

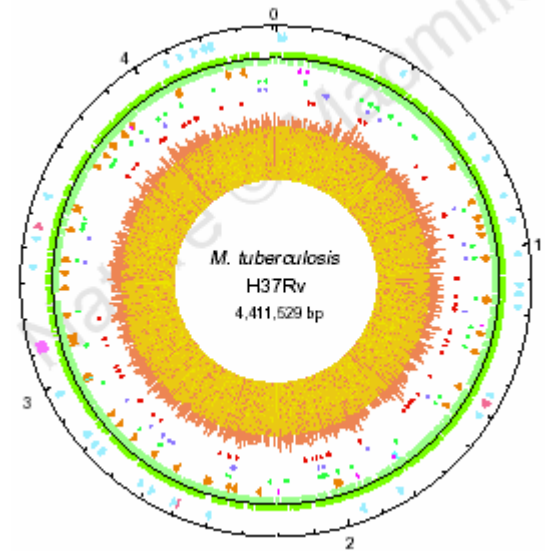
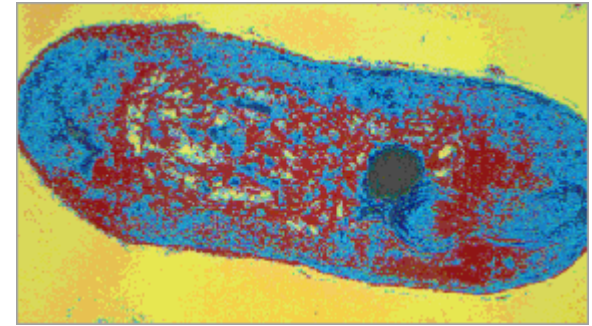
Φ υ μ α τ ί ω σ η

Γ. Λ. Δ α ί κ ο ς, M.D.

Α΄ Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών



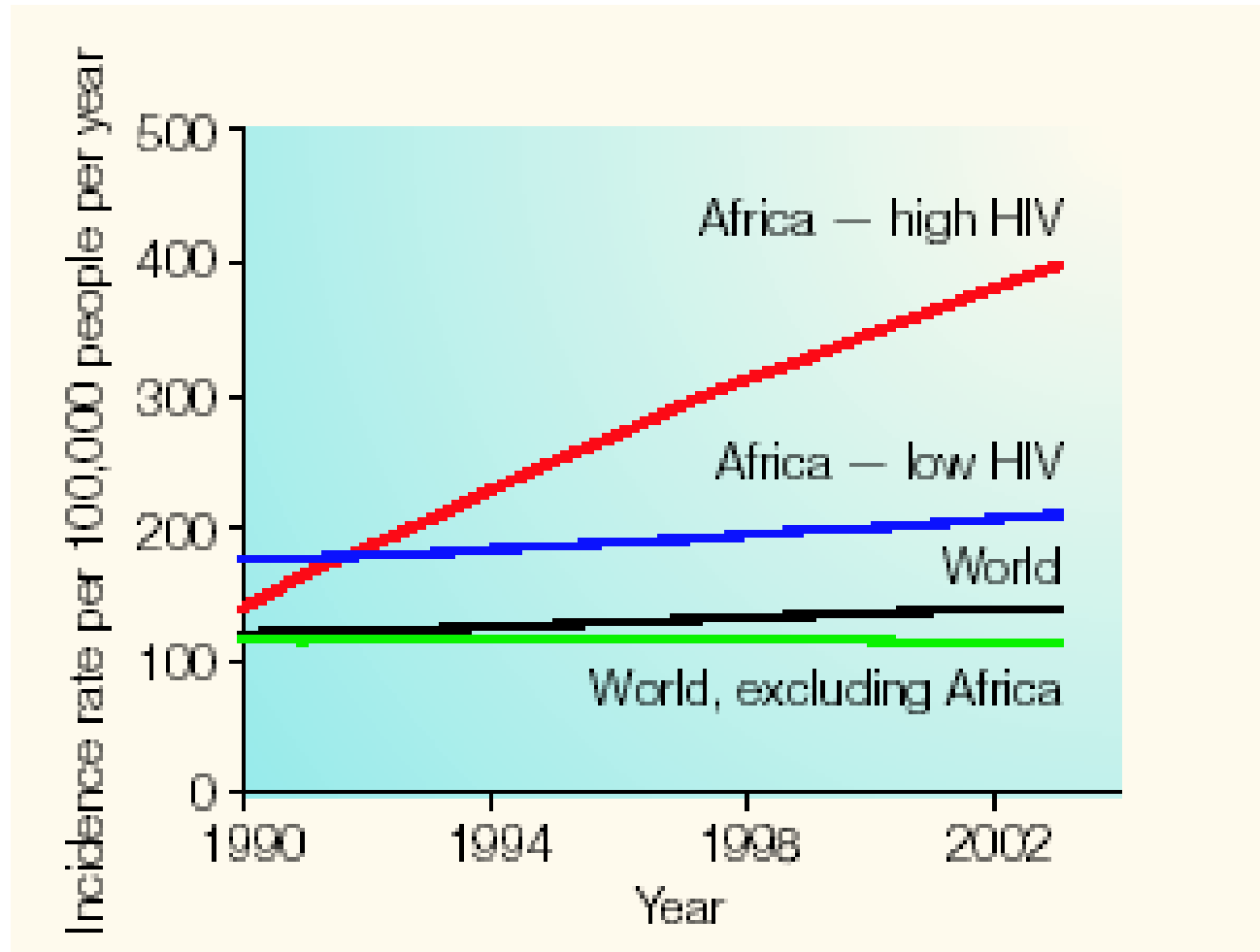
Robert Koch



Φυματίωση 2012

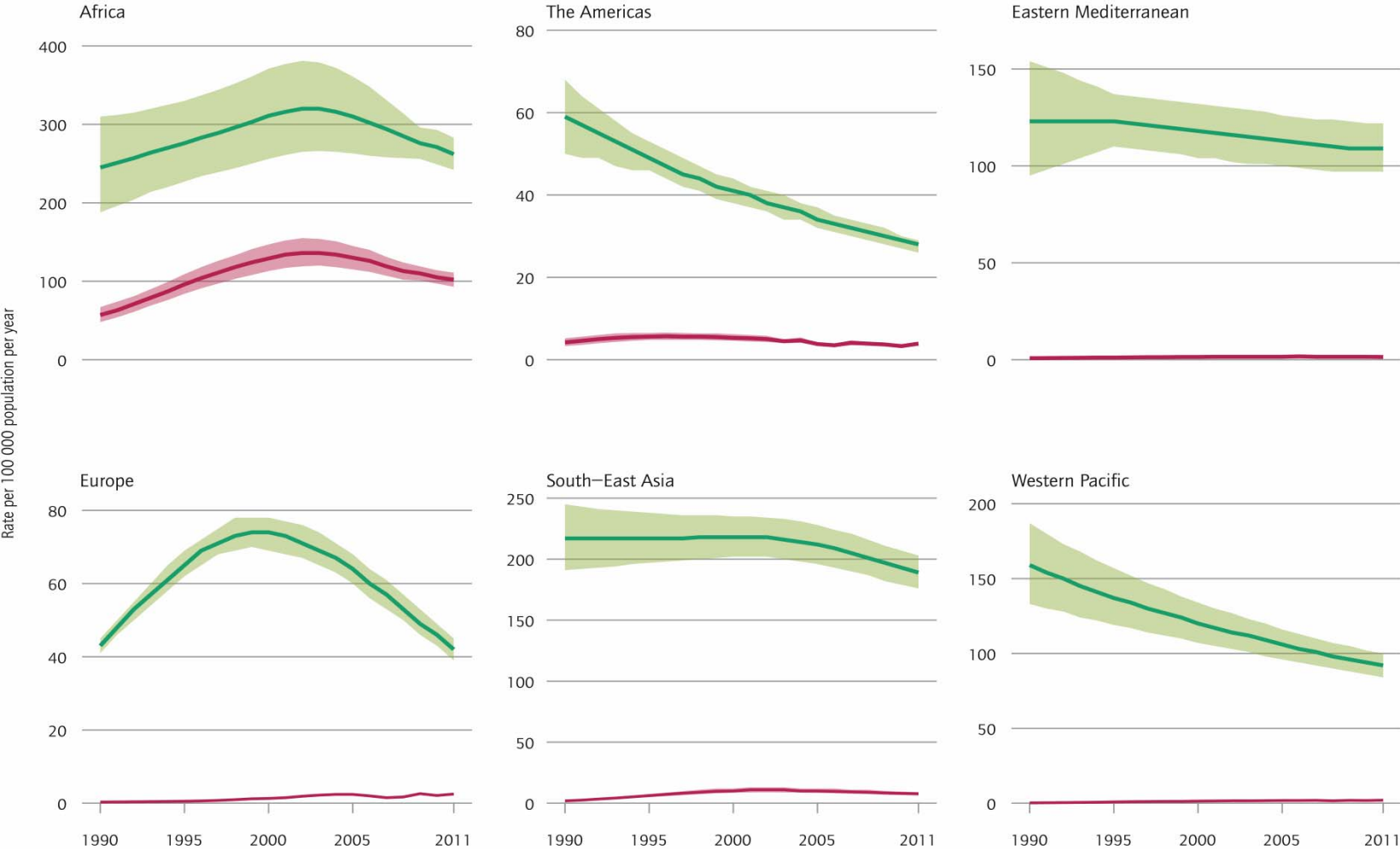
- Το 1/3 του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί με το *M. tuberculosis*
- Υπολογίζεται ότι η φυματίωση προκαλεί 4,700 θανάτους/ημέρα παγκοσμίως
- 9 εκατομμύρια νέες

Ετήσια Επίπτωση ΤΒ Παγκοσμίως



The global TB situation (2)

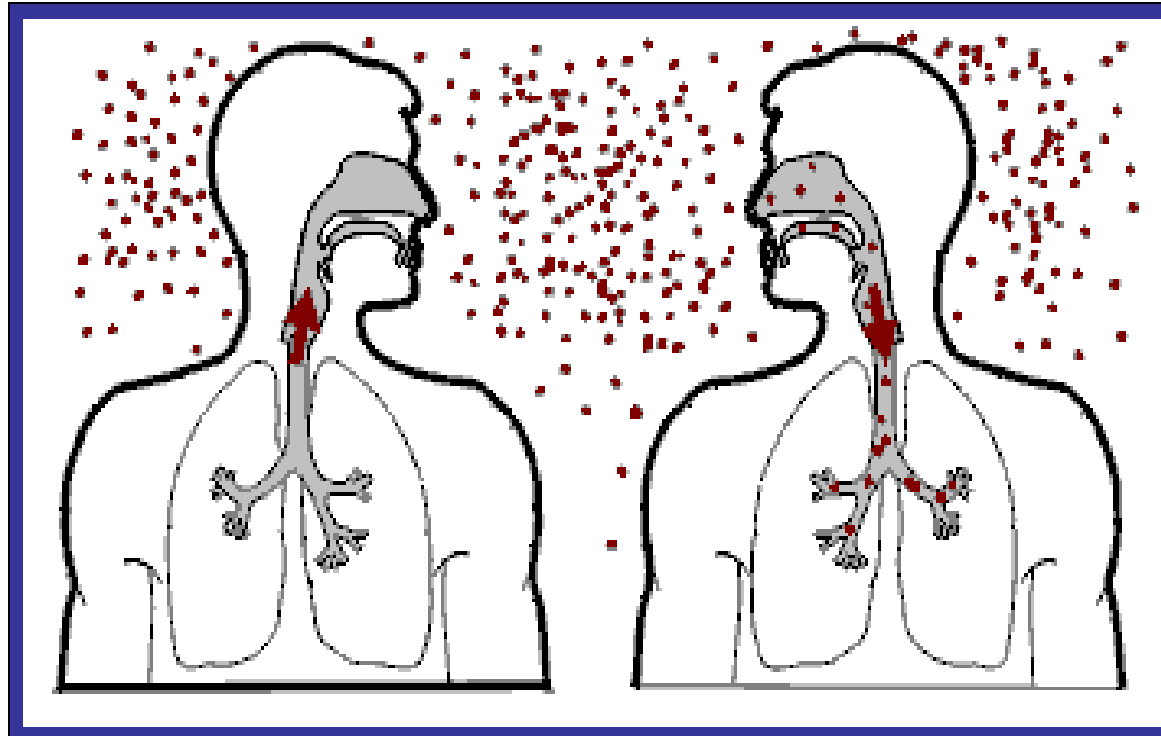
Estimated TB incidence rates by WHO region, 1990–2011. Regional trends in estimated TB incidence rates (green) and estimated incidence rates of HIV-positive TB (red). Shaded areas represent uncertainty bands.



Mycobacterium tuberculosis complex

- *M. tuberculosis*
- *M. bovis*
- *M. africanum*
- *M. microti*
- *M. canetti*

Transmission and Pathogenesis



Οι εισπνεόμενοι βάκιλοι
συναντούν τα κυψελιδικά μακροφάγα

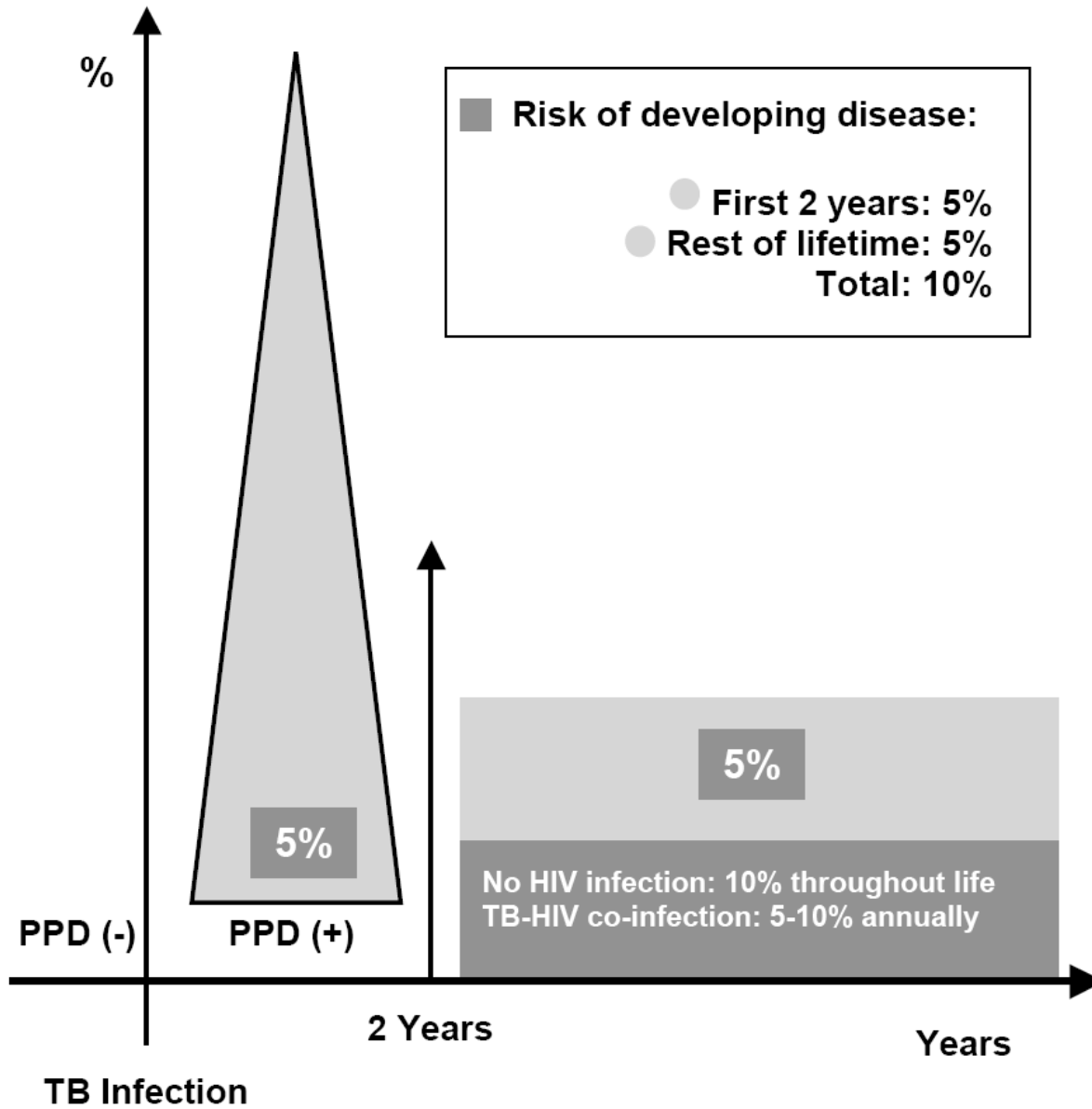
Πολλαπλασιάζονται εντός των μακροφάγων
και μεταφέρονται στους λεμφαδένες
και σε άλλα όργανα.

ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας
περιορισμός της λοίμωξης.
Λανθάνουσα φυματίωση

μια ανάπτυξης κυτταρικής
ανοσίας

Εξέλιξη από λανθάνουσα
φυματίωση σε
εταπρωτογενή φυματίωση, 10%

Ταχεία εξέλιξη σε
Πρωτογενή φυματίωση



Πρωτογενής Φυματίωση

- Πρωτοπαθές σύμπλεγμα
- Πνευμονία
- Πλευρίτιδα
- Κεγχροεϊδής TB-
μηνιγγίτιδα
- Αντιδράσεις
υπερευαισθησίας
 - Οξώδες ερύθημα
 - Φλυκταίνωδης
κερατοεπιπεφυκίτιδα

Κλινικές Μορφές Φυματιώσεως

- Πνευμονική 80%
- Εξωπνευμονική 20%
 - ✓ Λεμφαδένες 30%
 - ✓ Υπεξωκότασ 23%
 - ✓ Ουροποιογεννητικό 12%
 - ✓ Οστά και αρθρώσεις 10%
 - ✓ Κεγχροειδήs TB 7%
 - ✓ ΚΝΣ 5%
 - ✓ Περιτόναιο 3%
 - ✓ Άλλα όργανα 10%

Διάγνωση Φυματιώσεως

- Επιδημιολογικά δεδομένα
- Κλινική υποψία
- Απεικονιστικές μέθοδοι
- Εξέταση πτυέλων ή άλλων βιολογικών υγρών
 - ✓ AFB
 - ✓ Καλλιέργεια
 - ✓ PCR
- Ιστολογική εξέταση

Τυπικά Ακτινολογικά Ευρήματα σε Πνευμονική ΤΒ

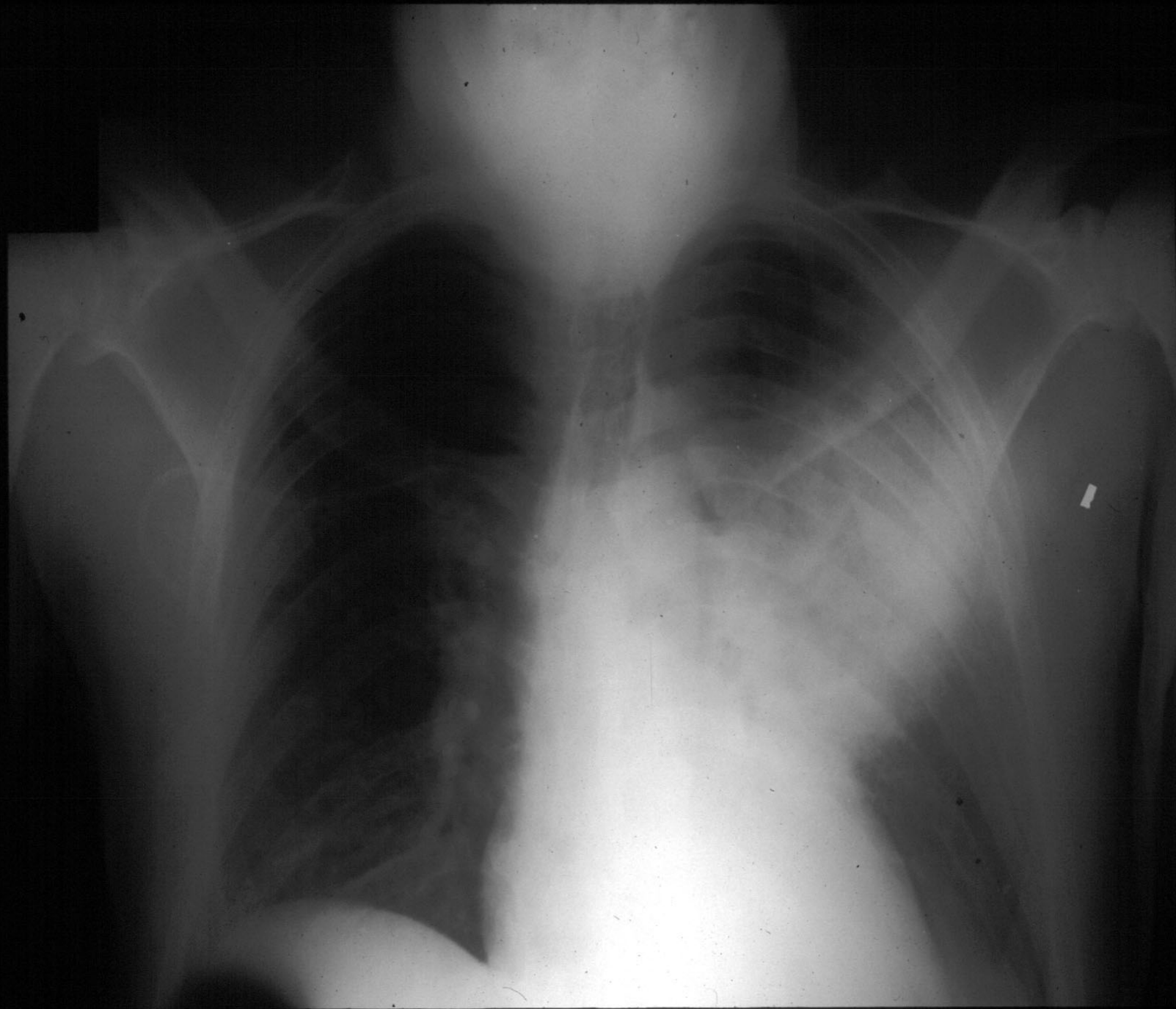
- Εντόπιση
στα άνω
πνευμονικά
πεδία
- Σχηματισμός
κοιλοτήτων

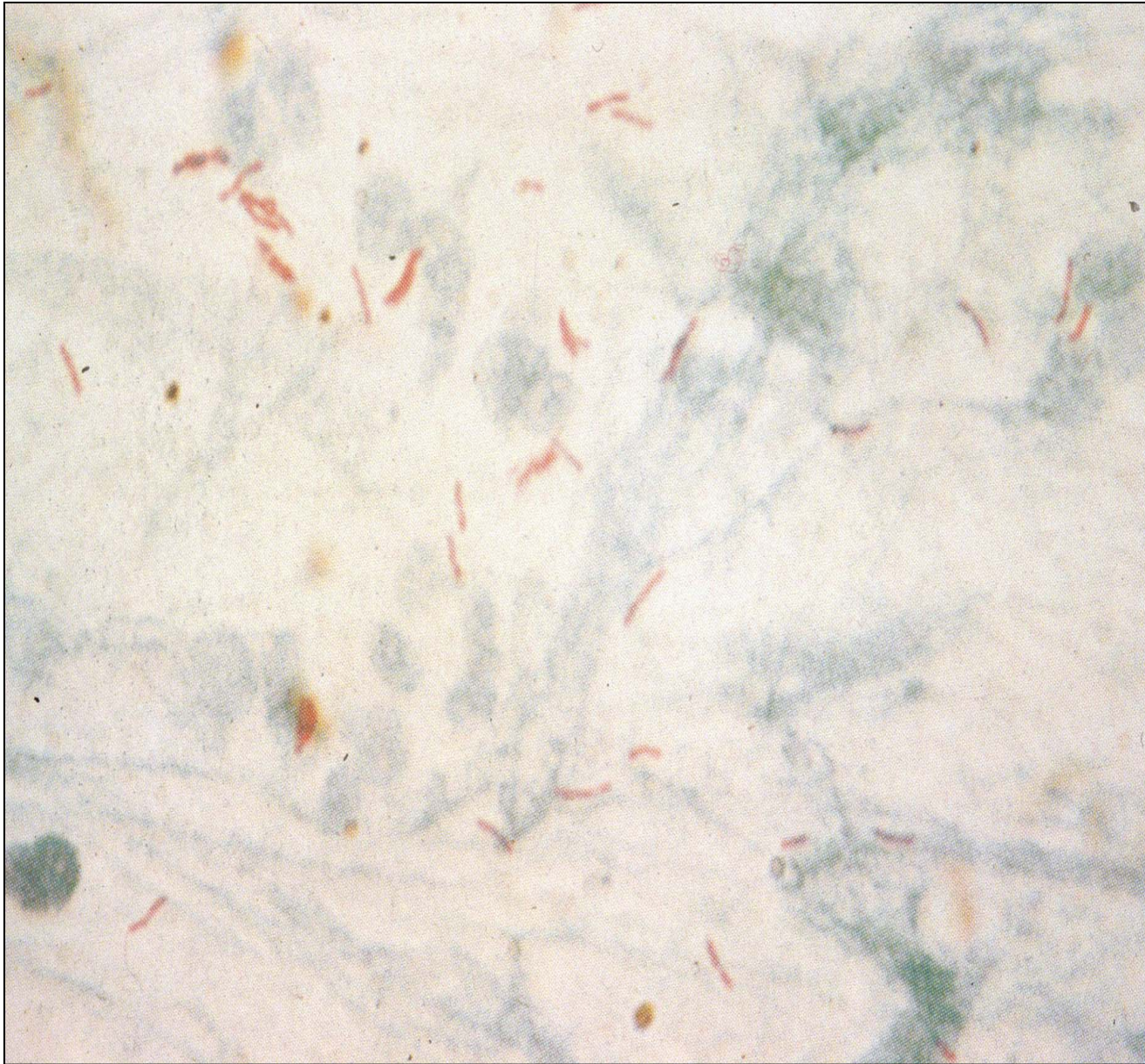


Άτυπα Ακτινολογικά Ευρήματα σε Πνευμονική ΤΒ

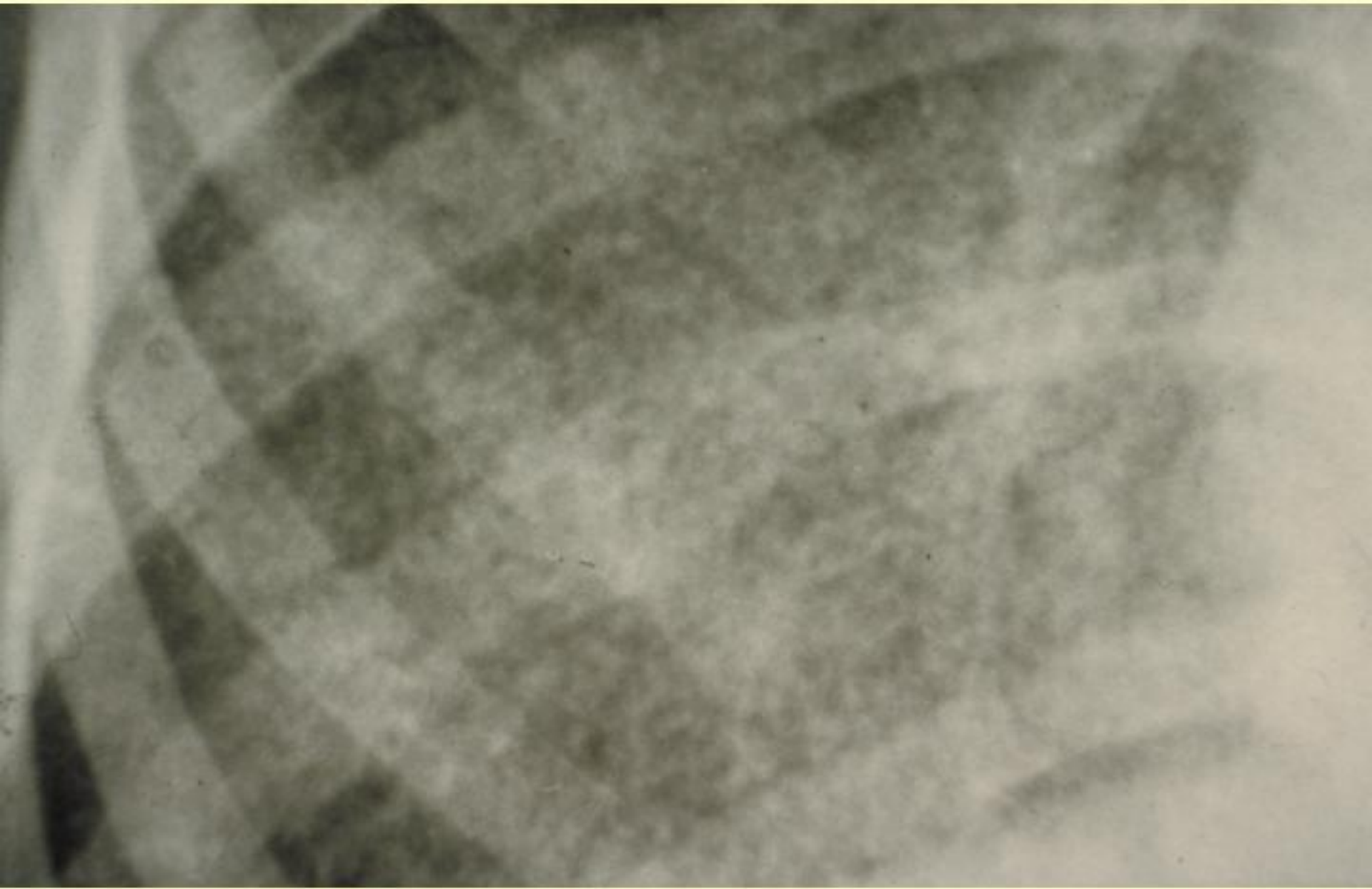
- Εντόπιση
στα μέσα
και κάτω
πνευμονικά
πεδία
- Δάμεσα
στοιχεία
- Διόγκωση
λεμφαδένων
μεσοθωρακί-
ου

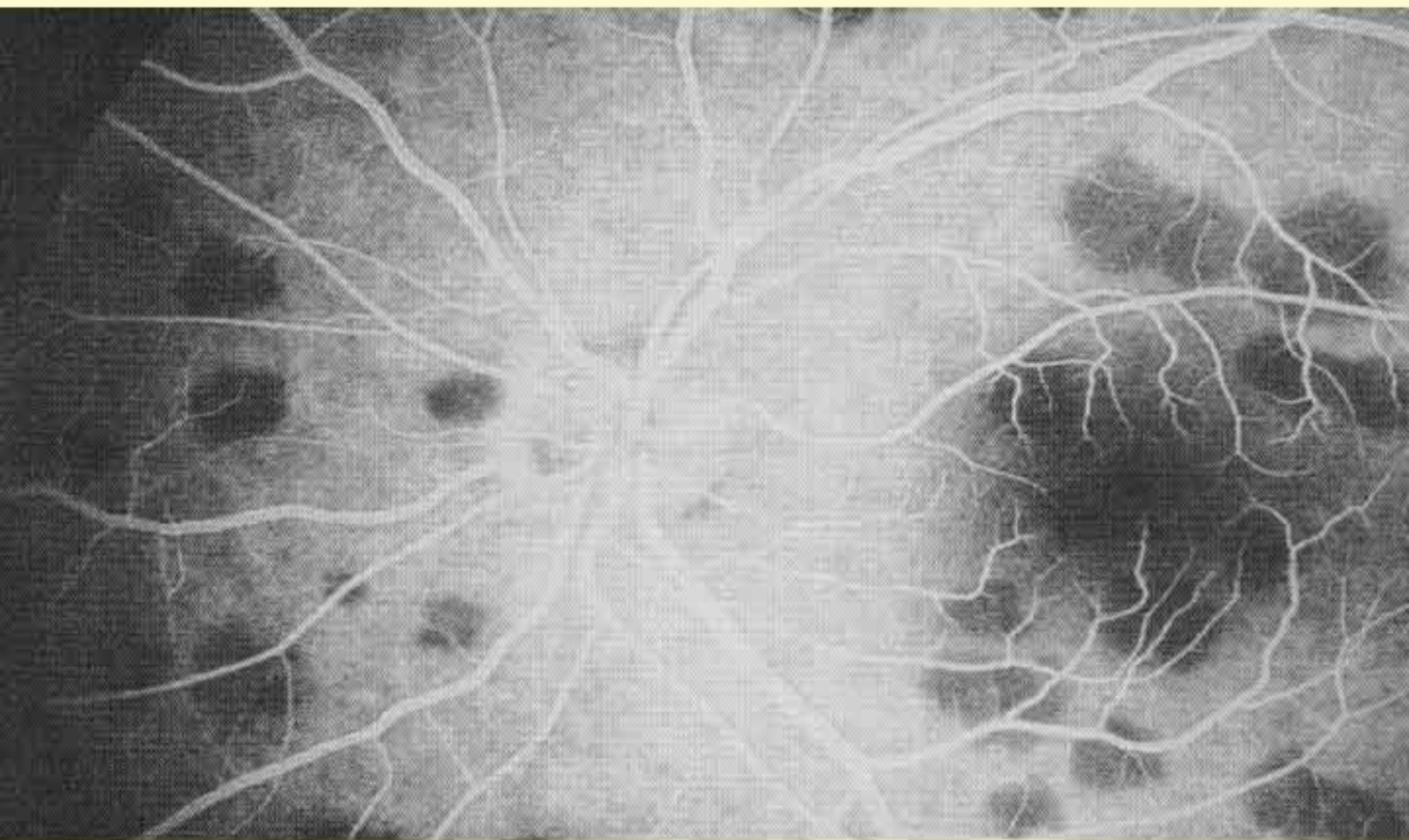






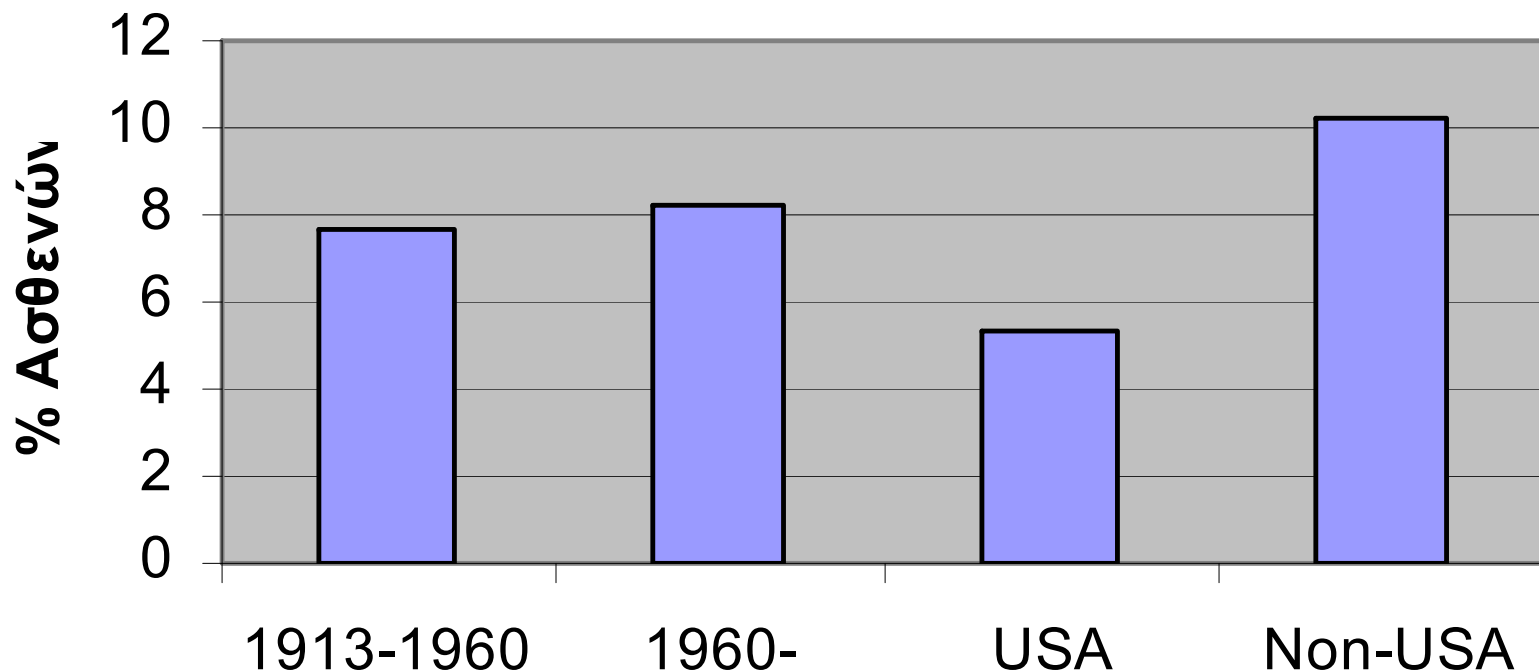
Ziehl-Neelsen



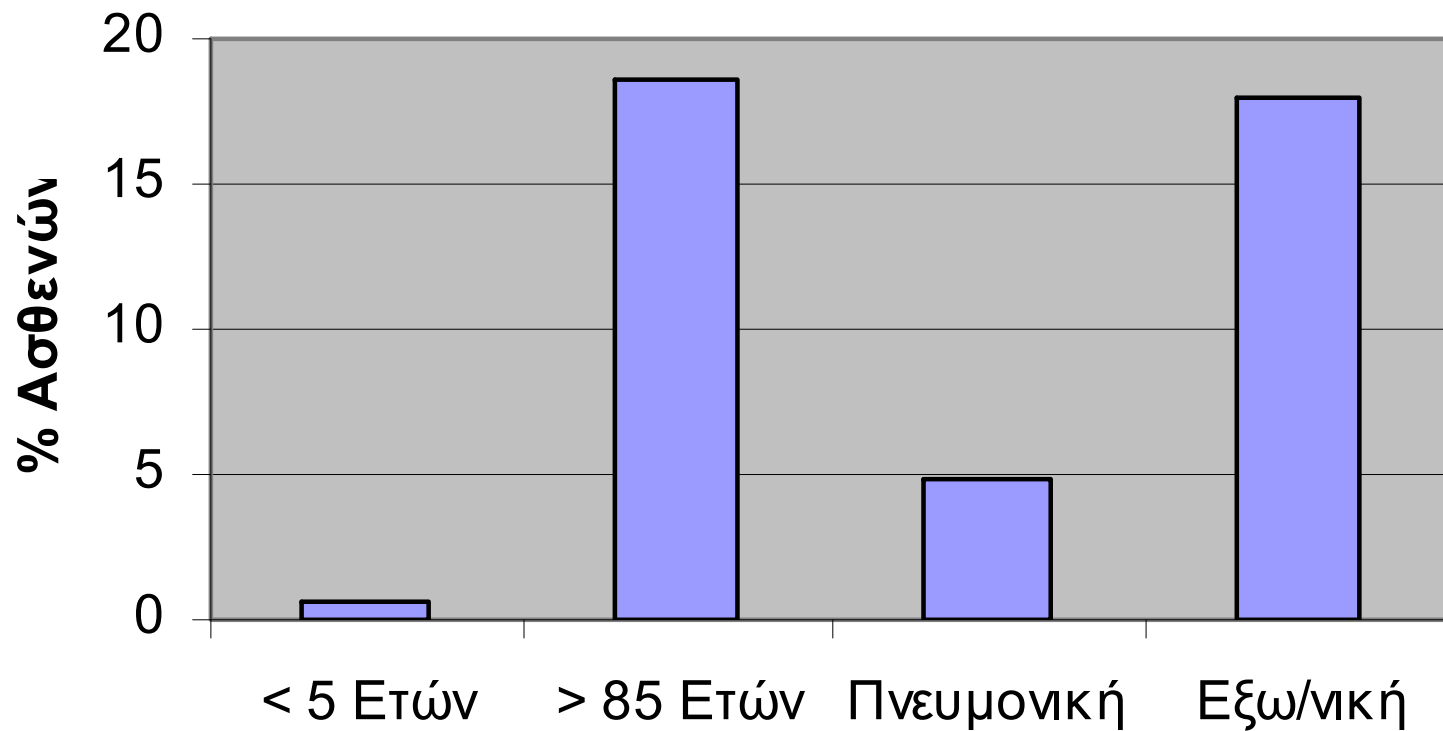


Lanzafame M, et al. Lancet 2001;357:1390
Reproduced with permission

Η Φυματίωση Αίτιο FUO σε 37 Δημοσιευθείσες Σειρές Ασθενών από το 1913-Σήμερα



Διάγνωση Φυματίωσης μετά Θάνατο στις ΗΠΑ



Χαρακτηριστικά Ασθενών με Κρυψιγενή Κεγχροειδή ΤΒ

- ✓ Ηλικία > 60 ετών
- ✓ Συνήθης αιτία προσέλευσης παρατελινόμεινο εμπύρετο
- ✓ Συνυπάρχον υποκείμενο νόσημα
- ✓ Κλινική εικόνα

Proudfoot AT. BMJ 1969; 2: 273-276

πασχόντος

Χαρκτηριστικά
Ασθενών με Κρυψιγενή
Κεγχροειδή ΤΒ

(συνέχεια)

✓ Αναιμία,
πανκυτταροπενία,
λευχαιμοειδή αντίδραση

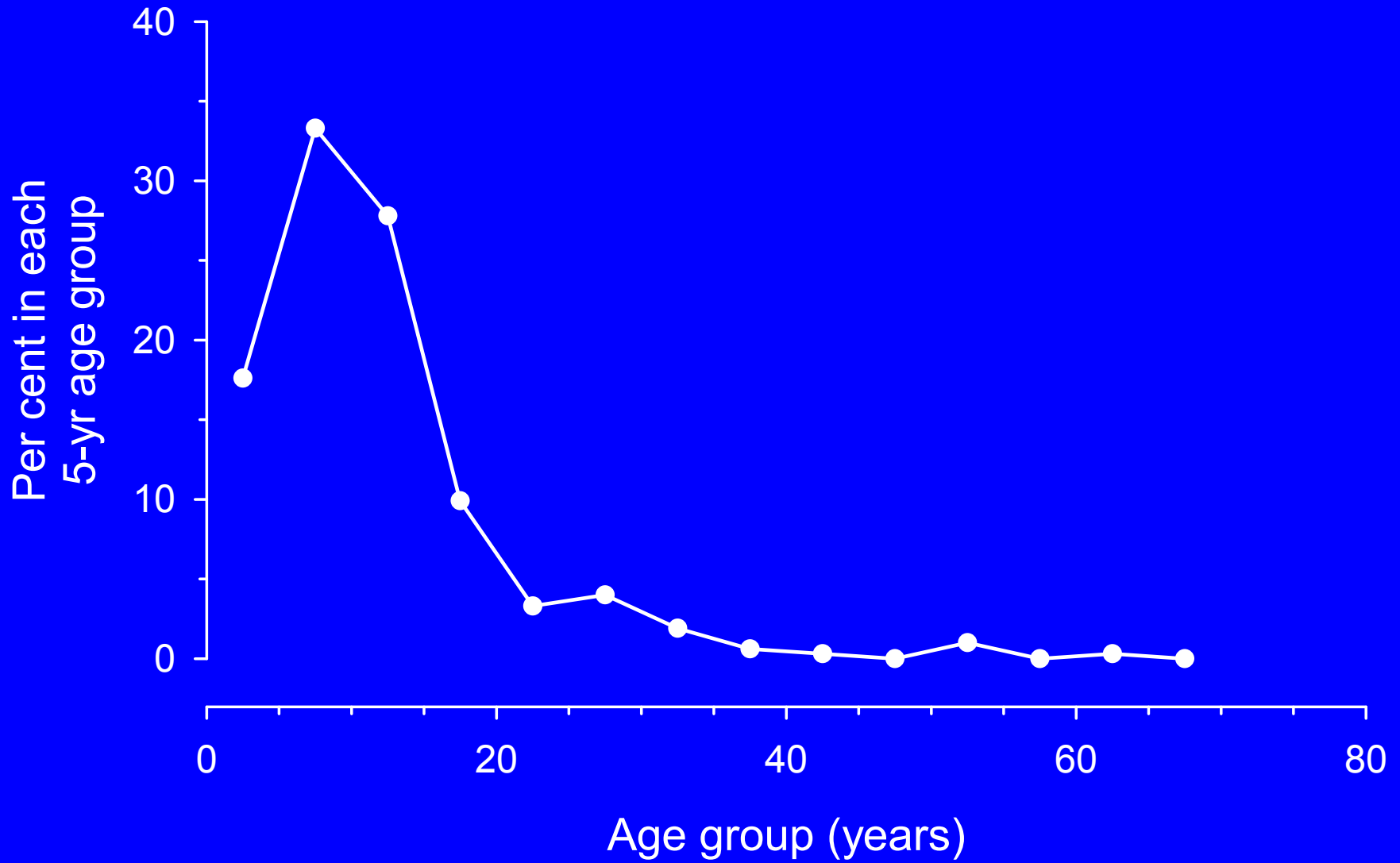
✓ Αύξηση χολοστατικών
ενζύμων

✓ Υπονατριαιμία

Yu YL Quart J Med 1986; 421-428

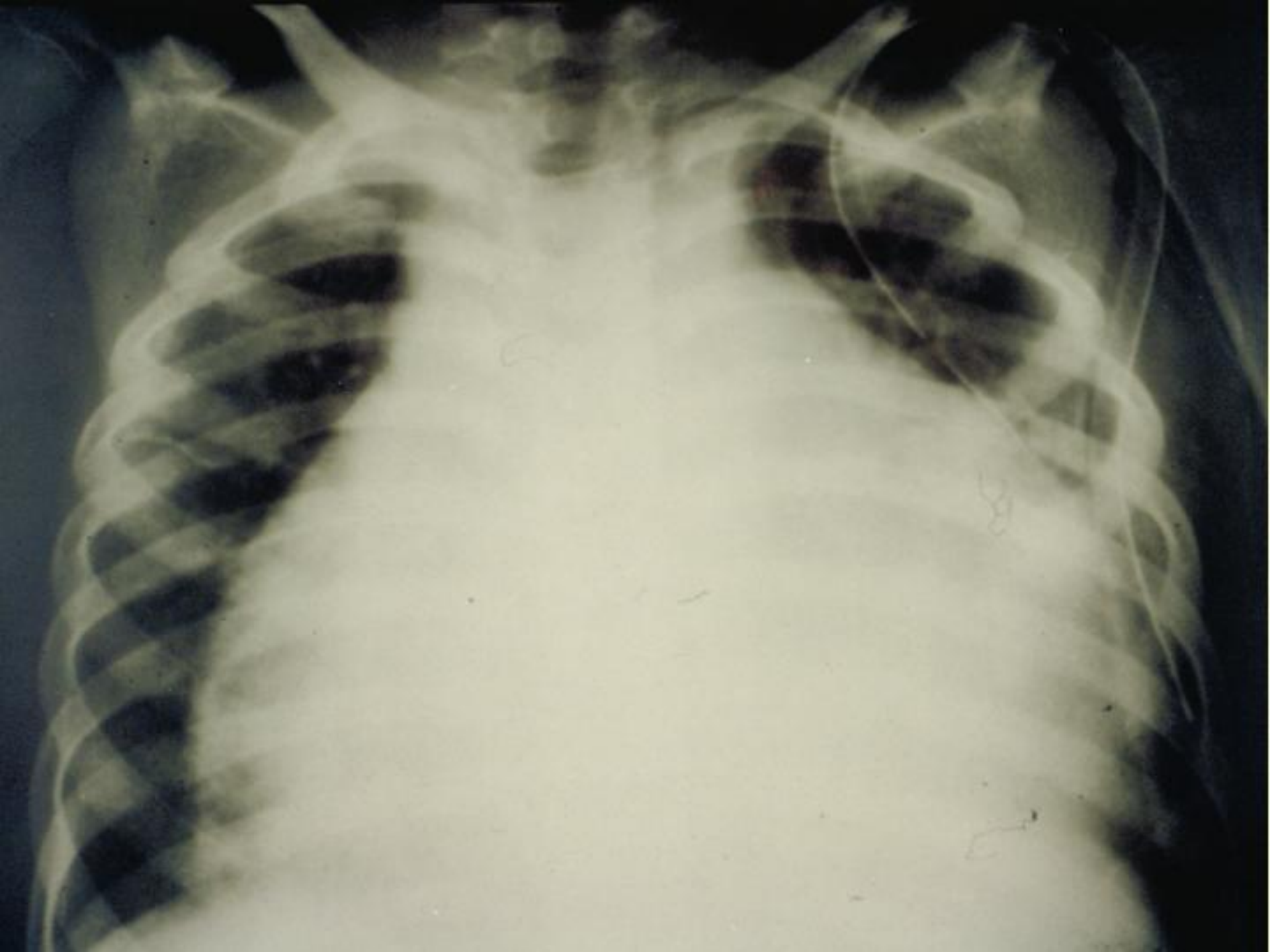
✓ CXR: Ευρήματα

Age Distribution in 324 Cases of Peripheral Lymphatic Tuberculosis, Observed from 1934-6, Durham County, UK



Thompson BC. Tubercle 1940;21:217-35

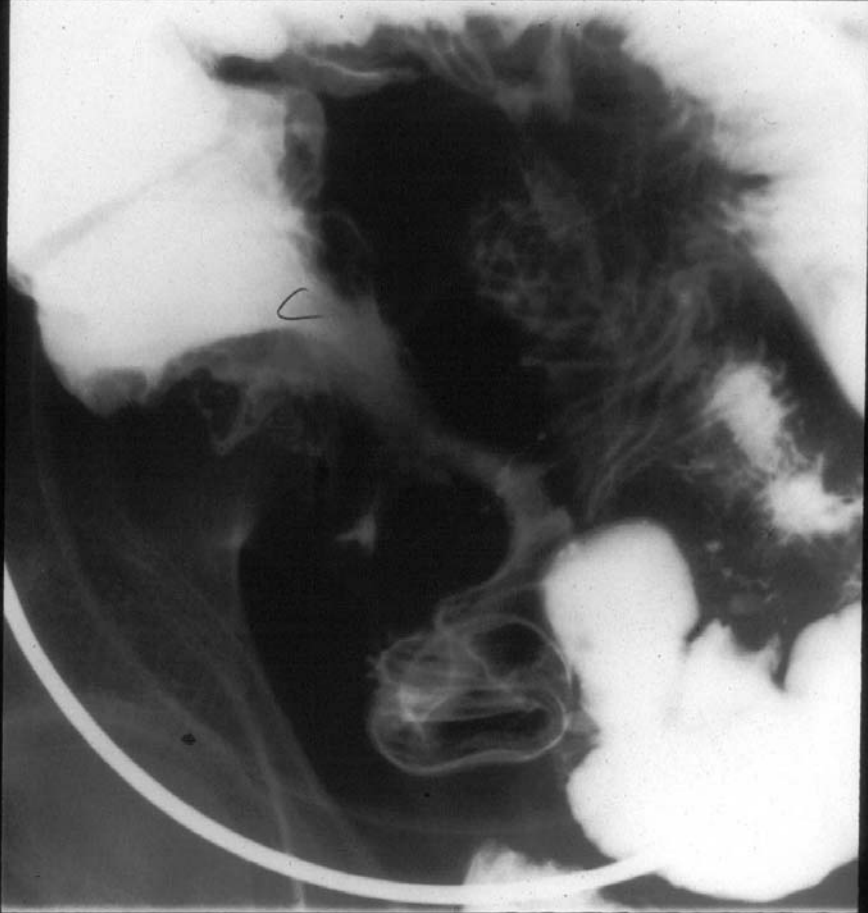
Thompson BC. Tubercle 1940;21:260-8

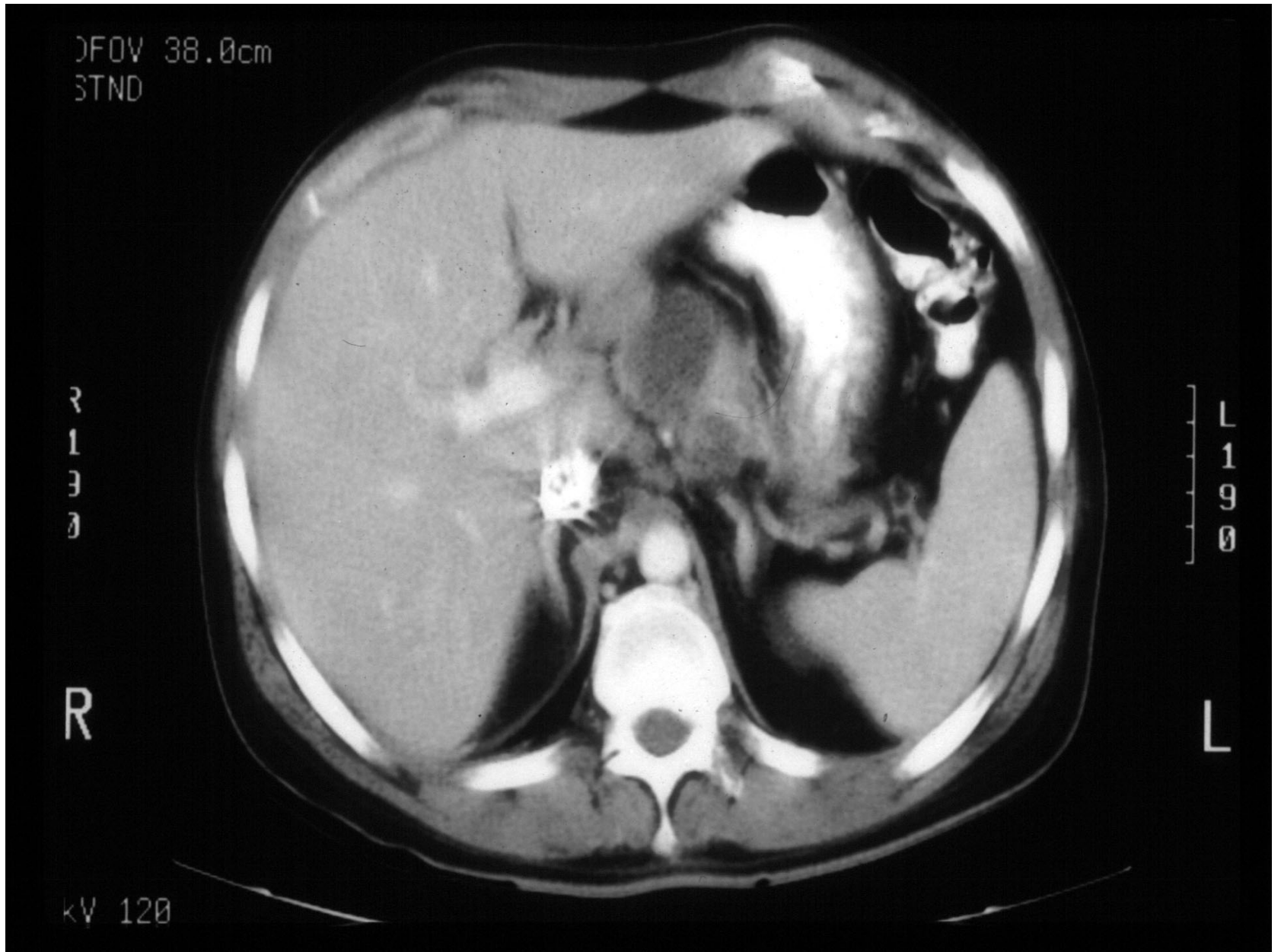


A 18.5

GE
000
067.0/Ef
/1 31.2kHz
SOPA/FL:c

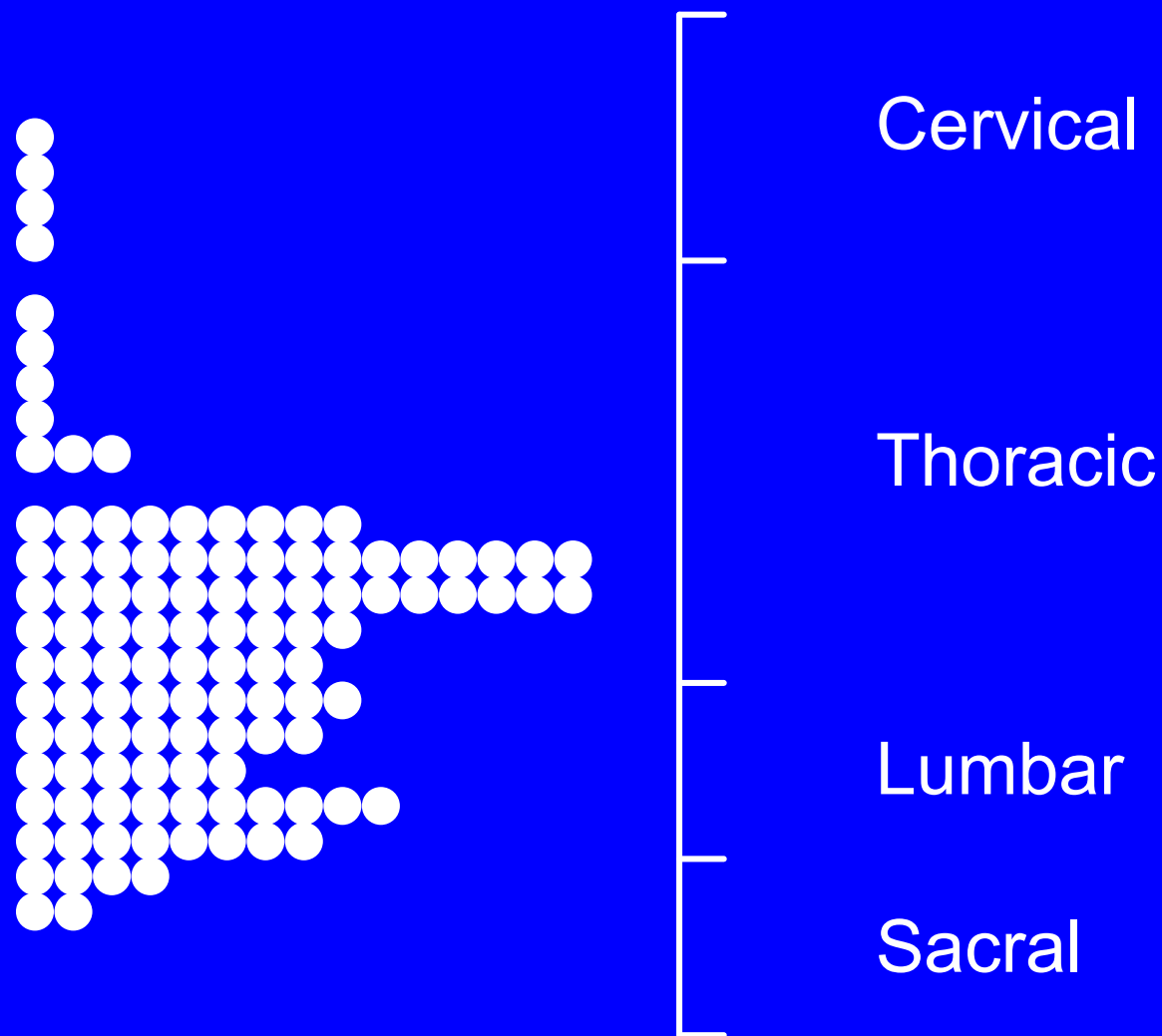






Pancreatic abscess caused by tubercle bacilli

Affected Vertebrae in Spinal Tuberculosis







Tuberculosis

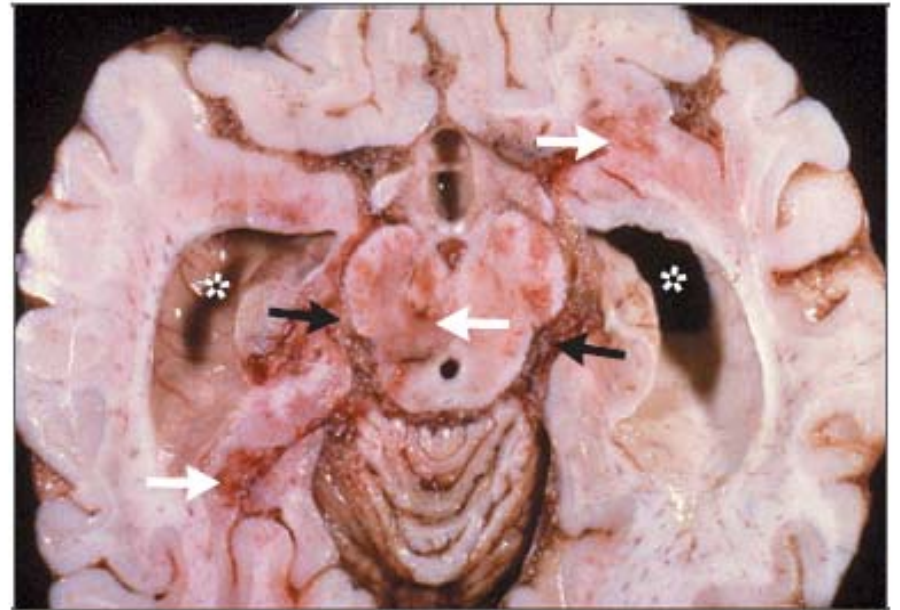


ΤΒ Μηνιγγίτιδα

- ✓ Σε περιοχές με υψηλή επίπτωση φυματιώσεως η ΤΒ μηνιγγίτιδα είναι πιο συχνή στα παιδιά και εμφανίζεται λίγους μήνες μετά από πρωτογενή φυματίωση
- ✓ Σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση φυματιώσεως η ΤΒ μηνιγγίτιδα είναι πιο συχνή σε ενήλικες και εμφανίζεται μετά από ενεργοποίηση λανθάνουσας φυματιώσεως

ΤΒ Μηνιγγιτιδα

- ✓ Εξίδρωμα
(υδροκέφαλο,
πάρεση
εγκεφαλικών
συσυγιών)
- ✓ Αγγειίτιδα,
έμφρακτα

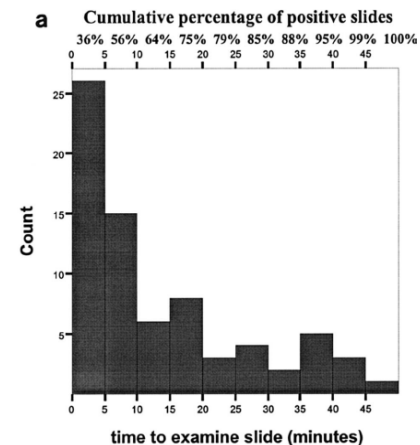
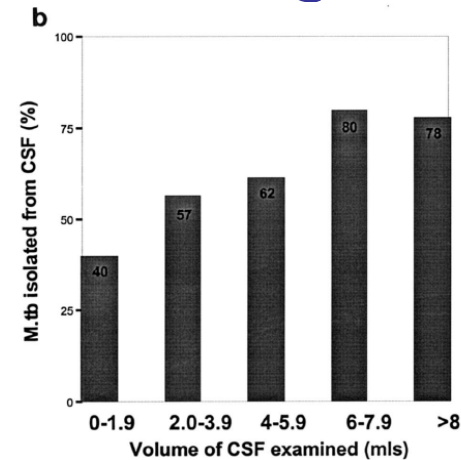


Κ λ ι ν ι κ ή Ε ι κ ό ν α

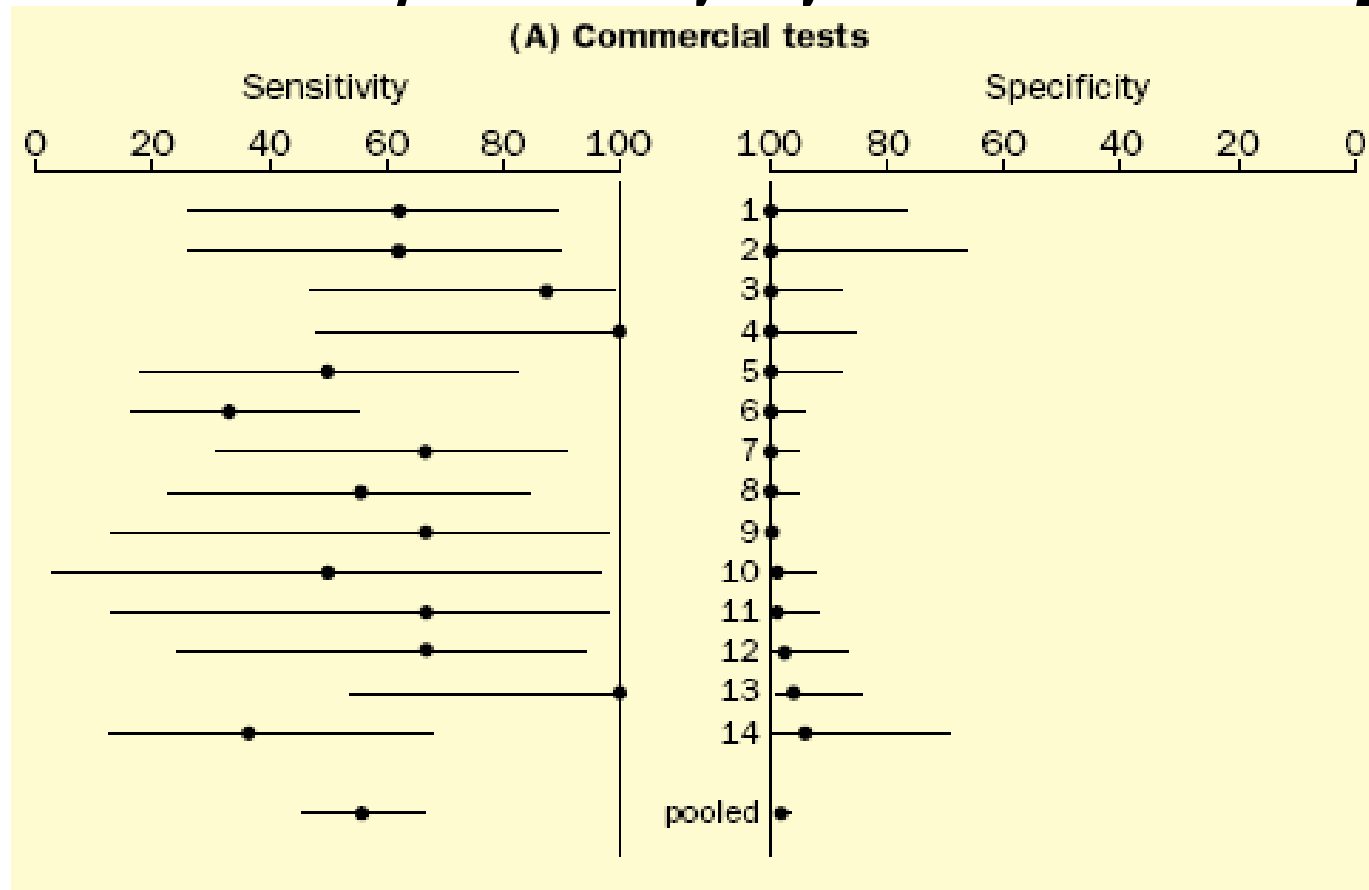
- Π ρ ό δ ρ ο μ η φ ά σ η →
 - Α δ υ ν α μ ί α , κ ό π ω σ η
 - Κ ε φ α λ γ ί α
 - Π υ ρ ε τ ό ς
- Μ η ν ι γ γ ι τ ι δ ι κ ή φ ά σ η →
 - Έ κ π τ ω σ η ε π ι π έ δ ο υ σ υ ν ε ί δ η σ η ς
 - Α υ χ ε ν ι κ ή δ υ σ κ α μ ψ ί α
 - Ν ε υ ρ ο λ ο γ ι κ ή σ η μ ε ι ο λ ο γ ί α
- Π α ρ α λ υ τ ι κ ή φ ά σ η →
 - Σ ύ γ χ υ σ η , λ ή θ α ρ γ ο ς , κ ώ μ α
 - Σ π α σ μ ο ί

Βακτηριολογική Διάγνωση της TB Μηνιγγιτιδίας

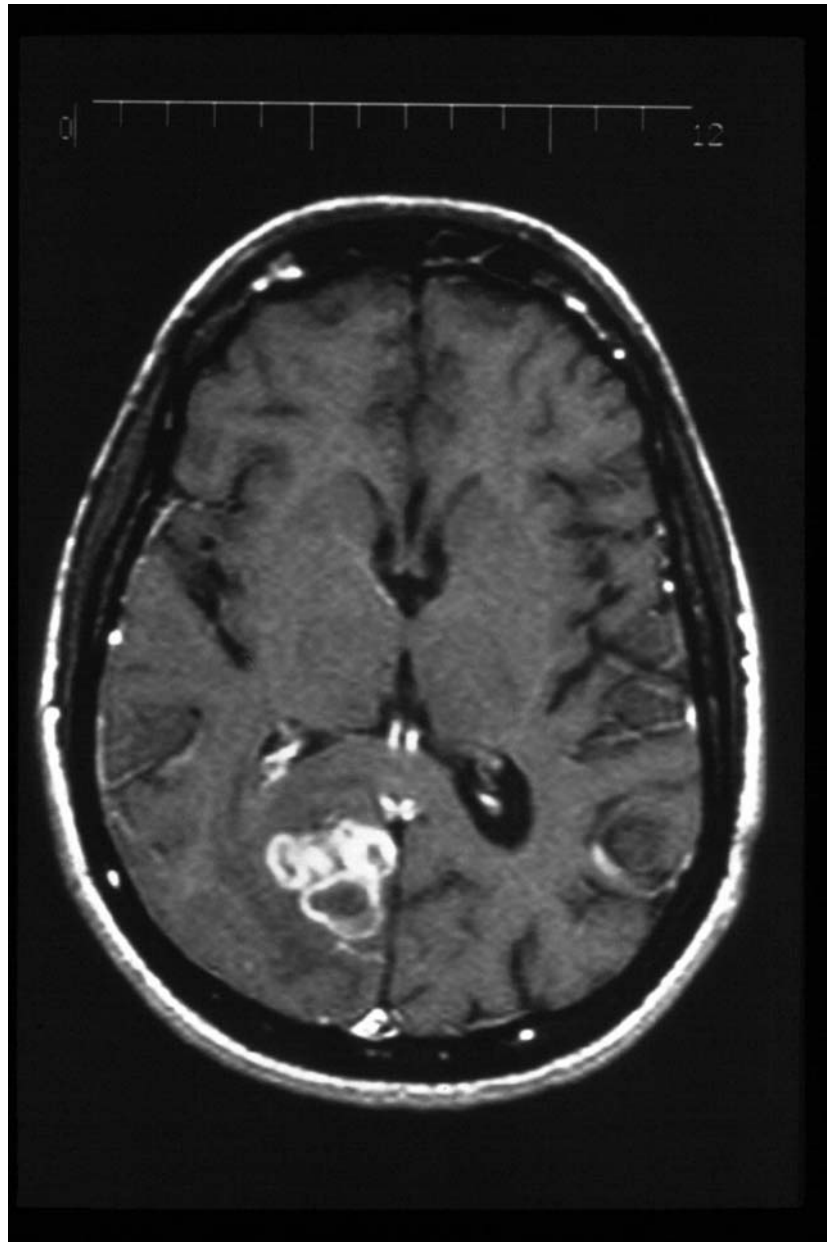
- ✓ AFB
 - ✓ Ευαισθησία 52%
- ✓ Καλλιέργεια
 - ✓ Ευαισθησία 64%
- ✓ Τουλάχιστον 6 ml ENY
και εξέταση τουλάχιστον
για 30 min



Η Σύμβαση PCR
 στην Διάγνωση της
 Τβμηνιγγίτιδας

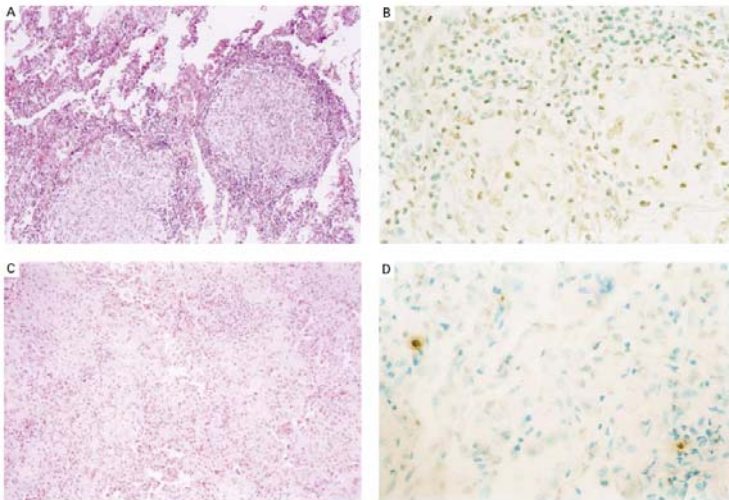
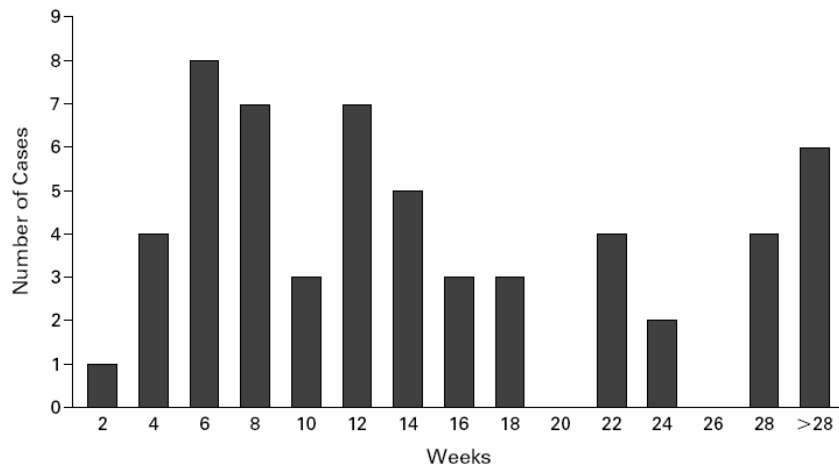


Lancet Infect Dis 2003; **3**: 633–43



Brain abscess of tuberculous etiology

Φυματίωση σχετιζόμεν η με τη χορήγηση Infliximab



Keane J et. al NEJM 2001; 345: 1098

■ Ο μέσος χρόνος εκδήλωσης TB μετά την έναρξη θεραπείας με infliximab ήταν 12 εβδομάδες

■ 56% των ασθενών είχαν εξωπνευμονική και 24% γενικευμένη TB

■ Μη καλά σχηματισμένα

Tuberculosis Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy

- Prior to the widespread use of infliximab, the rate of TB in 10,782 RA patients followed up prospectively was **6.2 (95% CI 1.6–34.4)** per 100,000 patients during 16,173 patient-years of observation.
- Patients who received infliximab had a TB incidence rate of **52.5 (95% CI 14.3–134.4)** per 100,000 patient-years of exposure.
- All cases occurred in persons without complete screening for TB and without prophylaxis.

British Biologic Registry

- 9000 ασθενείς,
παρακολούθηση από Δεκ 2001-
Σεπτ 2005.
- 19 ενδοκυττάριας λοιμώξεις
(200/100,000 person-yr)
 - Ολοσθεραπεία με anti-TNF
(ουδείς στην ομάδα που δεν
είχαν λάβει βιολογικούς
παράγοντες)
 - TB (n=10), NTM (n=1), *Listeria* (n=3), *Salmonella*
(n=3), *Legionella* (n=3)
- Αύξηση κινδύνου για TB

Adjusted for age, sex, RA severity, extra-articular manifestations, steroids, diabetes, COPD/asthma, smoking.

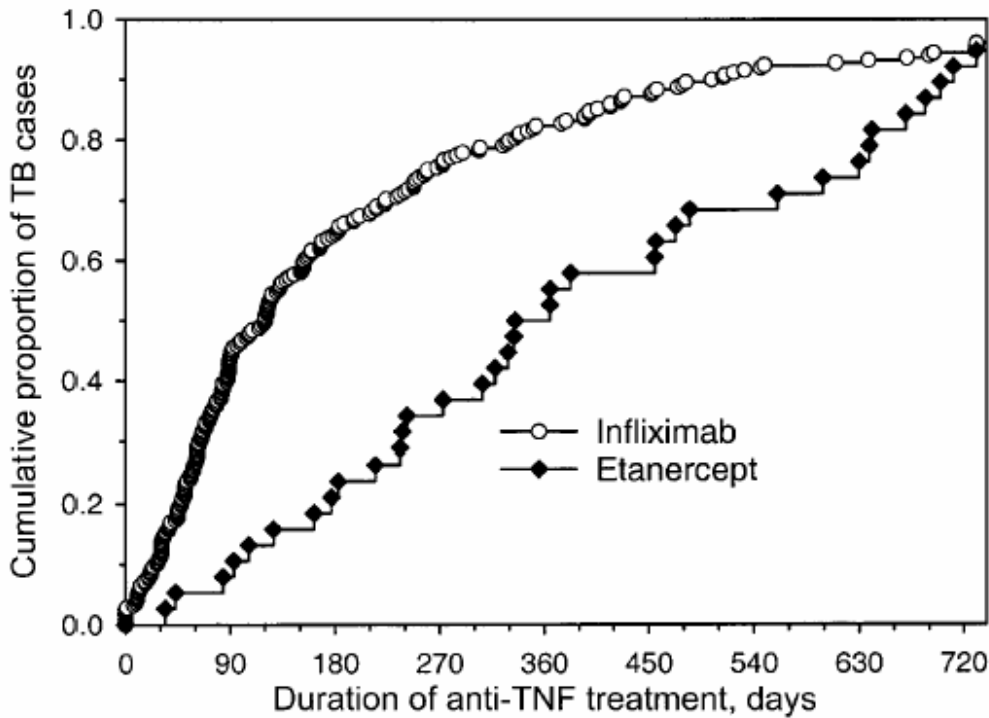
– Infliximab (adj. IRR 4.9 [.5-49.8])

Dixon WG et al. *Arthritis and Rheum* 2006

– Adalimumab (adj. IRR 3.5 [.3-47.3])

Επίπτωση Φυματιώσεως
σε Ασθενείς που
Λαμβάνουν Θεραπεία με
αντιβιοτικά

Χώρα	Επίπτωση (Περιπτώσεις/100.000)
Ισπανία	1113
Κορέα	2558
Ιαπωνία	325
Πορτογαλία	1500
ΗΠΑ	62
Σουδία	145



Infliximab: 136/100.000
pyrs

Adalimumab: 144/100.000
pyrs

Etanercept: 39/100.000
pyrs

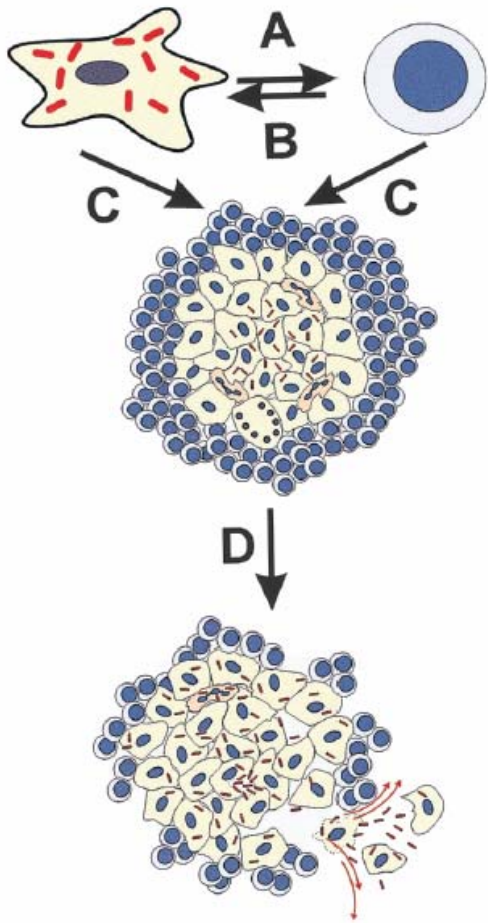
Dixon WG (BSRBR). Ann Rheum Dis 2009;69:522-8.

Infliximab: 43% σε 90ημ
Wallis RS CID 2004; 39:1254-6

Etanercept: 10% σε 90ημ



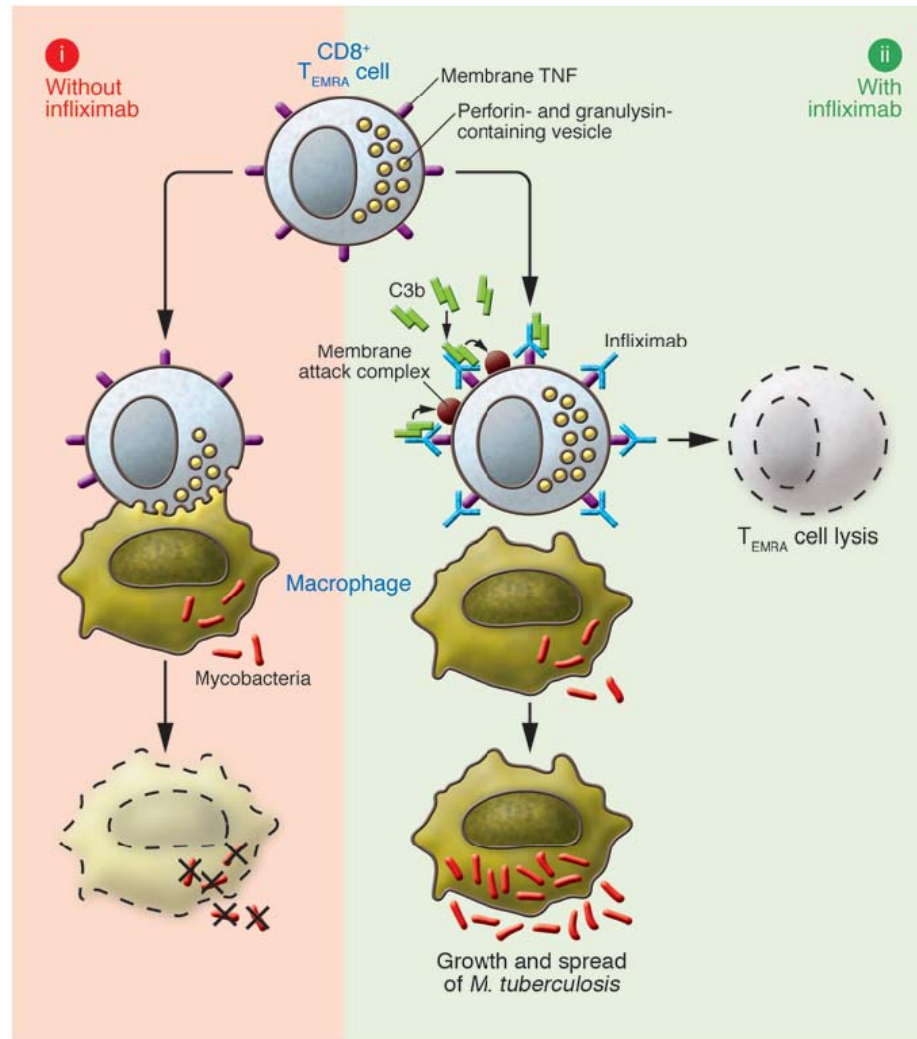
Tumor Necrosis Factor και Κοκκιλώματα



✓ Ο TNF παίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό και τη συντήρηση των κοκκιωμάτων

✓ Αναστολή της δράσης του TNF έχει σαν αποτέλεσμα την

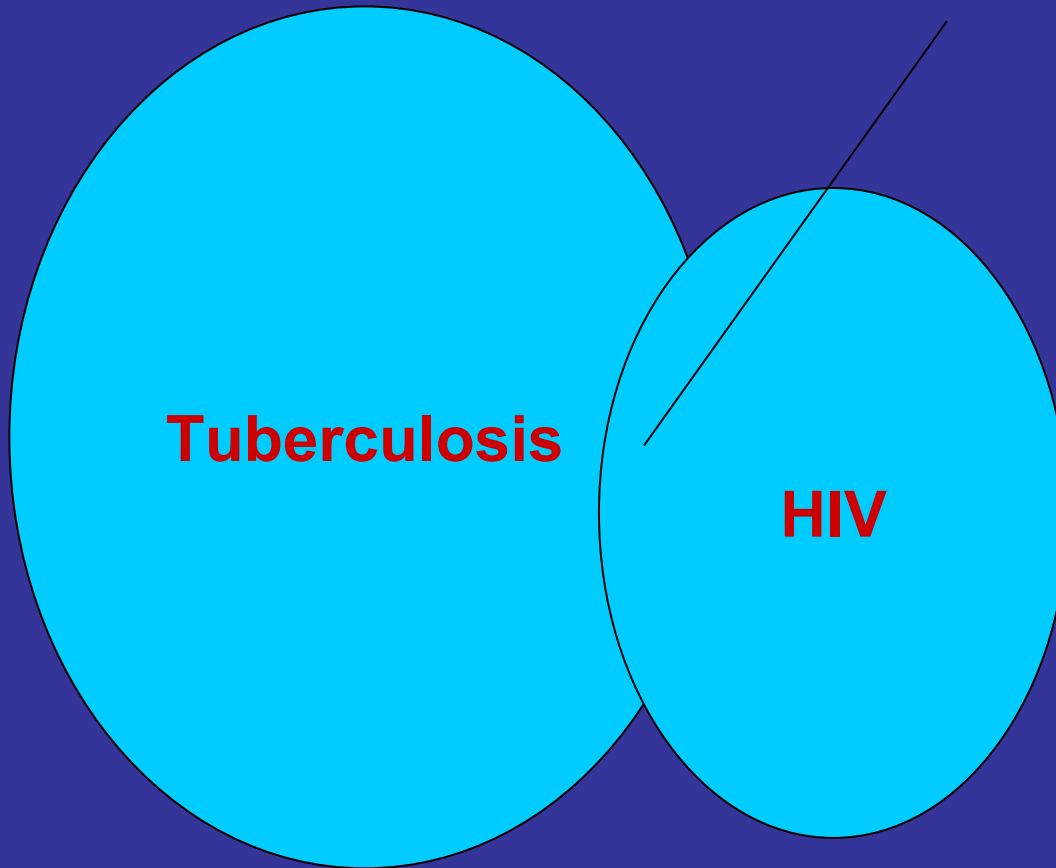
Depletion of CD8 T_{EMRA} Cells by Infiximab





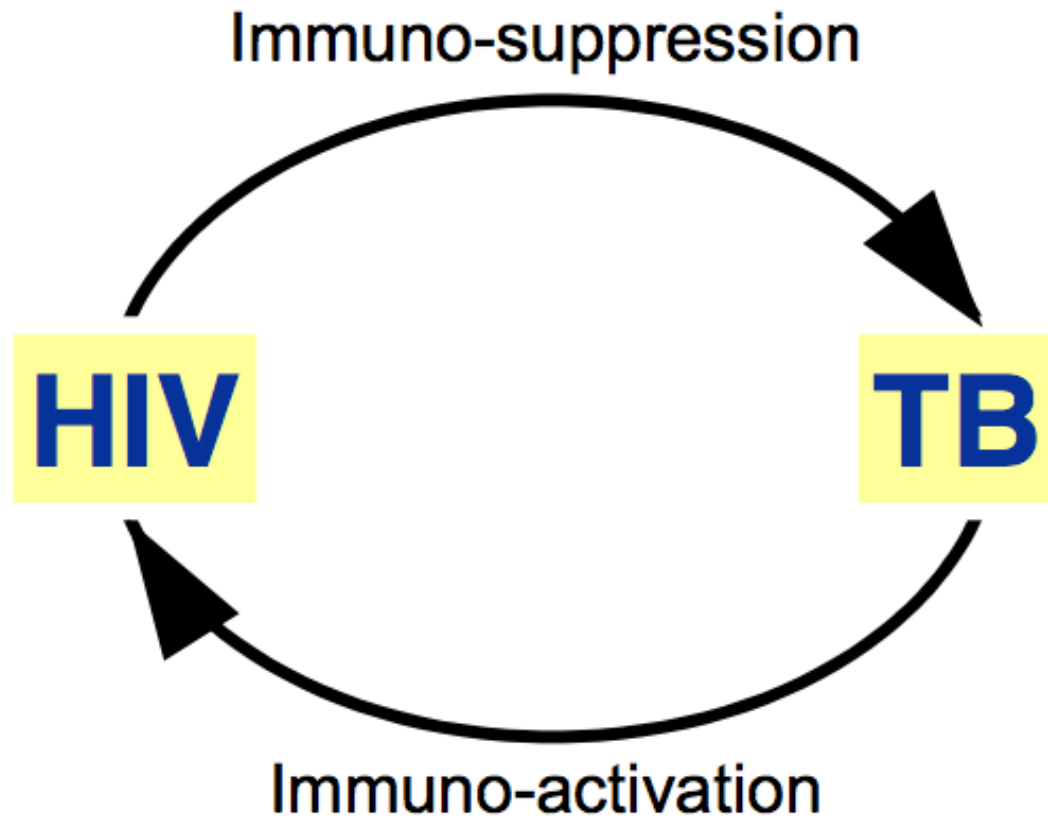
Miliary tuberculosis of the skin

15 millions

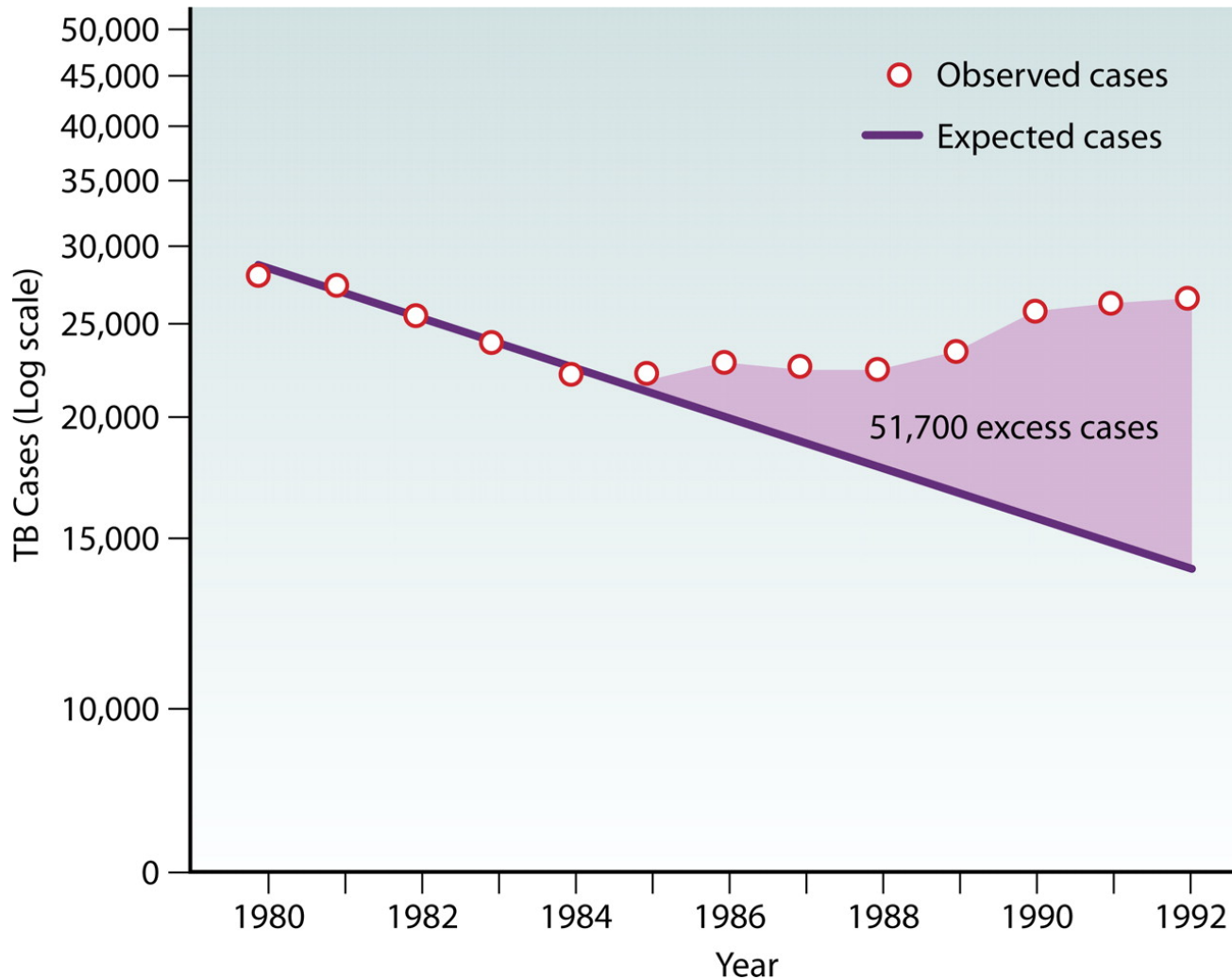


Tuberculosis

HIV



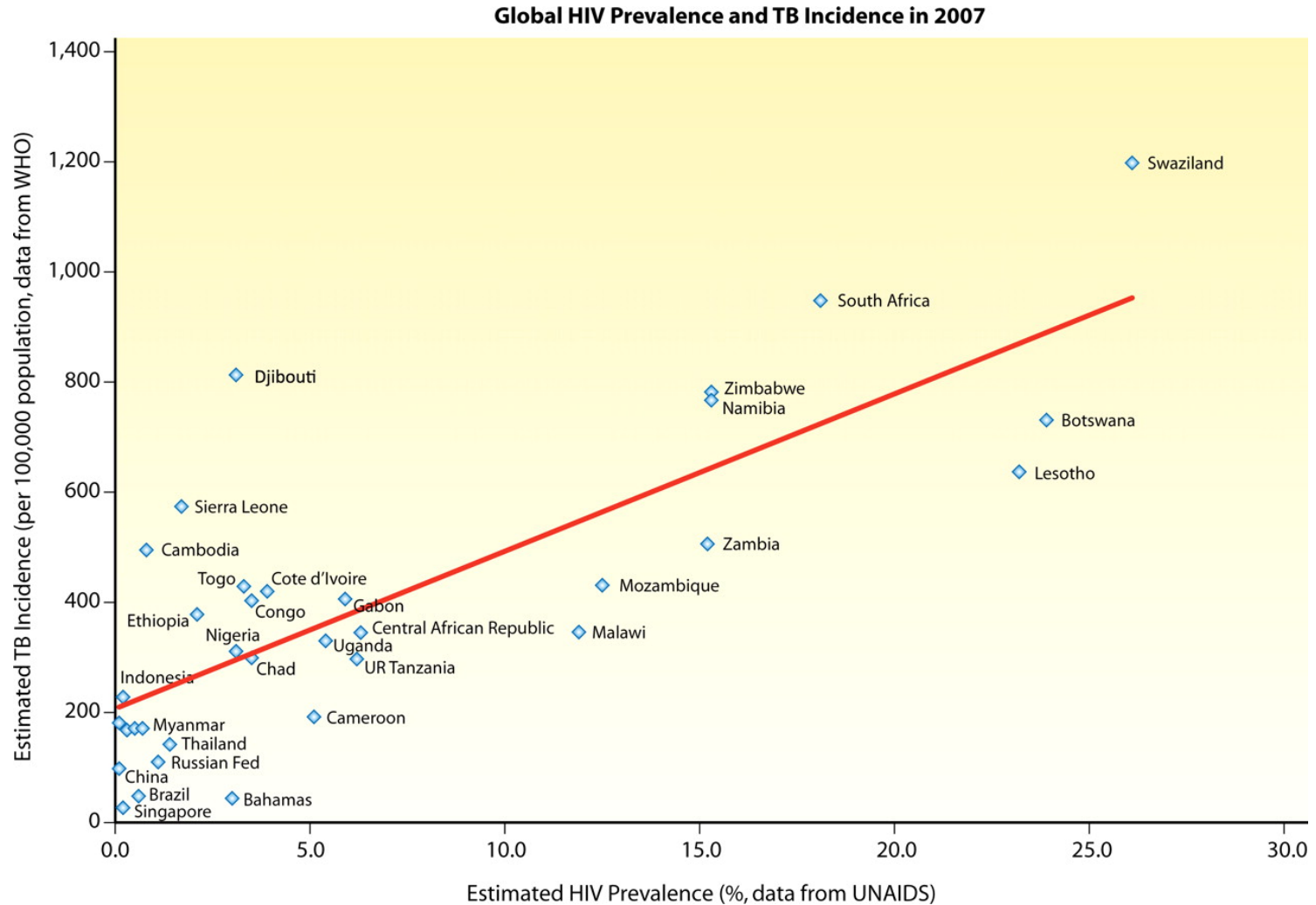
Estimated excess TB cases attributed to the worsening HIV epidemic in the United States from 1985 to 1992.



Kwan C K , and Ernst J D Clin. Microbiol. Rev. 2011;24:351-376

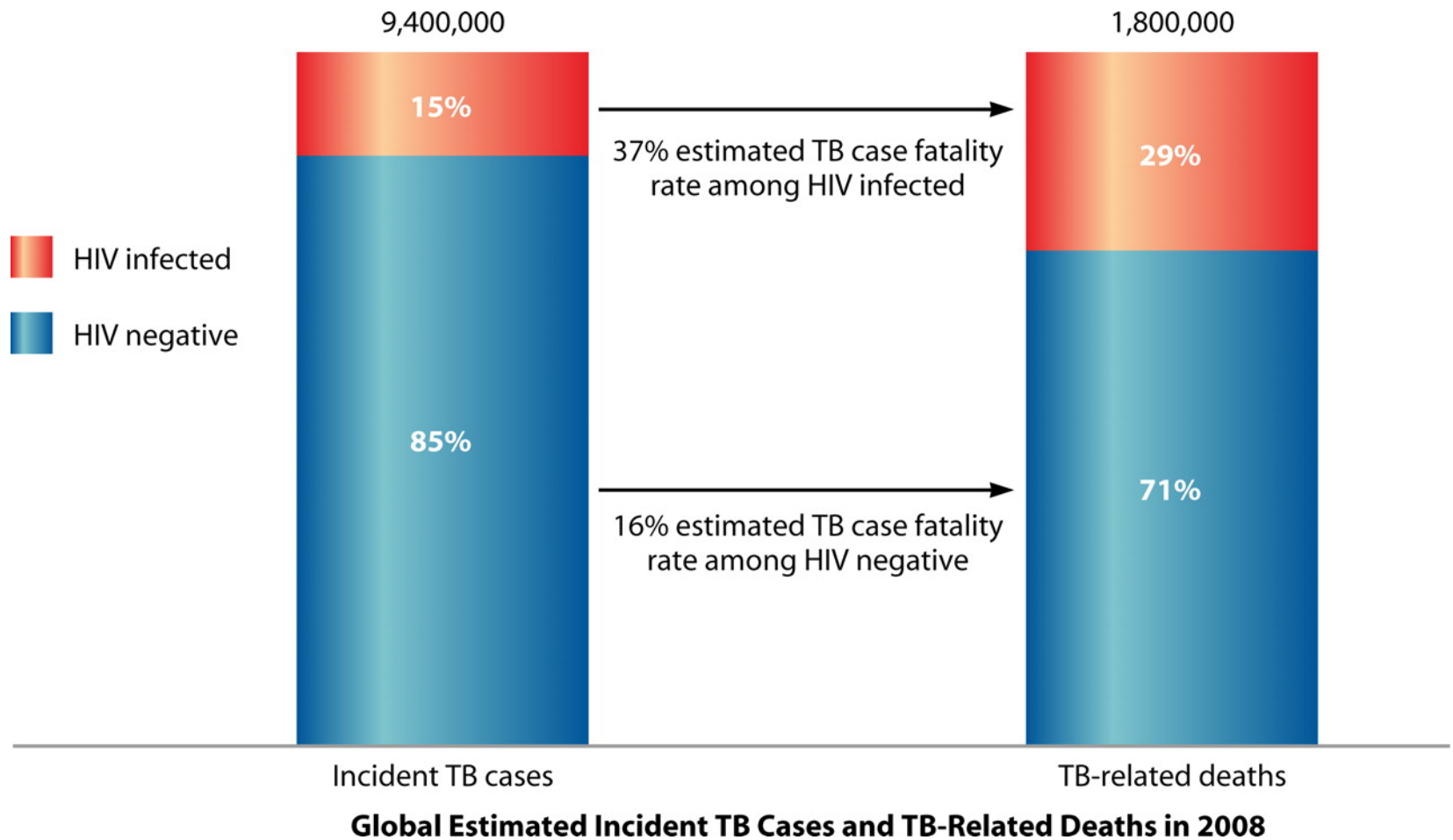
Clinical Microbiology Reviews

Higher HIV prevalence rates are associated with higher TB incidence rates.



Kwan C K , and Ernst J D Clin. Microbiol. Rev. 2011;24:351-376

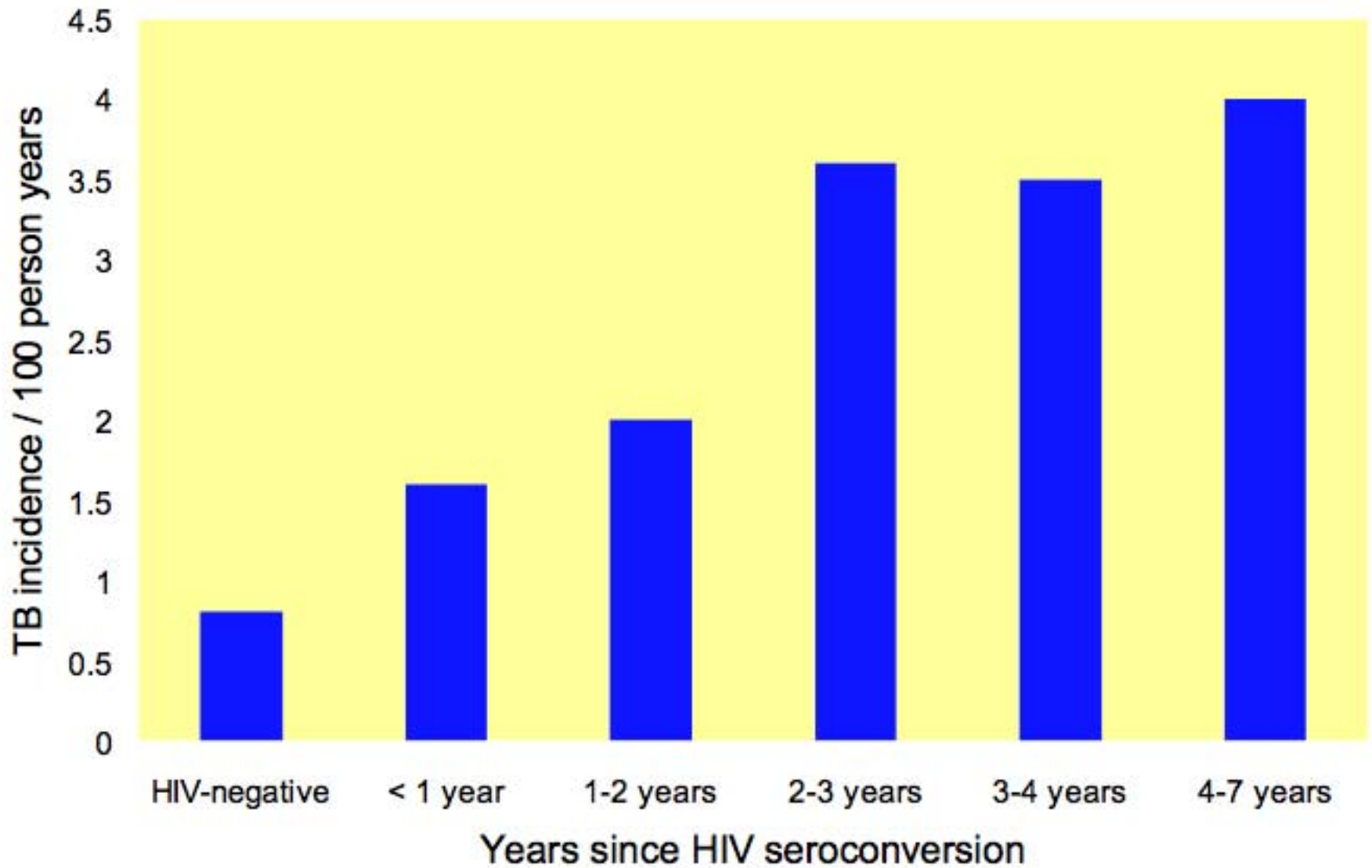
HIV-associated TB contributes disproportionately to TB-related deaths.



Kwan C K , and Ernst J D Clin. Microbiol. Rev. 2011;24:351-376

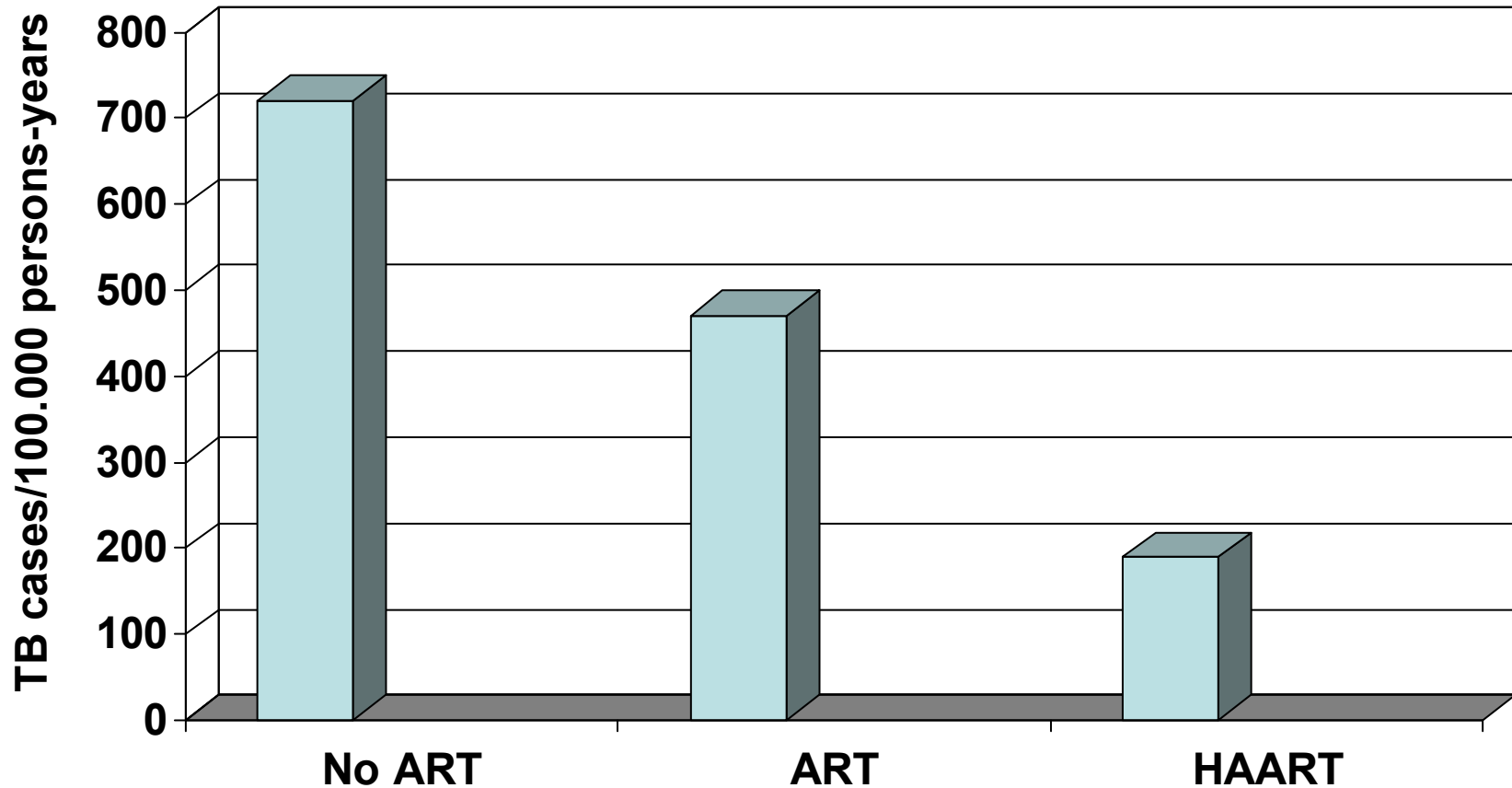
Clinical Microbiology Reviews

Tuberculosis Risk Increases Soon After HIV Seroconversion

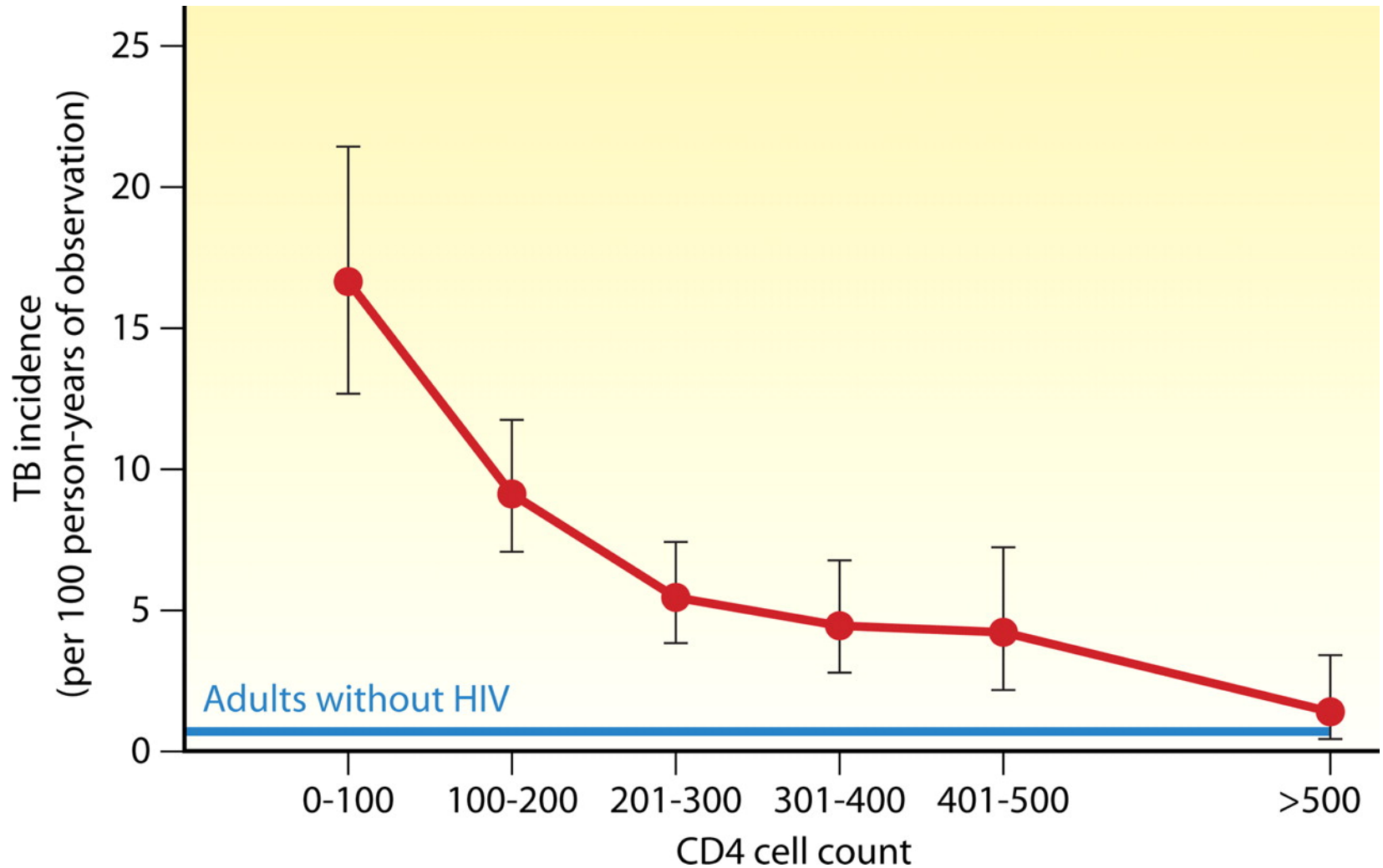


Gold miners in South Africa
Sonnenberg et al, J Infect Dis. 2005;191:150-158

Επίπτωση ΤΒ Ανάλογα με την Αντιρετροϊκή Θεραπεία

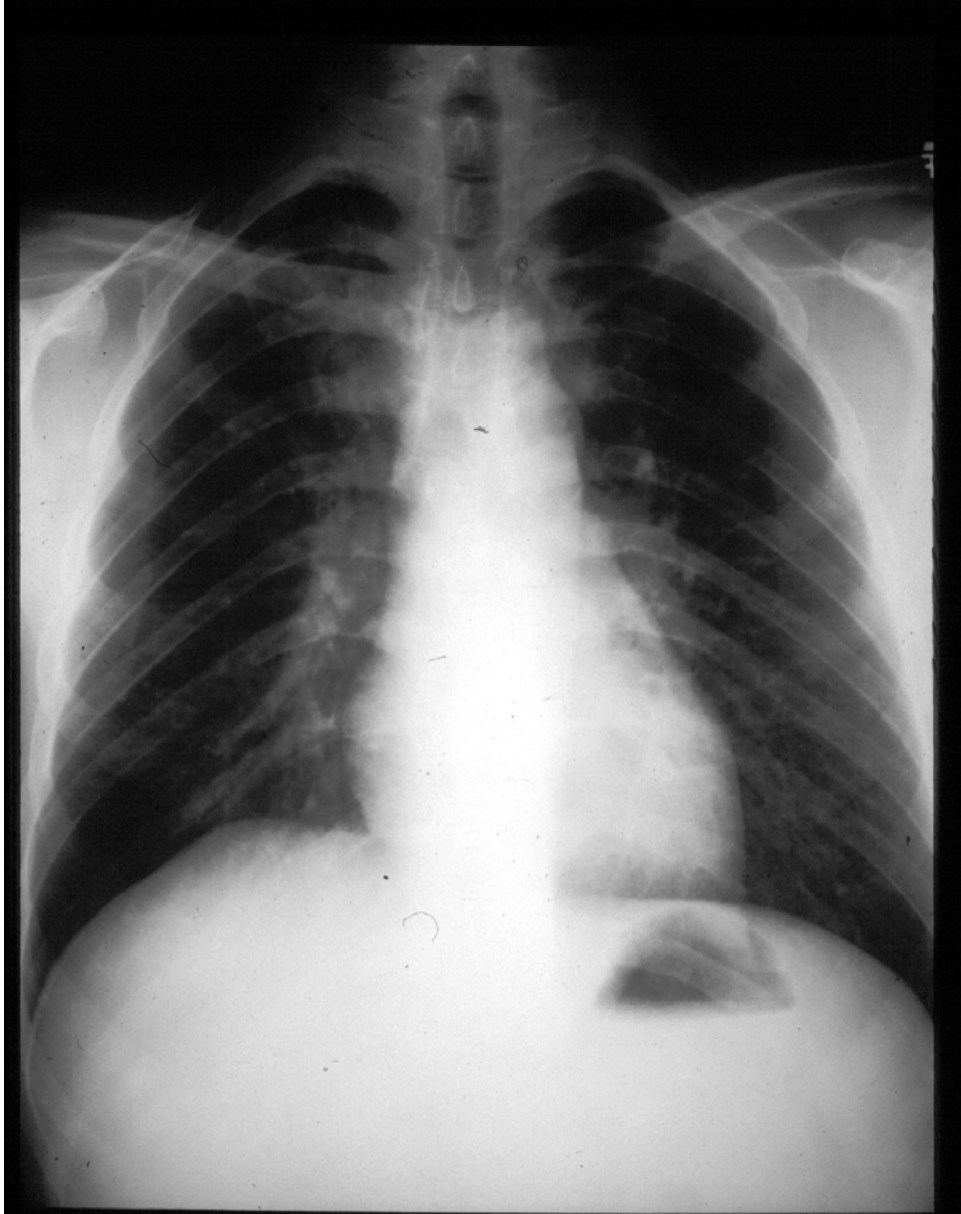


TB incidence rates decrease with recovery of CD4 cell counts during antiretroviral therapy.



Kwan C K , and Ernst J D Clin. Microbiol. Rev. 2011;24:351-376

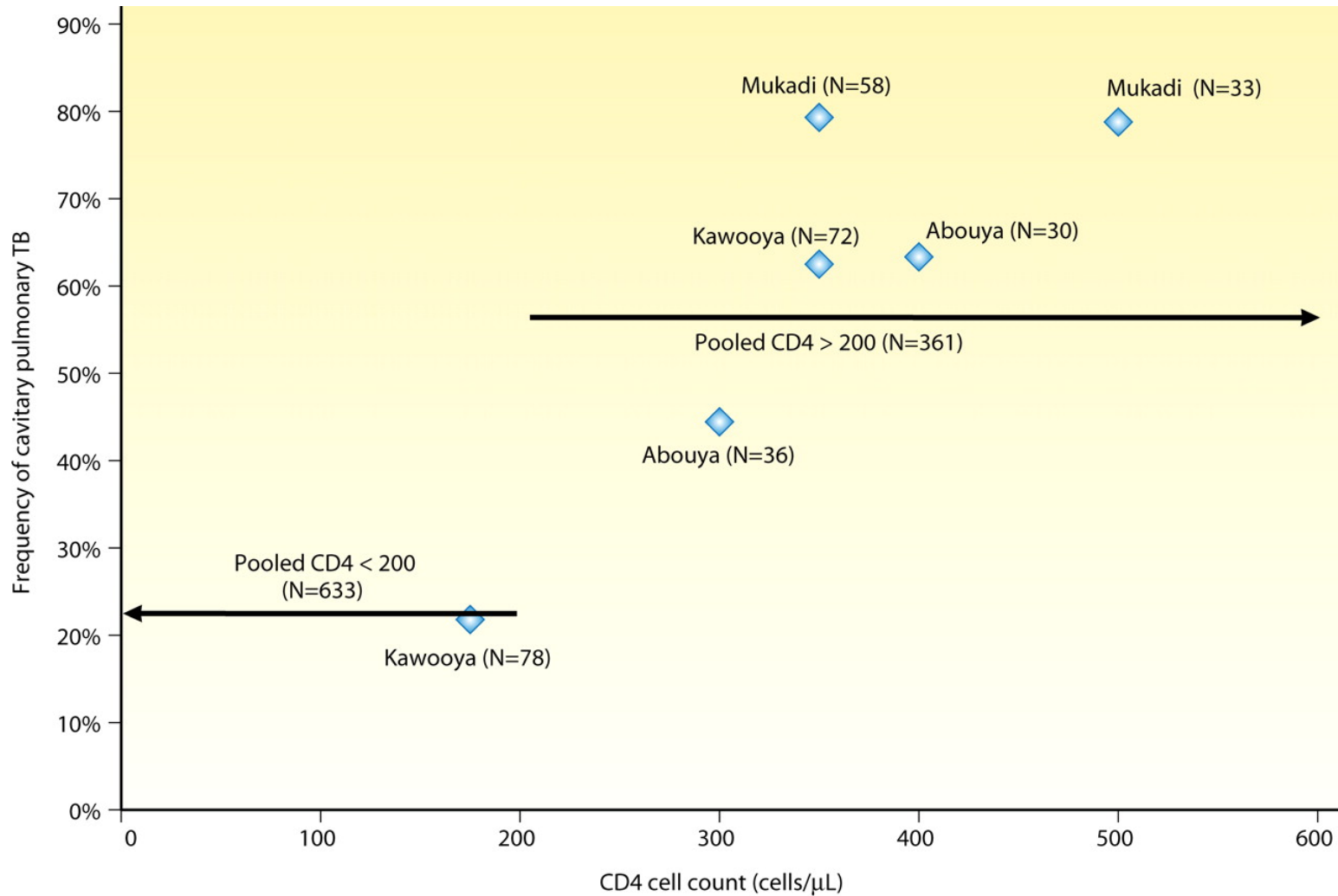
Clinical Microbiology Reviews



Ακτινολογικά Ευρήματα σε HIV
Θετικούς
Ασθενείς με Φυματίωση

	<u>%</u>
Διόγκωση λεμφαδένων μεσοθωρακίου	40
Πλευριτική συλλογή	40
Κεγχροειδής εικόνα	30
Κοιλότητα	3
Διάμεσαστοιχεία	9
Φυσιολογική θώρακος R_o	10

As the CD4 cell count declines, the frequency of cavitation in pulmonary TB decreases.

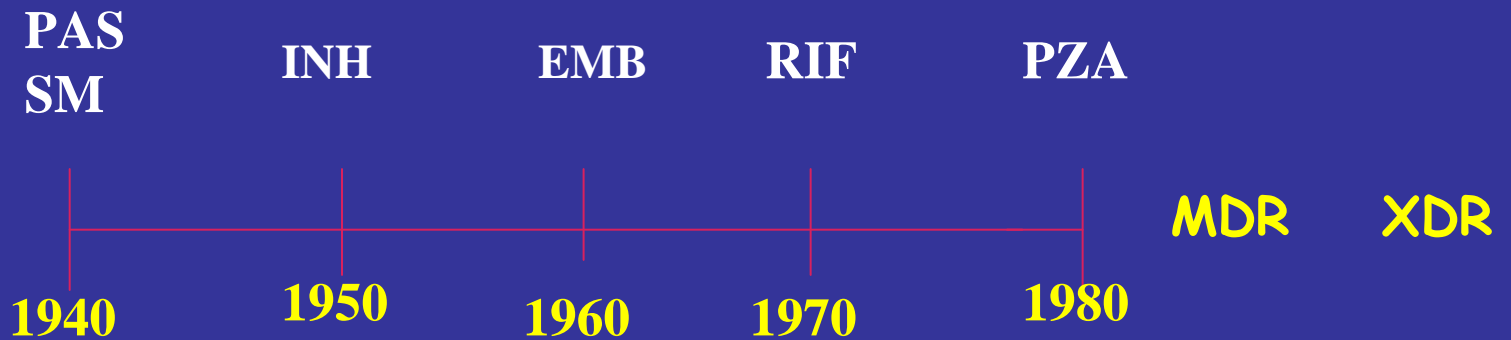


Kwan C K , and Ernst J D Clin. Microbiol. Rev. 2011;24:351-376

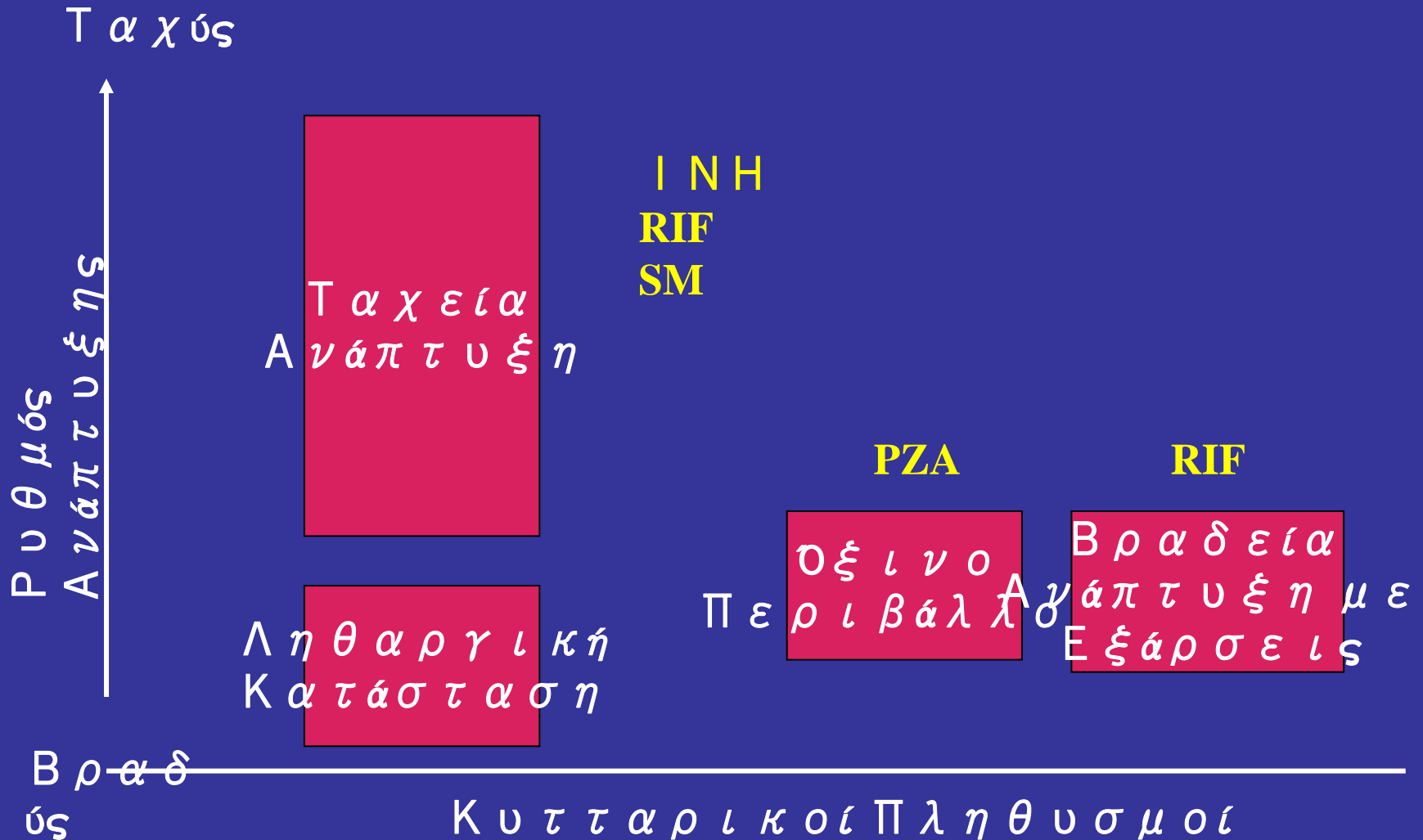
Clinical Microbiology Reviews

- Όλοιοι HIV-θετικοί ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα TB (TST, IGRAs)
- Οι HIV ασθενείς με βήχα, πυρετό ή νυκτερινούς ιδρώτες πρέπει να ελέγχονται για ενεργό TB
- Όλοιοι ασθενείς με TB

Σταθμοί Αντιφυματικής Χημειοθεραπείας



Κυτταρικοί Πληθυσμοί *M. tuberculosis*



Ιδιότητες Αντιφυματικών Φαρμάκων

- Βακτηριοκτόνος δράση
 - Ισονιαζίδη Ριφαμπικίνη
 - Στρεπτομυκίνη
- Παρεμπόδιση ανάπτυξης
αντοχής
 - Ισονιαζίδη
 - Ριφαμπικίνη
- Αποστειρωτική δράση
 - Ριφαμπικίνη
 - Πυραξιναμίδη

Αντιφυματικά Φάρμακα

Πρώτη Ομάδα

- ✓ Πρώτης γραμμής
 - ✓ Isoniazid
 - ✓ Rifampin
 - ✓ Pyrazinamide
 - ✓ Ethambutol

Δεύτερη Ομάδα

- ✓ Ενέσιμα
 - ✓ Streptomycin
 - ✓ Amikacin
 - ✓ Kanamycin
 - ✓ Capreomycin
 - ✓ Viomycin

Αντιφυματικά Φάρμακα (συνέχεια)

Τρίτη ομάδα

✓ Κινολόνες

- ✓ Gatifloxacin
- ✓ Moxifloxacin
- ✓ Levofloxacin
- ✓ Ofloxacin
- ✓ Ciprofloxacin

Τέταρτη ομάδα

✓ Δεύτερης γραμμής από το υ

στόματος

- ✓ Ethionamide
- ✓ Prothionamide
- ✓ Cycloserine
- ✓ PAS
- ✓ Thioacetazone

Αντιφυματικά Φάρμακα (συνέχεια)

Πέμπτη ομάδα

- ✓ Φάρμακα αμφιβόλου αποτελεσματικότητας
 - ✓ Clofazamine
 - ✓ Amoxicillin/clavulanic
 - ✓ Clarithromycin
 - ✓ Linezolid

Θεραπεία Φυματιώσεως

Πρώτη Φάση (2 months)

- INH 300 mg qd
- RIF 600 mg qd
- EMB 15-25 mg/kg/day
- PZA 25 mg/kg/day

Δεύτερη Φάση (4 months)

- I NH 300 mg qd
- RIF 600 mg qd

Εξωπνευμονική Φυματίωση

- Ιδία θεραπεία με την πνευμονική φυματίωση
εξαιρούνται
 - Φυματιώδης μηνιγγίτιδα
 - Φυματίωση οστών και αρθρώσεων
 - Κερχροειδής φυματίωση
- Στις περιπτώσεις αυτές παρατείνεται η δεύτερη φάση της θεραπείας (συνολική διάρκεια θεραπείας 12 μήνες)
- Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την επιβίωση σε

Θεραπεία Φυματιώσεως

- Τα 6μηνιαία θεραπευτικά σχήματα απαιτούν την χορήγηση RIF και PZA.
- Αν εϋ INH η TB δύναται να θεραπευθεί με 6μηνιαίο σχήμα.
- Η χορήγηση της PZA πέραν των 2μηνών δεν προσδίδει επιπλέον όφελος.
- Η απουσία RIF από το θεραπευτικό σχήμα απαιτεί διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 12μηνών.
- Η απουσία PZA από το θεραπευτικό σχήμα απαιτεί διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 9μηνών.

Καλλιέργειες
Πτυέλων μετά από
Θεραπεία 3 μηνών

- ✓ Αντοχή
- ✓ Κακή συμμόρφωση
- ✓ Δυσανορρόφηση
- ✓ Αλληλεπιδράσεις με
άλλα φάρμακα

Παρακολούθηση Ασθενών για

Ηπατοτοξικότητα

- ✓ Ολοιοιασθενείς
παρακολουθούνται
κλινικά
- ✓ Οιοσθενείς υψηλού
κινδύνου (εγκυμοσύνη,
ηπατοπάθεια, κατανόηση
αλκοόλ, HIV λοίμωξη) κλινικά
και εργαστηριακά
- ✓ Τα φάρμακα διακόπτονται

Ειδικές Ομάδες

✓ Έγκυες

✓ INH, RIF, EMB

✓ PZA?

✓ Νεφροπαθείς

✓ INH και RIF χορηγούνται
κανονικά

✓ EMB και PZA χορηγούνται
τρεις φορές/εβδ

Παράγοντες Κινδύνου για Υποτροπή μετά τη Θεραπεία

- Baltimore City Health Dpt 1993-2001, 407

Ασθενείς με

καλλιέργεια+ (27% HIV+)

- Παράγοντες Κινδύνου
για υποτροπή

- ✓ Κοιλότητα στην CXR

- ✓ Καλλιέργεια θετική 2
μήνες μετά την έναρξη
θεραπείας

Netley RE, CID 2004; 38: 731-6

Χαμηλός αριθμός CD4 (51 versus
138)

Οδηγίες για την Θεραπεία της TB ATS/CDC/IDSA

- Έναρξη θεραπείας με 4 φάρμακα (INH, RIF, EMB, PZA)
- Παράταση της δεύτερης φάσης
θεραπείας για 3 επιπλέον μήνες:
 - κοιλότητα
 - θετικές καλλιέργειες πτυέλων κατά το τέλος της πρώτης φάσης
θεραπείας (HIV, εκτεταμένη
πνευμονική νόσος)

Π ρ ο σ ο χ ή σ τ ι ς Α λ λ η λ ε π ι δ ρ ά σ ε ι ς

- Rifampin based TB regimen
 - Efavirenz (600mg or 800 mg) plus 2NRTIs
 - Do not combine rifampin with Stribild
- Rifabutin based TB regimen
 - Boosted PI plus 2NRTIs
 - Raltegravir (400mg BID) plus 2NRTIs
 - Do not combine rifabutin with Stribild

Παράδοξη Ανταπόκριση στην αντι-ΤΒ Θεραπεία (IRIS)

- Αρχικά περιγράφηκε σε λεμφαδενική μορφή ΤΒ και σε ΤΒ του ΚΝΣ
- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε HIV+ ασθενείς που αρχίζουν αντιρετροϊκή θεραπεία εντός 2 μηνών από την έναρξη της αντι-ΤΒ

IRIS

- Πυρετός
- Λεμφαδενοπάθεια
- Επιδείνωση κλινικής
και ακτινολογικής
ελκόνιας

IRIS

	TB/HIV+ ART	TB/HIV- ART	TB/HIV+ No ART
Ασθενείς, N	33	55	28
IRIS, N	12	1	2
P value		<0.001	0.01

Ένταξη Αντιρετροϊκής Θεραπείας σε TB/HIV

Ασθενείς

CD4/μl	Ένταξη αντιρετροϊκής αγωγής
< 50	Σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αντι-TB αγωγής
>50 και βαριά κλινική επιπλοκή	Σε 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της αντι-TB
>50 με ήπια	Σε 8-12 εβδομάδες

Λα ν θ ά ν ο υ σ α
Φ υ μ α τ ί ω σ η

Φυματινοαντιδραση $\geq 5\text{mm}$

- HIV θετική ασθένειες
- Ασθενείες με μεταμόσχευση οργάνων ή άλλοι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς ($\geq 15\text{mg}/\eta$ μέρα προξολόνη για ≥ 1 μήνα)
- Θεραπεία με Αντι-TNF
- Πρόσφατη έκθεση σε μολυσματικό ασθένημα

Φυματινοαντίδραση $\geq 10\text{mm}$

- Πρόσφατη άφιξη (<5 έτη)
από χώρα με υψηλό
επιπολασμό TB
- Κάτοικοι και
εργαζόμενοι σε
περιβάλλον υψηλού
κινδύνου
- Άτομα που πάσχουν από
νοσήματα που
επιταχύνουν την
έξελξη της TB

Φυματινοαντίδραση $\geq 15\text{mm}$

- Άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη φυματιώσεως

Επιδημιολογικό Ιστορικό

- Ιστορικό LTBI/TB – άνευθεραπεία
- Πρόσφατη επαφή σε μολυσματ
- Εθνικότητα
- Χώρα προέλευσης
- Μέρος διαμονής

Ro Θώρακος

Ενδείξεις για παλαιά λοίμωξη?



Tuberculin Skin Test



TST is attenuated in RA

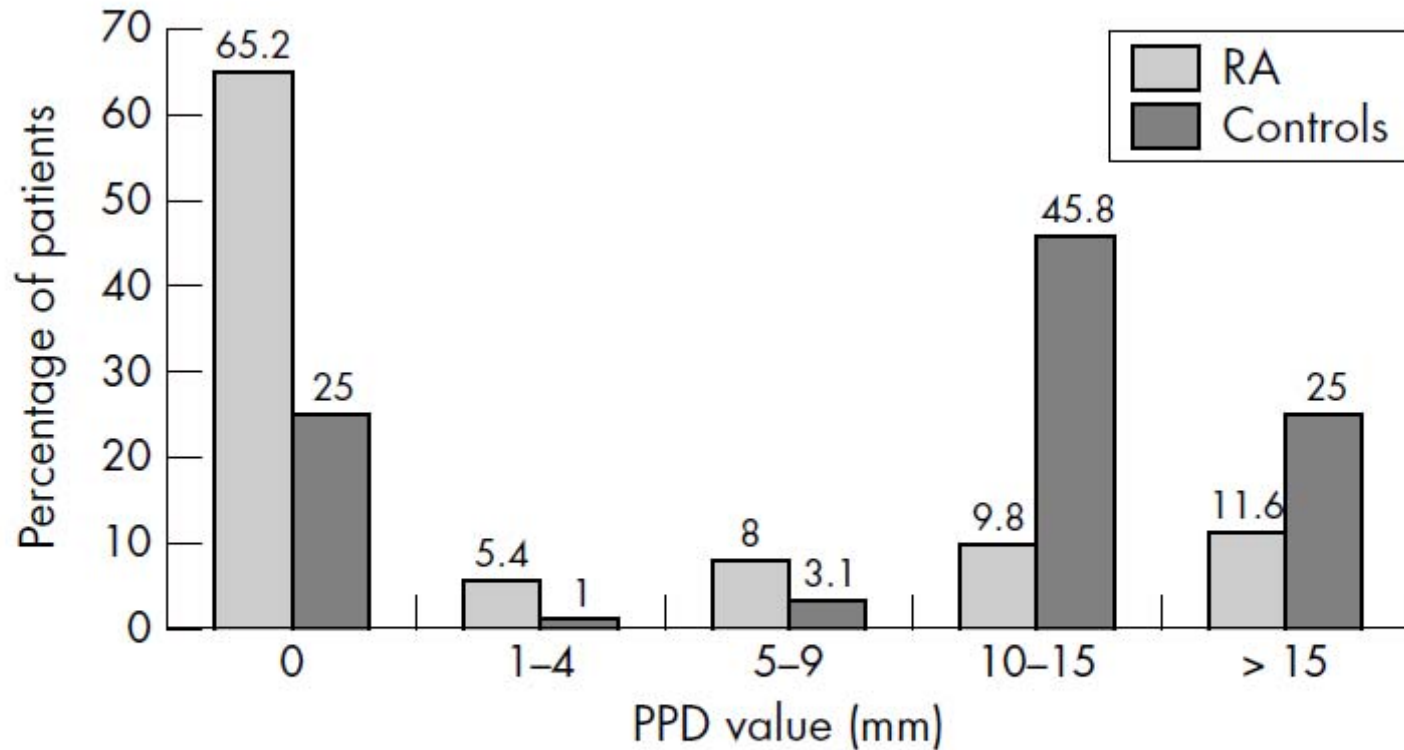


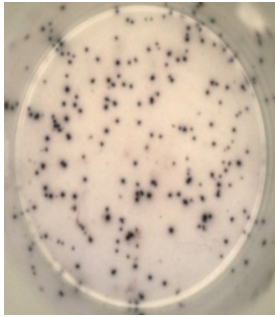
Figure 1 Induration sizes to tuberculin skin testing in patients with RA and controls.

CONCISE REPORT

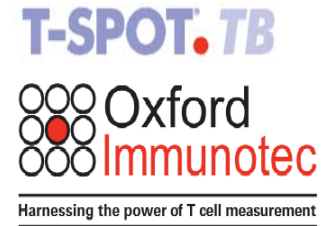
Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis

D Ponce de León, E Acevedo-Vásquez, A Sánchez-Torres, M Cucho, J Alfaro, R Perich, C Pastor, J Harrison, C Sánchez-Schwartz

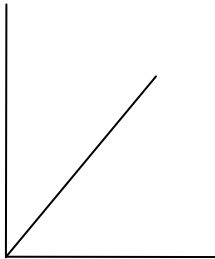
2004 Interferon-gamma release assays - new biomarkers of TB infection



ELISpot
quantification IFN- γ -releasing cells



Whole blood incubated with tubercular antigens (ESAT-6/CFP-10)



ELISA
quantification released IFN- γ



**Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing
for detection of tuberculosis (TB) infection
in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population.**

Lima Peru

101 ασθενείς με RA και 93 μάρτυρες
5mm cut-off στους ασθενείς με RA/ 10mm στους
μάρτυρες

- QFT συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ
ασθενών και μαρτύρων (44.6% vs 59.1% NS)
- TST σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά
στους ασθενείς (26.7%) συγκριτικά με τους
μάρτυρες (65.6%)

Ponce de Leon et al

J Rheumatol. 2008 May;35(5):776-81.

Συνολικά, οι IGRA συγκριτικά με το TST ελάττωσαν κατά το ήμισυ τους ασθενείς που έλαβαν χημειοπροφύλαξη

Ορισμός 'LTBI' (CXR/ιστορικό επαφής) -
Table 3 Comparison of interferon γ (IFN γ) release assay and TST in the 57 patients with LTBI defined by questioning or x-ray

Test	N	Sensitivity	95% CI	N	Specificity*	95% CI
TST	57	0.32	0.20 to 0.45	335	0.54	0.69 to 0.70
QTF-Gold IT	57	0.21	0.11 to 0.34	335	0.92	0.89 to 0.95
T-SPOT.TB	57	0.25	0.14 to 0.38	335	0.87	0.82 to 0.90
QTF-Gold IT or T-SPOT.TB	57	0.28	0.17 to 0.42	335	0.85	0.81 to 0.89

*Indeterminate and negative results were pooled.

LTBI, latent tuberculosis infection; QTF-Gold IT, QuantiFERON TB Gold in tube; TST, tuberculin skin test

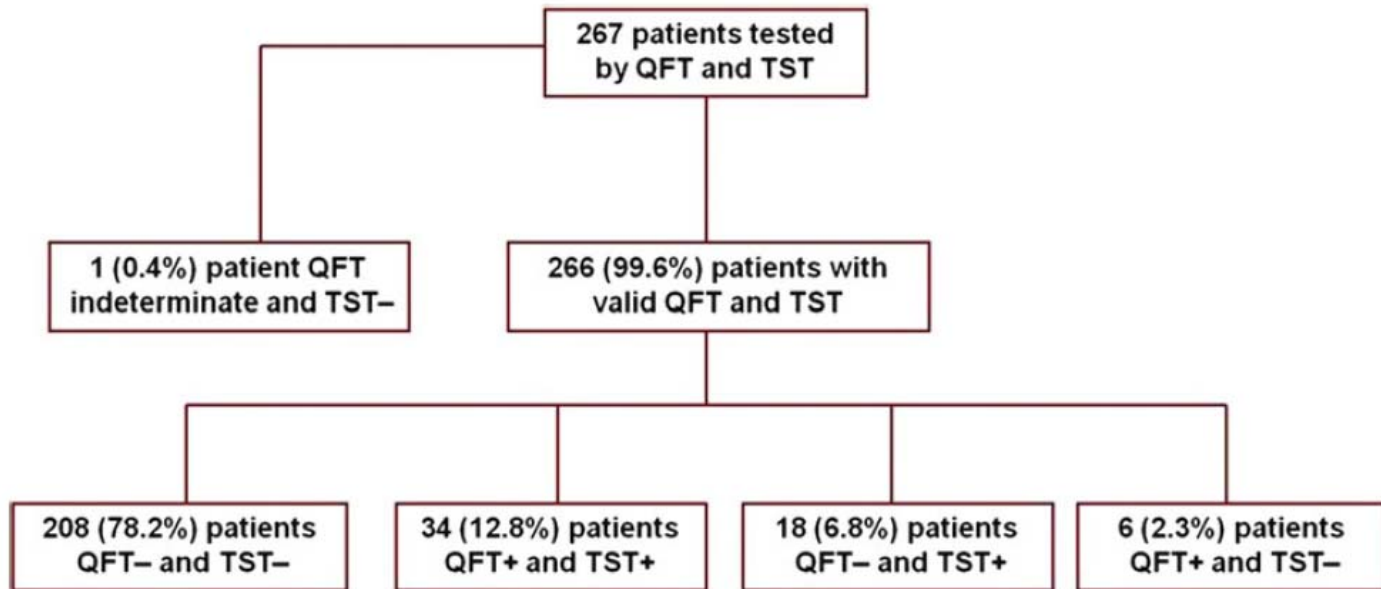
Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy

Mariette X et al.

Multi-centre
 French Study

Latent tuberculosis infection in psoriasis and other dermatological immunomediated diseases: a combined approach by QuantiFERON[®]-TB Gold and tuberculin skin tests

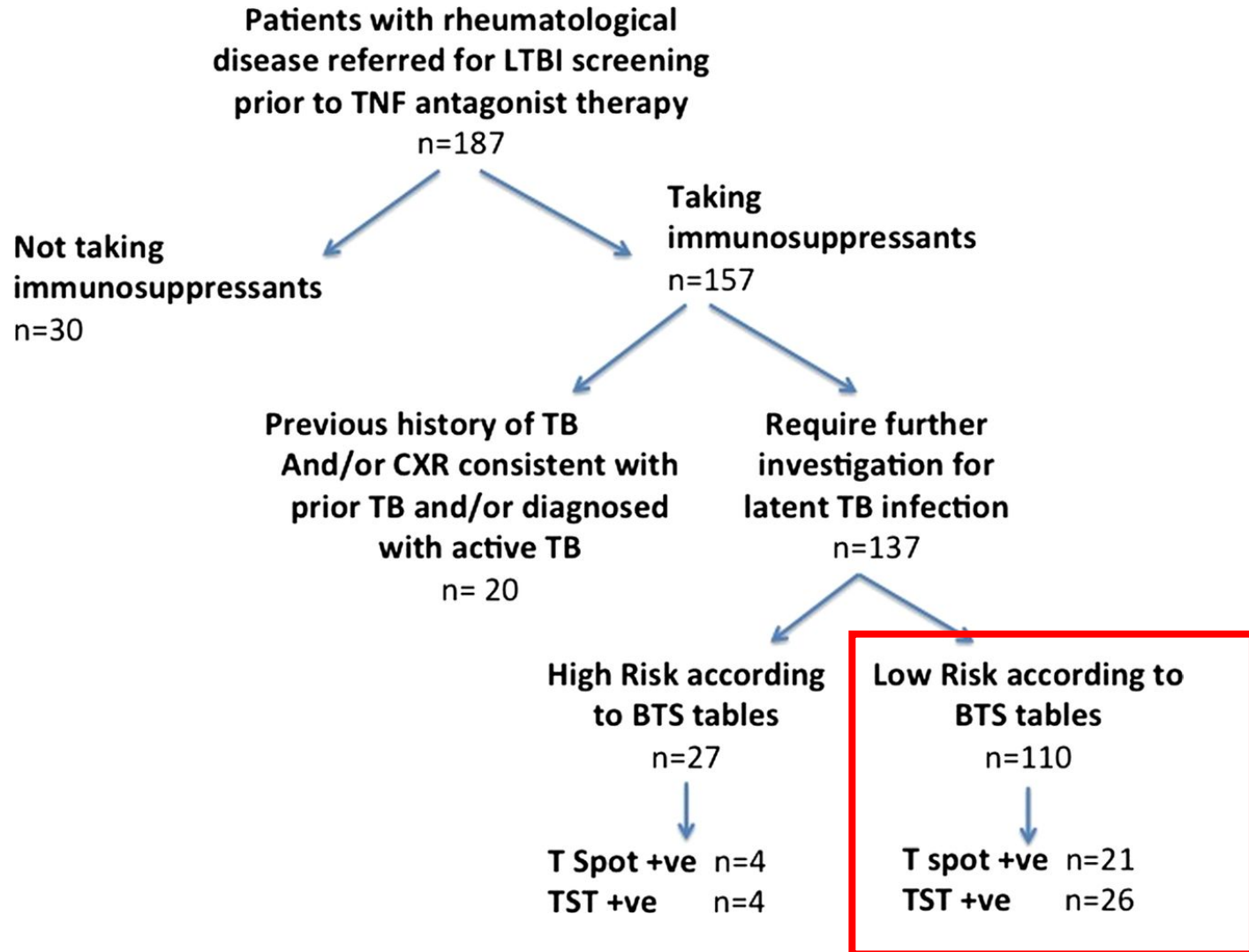
International Journal of Dermatology 2014, **53**, e367–e388



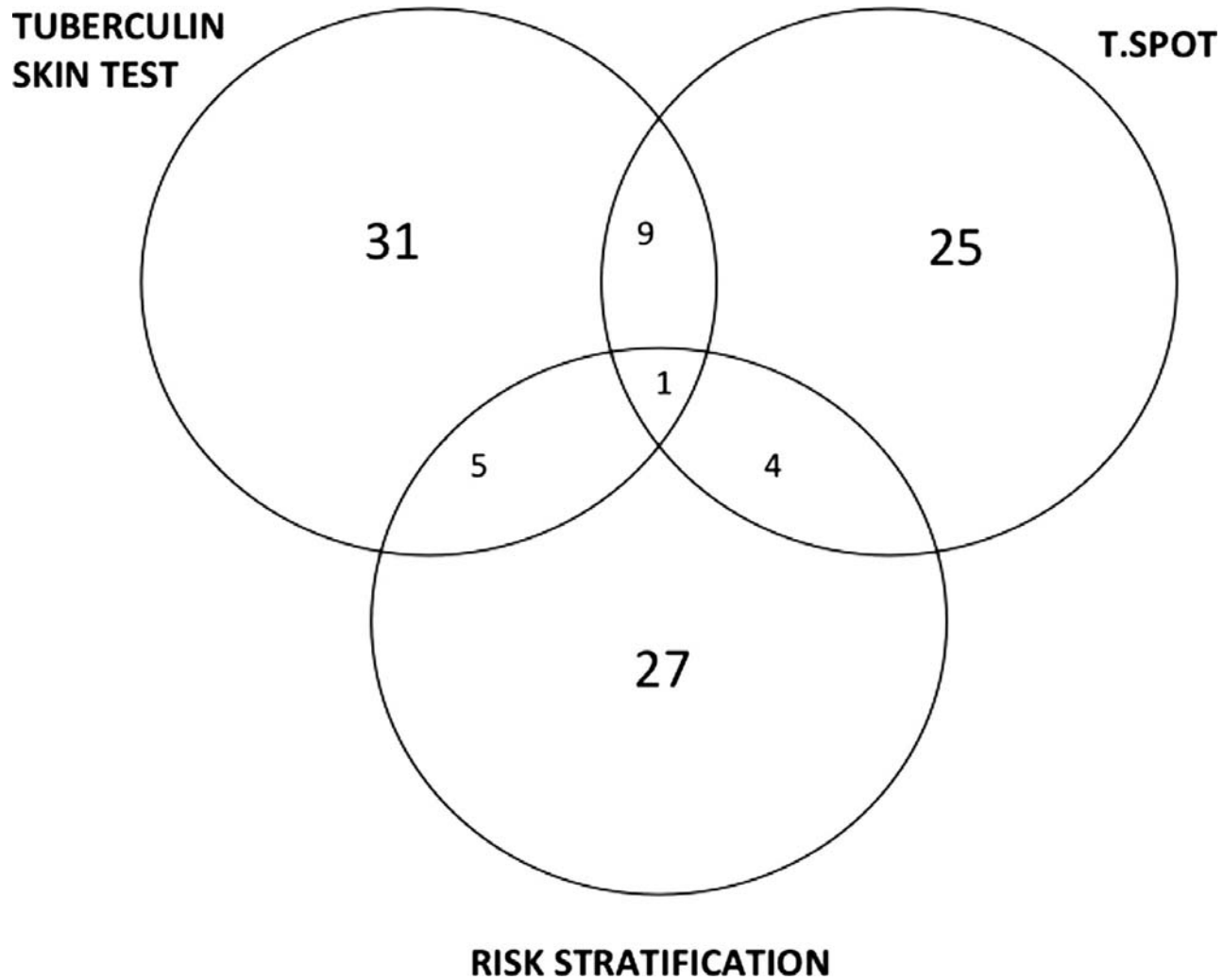
Prignano F Florence, Italy

Combined TST and IGRA highest sensitivity

A UK study



Overlapping yield for tests when mutually positive.



Singanayagam A et al. Thorax 2013;68:955-961

Sester et al 2014 in press AJRCCM

Table S3: Percentage of positive test-results among patients with valid results in all three tests and level of agreement between tests.

	total	TST	ELISA	ELISPOT	p-value	TST vs. ELISA	TST vs. ELISPOT	ELISA vs. ELISPOT
		n (%)	n (%)	n (%)		K-value	K-value	K-value
RA	164	61 (37.2)	41 (25.0)	45 (27.4)	0.003	0.32	0.26	0.77
≥3 drugs	32	9 (28.1)	10 (31.3)	11 (34.4)	0.761	0.34	0.21	0.79
<3 drugs	132	52 (39.4)	31 (23.5)	34 (25.8)	<0.001	0.28	0.33	0.77
DAS score I	39	15 (38.5)	12 (30.8)	14 (35.9)	0.646	0.28	0.19	0.73
DAS score II	74	26 (35.1)	17 (23.0)	17 (23.0)	0.021	0.37	0.36	0.85
DAS score III	41	16 (39.0)	8 (19.5)	11 (26.8)	0.047	0.22	0.34	0.67

Table S4: Association between test-result and self-reported evidence of prior *M. tuberculosis* exposure.

	TST		ELISA		ELISPOT	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
HIV	1.8	0.7-4.4	1.6	0.9-3.1	2.0	1.2-3.4
CRF	1.2	0.6-2.6	1.2	0.6-2.4	1.5	0.7-2.9
RA*	2.7	1.4-5.1	4.4	2.1-9.4	4.9	2.4-10.2
SOT	1.6	0.4-6.8	2.2	1.0-4.6	1.6	0.4-6.7
SCT	n.a.†		1.4	0.2-8.8	0.9	0.1-8.0

OR, odds ratio; *adjusted for DAS score; †no positive TST result; confounding was assessed for age, sex, and level of immunosuppression; confounding was established if OR for the association of exposure and test-result changes with more than 10%.

- Τρεις δοκιμασίες TST, ELISA, ELISPOT
- Καλλίτερη συσχέτιση ELISA με
- Μη κανονοποιητική συσχέτιση

Sester et al 2014 in press AJRCCM

- Ανδρομική μελέτη,
ανοσοκατασταλμένοι
ασθενείς
- Μερικοί έλαβαν
χημειπροφύλαξη
- Καμμία δοκιμασία δεν
ήταν ιδεώδης
- TST ήταν πιο προβλέψιμο
για τους HIV
- Από όσους έλαβαν

Treatment of TST positive RA cases post implementation of screening reduced TB incidence

INH 9 months given if:

- 1) history of untreated or partially treated TB, or exposure to an active TB case
- 2) CXR showing residual changes indicative of prior TB infection
- 3) reaction of 5 mm in diameter TST

risk ratio for the incidence of active TB, compared with the background population, before March 2002 was 25.15 (95% CI 14.05–45.17) and dropped 74% to 6.72 (95% CI 0.16–41.07) following the official recommendations date

Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists

Loreto Carmona,¹ Juan J. Gómez-Reino,¹ Vicente Rodríguez-Valverde,² Dolores Montero,³ Eliseo Pascual-Gómez,⁴ Emilio Martín Mola,⁵ Luis Carreño,⁶ and Manuel Figueroa,⁷ on behalf of the BIOBADASER Group

Θεραπεία Λανθάνουσας TB Λοίμωξης

- INH 9 μήνες
- RIF 4 μήνες
- INH plus Rifapentine άπαξ
εβδομαδιαίως για 3 μήνες
- INH plus Rifampin για 3 μήνες
- RIF και PZA 2 μήνες

Σε 7.700 άτομα που έλαβαν RIF και PZA για LTBI
τη θεραπεία λόγω ηπατοτοξικότητας, 30 νο
και 7 απεβίωσαν

Ο συνδυασμός RIF και PZA πλέον
δεν συνιστάται

Στόχοι της WHO

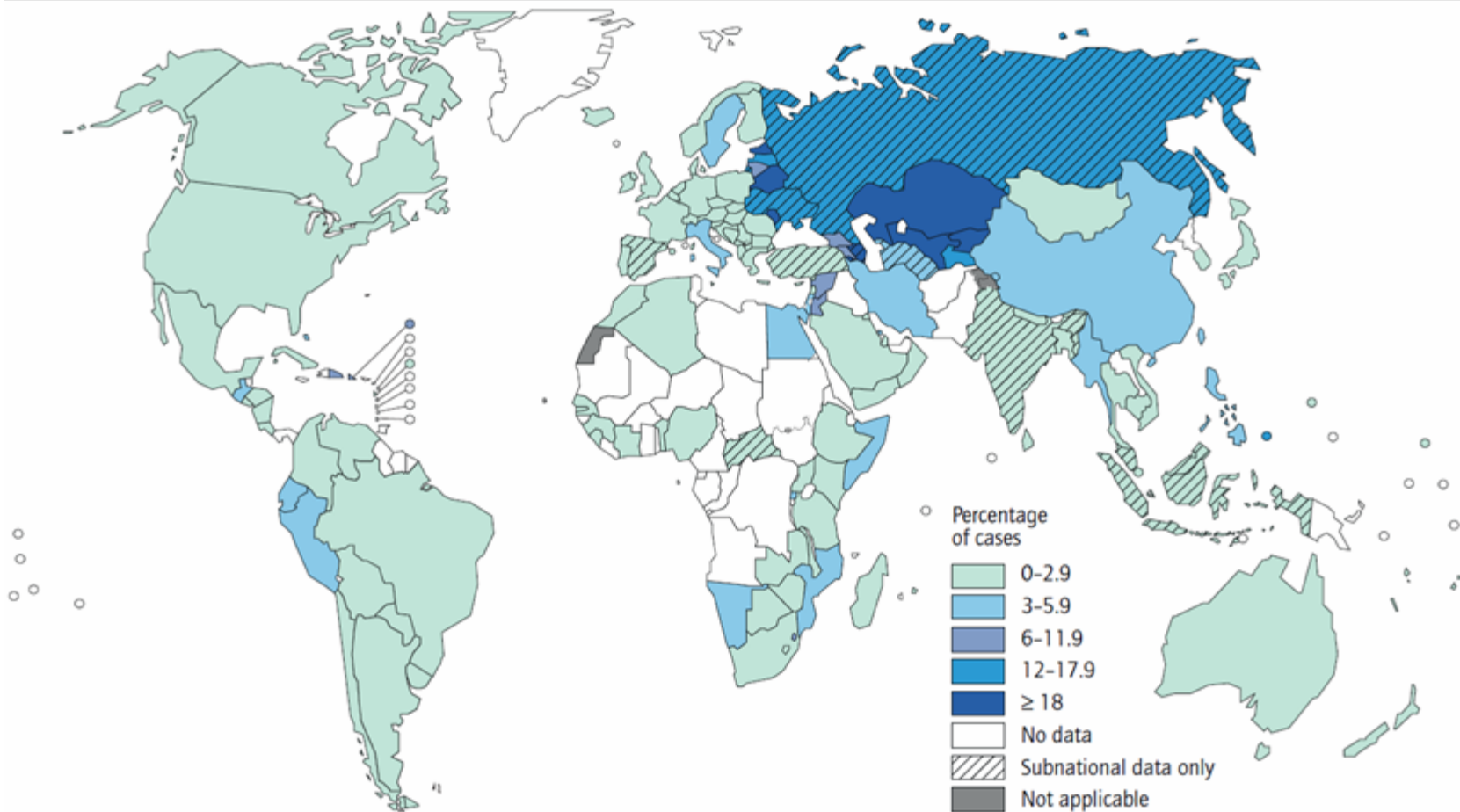
- Ανίχνευση του 70% των μολυσματικών περιπτώσεων TB
- Επιτυχής θεραπεία του 85% των διαγνωσθέντων ασθενών

Ορισμοί Αντοχής

- ✓ **Πρωτογενής** = Αντοχή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντιφυματικά φάρμακα
- ✓ **Επίκτητη** = Αντοχή μετά από έκθεση σε αντιφυματικά φάρμακα
- ✓ **MDR** = Αντοχή τουλάχιστον στην Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη
- ✓ **XDR** = MDR + αντοχή στις κλιβανόλινες, βεζαλαπρίνη

Proportion of MDR among new TB cases

Latest available data, 1994-2011



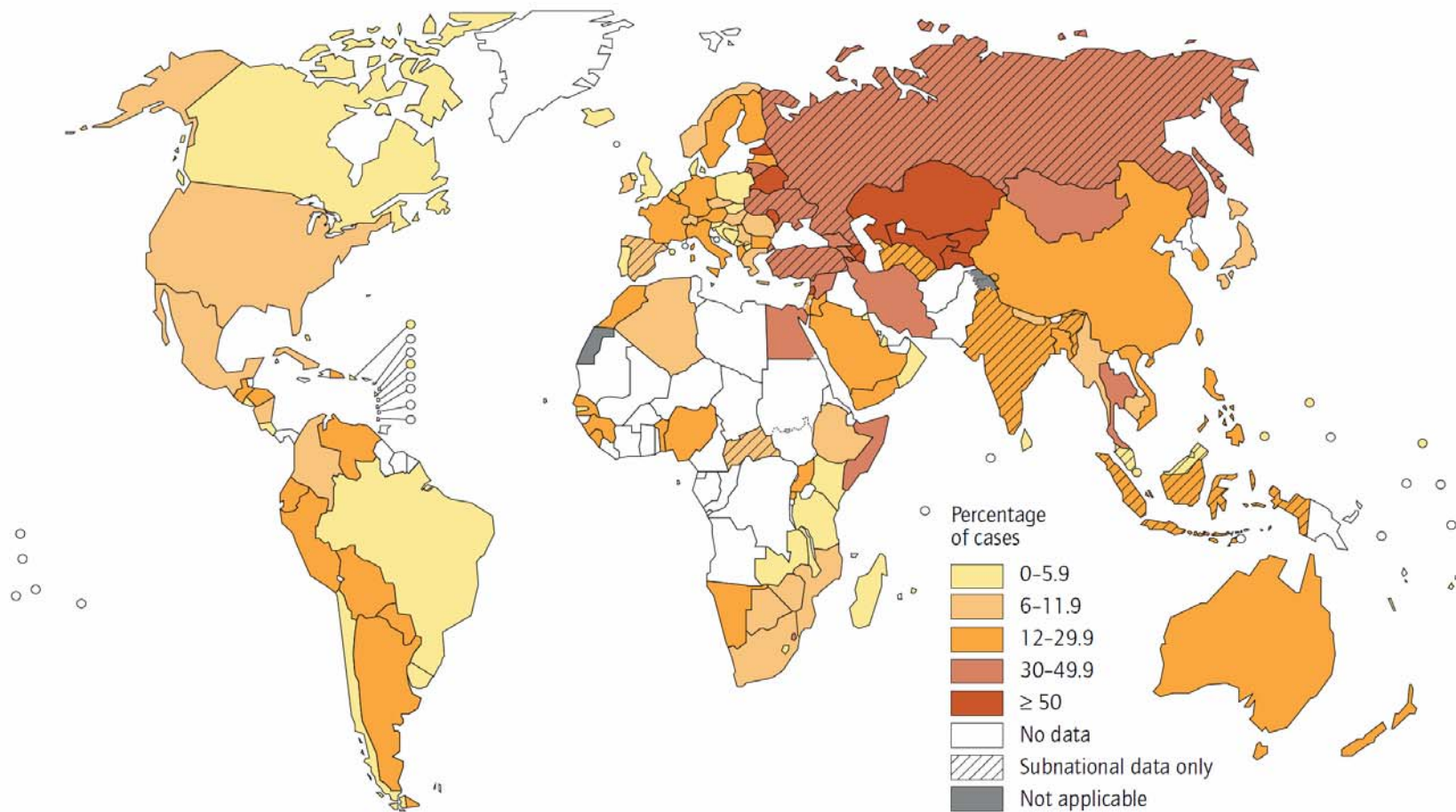
^a Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries.

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.

© WHO 2012. All rights reserved

Proportion of MDR among previously treated TB cases

Latest available data, 1994-2011

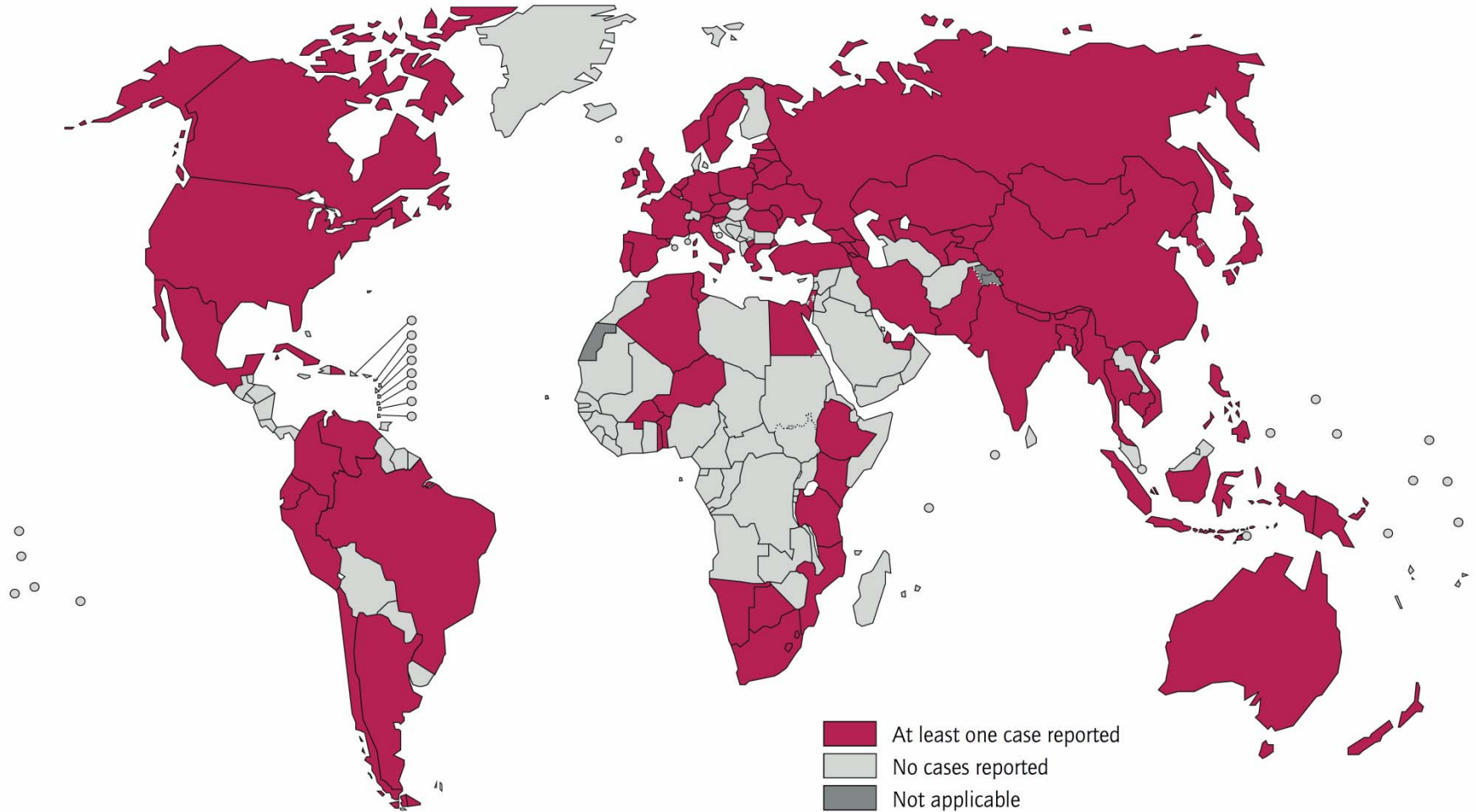


^a Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries.

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.

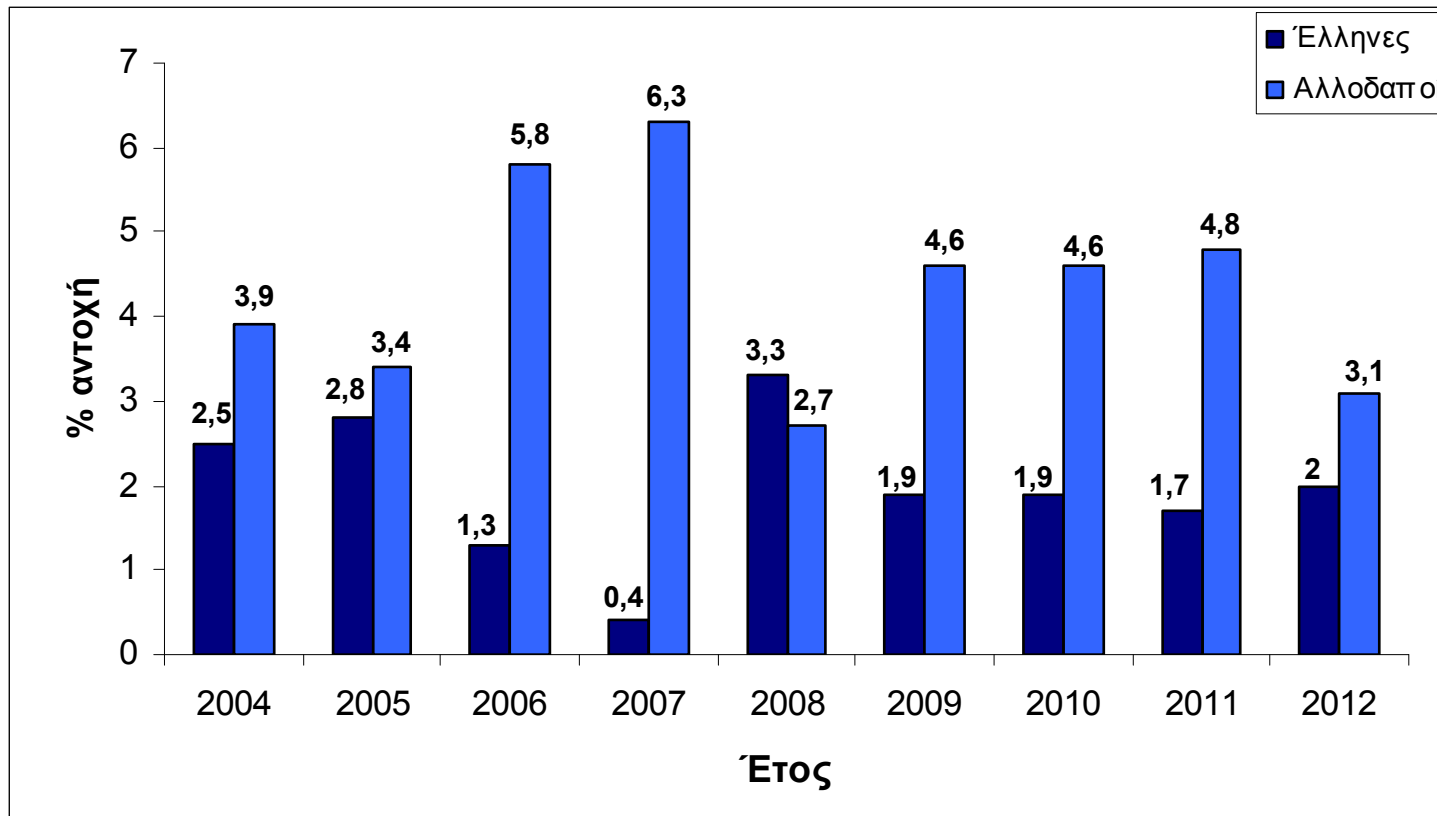
© WHO 2012. All rights reserved

Countries that had reported at least one XDR-TB case by Oct 2012



Ποσοστό MDR TB κατά εθνικότητα,
Ελλάδα, 2004-2012

Εθνικό Κέντρο Αναφοράς
Μυκοβακτηριδίων
Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

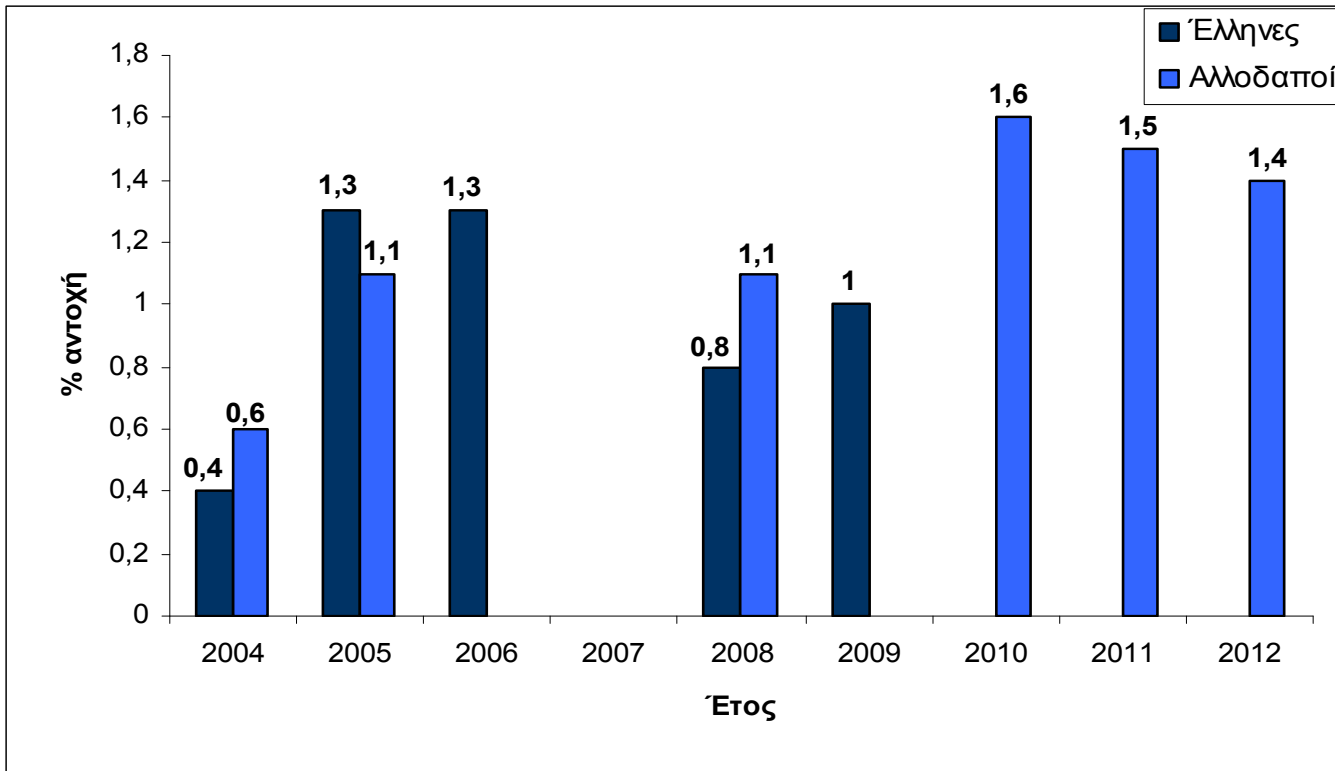


Ελλάδα, 2004-2012

Εθνικό Κέντρο Αναφοράς

Μυκοβακτηριδίων

Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»

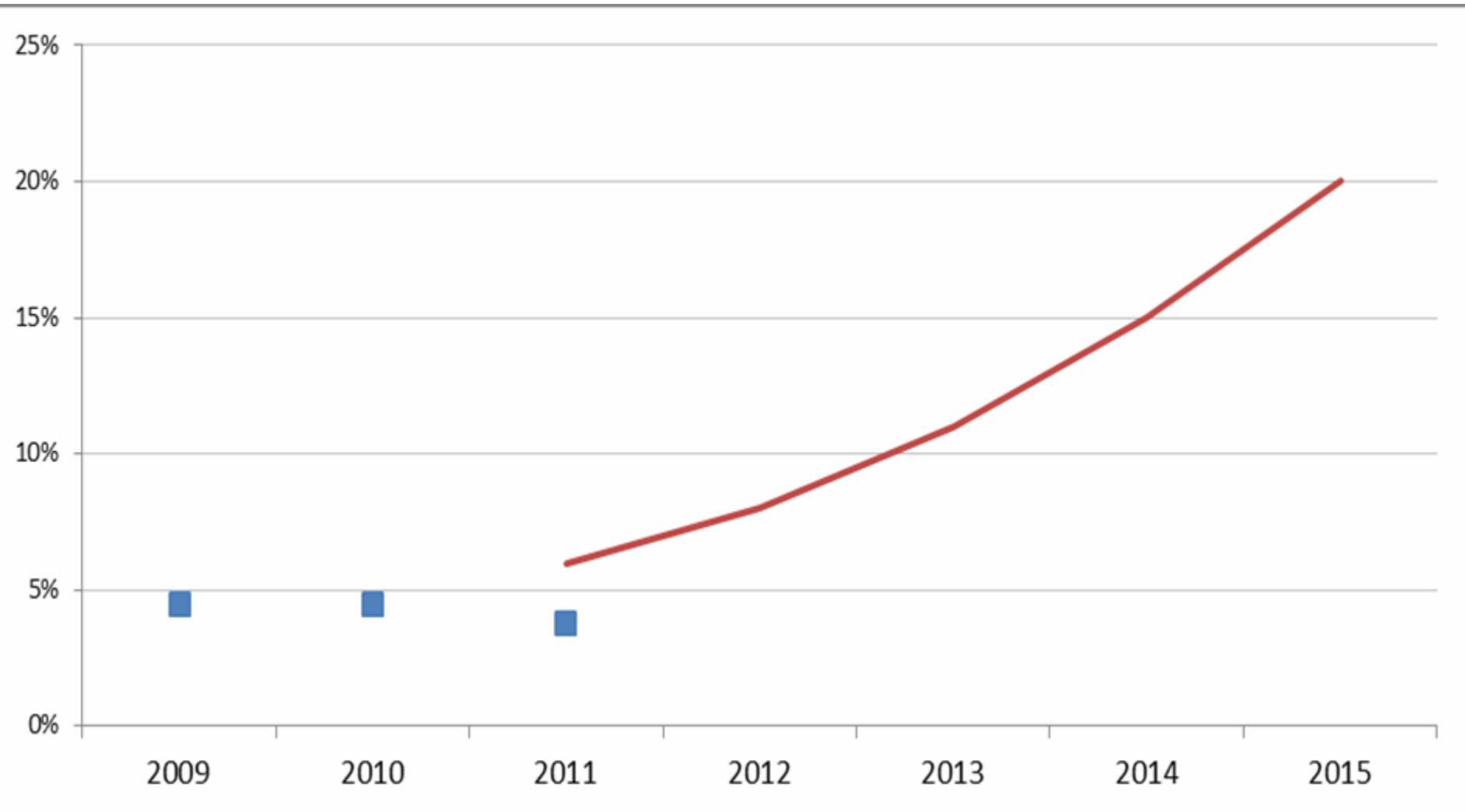


Ε. Βογιατζάκης

Diagnostic DST for rifampicin and isoniazid (1)

Among new bacteriologically-positive TB cases, 2009-2011

(& projections 2011-15 as per Global Plan)



Ο Ρόλος του

Εργαστηρίου

- Ανίχνευση αντοχής
- Τα στελέχη **M. tuberculosis** πρέπει να ελέγχονται για ευαισθησία στα πρώτης γραμμής φάρμακα
– INH, RIF, PZA, EMB
- Τα στελέχη με αντοχή στη **Rifampin** πρέπει να ελέγχονται και στα δεύτερης γραμμής φάρμακα

Δοκιμασίες ευαισθησίας

- Κλασικαί μέθοδοι
 - Μέθοδος αναλογιών
 - Στερεά υλικά
 - Αυτόματοποιημένη σε υγρά υλικά
- Μοριακαί μέθοδοι
 - Genotype MTBDR*plus*, MTBDR*sl*
 - Gene Xpert MTB/RIF

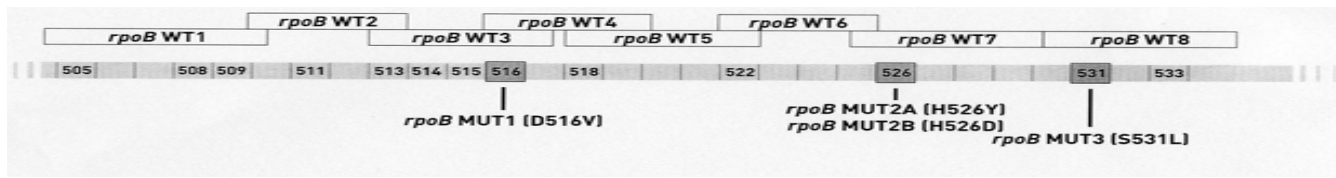
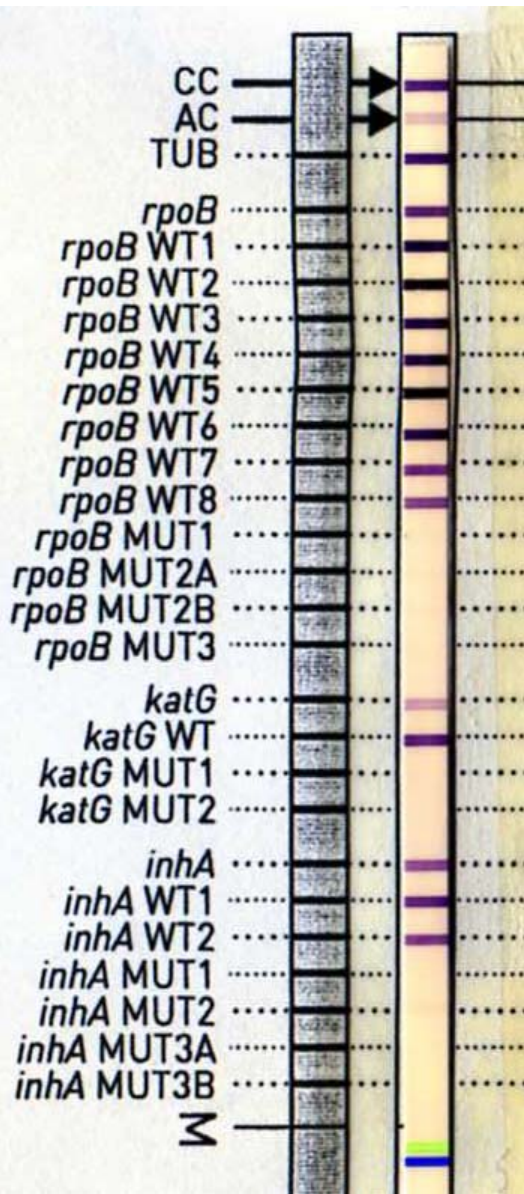
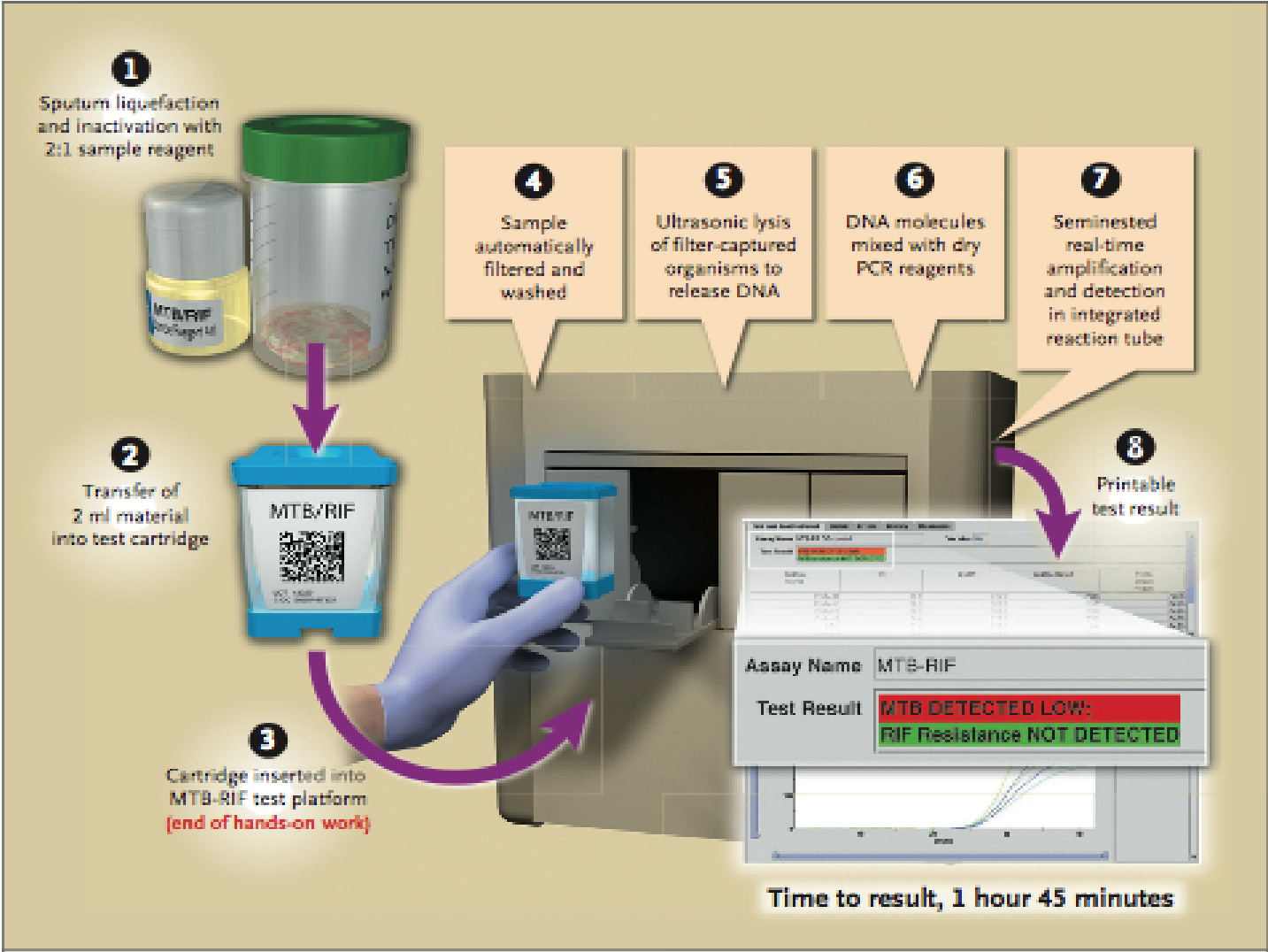


Table 2: Mutations in the gene *katG* and the corresponding wild type and mutation probes

missing wild type probe(s)	analyzed codons	mutation probe	mutation
<i>katG</i> WT	315	<i>katG</i> MUT1	S315T1
		<i>katG</i> MUT2	S315T2

Table 3: Mutations in the *inhA* promoter region and the corresponding wild type and mutation probes

missing wild type probe	analyzed nucleic acid position	mutation probe	mutation
<i>inhA</i> WT1	-15	<i>inhA</i> MUT1	C15T
	-16	<i>inhA</i> MUT2	A16G
<i>inhA</i> WT2	-8	<i>inhA</i> MUT3A	T8C
		<i>inhA</i> MUT3B	T8A



Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance (Gene Xpert cepheid)

	Smear (+)	Smear (-)	Sensitivity	Specificity
M. tb	551/561 (98.2%)	124/171 (72.5%)	92.2%	98.1%
Rifampin resistance			97.6%	98.1%

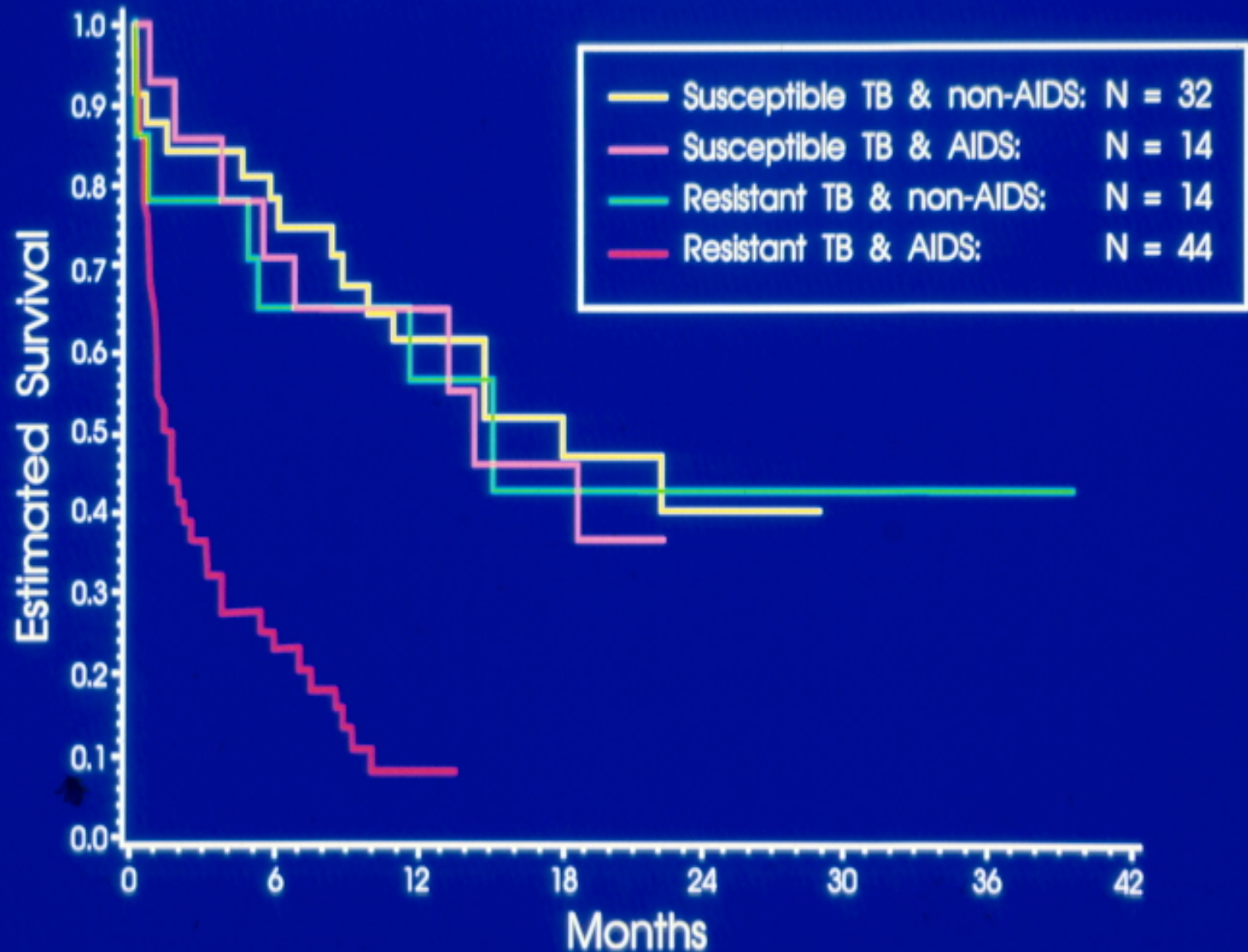
Boehme CC N Engl J Med 2010;363:1005-15.

ανίχνευσης,
ταυτοποίησης και
ελέγχου ευαισθησίας
στα αντιφυματικά

- Amplicor MTB (Roche)
- Amplified MTD (GenProbe)
- ProbeTec (Becton Dickinson)
- INNO-LiPA RIF (Innogenetics)
- GenoType Mycobacteria Direct, MTBDRplus, MTBDRsl, MTBC, CM/AS (Hain Lifescience)
- Real-time PCR
- **Gene Xpert MTB/RIF (Cepheid)**

Θεραπείες ταιη
Πολυανθεκτική
Φυματίωση;

KAPLAN - MEIER ESTIMATES OF THE PROPORTION OF PATIENTS SURVIVING WITH TUBERCULOSIS ACCORDING TO STAGE OF HIV INFECTION AND SUSCEPTIBILITY TO ANTI-TUBERCULOUS DRUGS.



Έκβαση Πολυανθεκτικής
ΤΒ σε HIV Αρνητικούς
Ασθενείς

	Goble (USA) <i>NEJM</i> 1993	Tahaoglou (Turkey) <i>NEJM</i> 2001
Νοσθενών	134	158
Επιτυχία	56%	77%
Αποτυχία/Υποτροπή	44%	23%
Θνητότητα	22%	4%

Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa

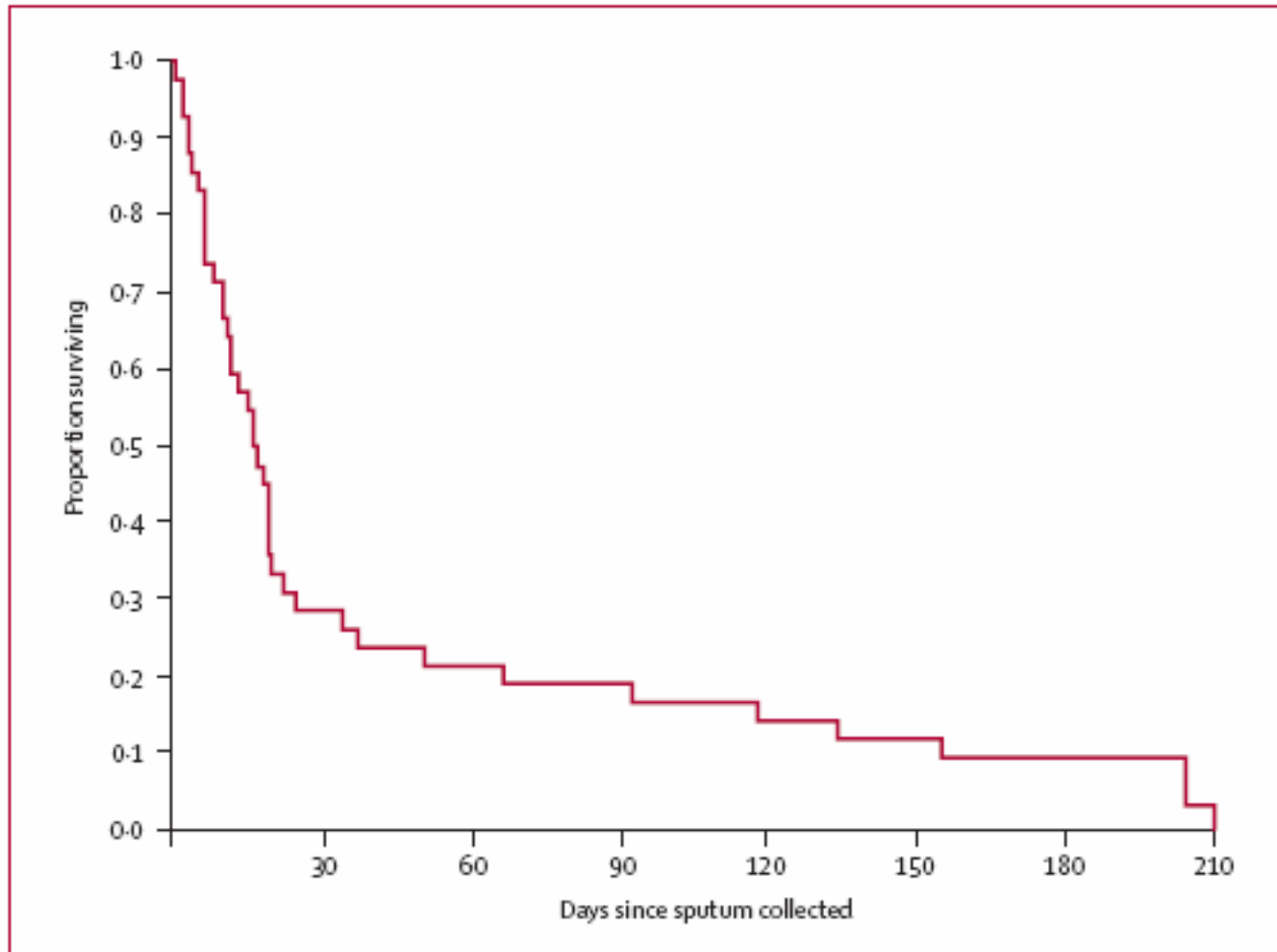


Neel R Gandhi, Anthony Moll, A Willem Sturm, Robert Pawinski, Thiloshini Govender, Umesh Laloo, Kimberly Zeller, Jason Andrews, Gerald Friedland

	Number (%)
Tuberculosis characteristics (n=53)	
Pulmonary tuberculosis alone	40 (75%)
Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis	13 (25%)
Sputum-smear positive	42 (79%)
Sputum-smear negative	11 (21%)
Previous tuberculosis treatment (n=47)	
No previous treatment	26 (55%)
Previous treatment: cure or completed treatment	14 (30%)
Treatment default or failure	7 (15%)
Previous admission in past 2 years (n=42)	
Admitted for any cause	28 (67%)
No previous admission	14 (33%)
HIV characteristics (n=44)	
HIV-infected	44 (100%)
On antiretroviral therapy	15 (34%)

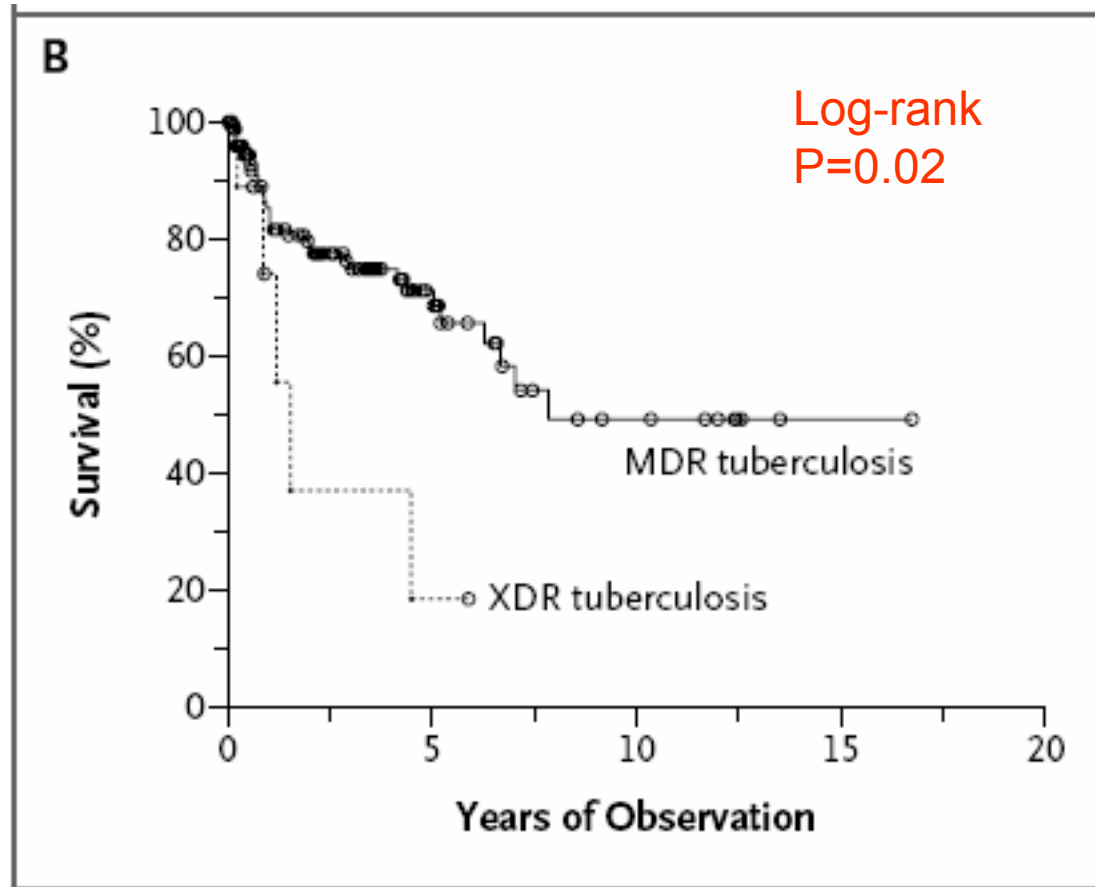
Lancet 2006; 368: 1575-80

Treatment Outcome of XDR-Tuberculosis



Lancet 2006; 368: 1575-80

Treatment Outcome of MDR- and XDR-TB



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 7, 2008

VOL. 359 NO. 6

Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

Carole D. Mitnick, Sc.D., Sonya S. Shin, M.D., Kwonjune J. Seung, M.D., Michael L. Rich, M.D.,
Sidney S. Atwood, B.A., Jennifer J. Furin, M.D., Ph.D., Garrett M. Fitzmaurice, Sc.D., Felix A. Alcantara Viru, M.D.,
Sasha C. Appleton, Sc.M., Jaime N. Bayona, M.D., Cesar A. Bonilla, M.D., Katiuska Chalco, R.N.,
Sharon Choi, M.S., Molly F. Franke, B.A., Hamish S.F. Fraser, M.B., Ch.B., Dalia Guerra, Rocio M. Hurtado, M.D.,
Darius Jazayeri, M.S., Keith Joseph, M.D., Karim Llaro, R.N., Lorena Mestanza, R.N., Joia S. Mukherjee, M.D.,
Maribel Muñoz, R.N., Eda Palacios, R.N., Epifanio Sanchez, M.D., Alexander Sloutsky, Ph.D.,
and Mercedes C. Becerra, Sc.D.

Patients Baseline Characteristics

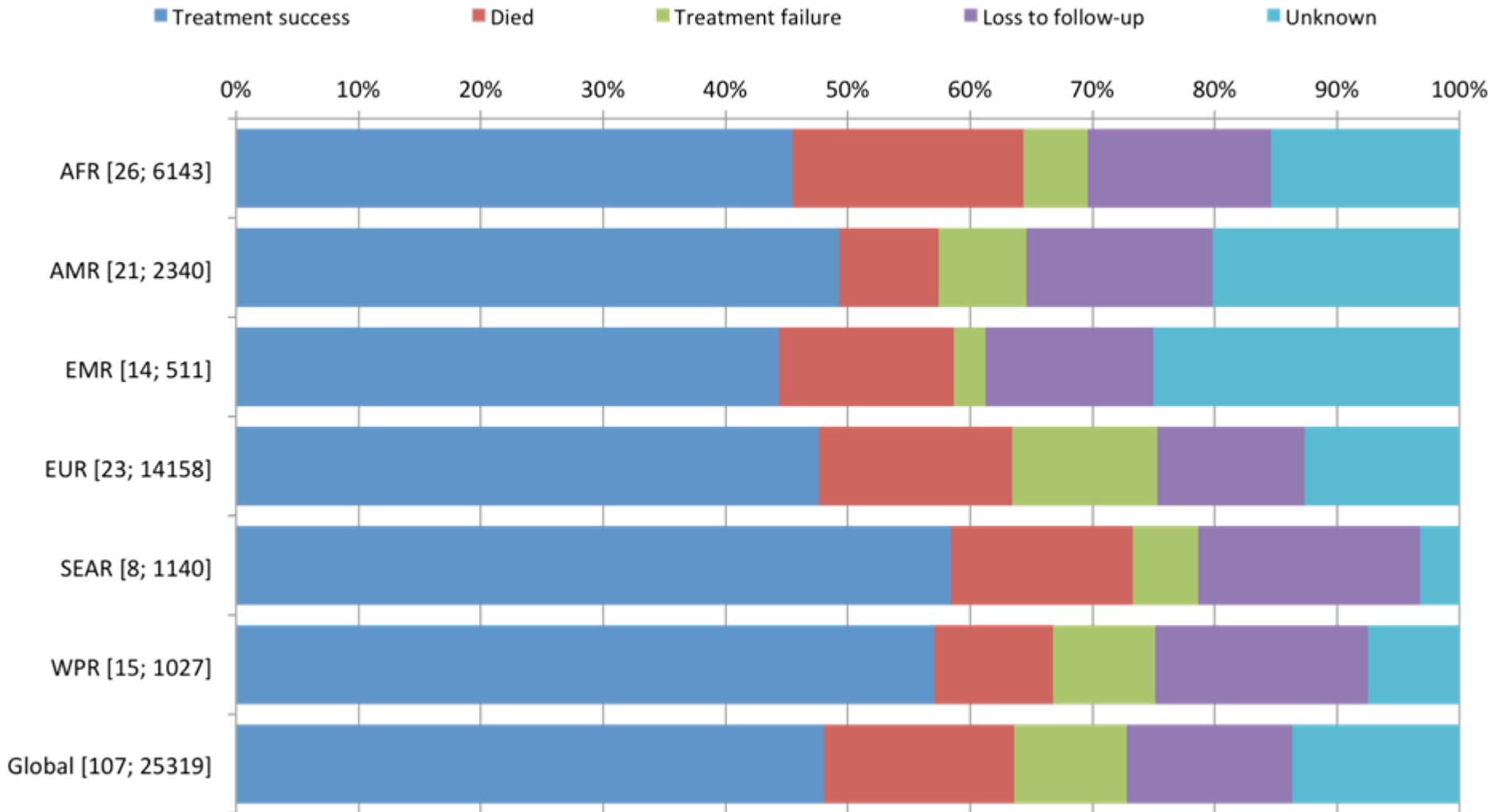
Characteristic	XDR Tuberculosis (N= 48)	MDR Tuberculosis (N= 603)	P Value†
Resistance and prior exposure			
No. of previous treatment regimens‡	4.2±1.9	3.2±1.6	<0.001
Cumulative months of previous treatment	34.7±23.7	25.1±16.6	<0.001
No. of agents to which baseline isolate was resistant, of possible 12§	8.4±1.1	5.3±1.5	<0.001
Previous treatment (>1 mo) with a fluoroquinolone and an injectable agent (other than streptomycin) — no./total no. (%)	42/48 (87.5)	378/600 (63.0)	<0.001
Clinical data			
HIV infection — no./total no. (%)	0/48	9/587 (1.5)	1.00
Bilateral, cavitary findings — no./total no. (%)	26/45 (57.8)	315/573 (55.0)	0.72
Hospitalized at treatment initiation — no./total no. (%)	3/48 (6.3)	26/603 (4.3)	0.47
Demographic data			
Female sex — no./total no. (%)	17/48 (35.4)	241/603 (40.0)	0.54
Age — yr	32.0±9.9	31.5±12.4	0.76

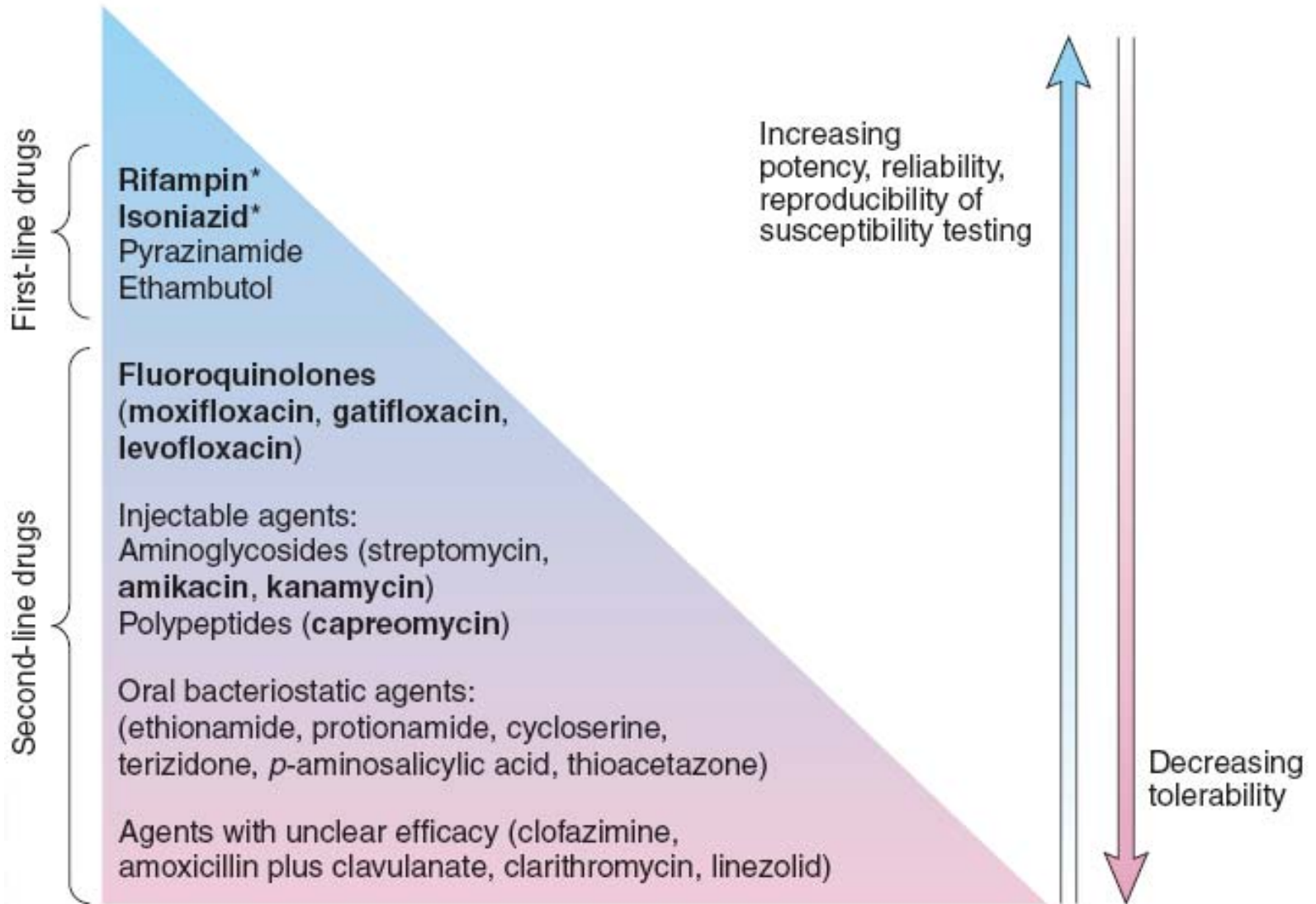
Treatment Outcome of XDR and MDR-Tuberculosis

Outcome	XDR Tuberculosis (N=48)	MDR Tuberculosis (N=603)	Effect Estimate and P Value*
Response at end of treatment			
Good outcome — no. (%)	29 (60.4)	400 (66.3)	
Cured	29 (60.4)	395 (65.6)	
Completed†	0 (0.0)	5 (0.8)	
Poor outcome — no. (%)	19 (39.6)	198 (32.8)	OR, 1.32; 95% CI, 0.72–2.42; P=0.36
Defaulted‡	3 (6.2)	62 (10.3)	
Treatment failed§	5 (10.4)	13 (2.1)	
Died	11 (22.9)	123 (20.4)	
Time to interim response and to response at end of treatment — median (95% CI)			
No. of days to culture conversion	90 (57–115)	61 (59–67)	HR, 0.63; 95% CI, 0.45–0.89; P=0.008
No. of months to cure	26.0 (24.6–27.8)	24.8 (24.5–25.2)	HR, 0.83; 95% CI, 0.56–1.21; P=0.33

Outcomes of MDR-TB treatment

For MDR-TB patients started on treatment in 2009





General principles

1. Include at least five drugs.
2. Include any first-line drugs to which the strain is susceptible.
3. Include an injectable for a prolonged period.
4. Include a quinolone.
5. Consider drug resistance data (of individual or region) and the patient's treatment history when designing a regimen.

Treatment phases

	Duration	Characteristics
Initial phase	At least six months and until sputum smears and cultures are continuously negative	<ul style="list-style-type: none">• Close monitoring for side-effects• At least five drugs• Includes injectable
Continuation phase	12-18 months	<ul style="list-style-type: none">• Fewer side-effects• Usually only oral drugs

Step 1

Begin with any
First line agents to
Which the isolate is
Susceptible

Add a
Fluoroquinolone
And an injectable
Drug based on
susceptibilities

Use any available

PLUS

One of
these

PLUS

One of
these

First-line drugs

Pyrazinamide
Ethambutol

Fluoroquinolones

Levofloxacin
Moxifloxacin

Injectable agents

Amikacin
Capreomycin
Streptomycin
Kanamycin

Step 1

Begin with any
First line agents to
Which the isolate is
Susceptible

Add a
Fluoroquinolone
And an injectable
Drug based on
susceptibilities

Use any available

PLUS

One of
these

PLUS

One of
these

First-line drugs

Pyrazinamide
Ethambutol

Fluoroquinolones

Levofloxacin
Moxifloxacin

Injectable agents

Amikacin
Capreomycin
Streptomycin
Kanamycin

Step 2

Add 2nd line drugs until you
have 4-6 drugs to which
isolate is susceptible (which
have not been used
previously)

Pick one or more of these

Oral second line drugs

Cycloserine
Ethionamide
PAS

Step 1

Begin with any
First line agents to
Which the isolate is
Susceptible

Add a
Fluoroquinolone
And an injectable
Drug based on
susceptibilities

Use any available

PLUS

One of
these

PLUS

One of
these

First-line drugs

Pyrazinamide
Ethambutol

Fluoroquinolones

Levofloxacin
Moxifloxacin

Injectable agents

Amikacin
Capreomycin
Streptomycin
Kanamycin

Step 2

Add 2nd line drugs until you
have 4-6 drugs to which
isolate is susceptible (which
have not been used
previously)

Pick one or more of these

Oral second line drugs

Cycloserine
Ethionamide
PAS

Step 3

If there are not 4-
6 drugs available
consider 3rd line
in consult with
MDRTB experts

Consider use of these

Third line drugs

Imipenem Linezolid Macrolides
Amoxicillin/Clavulanate

The Development Pipeline for New TB Drugs



Οδηγίες για τη Θεραπεία Ατόμων που ήρθαν σε επαφή με MDR/XDR TB

- Τα συνιστώμενα σχήματα βασίζονται σε περιορισμένη κλινική εμπειρία και όχι σε τυχαίοπολημένες μελέτες.
- Συνιστάται συνδυασμός δύο φαρμάκων **PZA** με κινολόνη ή **EMB**.
- Οι ως άνω συνδυασμοί είναι ο λιγότερο ανεκτοία πότην

Σ υ μ π ε ρ ά σ μ α τ α

- Η θεραπεία της MDR-TB είναι περιπλοκή και ο λιγότερο αποτελεσματική από αυτή για ευαίσθητη TB.
- Υπολογίζεται ότι μόνο το 1/3 των ασθενών με MDR TB λαμβάνει αποτελεσματική θεραπεία.
- Ο στόχος του ΠΟΥ είναι το 75% των ασθενών να θεραπευτεί επιτυχώς.
- Νέα φάρμακα με δράση εναντί των πολυανθεκτικών