



# Έλεγχος επαφής και θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης

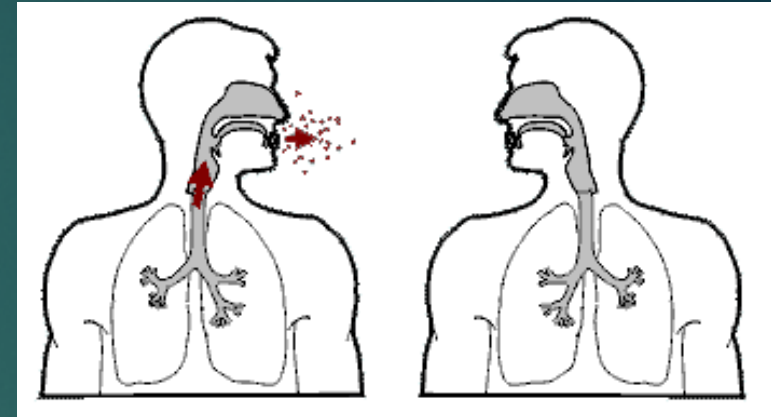
Λουκέρη Αγγελική  
Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Υπότροφος Ε.Π.Ε.,  
Αντιφυματικό Τμήμα, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Για την παρούσα ομιλία δεν υπάρχει  
καμία σύγκρουση συμφερόντων με  
φαρμακευτικές ή συναφή εταιρείες



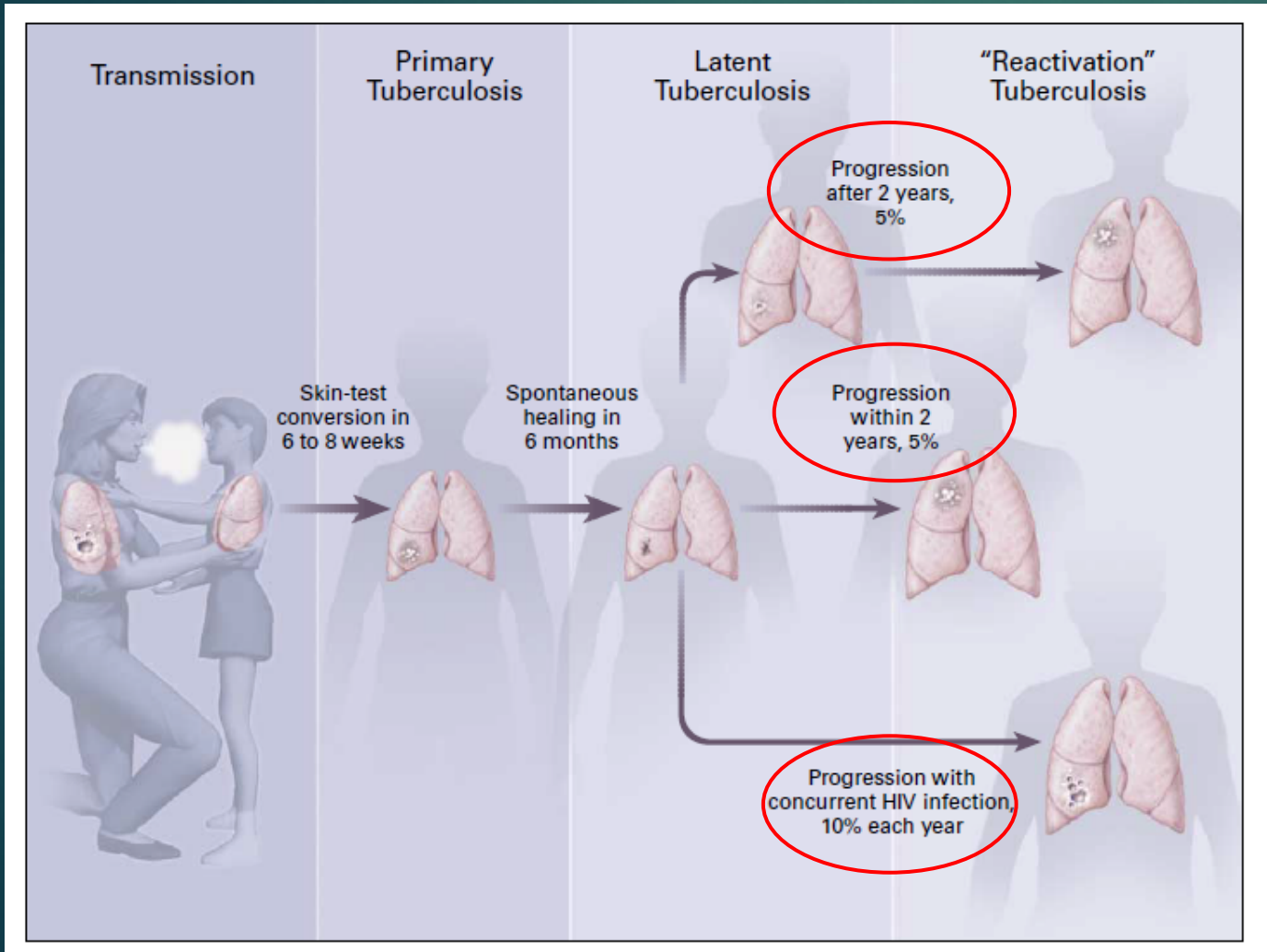
# Γιατί πρέπει να γίνεται ο έλεγχος επαφών;

- ▶ Αναγνώριση και θεραπεία νέων κρουσμάτων με ενεργή TB στο ίδιο περιβάλλον με το αρχικό κρούσμα=> Διακοπή της «αλυσίδας» μετάδοσης
- ▶ Εντόπιση αρχικής πηγής μόλυνσης, όταν είναι εφικτό
- ▶ Αναγνώριση όσων έχουν μολυνθεί με το MTb και χορήγηση θεραπείας LTBI





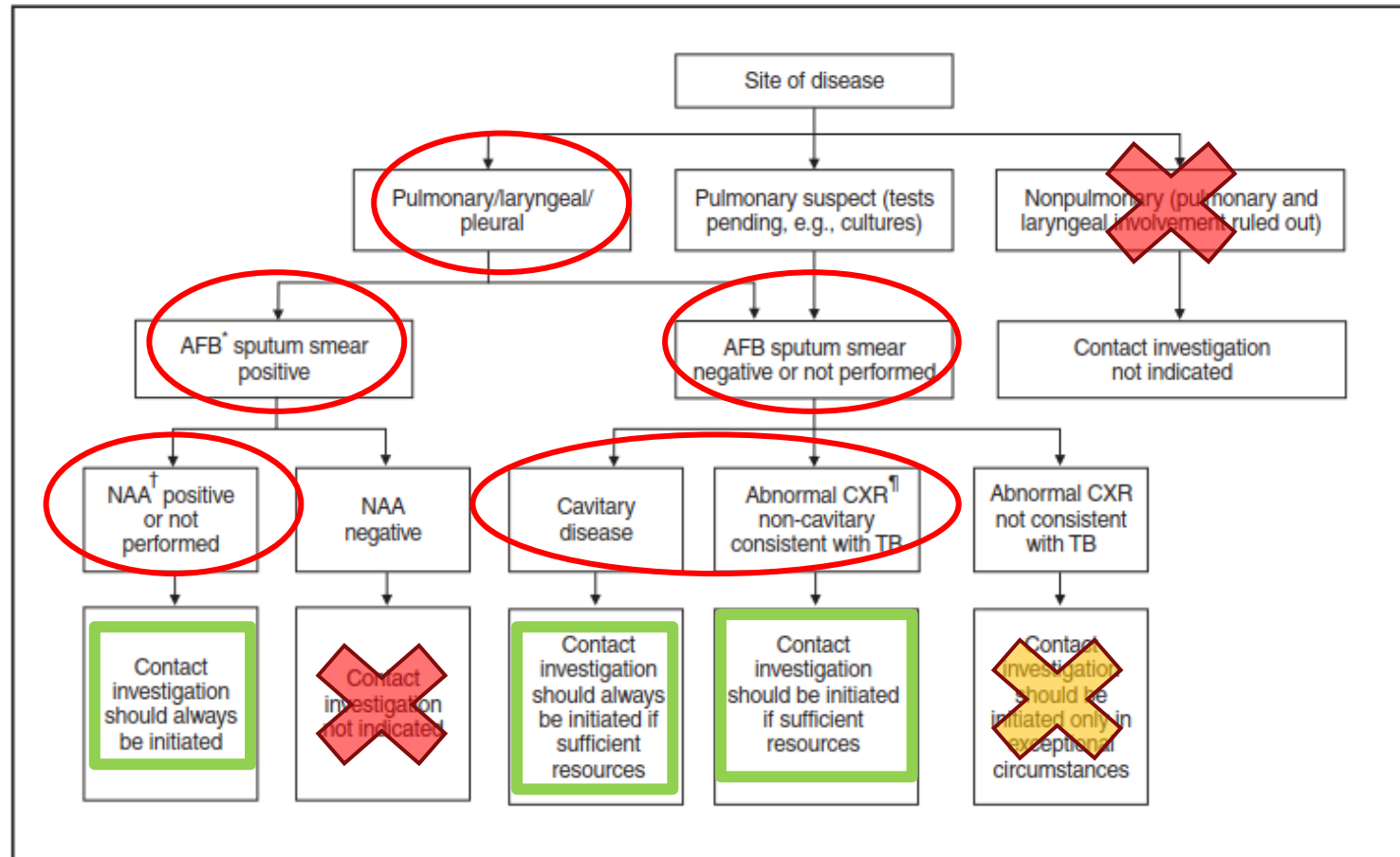
# Πιθανότητα ενεργού Φυματίωσης μετά την μόλυνση



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

# Κριτήρια για έναρξη ελέγχου επαφών

FIGURE 1. Decision to initiate a tuberculosis (TB) contact investigation



\* Acid-fast bacilli.

† Nucleic acid assay.

§ According to CDC guidelines.

¶ Chest radiograph.

• Εντόπιση\*

• Άμεση χρώση πτυέλων και NAA

• Ακτινολογικά ευρήματα\*

# Από πότε θεωρείται μεταδοτικός ο ασθενής;

- ▶ Κατά προσέγγιση ο υπολογισμός του χρόνου έναρξης μεταδοτικότητας
- ▶ Στις περισσότερες περιπτώσεις: Τουλάχιστον 3 μήνες προ της διάγνωσης (*expert opinion*)
- ▶ Σε ειδικές περιπτώσεις (παρατεταμένη συμπτωματολογία, κοιλότητα): έως και 12 μήνες

**TABLE 2. Guidelines for estimating the beginning of the period of infectiousness of persons with tuberculosis (TB), by index case characteristic**

TB symptoms	Characteristic		Recommended minimum beginning of likely period of infectiousness
	AFB* sputum smear positive	Cavitary chest radiograph	
Yes	No	No	3 months before symptom onset or first positive finding (e.g., abnormal chest radiograph) consistent with TB disease, whichever is longer
Yes	Yes	Yes	3 months before symptom onset or first positive finding consistent with TB disease, whichever is longer
No	No	No	4 weeks before date of suspected diagnosis
No	Yes	Yes	3 months before first positive finding consistent with TB

**SOURCE:** California Department of Health Services Tuberculosis Control Branch; California Tuberculosis Controllers Association. Contact investigation guidelines. Berkeley, CA: California Department of Health Services; 1998.

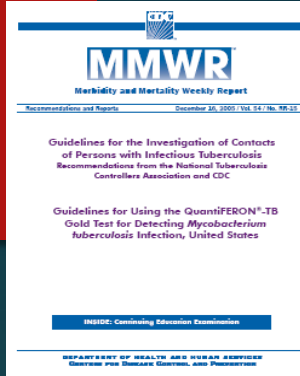
\* Acid-fast bacilli.



# Πότε παύει να είναι μεταδοτικός ο ασθενής;

Όταν....

- ▶ Επαρκής λήψη θεραπείας ( $\geq 2$  εβδομάδες)
- ▶ Βελτίωση κλινικής εικόνας
- ▶ Ελάττωση μυκοβακτηριδιακού φορτίου στα πτύελα



# Λήψη αξιόπιστου ιστορικού από τον ασθενή- αρχικό κρούσμα

- ▶ Οικοδόμηση σχέσης εμπιστοσύνης
- ▶ Εξασφάλιση εχεμύθειας και ιδιωτικότητας
- ▶ Αξιόπιστη επικοινωνία με τον ασθενή
- ▶ Πιθανοί χώροι και περιβάλλοντα στα οποία ο ασθενής υπήρξε μεταδοτικός
- ▶ Καταγραφή επαφών και διάρκεια έκθεσης τους στον ασθενή

Έρευνα εντός 3 ημερών από την συνέντευξη στο χώρο διαβίωσης του ασθενή;;;





# Έλεγχος περιβάλλοντος (I)



## Concentric Circle Approach

Household/Residence Environment



Leisure/Recreation Environment

Work/School Environment

- Close contacts (high risk)
- Other-than-close contacts (medium risk)
- Other-than-close contacts (low risk)

## Concentric Circle Approach



- Infectiousness
- Exposure intensity
- Susceptibility of the contact

- Μεταδοτικότητα
- Ένταση έκθεσης
- Χαρακτηριστικά επαφής

# Έλεγχος περιβάλλοντος (II)

## Μεταδοτικότητα

- Θετικοποίηση φυματινοαντίδρασης μετά από άμεση επαφή με ενεργό κρούσμα: έως 30%
- 1 ασθενής μολύνει 2,6-5,9 ανθρώπους – Το 8,5% είναι 'Super Spreaders' (98% λοιμώξεων)
- Έκθεση σε σοβαρή μορφή ενεργού νόσου => x2 έως x5 πιθανότητα για ενεργό TB νόσηση σε θετική άμεση χρώση πτυέλων
- Παρουσίας >10 CFU σε αερολύματα ασθενών με ενεργό TB => Υψηλότερος κίνδυνος μόλυνσης στους οικείους

- Jereb JSC, et al. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999, 7 (12 (Suppl 3): S384–S390.
- Borgdorff MW et al. *The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. Int. J. Epidemiol.* 2011; 964–970.

# Έλεγχος περιβάλλοντος (III)

## Χαρακτηριστικά έκθεσης

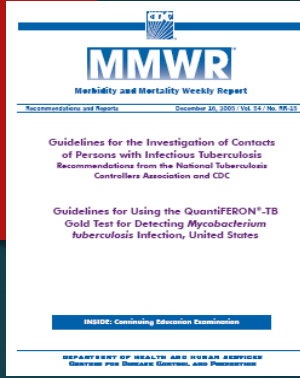
- Διάρκεια και ένταση έκθεσης

“Close” contact: Επαφή > 4h/ εβδομάδα / “Casual” contact: Επαφή < 4h/ εβδομάδα

- Εγγύτητα
- Μικροί και κλειστοί χώροι
- Κακές συνθήκες υγιεινής (έλλειψη εξαερισμού, έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία)



# Έλεγχος περιβάλλοντος (IV)



## Χαρακτηριστικά επαφής

- Ηλικία < 5 ετών
  - Υψηλότερος κίνδυνος νόσησης
  - Βραχύτερο διάστημα μεταξύ μόλυνσης και ενεργού νόσου
  - Συχνότερες οι θανατηφόρες μορφές TB σε σχέση με μεγαλύτερες ηλικίες
- Αιτίες ανοσοκαταστολής
  - HIV λοίμωξη
  - >15mg πρεδνιζόνης ημερησίως για  $\geq 1$  μήνα
  - Θεραπεία με παράγοντες anti-TNF $\alpha$
  - Ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων
- Άλλες συνοσηρότητες
  - Υποθρεψία, πυριτίαση, ΣΔ, γαστρεκτομή κ.α.

- Remicade (infliximab)
- Enbrel (etanercept)
- Humira (adalimumab)
- Cimzia (certolizumab pegol)
- Simponi (golimumab)
- Kineret (anakinra)

# Προτεραιότητα επαφών (I)

Πνευμονική, Λαρυγγική ή Πλευριτική TB με κοιλοτική βλάβη στην ακτινογραφία θώρακα ή θετική άμεση χρώση πτυέλων

Χαρακτηριστικά επαφής	Προτεραιότητα
Οικιακή επαφή	Υψηλή
Παιδί <5 ετών	Υψηλή
Ιατρικός παράγοντας κινδύνου (π.χ. HIV λοίμωξη)	Υψηλή
Έκθεση κατά την διάρκεια ιατρικών πράξεων (π.χ. βρογχοσκόπηση, επαγωγή πτυέλων ή αυτοψία-νεκροτομή)	Υψηλή
Διαμονή σε χώρους συνάθροισης	Υψηλή
Παιδί 5-15 ετών	Ενδιάμεση

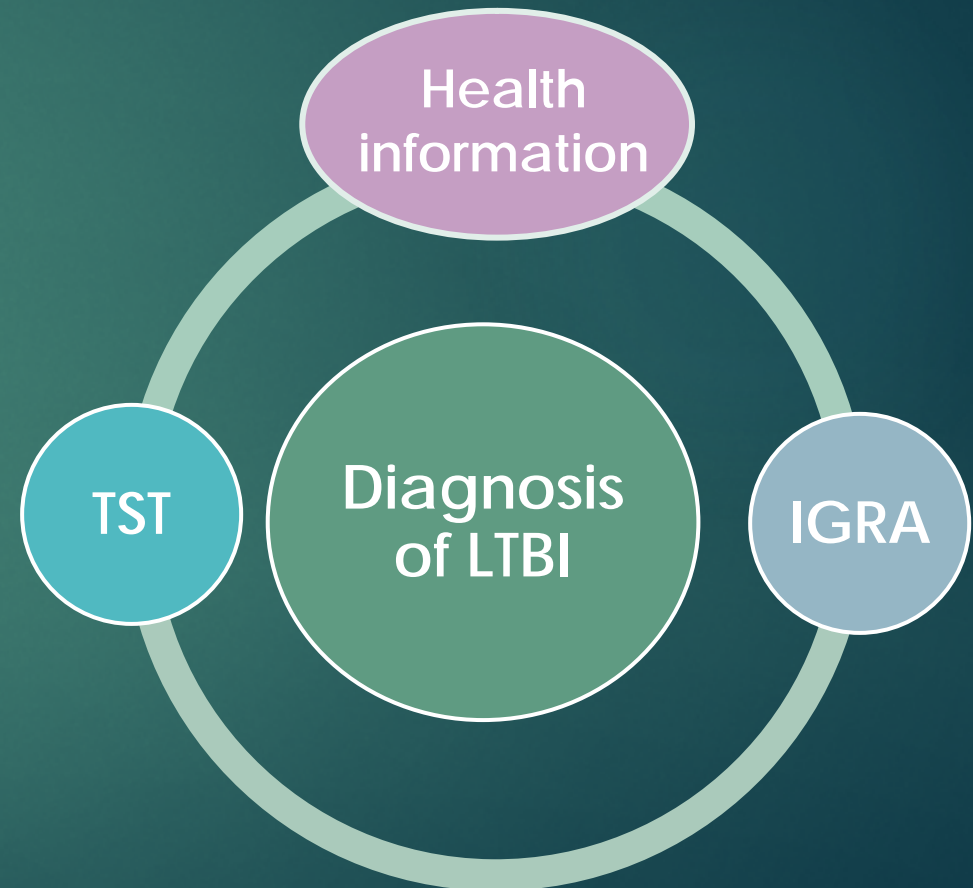
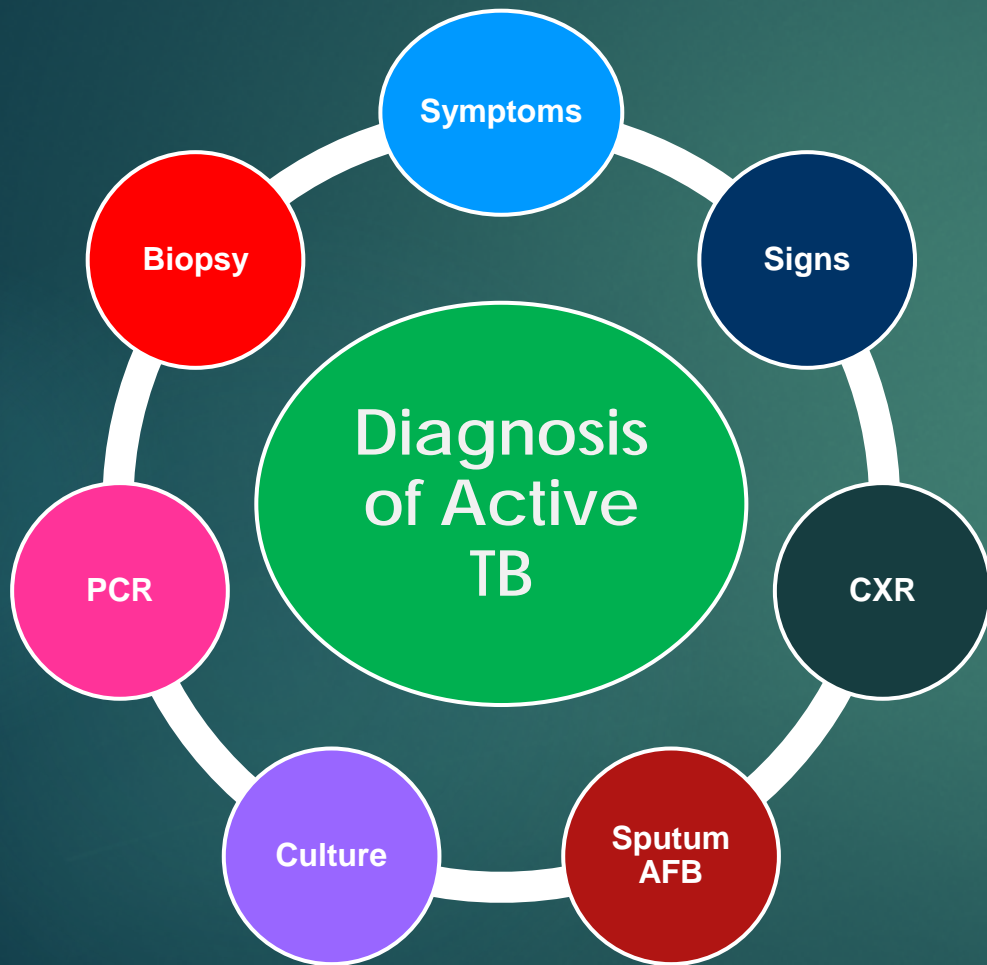
## Προτεραιότητα επαφών (II)

Υποψία ή επιβεβαιωμένη Πνευμονική/Πλευριτική TB με αρνητική άμεση χρώση πτυέλων, παθολογική ακτινογραφία θώρακα συμβατή με TB (+/- θετική NAA ή καλλιέργεια)

Χαρακτηριστικά επαφής	Προτεραιότητα
Παιδί <5 ετών	Υψηλή
Ιατρικός παράγοντας κινδύνου (π.χ. HIV λοίμωξη)	Υψηλή
Έκθεση κατά την διάρκεια ιατρικών πράξεων (π.χ. βρογχοσκόπηση, επαγωγή πτυέλων ή αυτοψία-νεκροτομή)	Υψηλή
Οικιακή επαφή	Ενδιάμεση
Διαμονή σε χώρους συνάθροισης	Ενδιάμεση



# Το επόμενο βήμα...



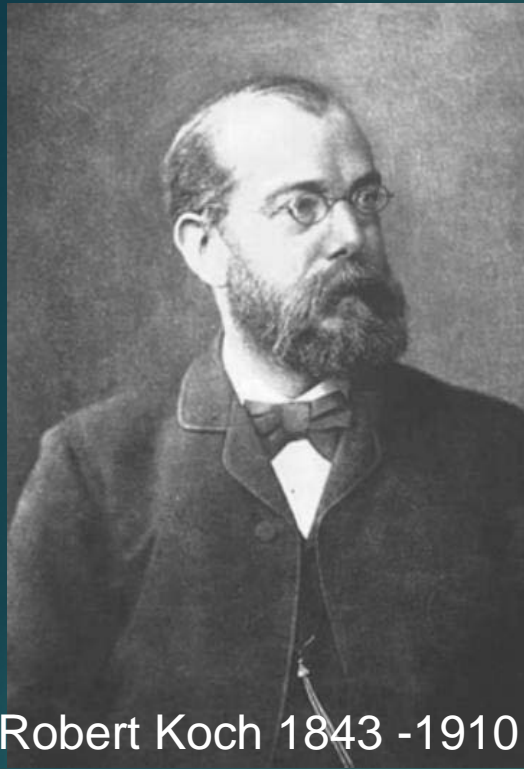
# Διάγνωση (I)

## Πλεονεκτήματα

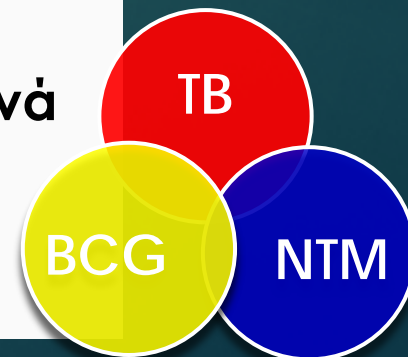
- Χαμηλό κόστος
- Ευρέως διαδεδομένη
- Υψηλή ειδικότητα (97%) σε μη εμβολιασθέντες ασθενείς

## Μειονεκτήματα

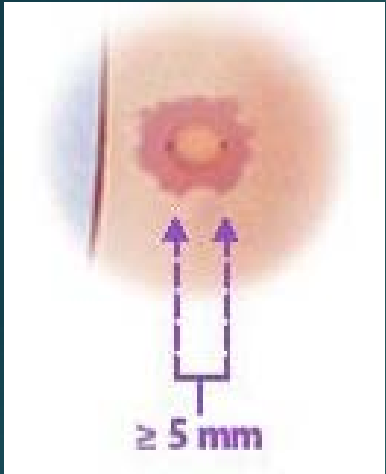
- Πτωχή ειδικότητα (~60%) σε ασθενείς εμβολιασθέντες με BCG
- Διασταυρούμενη αντίδραση με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια
- Πτωχή ευαισθησία σε ανοσοκαταστολή, υποθρεψία, πολύ πρόσφατη λοίμωξη, νεογνά
- Εκπαίδευση στην διενέργεια και μέτρηση
- Ανάγκη για 2<sup>η</sup> επίσκεψη ασθενή
- Παγκόσμια έλλειψη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



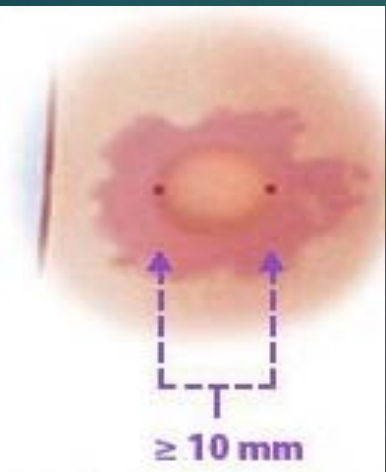
Robert Koch 1843 -1910



# Διάγνωση (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  $\geq 1$  μήνα
  - Θεραπεία με παράγοντες anti-TNF $\alpha$



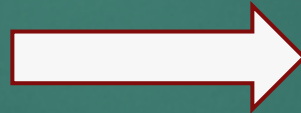
- Έλληνες και μετανάστες διαμένοντας μόνιμα στην Ελλάδα



# Διάγνωση (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)

# Διάγνωση (IV)



## Πλεονεκτήματα

- Υψηλή ειδικότητα (>95%) σε χώρες με χαμηλή επίπτωση TB
- Καλή ευαισθησία (~90%) (*QF.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)

Pai M, et al *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 3-20

Horsburgh CR Jr, et al *N Engl J Med* 2015;373:2149-60.

# Mantoux vs IGRAs

► Ευαισθησία παρόμοια μεταξύ TST και IGRA's

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

► Ειδικότητα IGRAs (90%) που όμως αυξάνεται με τον εμβολιασμό

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

## MANTOUX

- Συστηματική παρακολούθηση
- Παιδιά <5 ετών

## IGRA's

- Ασθενής που δεν θα επιστρέψει
- Εμβόλιο BCG



# Αποκλεισμός ενεργότητας της νόσου

- ▶ α/α θώρακα => χαμηλή ειδικότητα, μέτρια ευαισθησία
- ▶ Καλλιέργεια πτυέλων => 100% ειδικότητα, μεγάλη αναμονή
- ▶ Συμπτώματα => Μη ειδικά
- ▶ Επί αμφιβολίας CT θώρακα (ευαισθησία CT vs α/α θώρακα => 96% vs 48%)

# Προσέγγιση επαφής ηλικίας > 5 ετών, με ιστορικό BCG

Ιστορικό, κλινική εξέταση, mantoux  
8-10 εβδομάδες μετά την τελευταία έκθεση  
σε μολυσματικό ασθενή

Συμπτώματα συμβατά  
με ενεργή φυματίωση;

Ναι

Εκτίμηση για  
ενεργό  
φυματίωση

- Επί έντονα (+) mantoux ( $\geq 15$  mm) και ειδικότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες το QFT παραλείπεται
- Εμβολιασμός 1<sup>ο</sup> – 5<sup>ο</sup> έτος: mantoux  $\geq 10$  mm στο 40% μετά από 10ετία, στο 10-15% μετά από 25ετία
- Μεγαλύτερο «παράθυρο» μεταστροφής IGRAs (4-22 εβδομάδες)

Θεραπεία για ΛΦ

Ναι

Όχι

\*Αν οι IGRA δεν είναι διαθέσιμες, το βήμα παραλείπεται και το όριο θετικότητας της mantoux παραμένει στα 5mm

# Προσέγγιση επαφής σε ανοσοκαταστολή, με ιστορικό BCG

Ιστορικό, κλινική εξέταση, α/α, mantoux

Ευρήματα συμβατά με ενεργή φυματίωση;

Ναι

Εκτίμηση για ενεργή φυματίωση

Όχι

1<sup>η</sup> Mantoux  $\geq 5\text{mm}$ ;

Ναι

Θεραπεία για ΛΦ

Όχι

2<sup>η</sup> Mantoux  $\geq 5\text{mm}$  ή IGRA\* (+);

Τουλάχιστον ένα από τα δύο θετικό

Δε χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση  
Αξιολόγηση για το ενδεχόμενο θεραπείας για ΛΦ

Και τα δύο αρνητικά

Έχει παρέλθει διάστημα  $\geq 8-10$  εβδομάδων από την τελευταία επαφή;

Ναι

←

Όχι

Θεραπεία για ΛΦ και επανέλεγχος mantoux + IGRA 8-10 εβδομάδες από την τελευταία επαφή

Και τα δύο αρνητικά

Τουλάχιστον ένα από τα δύο θετικό

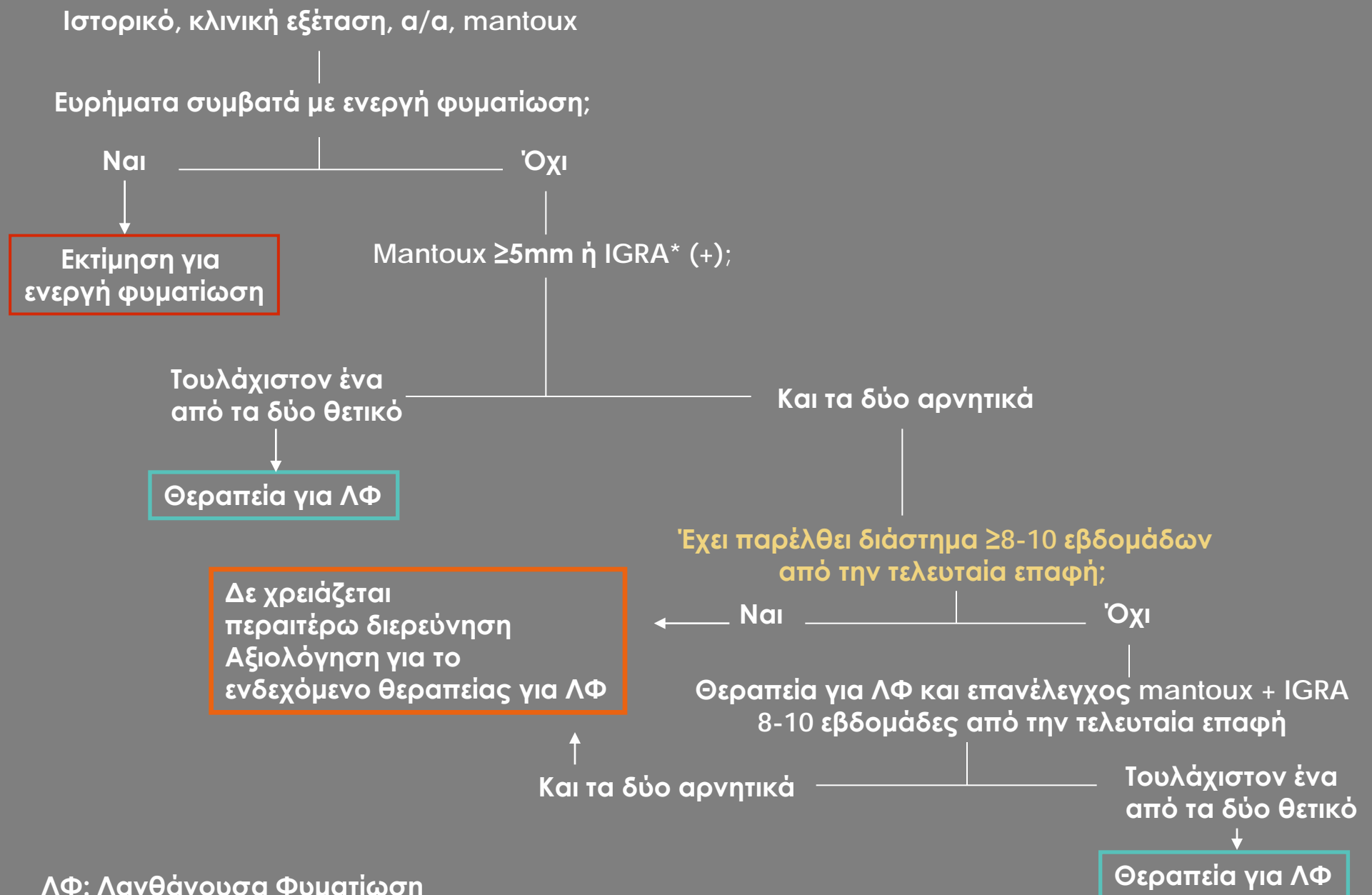
Θεραπεία για ΛΦ

\* IGRA θα γίνει επί αρνητικής 1<sup>ης</sup> mantoux την ημέρα ανάγνωσής της

ΛΦ: Λανθάνουσα Φυματίωση



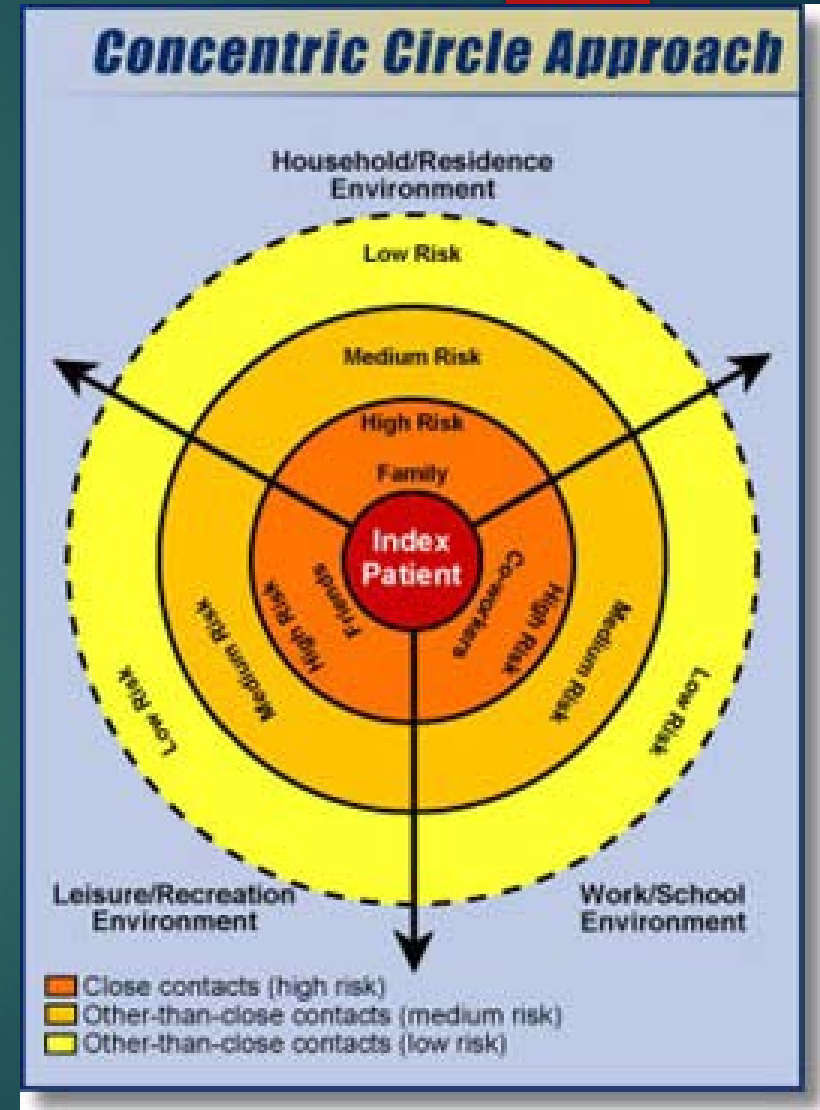
# Προσέγγιση επαφής σε ανοσοκαταστολή, χωρίς ιστορικό BCG



# Πότε «ανοίγει» ο κύκλος διερεύνησης επαφών;

Αφού ελεγχθούν οι ομάδες υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου και εφόσον συντρέχει ένα από τα παρακάτω:

- Μη αναμενόμενα υψηλά ποσοστά νόσησης ή μόλυνσης σε ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου
- Νεοδιαγνωσθέν περιστατικό ενεργής TB ανάμεσα στα άτομα που εκτέθηκαν στην αρχική πηγή μόλυνσης
- Μόλυνση σε παιδιά <5 ετών
- Πρόσφατη θετικοποίηση αρνητικής δερμοαντίδρασης επαφών



# Προτεινόμενα σχήματα για την θεραπεία της LTBI

**Table 2.** Regimens for Latent Tuberculosis Treatment, According to Pooled Efficacy, Risk of Hepatotoxicity, Adverse Events, and Drug Interactions.

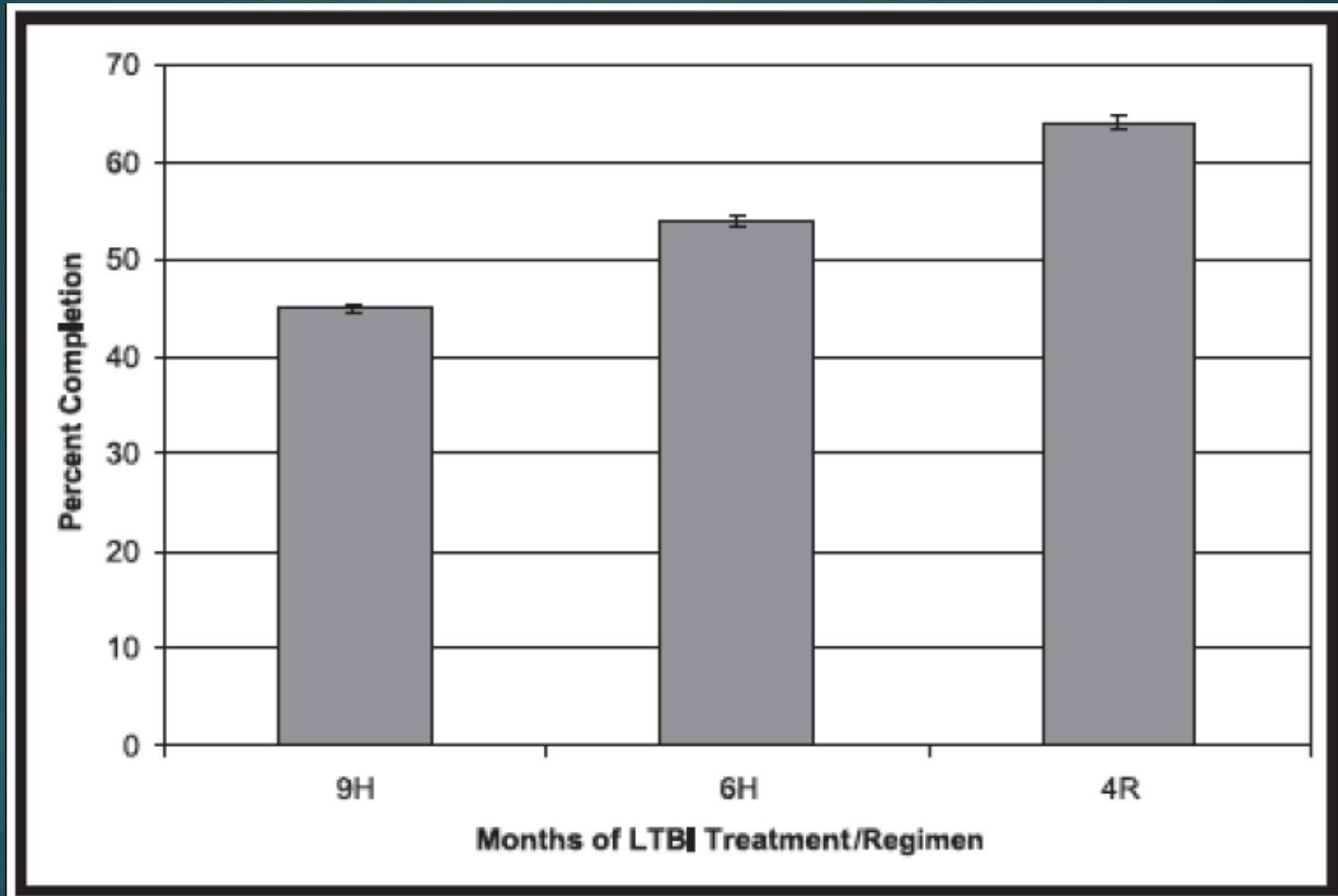
Drug Regimen	Dosage	Efficacy vs. Placebo <sup>a</sup>	Efficacy vs. 6 Mo of Isoniazid <sup>a</sup>	Hepatotoxicity vs. 6 Mo of Isoniazid <sup>a</sup>	Adverse Events
<i>odds ratio (95% confidence interval)</i>					
Isoniazid alone for 6 mo or 9 mo	Adults, 5 mg/kg; children, 10 mg/kg (maximum, 300 mg)	6-mo regimen, 0.61 (0.48–0.77); 9-mo regimen, 0.39 (0.19–0.83)	Not applicable for 6-mo regimen, and not available for 9-mo regimen	Not applicable for 6-mo regimen, and not available for 9-mo regimen	Drug-induced liver injury, nausea, vomiting, abdominal pain, rash, peripheral neuropathy, dizziness, drowsiness, and seizure
Rifampin alone for 3 to 4 mo	Adults, 10 mg/kg; children, 10 mg/kg (maximum if <45 kg, 450 mg; maximum if ≥45 kg, 600 mg)	0.48 (0.26–0.87)	0.78 (0.41–1.46)	0.03 (0.00–0.48)	Influenza-like syndrome, rash, drug-induced liver injury, anorexia, nausea, abdominal pain, neutropenia, thrombocytopenia, and renal reactions (e.g., acute tubular necrosis and interstitial nephritis)
Isoniazid plus rifampin for 3 to 4 mo	Adults, 10 mg/kg; children, 10 mg/kg (maximum if <45 kg, 450 mg; maximum if ≥45 kg, 600 mg)	0.52 (0.33–0.84)	0.89 (0.65–1.23)	0.89 (0.52–1.55)	Influenza-like syndrome, rash, drug-induced liver injury, anorexia, nausea, abdominal pain, neutropenia, thrombocytopenia, and renal reactions (e.g., acute tubular necrosis and interstitial nephritis)
Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 mo	Adults and children: rifapentine, 15–30 mg/kg (maximum, 900 mg) <sup>‡</sup> ; isoniazid, 15 mg/kg (maximum, 900 mg)	Not available	0.44 (0.18–1.07) <sup>§</sup>	0.16 (0.10–0.27) <sup>§</sup>	Hypersensitivity reactions, petechial rash, drug-induced liver injury, anorexia, nausea, abdominal pain, and hypotensive reactions

**DOT**

Αντενδείξεις: Εγκυμοσύνη, παιδιά <2 ετών, HIV υπό θεραπεία, υποψία ανθεκτικότητας είτε INH είτε RIF



# Συμμόρφωση ασθενών



# Θεραπεία LTBI

- Εκπαίδευση ασθενούς για αντιμετώπιση πιθανής ηπατοτοξικότητας
- Εξατομίκευση συχνότητας επισκέψεων, εργαστηριακού ελέγχου
- Πιο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος σε:
  - Υποκείμενη ηπατική νόσο
  - Λήψη αντιρετροϊκής αγωγής
  - Εγκυμοσύνη ή πρόσφατο τοκετό
  - Μακροχρόνια συγχορήγηση πιθανών ηπατοτοξικών παραγόντων
- Βελτιστοποίηση συμμόρφωσης στην θεραπευτική αγωγή

# Θεραπευτικά Σχήματα Λανθάνουσας Φυματίωσης

## Ειδικές περιπτώσεις

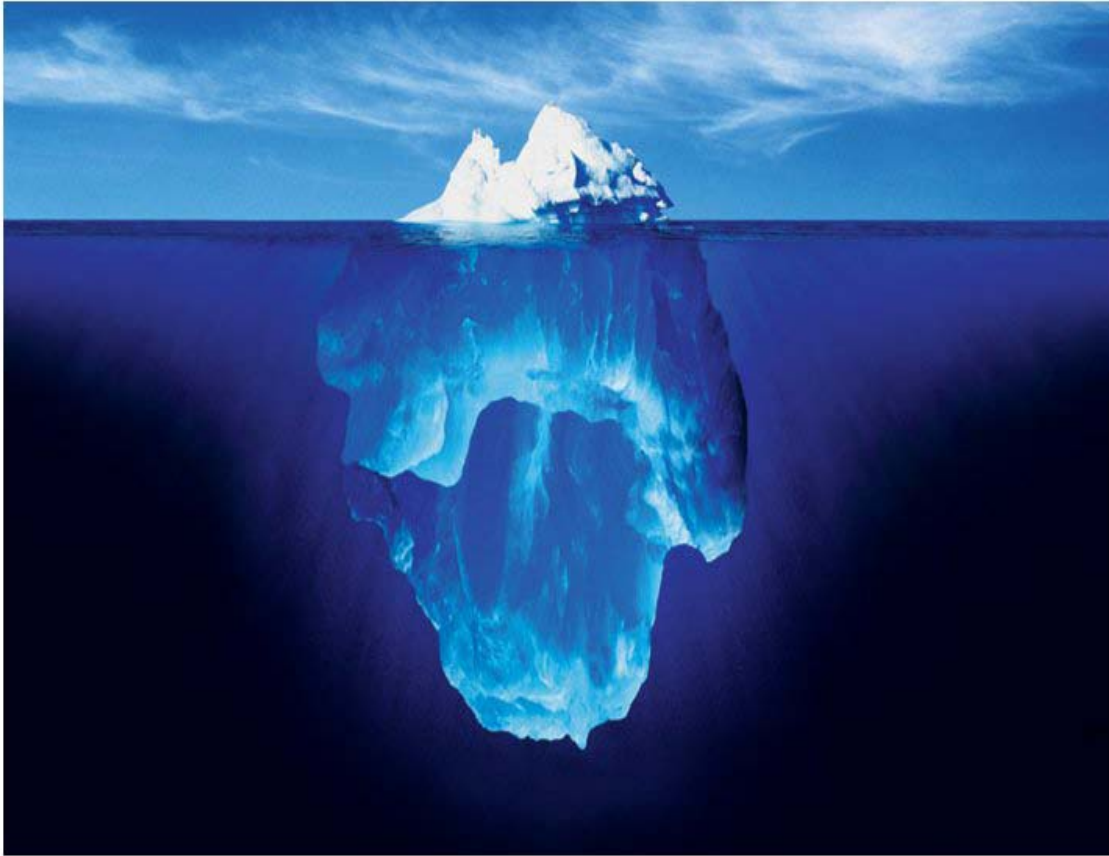
- HIV (+) σε χώρες με υψηλούς δείκτες μετάδοσης
  - Μονοθεραπεία με Ισονιαζίδη  $\geq 36$  μήνες (ή ισόβια) μετά την έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής (*WHO guidelines 2015*)
- Πιθανή έκθεση σε στέλεχος MTB ανθεκτικό στην Ισονιαζίδη
  - 4μηνο θεραπευτικό σχήμα ριφαμπικίνης
- Επαφές με κρούσματα πολυανθεκτικής TB
  - Μικρού εύρους δεδομένα σε παιδιά και ενήλικες
  - Εξατομικευμένη αντιμετώπιση (αριθμός/είδος φαρμάκων, διάρκεια ???)
  - Στενή παρακολούθηση για εμφάνιση ενεργού νόσου για **τουλάχιστον 2 έτη**

**Table 8** Treatment of MDR LTBI (based on recommendations from CDC and Francis J. Curry National Tuberculosis Center<sup>149,150</sup>)

Drug resistance pattern of source case isolate	Recommended regimen <sup>†</sup>
INH, RIF	FQN monotherapy or PZA and EMB or FQN and PZA or FQN and EMB
INH, RIF, EMB	FQN monotherapy or FQN and PZA
INH, RIF, PZA	FQN monotherapy or FQN and EMB
INH, RIF, EMB, PZA	FQN monotherapy or FQN and ethionamide
INH, RIF, EMB, PZA, ethionamide	FQN monotherapy or FQN and cycloserine
INH, RIF, PZA, EMB, and FQN	Cycloserine and PAS or PAS and ethionamide or ethionamide and cycloserine



## Η κορυφή του παγόβουνου....

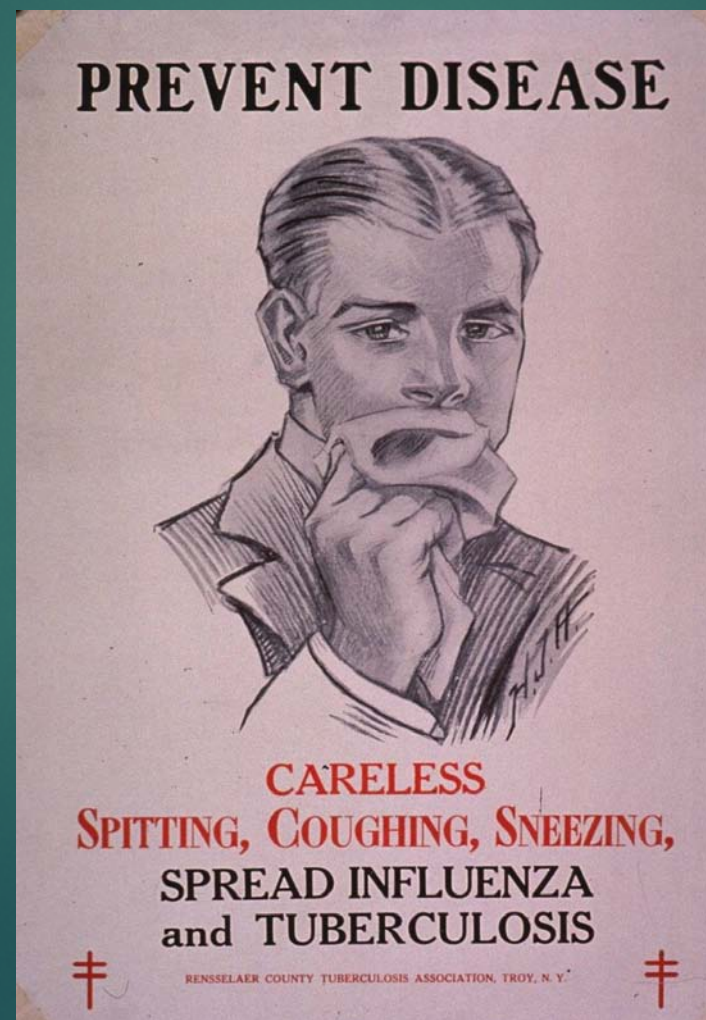


Οι ανοσοεπαρκείς ενήλικες με σπηλαιώδη TB και θετικές άμεσες χρώσεις συντηρούν την μετάδοση της νόσου προκαλώντας μόλυνση στο 30-50% των 'στενών' οικιακών επαφών

**Ο έλεγχος επαφών κομβικό σημείο στον έλεγχο της Φυματίωσης**



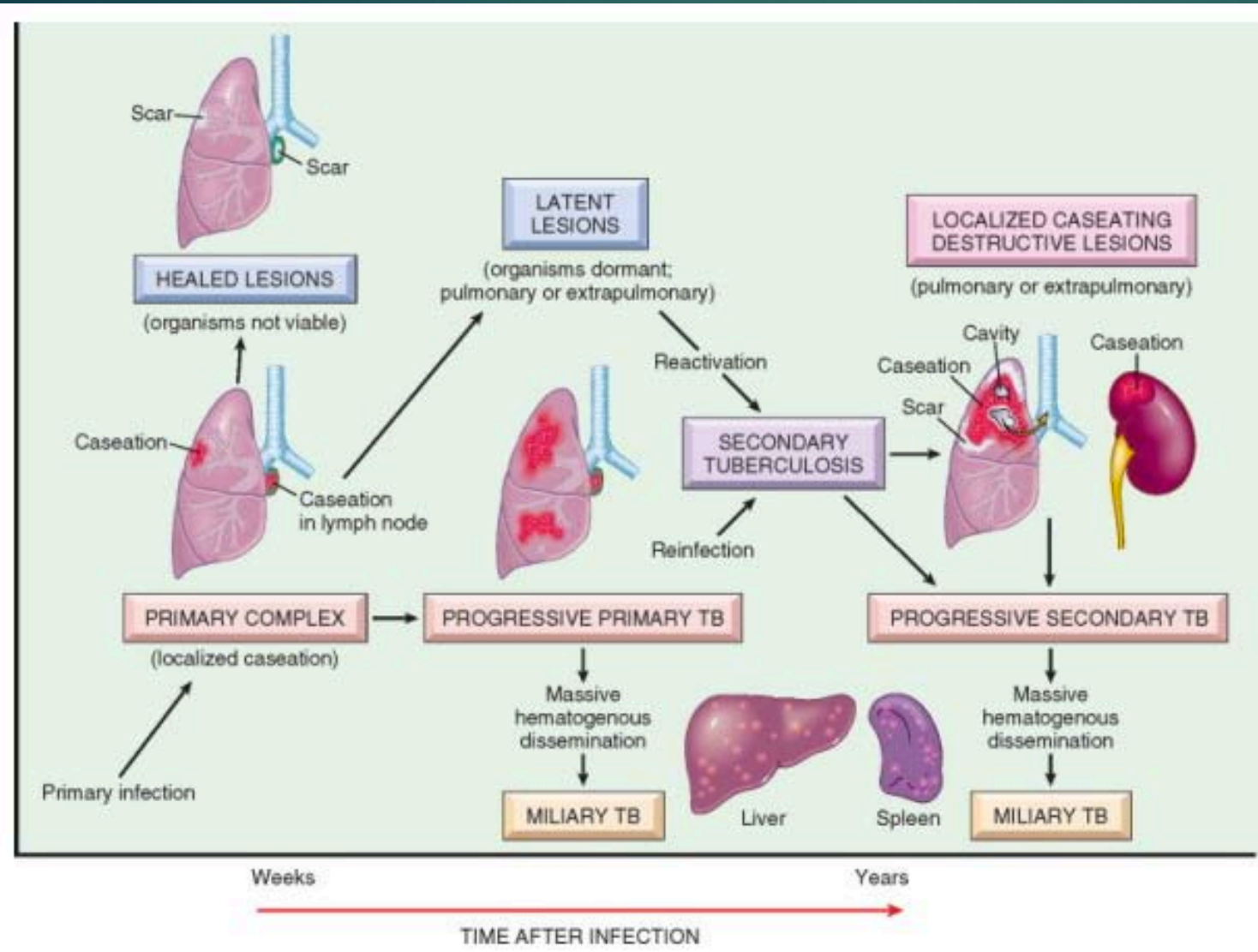
# Ευχαριστώ για την προσοχή σας



# Ορισμός λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης

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

# Παθογένεση φυματίωσης



## Κλασική Θεωρία...

Μετά την μόλυνση από *Mycobacterium tuberculosis*, παραμένουν για τον υπόλοιπο βίο «κοιμώμενοι» βάκιλλοι σε παλαιές βλάβες, οι οποίοι επί ειδικών συνθηκών επανενεργοποιούνται οδηγώντας σε ενεργό Φυματίωση

Επιδέχεται αμφισβήτησης;

Μάλλον ναι .....



# Λανθάνουσα Φυματίωση: Μια δυναμική κατάσταση.....

- ▶ Αντιγόνα που χρησιμοποιούνται στα IGRAs (ESAT-6): δείκτες πολλαπλασιασμού μυκοβακτηριδίου
- ▶ «Θεραπεία» λανθάνουσας TB με INH που δρα σε πολλαπλασιαζόμενους βάκιλλους
- ▶ Κύκλος ζωής κυψελιδικών μακροφάγων: 3 μήνες

## CONSENSUS STATEMENT

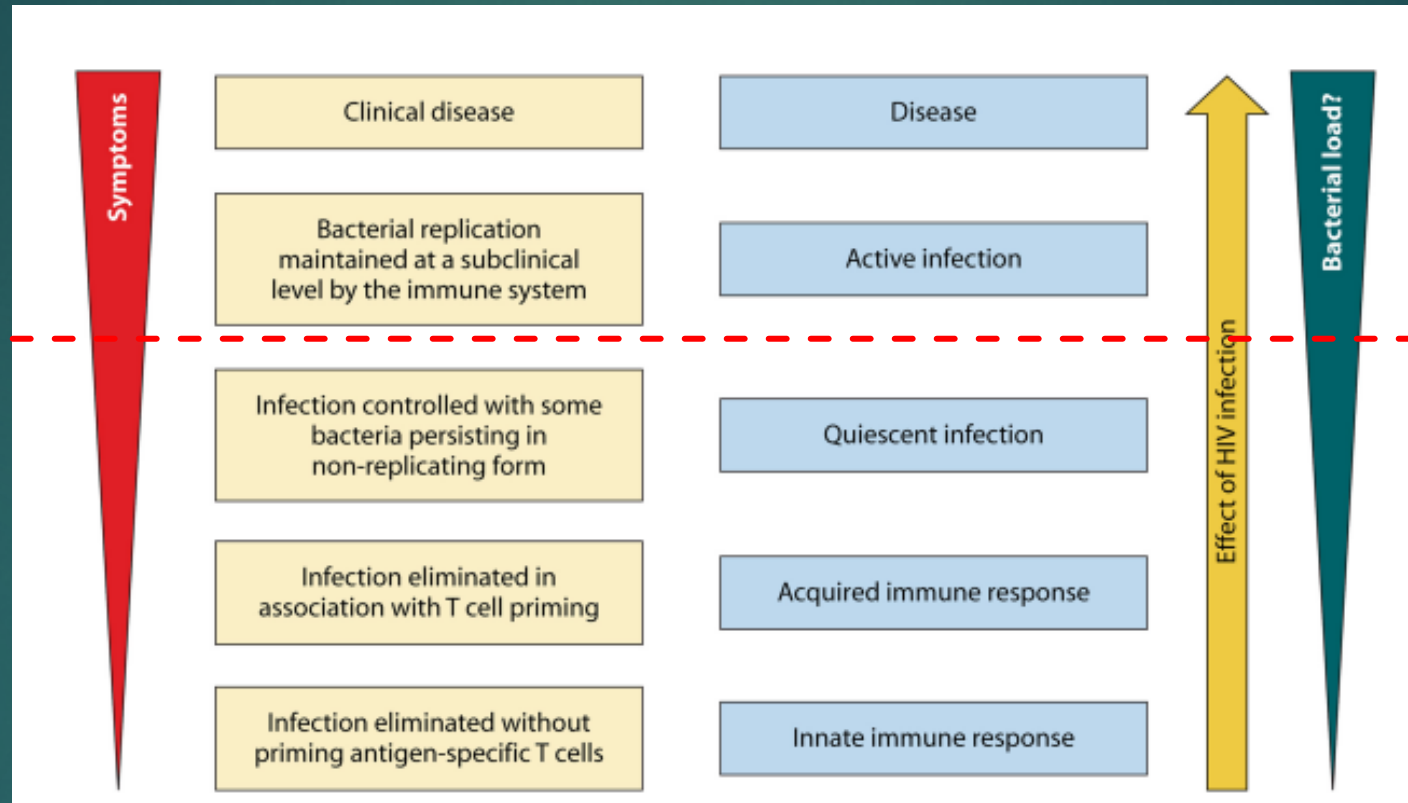
LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*?  
A TBNET consensus statement

U. Mack, G.B. Migliori, M. Sester, H.L. Rieder, S. Ehlers, D. Goletti, A. Bossink, K. Magdorf, C. Hölscher, B. Kampmann, S.M. Arend, A. Detjen, G. Bothamley, J.P. Zellweger, H. Milburn, R. Diel, P. Ravn, F. Cobelens, P.J. Cardona, B. Kan, I. Solovic, R. Duarte, D.M. Cirillo and C. Lange for the TBNET



Κατάσταση εμμένουσας αντιγονικής διέγερσης και T-κυτταρικής απόκρισης, ειδικής προς το MTB

# Το φάσμα της ανοσολογικής απόκρισης στην ΤΒ



- Συσχέτιση της ανοσολογικής απάντησης στο ΜΤb και κλινικής εικόνας
- Η κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος είναι το κλειδί

# Mantoux/ IGRAs και εξέλιξη σε ενεργό TB

Εξαιρετικά χαμηλή προγνωστική αξία των IGRAs ή της δερμοαντίδρασης Mantoux σε σχέση με την εξέλιξη σε ενεργό νόσο (<5%)

- Πιθανή αιτιολόγηση:
  - Συνολικός δια βίου κίνδυνος επί απουσίας ανοσοκαταστολής ή πρόσφατης λοίμωξης χαμηλός (<5%)
  - Ανοσοκαταστολή => Ψευδώς (-) IGRAs, Mantoux + αυξημένος κίνδυνος ενεργού νόσου
  - Αντιγόνα σε λανθάνουσα κατάσταση πιθανόν διαφορετικά από ότι σε ενεργή νόσο



# Bacille Calmette-Guérin (BCG) και LTBI

- ▶ Οδηγίες WHO: Πρόγραμμα εμβολιασμού σε χώρες με υψηλή επίπτωση TB (μηνιγγίτιδα, αιματογενή διασπορά)
- ▶ Δεν προστατεύει από αρχική μόλυνση/επανεργοποίηση LTBI
- ▶ Σημαντική προστασία από νόσηση τουλάχιστον για 20 χρόνια σε πρόσφατη Νορβηγική μελέτη
- ▶ Εμβολιασμός 1<sup>ο</sup> – 5<sup>ο</sup> έτος: mantoux  $\geq 10$  mm στο 40% μετά από 10ετία, στο 10-15% μετά από 25ετία
- ▶ Εμβολιασμός μετά το 6<sup>ο</sup> έτος: mantoux ακόμα και 25 mm για απροσδιόριστο χρονικό διάστημα στο 40% των ασθενών





# Ποιοι πρέπει να ελεγχθούν για LTBI

- ▶ “Intention to test is intention to treat”
- ▶ Σκοπός του ελέγχου είναι η αναγνώριση όσων θα ωφεληθούν περισσότερο από την θεραπεία
- ▶ Σε χώρες με χαμηλή-μέση επίπτωση προτείνεται έλεγχος σε 2 κατηγορίες ασθενών
  - Άτομα με αυξημένη πιθανότητα πρόσφατης μόλυνσης
  - Άτομα με αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν

Σκοπός Θεραπείας: Η αποφυγή της εξέλιξης σε ενεργό λοίμωξη

# Πρόσφατη μόλυνση με M.Tuberculosis

- ▶ Έκθεση σε ασθενείς με ενεργό πνευμονική νόσο
- ▶ Μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης (εγκατάσταση στην χώρα < 5 έτη)
- ▶ Πρόσφατη μετατροπή Mantoux (2 έτη)
- ▶ Παιδιά <5 ετών
- ▶ Άστεγοι, IVDU, τρόφιμοι-εργαζόμενοι ιδρυμάτων, δομών υγείας, κέντρων φιλοξενίας

# Αυξημένος κίνδυνος νόσησης

**Table 1** Risk factors for the development of active tuberculosis among persons infected with *Mycobacterium tuberculosis*

Risk factor	Estimated risk for TB relative to persons with no known risk factor	References
<b>High risk (testing and treatment for LTBI recommended for all ages<sup>†</sup>)</b>		
AIDS	110–170	9,10
HIV	50–110	11,12
Transplantation (related to immune-suppressant therapy)	20–74	13–16
Silicosis	30	17,18
Chronic renal failure requiring hemodialysis	10–25	19–22
Carcinoma of head and neck	16.0	23
Recent TB infection (<2 years)	15.0	24,25
Abnormal chest x-ray—with upper lobe fibronodular disease typical of healed TB infection	6–19	26–28
TNF-alpha inhibitors	1.7–9.0	29–32
<b>Moderate risk (testing and treatment for LTBI recommended if age &lt;65 years<sup>†</sup>)</b>		
Treatment with glucocorticoids	4.9	33
Diabetes mellitus (all types)	2–3.6	34–37
Young age when infected (0–4 years)	2.2–5	38
<b>Slightly increased risk (testing and treatment for LTBI recommended if age &lt;50 years<sup>†</sup>)</b>		
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
<b>Low risk (testing and treatment for LTBI recommended if age &lt;35 years<sup>†</sup>)</b>		
Infected person, no known risk factor, normal chest x-ray ('low-risk reactor')	1	43
<b>Very low risk (treatment of LTBI not usually recommended)</b>		
Person with positive two-step (booster), no other known risk factor, and normal chest x-ray	0.5	Extrapolated from <sup>43</sup> and <sup>44</sup>

<sup>†</sup> 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% (from<sup>45</sup>).
  - Age 50–65 years, hepatitis 3–5% (from<sup>46</sup>).
  - Age 35–50 years, incidence hepatotoxicity 1–3% (from<sup>46</sup>).
  - Age <35 years, incidence hepatotoxicity <1% (from<sup>46,47</sup>).
- LTBI, latent tuberculosis infection; TNF, tumour necrosis factor.

## Treatment of latent tuberculosis infection: An update

PHILIP LOBUE<sup>1</sup> AND DICK MENZIES<sup>2</sup>

Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology

Respirology





# Λανθάνουσα Φυματίωση: Μελλοντικοί στόχοι έρευνας

- Βαθύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών-φαρμακοκινητικής
- Ανάπτυξη νέων αξιόπιστων βιοδεικτών – μεθόδων διάγνωσης για την
  - Λανθάνουσα φυματίωση
  - Πρώιμη ανίχνευση ανθεκτικότητας
- Ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων
- Ευρύτερες μελέτες για την κατανόηση των οφελών-βλαβών από τη θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ, κατάχρηση αλκοόλ, σε καπνιστές και μετά από στενή επαφή με κρούσματα πολυανθεκτικής TB.
- Ανάπτυξη νέων φαρμάκων – σχημάτων
  - Βραχύτερης διάρκειας, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κατάλληλων για παιδιατρικούς ασθενείς