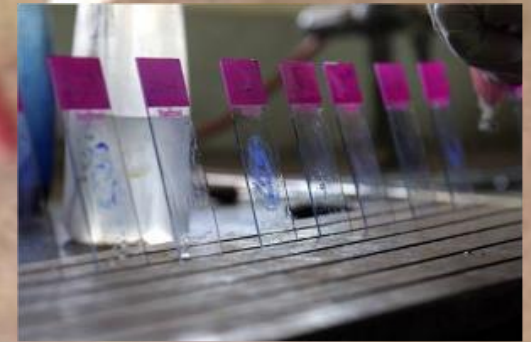
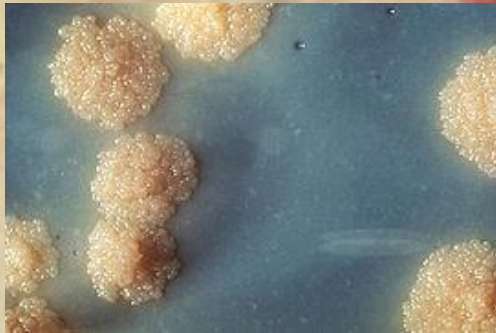


SOUČASNÉ KLINICKÉ OBRAZY TUBERKULÓZY. POHLED PNEUMOLOGA.



Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK,
Thomayerova nemocnice Praha

Tuberkulóza a historie

- TB- provází lidstvo po celou dobu jeho historického vývoje
- Charakter přenosu TB závislý na způsobu života, hygienických návycích, geografické poloze i stavu imunity.
- TB postihuje výrazně častěji sociálně slabé jedince a populace
- Přes 95 % případů se vyskytuje v zemích s nízkým hrubým domácím produktem
- K zvýšení počtu onemocnění dochází vždy při zhoršení sociálních podmínek, především v době válečných konfliktů
- **Celosvětově dochází k poklesu incidence i prevalence, ale protože nejvíce onemocnění TB vzniká v lidnatých krajinách, absolutní počet nových případů neklesá**



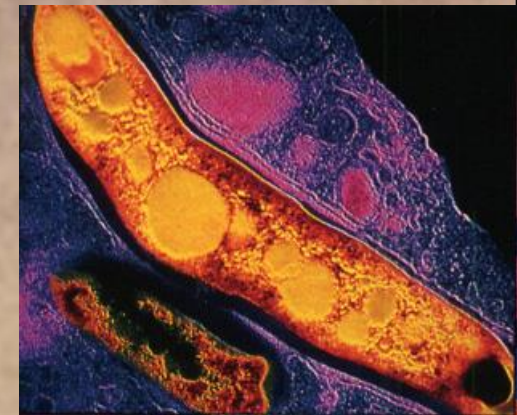
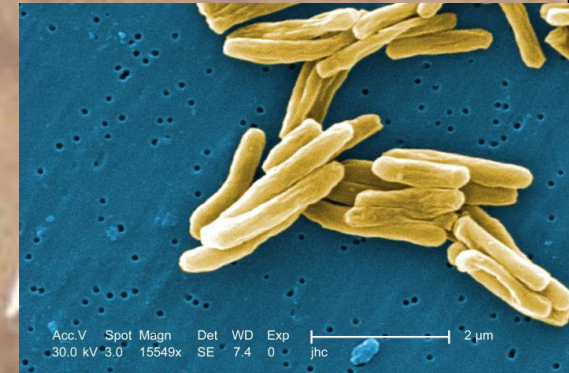
Tuberkulóza současný stav ve světě

- **Mycobacterium tuberculosis** jako původce TB odhalen před více než stoletím
- Více než 50 let máme k dispozici základní řadu léků pro léčbu této nemoci
- Navzdory tomu na TB ročně **umírá 1,1 milionů lidí, infikováno je 1,9 miliard lidí a asi 9 milionů ročně onemocní**
- **v současnosti TB 2. nejčastější smrtící infekční choroba světa (po AIDS)**
- **Z nemocných TB j1,1 milionů zároveň HIV pozitivních**
- **Epidemiologická závažnost TB-** chronický průběhu nemoci, dlouhé trvání léčby, nedostupnost preventivních opatření a léčby v oblastech světa, kde vládne hlad a chudoba
- V ČR situace v oblasti TB podstatně optimističtější, počet nových případů stále klesá



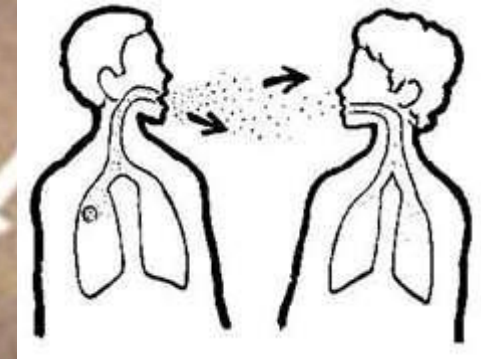
TB etiologie a patogeneze

- TB celkové infekční onemocnění- původce- obligátně patogenními mykobakteria- ***Mycobacterium tuberculosis* komplex**- *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* a *M. pinnipedii*
- Nejčastější branou vstupu infekce** a manifestace plíce, sekundárně postižení řady jiných orgánů a tkání
- Inkubační doba je 4 týdny až 2 roky** od skončení expozice
- Infekce TB může probíhat klinicky manifestní nebo latentní formou**
- Z infikovaných osob onemocní během života méně než 10 %**



Zdroj nákazy

- **Nejzávažnějším zdrojem TB nákazy- nemocný člověk- hlavně mp**
- Nejčastějším způsobem přenosu nákazy **inhalační cesta**- více než 80%
- Možný i přenos **přímým kontaktem s infekčními sekrety** nemocných- inokulační nákaza nebo infekce **zažívacím traktem** (v minulosti hlavně infikované mléko)
- Možná i **profesionální nákaza** u lidí pracujících s infekčním materiálem
- Obecně se předpokládá, že **k přenosu je potřeba dlouhodobý a těsný kontakt** s nemocným vylučujícím mykobakterie
- **ALE** arbitrárně se předpokládá možnost onemocnění po osmihodinovém kontaktu s nemocným s mikroskopickou pozitivitou, při kontaktu s nemocným s kulturační pozitivitou je kumulativní doba stanovena na 40 hodin



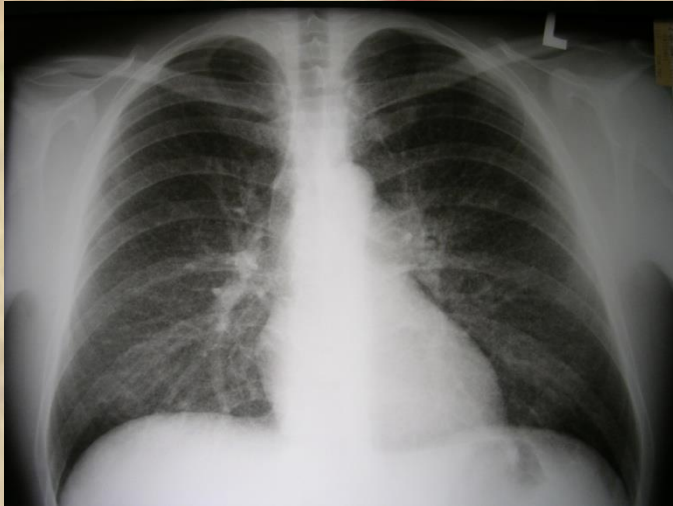
TB klinický obraz

- **Subjektivní stesky**- subfebrilie, neprospívání, pokašlávání, zvýšené pocení- noční poty, vykašlávání krve
- **Objektivní nález** často velmi chudý nebo nespecifický
- Pouze v pokročilých fázích TB patrný výrazný váhový úbytek až kachexie, febrilie, poty, hemoptýzy
- **Fyzikální nález** může být fyziologický i při rozsáhlém postižení plic
- **Radiologický nález** bývá charakteristický, ale nikoliv specifický, skiagram hrudníku je základním vyšetřením u plicní i mimoplicní tuberkulózy- stíny-infiltrace, projasnění- kaverny, zvětšené uzliny

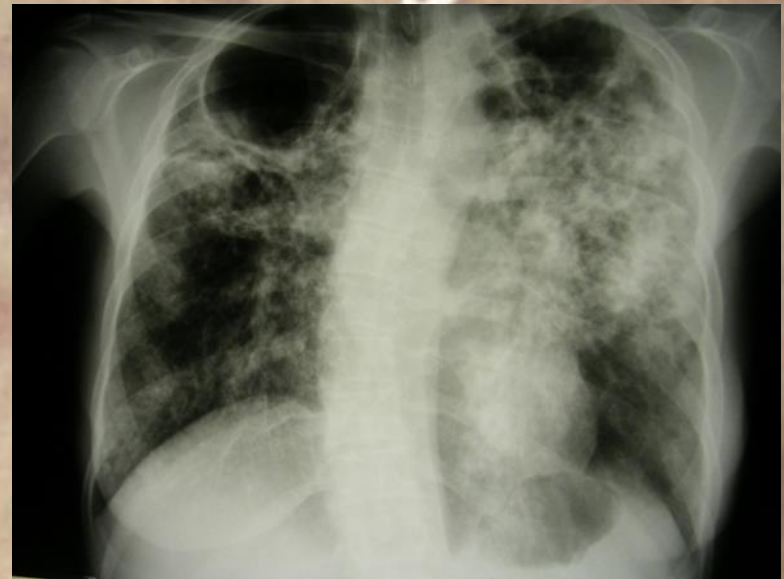


Radiologické obrázky u TB

Miliární TB u pacienta HIV +



Tb plic u alkoholika s poruchou výživy



Mimoplicní TB

Tuberkulomy mozku

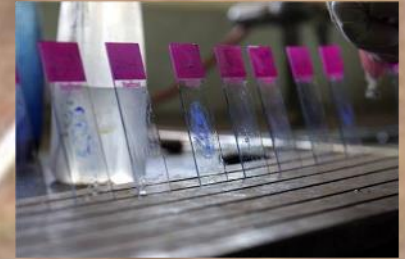


Tuberkulóza páteře



Průkaz TB

- **Mikrobiologické vyšetření – pozitivní kultivace M. tuberculosis** z různých materiálů- sputum odebrané ráno nalačno nebo po inhalaci solného roztoku, aspirát získaný výplachem z bronchu nebo tekutina získaná bronchoalveolární laváží, výpotky, mozkomíšní mok nebo jiné tělní tekutiny
- **Histopatologické vyšetření** vzorku plic, pohrudnice nebo uzlin získaného chirurgickou, bronchoskopickou nebo punkční biopsií prokazuje v typických případech epiteloidní granulom, někdy s nekrózou
- **Tuberkulinový kožní test** je průkazem opožděné hyperaktivity vůči antigenům různých mykobakterií
- **IGRA testy**- průkaz LTBI, PCR metody

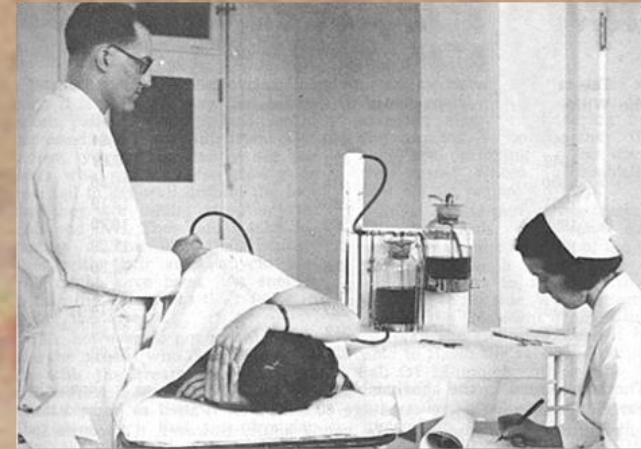


Formy TB

- **Primární TB-** vzniká v dětském věku často bez příznaků
- **Postprimární TB-** může probíhat chronicky nebo akutně- u většiny nemocných únava, nechutenství, hubnutí, pokles fyzické výkonnosti, subfebrilie, noční pocení a pokašlávání, kašel s produkcí hlenohnisu nebo vykašláváním krve, dušnost, pohrudniční bolest
- **Latentní TB infekce (LTBI)-** přítomnost M. Tb v organismu u člověka vyvolávající imunitní reakci, která se projeví testy- tuberkulinovým kožním testem nebo testem z krve- IGRA testy
- Asi u 5 % jedinců s LTBI vznikne během života aktivní onemocnění

Léčba TB

- **Léčba antituberkulotiky (AT)** je kombinovaná, dlouhodobá a kontrolovaná- minimální účinná doba podávání AT 6 měsíců- (DOTS – directly observed treatment, short-course)
- **Ústavní léčba** (iniciální fáze) trvá minimálně 2 měsíce a podává se čtyřkombinace (u dříve léčených až pětikombinace) AT- debacilizace
- Další léčba (pokračovací fáze) trvá minimálně 4 měsíce a podává se dvoukombinace (u dříve léčených trojkombinace) AT obvykle ambulantně
- **Denní podávání AT** brání vzniku získané lékové rezistence, intermitentní podávání akceptovatelné v pokračovací fázi u nových HIV negativních TB pacientů, u kterých je léčba přímo kontrolovaná (DOTS)



Prognóza

- **Prognóza včas a správně léčené TB dobrá**
- **Závažné formy-** miliární a diseminovaná TB, TB mozkomíšních plen, míchy a mozku, osrdečníku, orgánů dutiny břišní, páteře a močopohlavního ústrojí
- Obtížná léčba TB zánětu pohrudnice, zvláště je-li spojena s píštělí při provalení kaverny do pohrudniční dutiny- nutná obvykle několikaměsíční hrudní drenáž a často i operace- torakoplastika
- **Problémy-** intolerance léků, nedodržování, rezistentní kmeny M.TB
- U malé části nemocných, obvykle s infekcí kmenem mykobakteria rezistentním na léky (MDR TB), může být léčba doživotní
- Nepoznaná a pozdě léčená TB může být příčinou smrti

Dozor nad TB

- **Vakcinace**- pouze rizikové skupiny
- **Vyhledávání kontaktů** a screening rizikových skupin- bezdomovci, squatteři
- **Chemoprophylaxe** u kontaktů- děti, případně jedinci s LTBI v některých indikacích
- **Izolace nemocných**- zákon 258/2000 Sb.- týká se všech infekčních nemocných nebo nemocných podezřelých z infekce tuberkulózou
- **Kontrolovaná AT léčba** nemocných- DOTS
- **Dispenzarizace** osob s rizikem recidivy TB
- Povinnost **hlášení** TB
- **Zvláštní dohled a léčba nad MDR- TB**- Jednotka pro MDR TB v ČR v TN



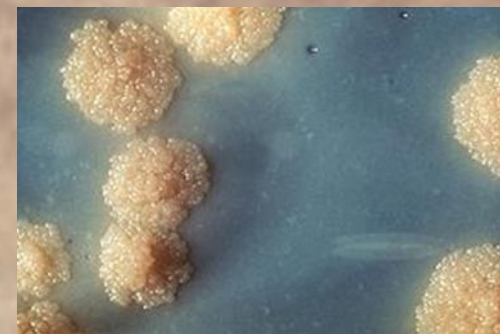
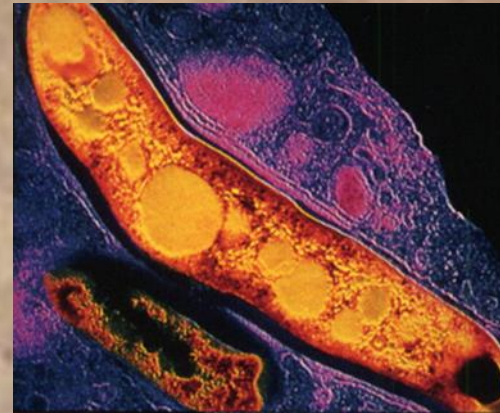
Nové problémy v dozoru nad TB a léčbě TB

TB v ČR pod kontrolou- jaká jsou tedy **slabá místa**, na která musíme zaměřit pozornost?

- **Import TB** ze sousedících i vzdálených zemí s vysokou incidencí TB- nejčastěji- Ukrajina, Bělorusko, Rusko, Kazachstán, Moldávie, Vietnam, Mongolsko
- Možnost zavlečení kmenů **Mykobakterií TB rezistentních na základní AT**
- **Ohniska TB nákazy** mezi bezdomovci, squatterry, sociálně slabými jedinci s abusem alkoholu a drog
- **Obtížná dostupnost** některých antituberkulotik, tuberkulinového testu a BCG vakciny- výrobcům ani dovozcům se nevyplácí import těchto léků do zemí, kde je nízká incidence TB
- **Vyšší incidence TB u pacientů léčených některými tzv. biologickými léky-** nyní již nikoli pouze anti TNF-alfa, ale například i alemtuzumab u RS, nové biologické léky v léčbě astmatu- zvýšení podílu dospělých jedinců indikovaných k chemopreventivní léčbě
- **Vyšší incidence TB u jedinců po transplantaci kostní dřeně a solidních orgánů**
- Onemocnění plic způsobená podmíněně patogenními mykobakteriemi

Latentní TB infekce- doutnající hrozba?

- LTBI je definována jako stav perzistující imunitní odpovědi na stimulaci antigeny *M. tuberculosis* bez známek klinicky manifestní aktivní tuberkulózy
- Jedinci léčení **antagonisty TNF α** a **některými jinými biologickými léky**- zvýšené RR pro vznik tuberkulózy **1,6-25,1krát**, u příjemců **solidních orgánů až 70x**
- **Vyšší riziko TB z LTBI u dětských kontaktů s TB**
- **Reaktivace latentní TB-** rychlá progrese nemoci



Kdo je ohrožen latentní TB infekcí?

- **Pacienti na tzv. biologické léčbě:**
 - **Revmatologie:** RA, psoriáza a psoriatická artritida, ankylosující spondylitida, juvenilní idiopatická artritida
 - **Gastroenterologie:** idiopatické střevní záněty
 - **Pneumologie:** některé kožní formy sarkoidózy, nové biologické léčby astmatu
 - **Neurologie:** léčba roztroušené sklerózy
- **Příjemci kostní dřeně a solidních orgánů**
- **HIV infikovaní**
- **Pacienti na dialýze**
- **Děti a dospělí jedinci v kontaktu s nemocnými s TB**

Identifikace jedinců s latentní TB infekcí

- **Identifikace jedinců s LTBI- testy imunitní odpovědi**
 - **kožní test- in vivo**
 - **IGRA test in vitro- sensitivita IGRA vyšší než kožní test a IGRA jsou vhodnější i pro**



Standardy screeningu a léčby latentní TB infekce

- Doporučené postupy ČPFS screeningu a léčby LTBI
 - chemoprolaxe a chemoprevence dětských kontaktů
 - latentní tuberkulózní infekce- doporučený postup diagnostiky a léčby
 - latentní tuberkulózní infekce u nemocných léčených biologickými léky
 - Latentní tuberkulózní infekce a tuberkulóza u transplantovaných

www.pneumologie.cz

Screening latentní TB infekce

Systematické testování LTBI je doporučeno u těchto skupin:


- HIV infikovaní
- Děti i dospělí v kontaktu s pacienty s TB
- Pacienti zahajující léčbu preparáty anti- TNF alfa, případně jinými léky ovlivňujícími imunitní systém, u kterých je zvýšené riziko vzplanutí TB
- Pacienti na dialýze
- Kandidáti transplantace krvevorných buněk a solidních orgánů
- Pacienti se silikózou

Systematické testování by mělo být zvaženo u těchto skupin:

- Vězni
- Pracovníci ve zdravotnictví
- Přistěhovalci ze zemí s vysokou incidencí TB
- Bezdomovci
- Pravidelní uživatelé ilegálních drog



Preventivní chemoterapie- léčba latentní TB infekce

- 6 měsíců isoniazidu v dávce 5 mg/kg u dospělých a 10 mg/kg u dětí (maximální dávka 300 mg)
 - 9 měsíců isoniazidu v dávce u potenciálních příjemců krvetvorných buněk a solidních orgánů
- 

Nebo

- 4 měsíce rifampicinu v dávce 10 mg/kg u dospělých i dětí (maximální dávka 600 mg)

Nebo

- 3 měsíce rifampicinu + isoniazidu

Epidemiologie TB u transplantovaných

Výskyt TB

- 20-74 krát častější u SOT
- 2krát častější u HSCT než v běžné populaci

TB má u těchto jedinců často fatální průběh (až v 31% u SOT , a až v 50% u HSCT příjemců)

- Na území s nízkým výskytem TB (i ČR) prevalence TB u SOT pacientů 0,5 – 6,4%




Vznik aktivní TB po Tx

- Aktivní TB se u pacientů po transplantaci může vyskytnout na základě několika různých situací:
 - z latentní infekce *M. tuberculosis* (LTBI) u kandidáta transplantace
 - z dárcovské tkáně infikované mykobakterií tuberkulózy (M.TB)
 - novou infekcí po transplantaci
 - u pacientů s aktivní TB, kterým je provedena urgentní transplantace
- Vzhledem k různým mechanismům vzniku TB u těchto pacientů je nutný pečlivý předtransplantační screening příjemce i dárce

Vyšetření rizikových faktorů a LTBI

- Každý pacient před SOT v ČR má mít proveden laboratorní test (viz výše) na stanovení LTBI
- Každý pacient před SOT má mít vyšetření na stanovení rizikových faktorů pro rozvoj TB po SOT:
 - **anamnéza:** kontakt s infekčním TB pacientem, imigrace z krajiny s vysokou incidencí TB, předchozí neléčená nebo nedoléčená TB
 - **skiagram (CT) hrudníku:** fibrotické / kalcifikované léze na rtg hrudníku kompatibilní s anamnézou TB u dříve neléčených pacientů

Léčení aktivní tb u transplantovaných pacientů

- **AT léčba se u transplantovaných pacientů liší od obecné populace:**
 - Rifampicin interaguje s imunosupresivními léky-
kombinace bez rifampicinu, je-li to možné
 - Nežádoucí účinky AT jsou mnohem častější
 - Časté recidivy
 - V důsledku toho, že jeden nebo více léků první volby nelze použít, a tím je doporučená délka léčby obecně delší než u běžné populace..
- 

Rezistentní tuberkulóza (TB)

- Rezistence mykobakteria TB na jeden nebo více léků- primární a sekundární, hlavní příčina- neukončená AT léčba, špatná kombinace léků, léčba není kontrolována
- Monorezistence poprvé posána v r. 1943 (Streptomycin)
- Multirezistence poprvé popsána - v r. 1970 (rifampicin+ isoniasid)

Léky pro léčbu MDR TB- AT 2.řady

- Léky drahé, toxické, často na mimořádný dovoz
- **Standardně užívané léky pro léčbu MDR- TB:**
 - Aminoglykosidy – amikin, kanamycin, streptomycin
 - Chinolony – ofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin
 - Makrolidy - claritromycin, azitromycin
 - Polypeptidy – capreomycin
 - Thioamidy – ethionamid, prothionamid
 - Cykloserin
 - Clofazimin
 - Para-aminosalicylová kyselina
 - Linezolid
- **Nové: bedaquilin (Sirturo), delamanid (Deltyba)**

Lékové režimy v léčbě MDR TB

- Doporučena „citlivá“ nejméně 4 kombinace
- **Kombinace 5 a více AT–** u rozsáhlých forem, při nejasné citlivosti
- U mono a polyrezistence - doba podávání 9-12 m /při citlivosti na R/, 18 m/při rezistenci na R/
- **U MDR TB minimální doba léčby – 22 měsíců po konverzi sputa**
- **Z toho Injekční aplikace – 6 měsíců**

Výhled v léčbě TB

- **Nová AT** (bedaquilin- SIRTURO, delamanid- DELTYBA), dokáží působit i na multirezistentní tuberkulózní bacily- velmi vysoká cena
- **Nová vakcína** je velkou prioritou, zatím se nepodařilo konstruovat takovou vakcinu, která by byla dostatečně imunogenní, tj. navozovala ochranu před TB, a přitom bezpečná
- Se stoupajícím počtem pacientů na tzv. biol. léčbě- nyní již nikoli pouze anti TNF-alfa, ale i např. alemtuzumab u RS- **zvýšení podílu dospělých jedinců indikovaných k chemopreventivní léčbě**
- **Chemopreventivní léčba i pro dospělé jedince s LTBI infekcí, bez jiného rizika**

Děkuji Vám za pozornost

