Tuberkulóza. Principy racionální diagnostiky a léčby v ČR a ostatních evropských zemích

Pneumologická klinika 1.LF UK

Thomayerova nemocnice
Praha

Martina Vašáková, Emília Kopecká

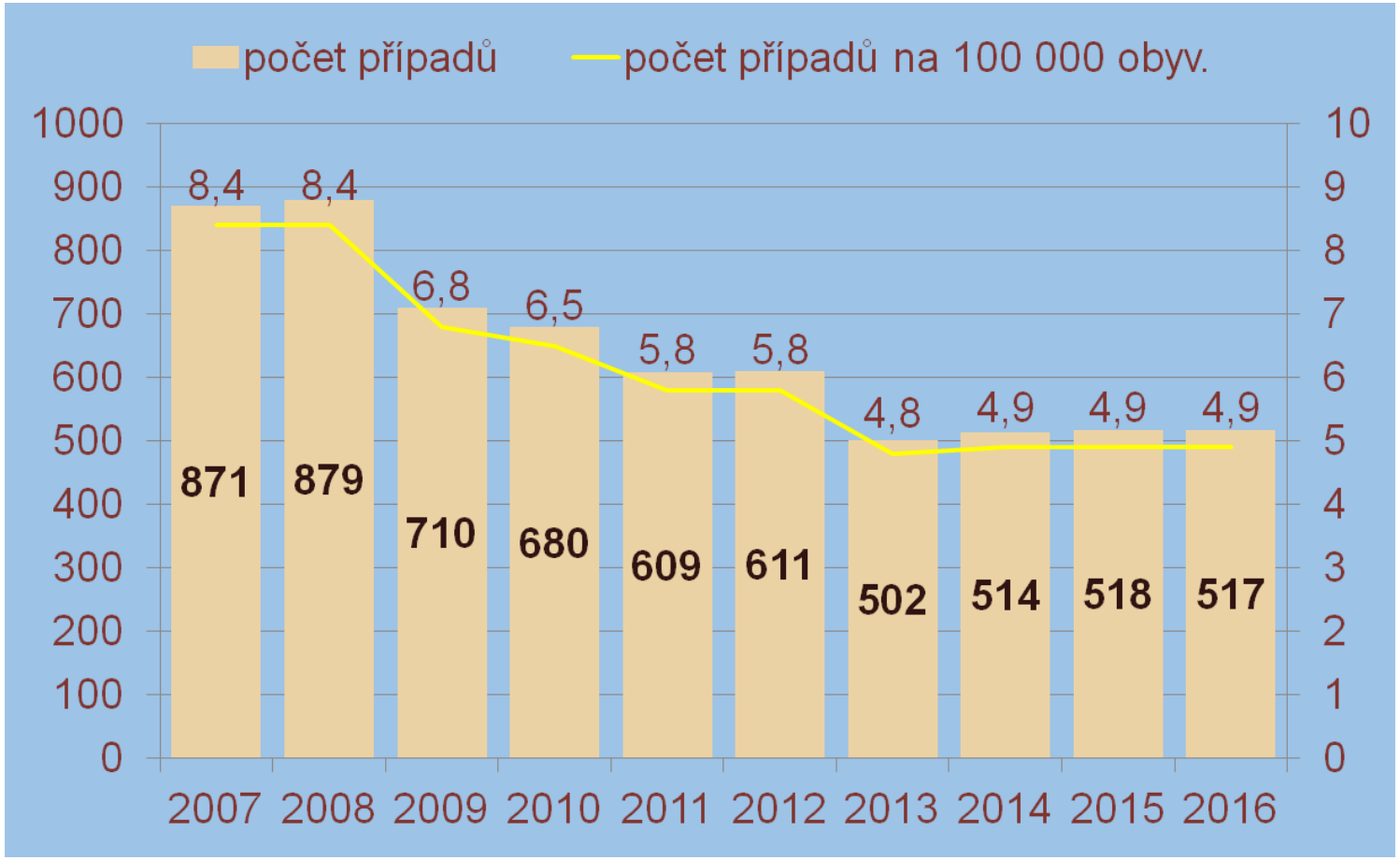
Tuberkulóza- stále celosvětová hrozba

- *Mycobacterium tuberculosis* jako původce TB odhalen před více než stoletím
- Více než 50 let máme k dispozici základní řadu léků pro léčbu této nemoci
- Přesto!!
  - na TB ročně umírá 1,45 milionů lidí
  - infikovány téměř 2 miliardy lidí
  - 8,8 milionů ročně onemocní
  - 1,1 milionů zároveň HIV pozitivních
- Epidemiologická závažnost TB
  - chronický průběh nemoci
  - dlouhé trvání léčby
  - obtížná dostupnost preventivních opatření a léčby v chudých oblastech světa
- V ČR situace dobrá, počet nových případů je do 500 ročně

Epidemiologická situace TB v ČR

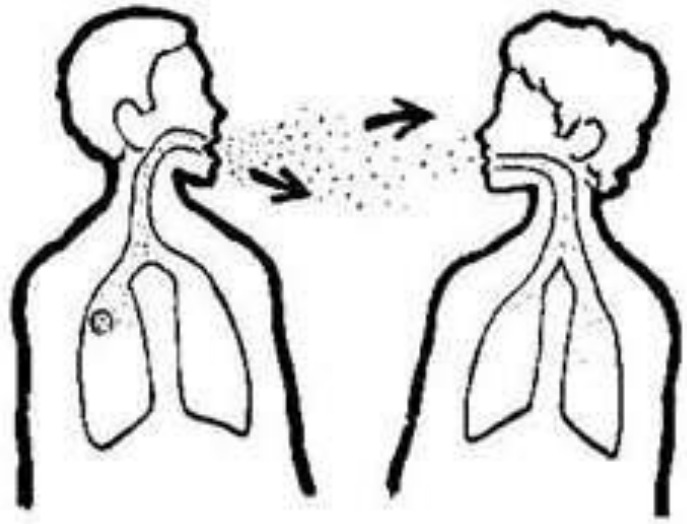
- Incidence TB v ČR – 4,9/100 000 obyv.
- ČR patří mezi země s nízkou incidencí a trend výskytu nadále klesající
- Epidemiologicky jsou nejzávažnější jedinci vylučující mykobaktéria prokázané mikroskopicky- přes 30 %
- Recidivy v ČR jsou nízké (pod 4 %)
- Ročně onemocní kolem pěti dětí
- Mortalita je v posledních letech velmi nízká - 0,3/100 000 obyv.

Počet TB v ČR 2007-2016



Kdo je zdroj nákazy?

- **Nejzávažnějším zdrojem tuberkulózní nákazy je nemocný člověk**, který vylučuje mykobakterie prokazatelné přímo **mikroskopicky**
- **Přenos infekce:**
  - **inhalační cesta** (kapénková nákaza)- více než v 80% je bránou vstupu dýchací ústrojí
  - **přímý kontakt s infekčními sekrety** nemocných, při kontaktu s infikovanými předměty, nebo infekce zažívacím traktem
- **profesionální nákaza** u lidí pracujících s infekčním materiálem (patolog, chirurg)
- **K přenosu infekce obvykle potřeba dlouhodobý a těsný kontakt** s nemocným vylučujícím mykobakterie
  - 8 hodin s nemocným s mikroskopickou pozitivitou,
  - 40 hodin s nemocným s kultivační pozitivitou

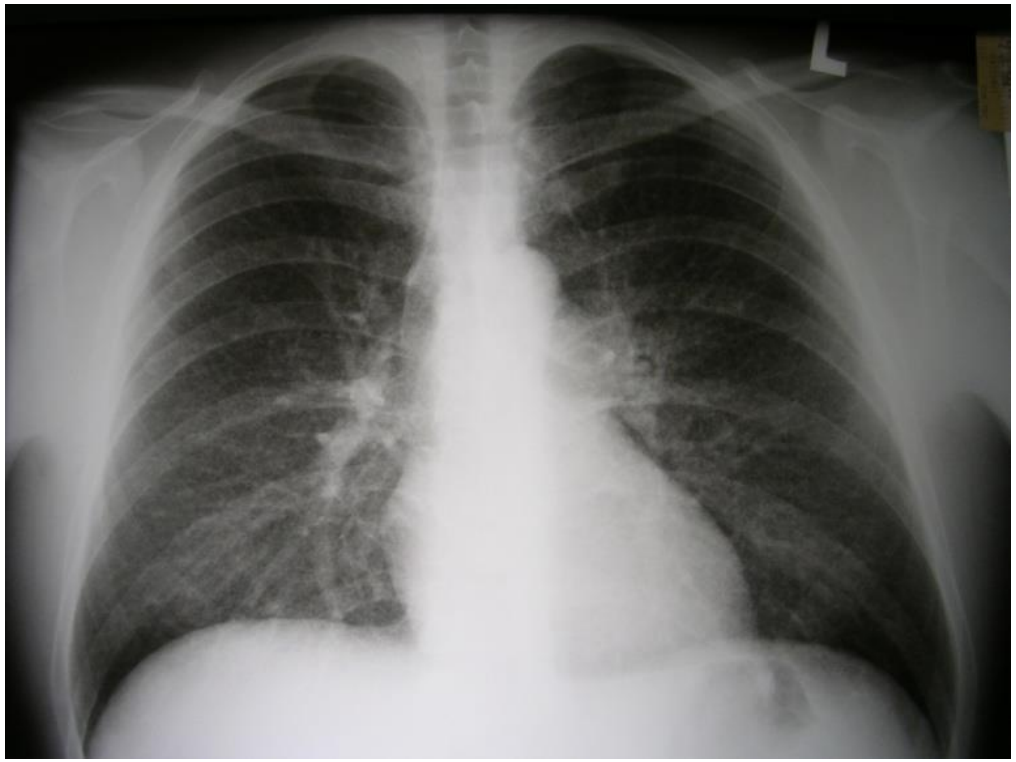


TB klinický obraz- kdy myslet na TB?

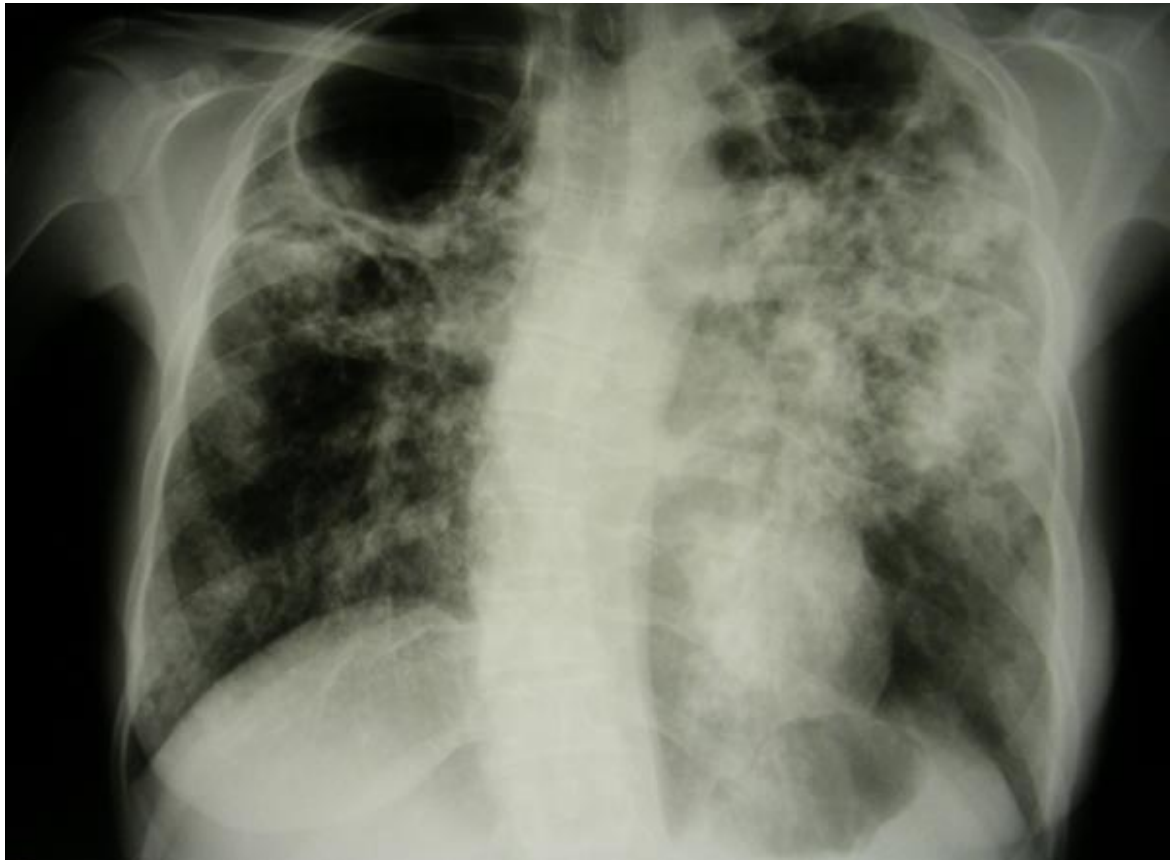
- **Subjektivní stesky-** subfebrilie, neprospívání, pokašlávání, zvýšené pocení- noční poty, vykašlávání krve
- **Objektivní nález**
  - zpočátku velmi chudý nebo nespecifický
  - v pokročilých fázích výrazný váhový úbytek až kachexie, febrilie, poty, hemoptýzy
- **Fyzikální nález-** fyziologický nebo velmi chudý i při rozsáhlém postižení plic
- **Radiologický nález** charakteristický, ale nikoliv specifický

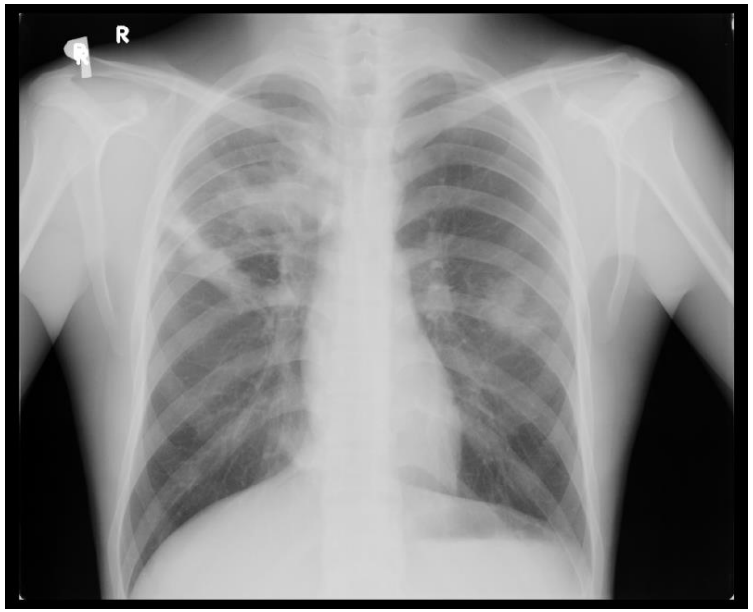
Radiologické obrazy u TB

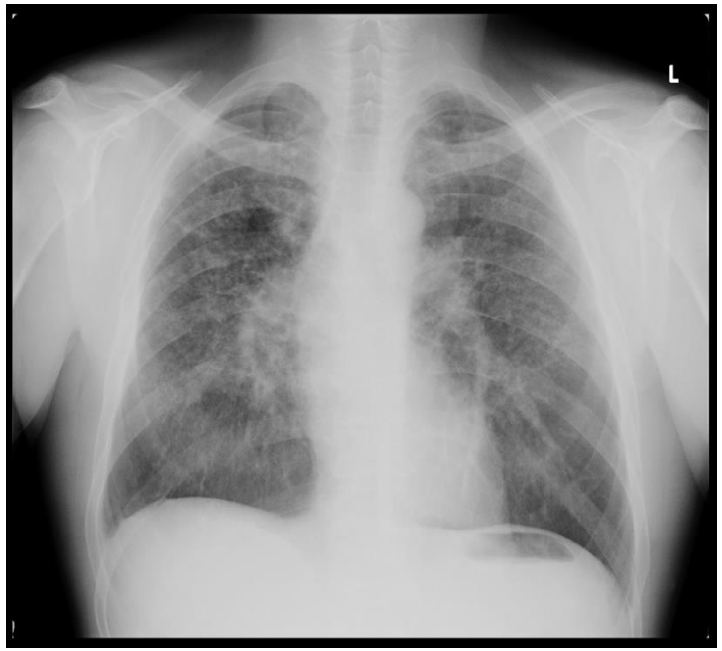
Miliární TB u pacienta HIV +

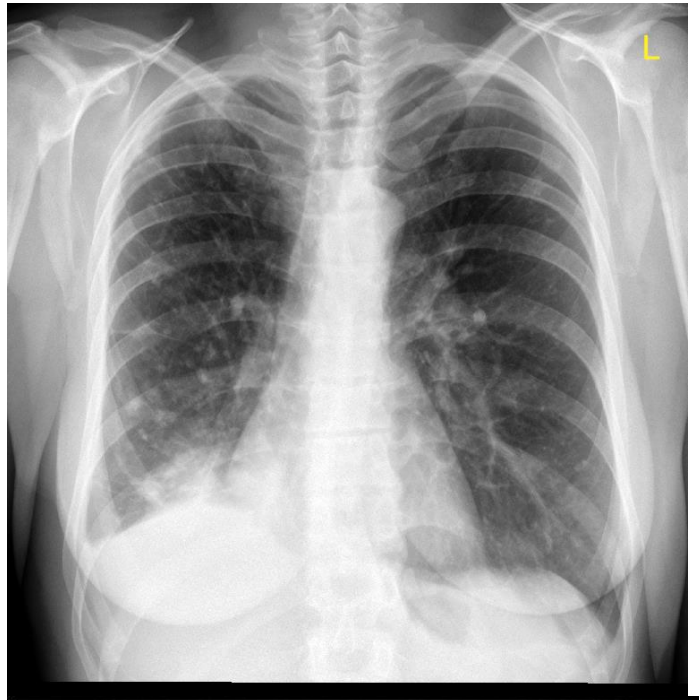


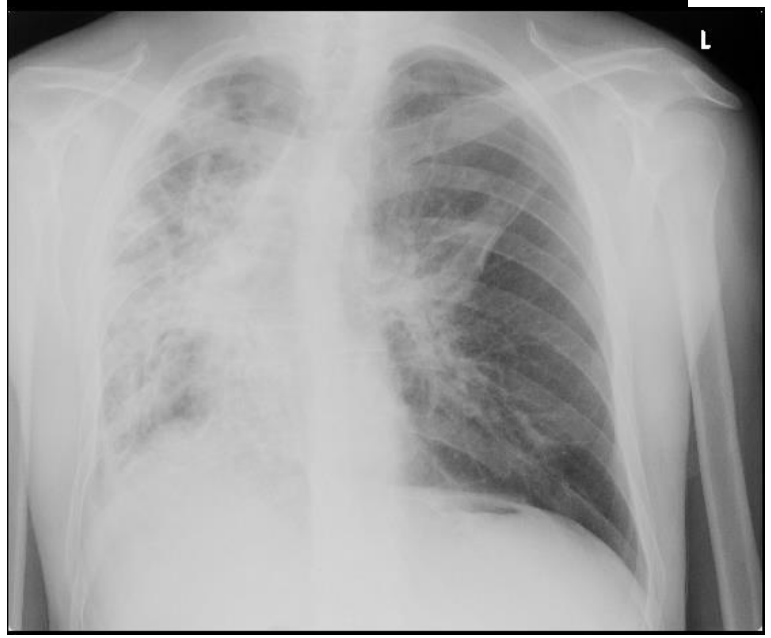
TB plic u alkoholika s poruchou výživy




R

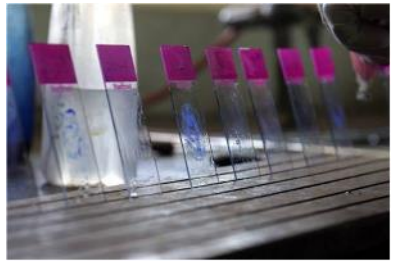

L


L


L

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- cíle

- vyléčit nemocného a zachovat kvalitu života a produktivitu,
- zabránit úmrtí na aktivní TB a předejít pozdním následkům,
- zabránit relapsu onemocnění,
- minimalizovat možnost přenosu TB na ostatní,
- zabránit vzniku získané lékové rezistence.

Antituberkulotika

- **Základní-** isoniazid, rifampicin, ethambutol a pyrazinamid
- **Streptomycin** většinou pouze u rezistentní TB a recidiv TB a uTB centrální nervové soustavy

- **Hlavní účinky AT:**
  - baktericidní - schopnost rychle usmrtit aktivně rostoucí mykobakterie- INH, RMP, STM
  - sterilizační – schopnost usmrtit semidorminantí mykobakterie- RMP, PZA
  - zábrana vzniku lékové rezistence – INH, RMP, STM, EMB, PZA

Lékové režimy

Standardizované režimy pro nové pacienty s TB

Iniciální fáze léčby	Pokračovací fáze
2 měsíce HRZE	4 měsíce HR

Standardizované režimy pro nové pacienty s TB z oblastí s vysokým výskytem rezistence na INH

Iniciální fáze léčby	Pokračovací fáze
2 měsíce HRZE	4 měsíce HRE

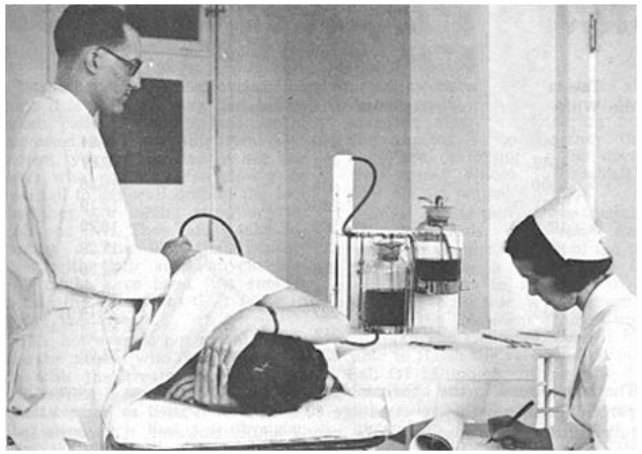
Standardizované režimy pro dříve léčené pacienty s TB

Iniciální fáze léčby	Pokračovací fáze
2 měsíce HRZES/1 měsíc HRZE	5 měsíců HRE

E – ethambutol; H – isoniazid; R – rifampicin; Z – pyrazinamid

Léčba TB

- **AT léčba-** kombinovaná, dlouhodobá a kontrolovaná- minimální účinná doba podávání AT 6 měsíců- (DOTS – directly observed treatment, short-course)
- **Iniciální fáze**- obvykle ústavní léčba- trvá minimálně 2 měsíce a podává se čtyřkombinace (u dříve léčených až pětikombinace) AT- debacilizace
- **Pokračovací fáze**- obvykle ambulantní- trvá minimálně 4 měsíce a podává se dvoukombinace (u dříve léčených trojkombinace) AT
- **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
- **Chemoprofylaxe** 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

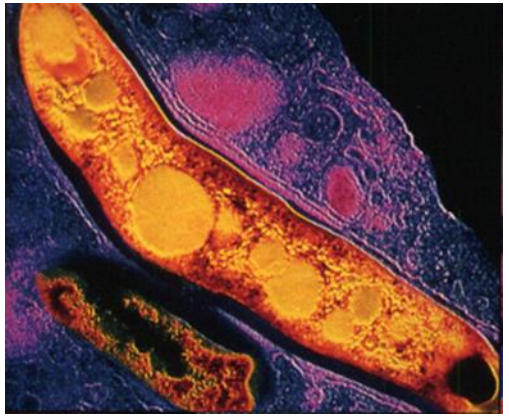
Nové problémy v dozoru nad TB a léčbě TB

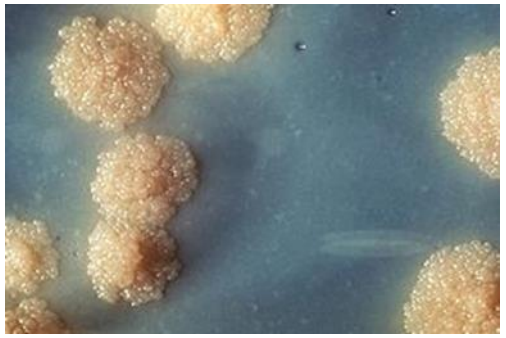
TB v ČR pod kontrolou- jaká jsou tedy **slabá místa**, na která musíme zaměřit pozornost?

- **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, squattery, 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**
- **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 TNFα 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 asthmatu
  - **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**

Vznik aktivní TB u pacientů na BT nebo po Tx

- Aktivní TB se u pacientů po transplantaci může vyskytnout na základě několika různých situací:
  - z latentní infekce M. tuberculosis (LTBI) u kandidáta biol. Léčby či transplantace
  - novou infekcí na BT či po transplantaci
  - z dárcovské tkáně infikované mykobakterii tuberkulózy (M.TB) u Tx
  - Progrese aktivní nepoznané TB, u pacientů nasazených na BT nebo urgentněš transplantovaných

- Nutný pečlivý předtransplantační screening příjemce i dárce před Tx
- Nutné pečlivé vyšetření kandidátů BT

Standardy screeningu a léčby latentní TB infekce

- Doporučené postupy ČPFS screeningu a léčby LTBI
  - chemoprofylaxe 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 transplantovyných

www.pneumologie.cz

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 imunokompromitované jedince (T-Spot), neovlivněné infekcí NTM a BCG vakcinací

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

Rezistentní TB

- **Monorezistentní TB** – rezistence na jedno ze základních AT
- **Polyrezistentní TB** – rezistence na dvě a více základních AT, musí být zachována citlivost na INH nebo RIF
- **Multirezistentní TB**- MDR TB- onemocnění vyvolané kmenem *Mycobacterium tuberculosis* rezistentním minimálně na kombinaci základních antituberkulotik – izoniazid a rifampicin
- **Extenzivně rezistentní TB- XDR TB** - kmen necitlivý na izoniazid a rifampicin + fluorochinolonové antibiotikum a současně minimálně na jedno ze tří parenterálních antibiotik – capreomycin, kanamycin a amikacin
- **Totálně rezistentní TB- TDR TB**– rezistence na AT I. a II. řady –léčebné možnosti velmi omezené

MDR TB ve světě

- Ročně je nově diagnostikováno 490 000 případů MDR TB
- 250 000 úmrtí na MDR TB
- Úspěšná léčba u pouze 52% pacientů

MDR TB v ČR 2007-2017

- Duben 2007 – Jednotka pro léčbu multirezistentní tuberkulózy v ČR v Thomayerově nemocnici v Praze
- Terapie podle posledních doporučení WHO

Celkem pacientů	72
Muži	53
Ženy	19
Cizinci	52 (72%)

ROK	Počet pacientů
2007	6
2008	9
2009	10
2010	5
2011	7
2012	3
2013	1
2014	6
2015	11
2016	6
2017	8

MDR TB cizinci

- Cizinců celkem 53

- 39 pacientů bývalý SSSR
- 11 pacientů Mongolsko
- 2 pacienti Vietnam
- 1 pacient Slovensko

Bývalý SSSR

- Ukrajina 28
- Bělorusko 3
- Kirgistan 3
- Moldavie 2
- Gruzie 1
- Čečensko 1
- Litva 1

Výsledky léčby

- Léčba ukončena 62 osob
- Léčba pokračuje 10
- Přerušení léčby 2

- Léčeno 12 recidiv onemocnění
- V uvedeném období 3 pacienti HIV pozitivní
- 1 pacient léčen chirurgicky
- Úmrtí na MDR TB - 1

Zásady diagnostiky a léčby MDR TB

- V diagnostice širší použití molekulárně genetických metod k rychlému zjištění rezistence na RMP a INH
- izolace a plně kontrolovaná léčba TB v iniciální i v pokračovací fázi
- MDR TB a XDR TB musí být léčena ve speciálních centrech
- léčba podle citlivosti kmene, zahájení léčby- dle předpokládané citlivosti případně dle doporučení WHO
- vyhledávání kontaktů a zábrana šíření MDR TB a XDR TB
- Léčebný režim složený z nejméně 5 léků na něž jsou mykobaktéria citlivá
- Složení režimu z těchto léků: fluorochinolon+ p.e. (amikacin, kanamycin, capreomycin) + ethionamid/prothionamid +cykloserin + clofazimin + PZA

Léčba MDR TB na našem pracovišti

- Doba hospitalizace minimálně 6 měsíců, po dobu podávání parenterálních preparátů (90 dní denně, poté 45 dávek ob den)
- Doba hospitalizace do dosažení kultivační negativity (3 po sobě následující sputa k.n.)
- Léčba doposud 20 měsíců od dosažení kultivační negativity
- Léčba komplexní (antiretrovirová, substituční- drogová závislost, chirurgická)
- Po dosažení debacilizace je pacient propuštěn do ambulantní péče – 4-kombinace léků
- Pravidelné sledování rtg nálezu, vyšetření sputa na MTB
- Sledování po ukončení léčby ještě minimálně 5 let

Nové doporučení WHO- rapid communication 09/2018

- **Zkrácení doby léčby u některých pacientů s doposud aplikovanými léčebnými režimy založenými na iniciálním podání injekčních léků**
- **Zavedení nových léků do kombinací**
- **Nová kategorizace léků**
- **Akcent na perorální ambulantní léčbu**

Nová kategorizace léků u MDR TB

- **Skupina A: upřednostňované léky: levofloxacín / moxifloxacín, bedaquilin a linezolid**
- **Skupina B: léky, ktoré mají být přidané do léčebného režimu jako další: klofazimin, cykloserin / terizidon**
- **Skupina C: léky, pro doplnění léčebných režimů nespadající do A a B: etambutol, delamanid, pyrazinamid, imipenem-cilastatin, meropenem, amikacin (streptomycín), etionamid / protionamid, kyselina p-aminosalicylová**
- **Nedoporučené léky: kanamycin a kapreomycin- zvýšené riziko selhání léčby a relapsu**

Sestavení léčebných režimů MDR TB

SKUPINA	LÉK	Zkratka
Skupina A: **Pokud možno mají být použité všechny 3**	Levofloxacin nebo Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquilin	Bdq
	Linezolid	Lzd
Skupina B: **Pokud možno přidej oba léky**	Clofazimin	Cfz
	Cycloserin nebo Terizidone	Cs Trd
Skupina C: **Použij na doplnění léčebného režimu v případě, pokud nemůžeš použít léky ze skupiny A a B**	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamid	Z
	Imipenem-cilastatin nebo Meropenem	Ipm-Cln Mpm
	Levofloxacin nebo Moxifloxacin	Am (S)
	Bedaquilin	Eto Pto
	Linezolid	PAS

Zkrácení léčby MDR TB

- Evidence- studie STREAM- režimy s injekčními AT
- Nejméně 9 – 12 měsíců celkem
- Úvodní
  - 4 – 6 měsíců:
  - Km(Am)
  - Mfx
  - Pto (Eto)
  - Cfz
  - Z
  - Vysoká dávka – E
- Pokračovací
  - 5 měsíců
  - Mfx
  - Cfz
  - Z
  - E

Zkrácený režim léčby MDR TB

- Není rezistence na žádný z léků používaný ve zkráceném režimu- s výjimkou izonidazidu
- Nesnášenlivost nebo riziko toxicity (lékové interakce) kteréhokoli léku v kratším režimu MDR-TB alebo riziko toxicity
- Gravidita
- Diseminovaná forma TB, TB meningitis a TB CNS, mimoplicní firma TB u pacientů HIV+

Perspektivy léčby MDR TB

- Individualizace léčby
- Poznání molekulární báze rezistence na lék a farmakokinetiky a farmakodynamiky AT

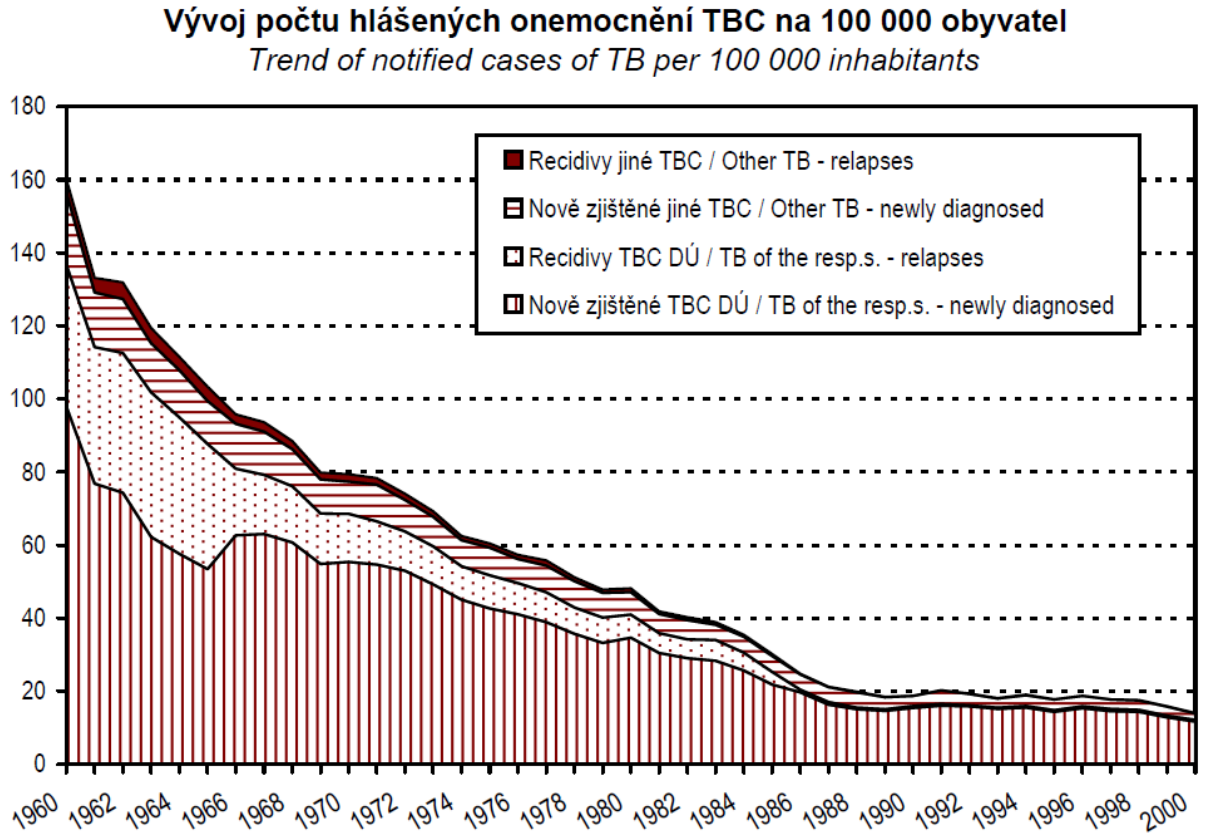
- 3 důležité signály:
  - přípustnost a dostupnost plně účinných perorálních léčebných režimů pro většinu pacientn
  - potřeba vyloučit rezistenci na léky před započetím léčby, zejména před započetím zkrácených režimů
  - potřeba důkladné monitorace léčebné odpovědi

Jaká jsou současná pravidla pro izolaci v ČR

- Při podezření na TB je dotyčný izolován
- Izolace probíhá na specializovaných odděleních tuberkulózy a v plicních léčebnách
- **Léčba je kontrolovaná**
- **Paradoxně nemocného izolujeme v době, kdy začíná být léčen a tím, jeho infekciozita klesá**
- Obvyklá doba izolace:
  - Do kultivační negativity- tedy **nejméně 2 měsíce !**
  - U MDR tuberkulózy po celou dobu léčba injekčními léky a do dosažení alespoň dvou kultivačních negativit sputa- **nejméně 6 měsíců!**

Opatření vlády 1958- 1968- bez nařízení izolace

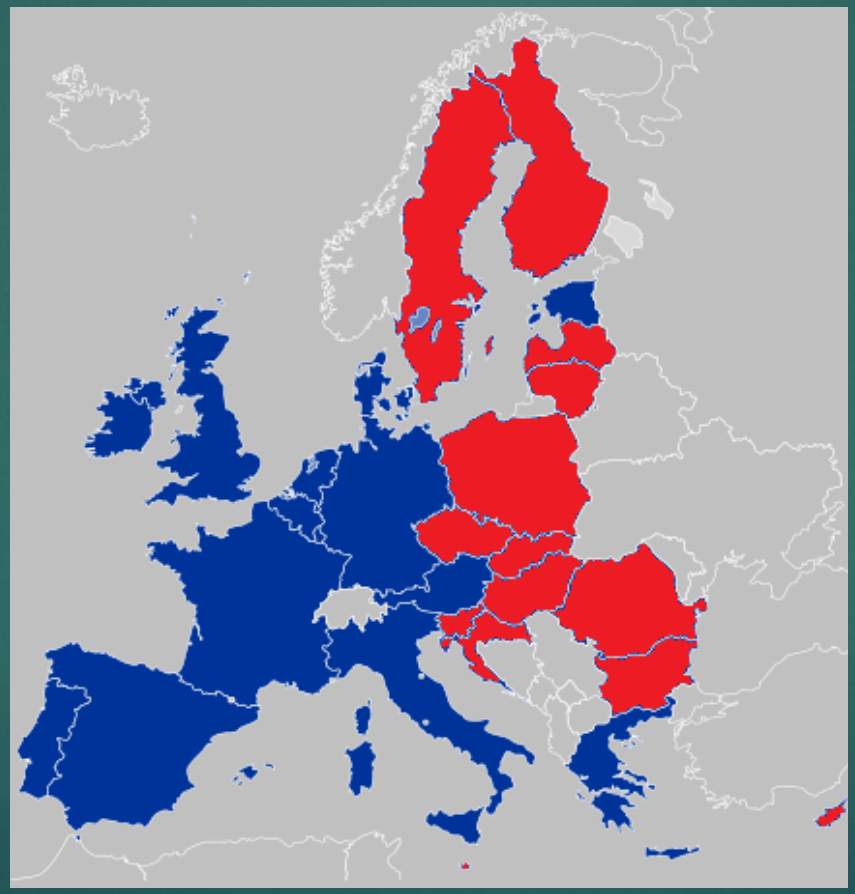
- Dramatické snížení incidence TB o více než polovinu (tabulka- - ÚZIS TB a respirační nemoci 2000)
- Ve spolupráci s veterinární správou eradikace TB skotu v roce 1964



Jak je to v jiných státech EU?

- **Ve většině případů bez povinné izolace**
- Podobný režim izolace **pouze Polsko a Rumunsko**
- Proč jsou u stejné infekční nemoci za podobných podmínek jiná nařízení stran izolace?
- Má přísná izolace aditivní efekt na nízkou incidenci TB v ČR?

Povinnost hospitalizace ve státech EU, 2018
Plicní tuberkulóza, mp kp

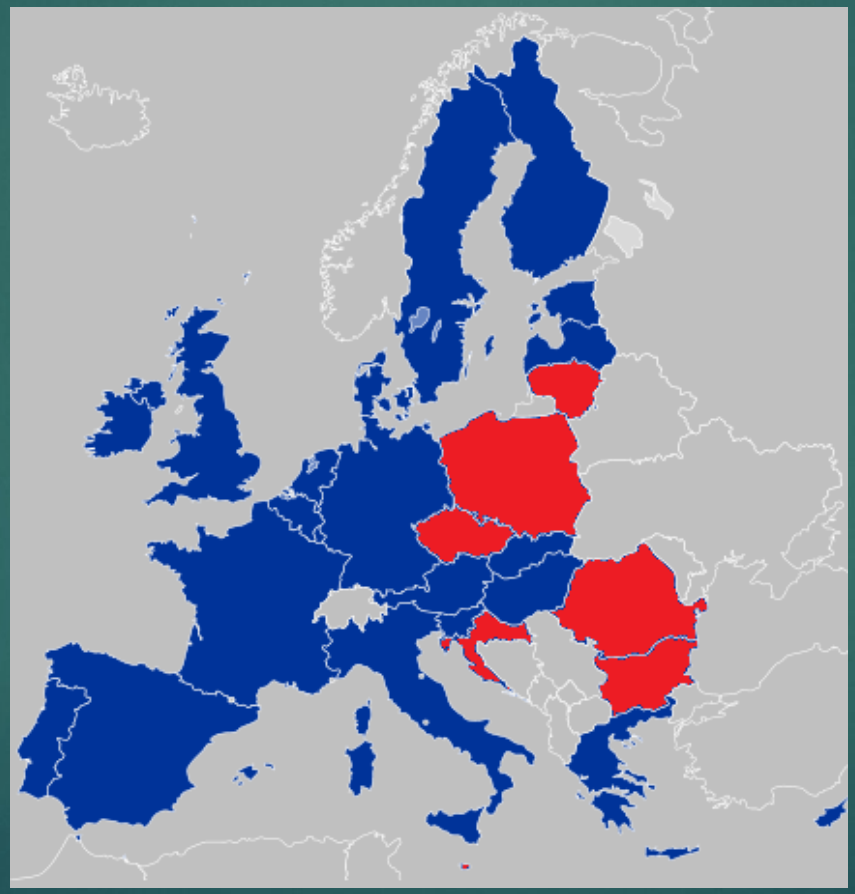


Ano 14

Ne 14

Zdroj: NFPs pro tuberkulózu ve státech EU, osobní komunikace, Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce

Povinnost hospitalizace ve státech EU, 2018
Plicní tuberkulóza, mn kp

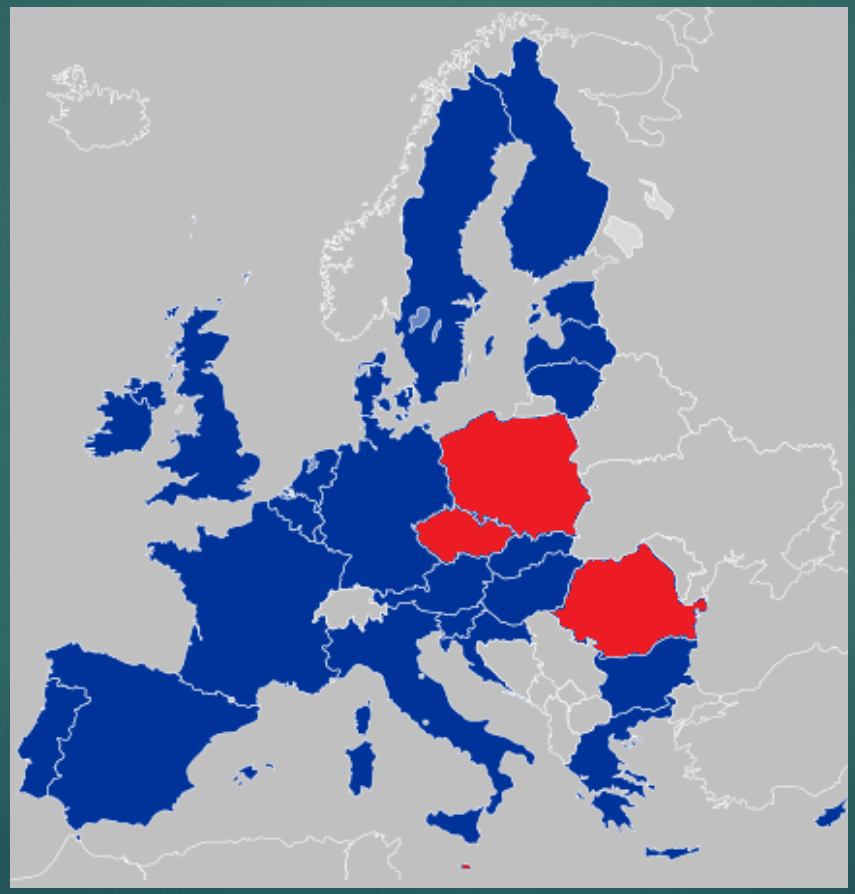


Ano 7

Ne 21

Zdroj: NFPs pro tuberkulózu ve státech EU, osobní komunikace, Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce

Povinnost hospitalizace ve státech EU, 2018
Plicní tuberkulóza, mn kn

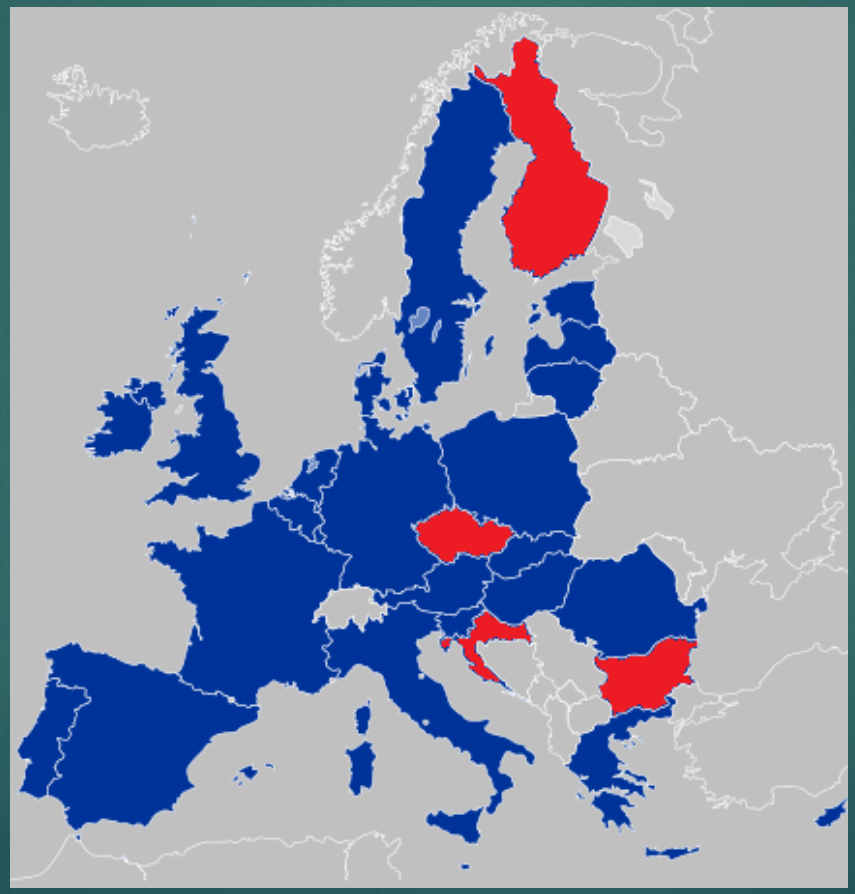


Ano 4

Ne 24

Zdroj: NFPs pro tuberkulózu ve státech EU, osobní komunikace, Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce

Povinnost hospitalizace ve státech EU, 2018
Mimoplicní tuberkulóza, kp

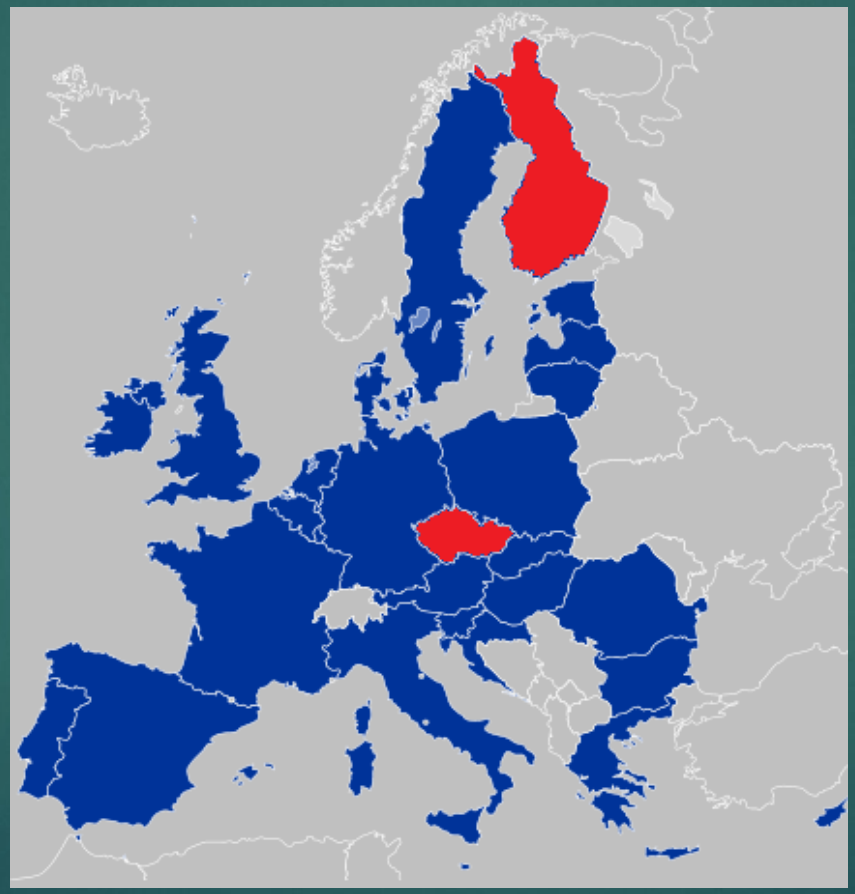


Ano 4

Ne 24

Zdroj: NFPs pro tuberkulózu ve státech EU, osobní komunikace, Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce

Povinnost hospitalizace ve státech EU, 2018
Mimoplicní tuberkulóza, kn

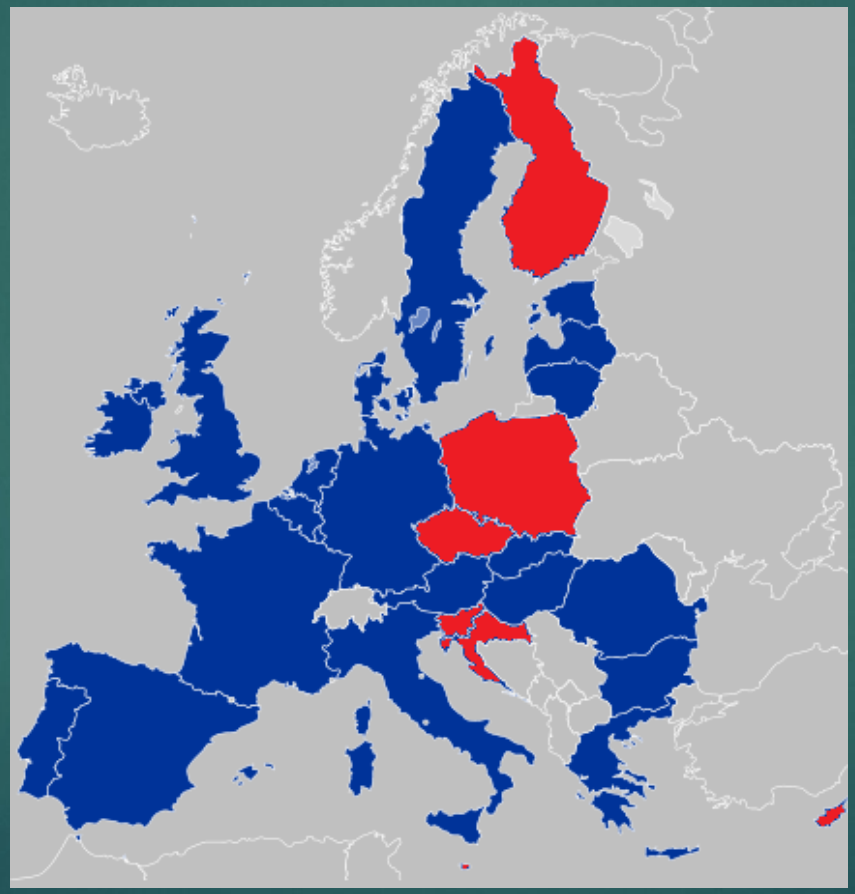


Ano 2

Ne 26

Zdroj: NFPs pro tuberkulózu ve státech EU, osobní komunikace, Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce

Povinnost hospitalizace ve státech EU, 2018
Podezření na tuberkulózu



Ano 7

Ne 21

Zdroj: NFPs pro tuberkulózu ve státech EU, osobní komunikace, Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce

Budeme se blížit v nařízení izolace EU?

- Individuální zvážení izolace- domácí izolace
- Kontrolovaná léčba- domácí péče
- Hospitalizace pacientů v těžkém stavu, nespolupracujících, pacientů s MDR TB

- Konflikt s lidskými právy a svobodami- jsou jiná lidská práva v ČR a v zemích EU na západ od nás?

Závěr

- Tuberkulóza včetně MDR TB je celosvětový problém a WHO vynakládá nemalé finanční prostředky ke zlepšení situace a snížení počtu nemocných
- ČR patří mezi země s nízkou incidencí tuberkulózy a situace ohledně MDR TB zatím není alarmující
- Implementace nových doporučení WHO doporučující převážně ambulantní léčbu intervenují s našimi zákony o izoaci infekčních nemocí- nutnost odborné diskuze a dohody

Děkuji za pozornost