραμμής

- Θειοαμίδες (εθειοναμίδη, προθειοναμίδη) **ΓΕΣ - ΚΝΣ**
- Ανάλογα σερίνης (κυκλοσερίνη, τεριζιδόνη, θειακεταζόνη) **ΨΥΧΩΣΗ**
- Παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ (PAS) **ΓΕΣ**
- Φθοριοκινολόνες έχουν χρησιμοποιηθεί παρά την αντοχή εξ' ορισμού
- Αμινογλυκοσίδες
- Καπρεομυκίνη

Θεραπεία Εξαιρετικά Ανθεκτικής (XDR) Φυματίωσης – διαθέσιμα φάρμακα (II)

iii. Φάρμακα 3^{ης} γραμμής

- Λινεζολίδη
- Κλαριθρομυκίνη
- Αμοξυκιλλίνη / κλαβουλανικό
- Κλοφαζιμίνη

iv. Χειρουργική εξαίρεση

Θεραπεία Εξαιρετικά Ανθεκτικής (XDR) Φυματίωσης - Εμπειρική

- ❖ Καθιερωμένο σχήμα 4 φαρμάκων
- ❖ Προσθήκη
 1. Ένα ενέσιμο φάρμακο (π.χ καπρεομυκίνη)
συν
 2. Ένα ή δύο φάρμακα 2^{ης} γραμμής per os (π.χ εθειοναμίδη και κυκλοσερίνη)
συν
 3. Ένα φάρμακο 3^{ης} γραμμής (π.χ Augmentin)

Θεραπεία Εξαιρετικά Ανθεκτικής (XDR) Φυματίωσης - Τεκμηριωμένη

- Η θεραπεία χορηγείται υπό επιτήρηση (DOTS).
- **Διάρκεια αγωγής**
 - Ενέσιμο: τουλάχιστον 6 μήνες, μερικοί συνιστούν για 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων.
 - Συνολικά τουλάχιστον για 18 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων.
- Πρόγνωση:
 - HIV (-): επιβίωση 45 – 60 %
 - HIV (+): επιβίωση 15 – 20 %



Ευχαριστώ