

# Φυματίωση

## Αμφιλεγόμενα ζητήματα

- 1) Θεραπεία πολυανθεκτικής TBC
- 2) Εμβόλιο BCG

Διαμαντής Χλωρός  
Επιμελητής Πνευμονολόγος  
ΓΝΘ “Γ. Παπανικολάου”

# Σημαντικά αμφιλεγόμενα ζητήματα

- Ετήσιος κίνδυνος φυματικής λοίμωξης
- Φύση των μυκοβακτηριδίων (μ/β) στη λανθάνουσα φυματική λοίμωξη
- Διαγνωστικά ζητήματα
  - Ανίχνευση μ/β (ρόλος INF- $\gamma$ )
  - Καλλιέργεια
  - Ταυτοποίηση (μοριακές μέθοδοι [GenProbe])
- Ανθεκτικότητα και έλεγχος φαρμακευτικής ευαισθησίας μ/β
- Θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης
- Αντιμετώπιση των HIV (+) ασθενών
- Αντιφυματικό εμβόλιο
  - **BCG**
  - Νέα εμβόλια

# I Θεραπεία πολυανθεκτικής φυματίωσης

# Αμφιλεγόμενα ζητήματα θεραπείας της πολυανθεκτικής TB

- Αξία των δοκιμασιών ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα
- Αριθμός απαιτούμενων φαρμάκων
- Διάστημα χορήγησης παρεντερικών φαρμάκων, στην αρχική φάση της θεραπείας
- Ρόλος της χειρουργικής θεραπείας
- Επιλογή θεραπευτικού σχήματος
  - Τυποποιημένο σχήμα
  - Εξατομικευμένο σχήμα

# ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

## ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΑΙΤΙΕΣ:

- 1- Η κακή συμμόρφωση των αρρώστων
- 2- Η άγνοια των γιατρών
- 3- Η μετάδοση ανθεκτικών στελεχών μικροβίων

## Η ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΗ:

ΣΕ HIV-ΑΡΝΗΤΙΚΟΥΣ:

**11,5%** ΑΠΟΤΥΧΙΑ θεραπείας (έναντι αναμενόμενου 0,15%)

**11%** ΥΠΟΤΡΟΠΗ νόσου (έναντι αναμενόμενου 5%)

ΣΕ HIV-ΘΕΤΙΚΟΥΣ:

~80% θνητότητα 1-5 μήνες, ~50% λόγω TB

## Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΑ ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΟΥΣ

απαιτούνται 5-6 φάρμακα, για >18 ή και 24 μήνες  
τελικό ποσοστό αρνητικοποίησης πτυέλων ~**60%**

# Πολυανθεκτική φυματίωση

- Ανθεκτικότητα τουλάχιστον σε INH και RIF
- Στην Ελλάδα:
  - **1%** στους γηγενείς
  - **10%** στους μετανάστες

(11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 12/2001

ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΝΝΘΑ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΘ)

- **Το 2007-2009 στο ΓΝΘ “Γ. Παπανικολάου”:**
  - **~6,5%** στο σύνολο των θετικών πτυέλων
- Ποικίλα και ενίοτε αντιφατικά αποτελέσματα στις βιβλιογραφικές αναφορές

# Απαιτούμενος αριθμός φαρμάκων στην πολυανθεκτική φυματίωση

- Απουσία μελετών σύγκρισης διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων
- Διαφωτιστική η αναδρομή στην παλαιά βιβλιογραφία
  - Μελέτες προ της εισαγωγής της **RIF**
    - Αποτελεσματικότητα **75-97%**
  - Μελέτες μετά την εισαγωγή της **RIF**
    - Αποτελεσματικότητα **46-82%**

# Πρακτικές Οδηγίες

- Η χρήση 3 αποτελεσματικών δευτερευόντων φαρμάκων αρκεί, πιθανώς, από βακτηριολογική άποψη
- Διάρκεια χορήγησης > 24 μήνες
  - Απουσία τυχαιοποιημένων μελετών
- Στην πράξη, πάντως, μερικά φάρμακα είναι λιγότερο αποτελεσματικά
  - Προτιμότερα τα σχήματα με 4 φάρμακα
  - Σε ορισμένες περιπτώσεις: 5+ φάρμακα



# Συμβολή της χειρουργικής...

- Απουσία ελεγχόμενων κλινικών μελετών
- Οδηγίες από ειδικούς σε “Θέσεις Ομοφωνίας”
- Χρήσιμη υπό προϋποθέσεις
  - Εντοπισμένη βλάβη
  - Επαρκείς αναπνευστικές εφεδρείες
  - Αδυναμία εγκατάστασης ισχυρού φαρμακευτικού σχήματος για την εξασφάλιση της θεραπείας

# Τυποποιημένο ή εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα;

- Στις πλούσιες χώρες: εξατομίκευση της αγωγής  
βάσει των δοκιμασιών ευαισθησίας [αποτελεσματική]  
*ATS. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62*  
*Leimane V et al. Lancet 2005;365:318-26*
- Στις φτωχότερες χώρες:
  - Δύσκολη η εφαρμογή τέτοιας πολιτικής
  - Μπορεί να θεωρείται δεδομένη η ευαισθησία των μ/β στην πράξη, άσχετα με τις δοκιμασίες
- Η τυποποιημένη αγωγή υποδεκαπλασιάζει το κόστος [και είναι αποτελεσματική]

*Caminero JA. ERJ 2005;25:928-36*

*Van Deun A et al. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:560-7*

# ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

## ΜΕΡΙΚΕΣ ΑΠΛΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

### ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ

1. Και η πιο απλή αντιφυματική θεραπεία να αρχίζει πάντοτε με **4 φάρμακα**
2. Πάντοτε να γίνεται έλεγχος της ευαισθησίας των ΜΒ στα αντιφυματικά
3. Ποτέ δεν προστίθεται ή αντικαθίσταται 1 μόνο φάρμακο επί θεραπευτικής αποτυχίας. Πάντοτε **2**
4. Να κινητοποιείται η κοινωνική υπηρεσία στην παραμικρή υποψία έλλειψης συνεργασίας του ασθενή
5. Ο θεράπων ιατρός να αναλαμβάνει την πλήρη (ιατρική και κοινωνική) ευθύνη ολοκλήρωσης της θεραπείας

# II Αντιφυματικό Εμβόλιο

# Διαφορές του BCG από τα άλλα εμβόλια

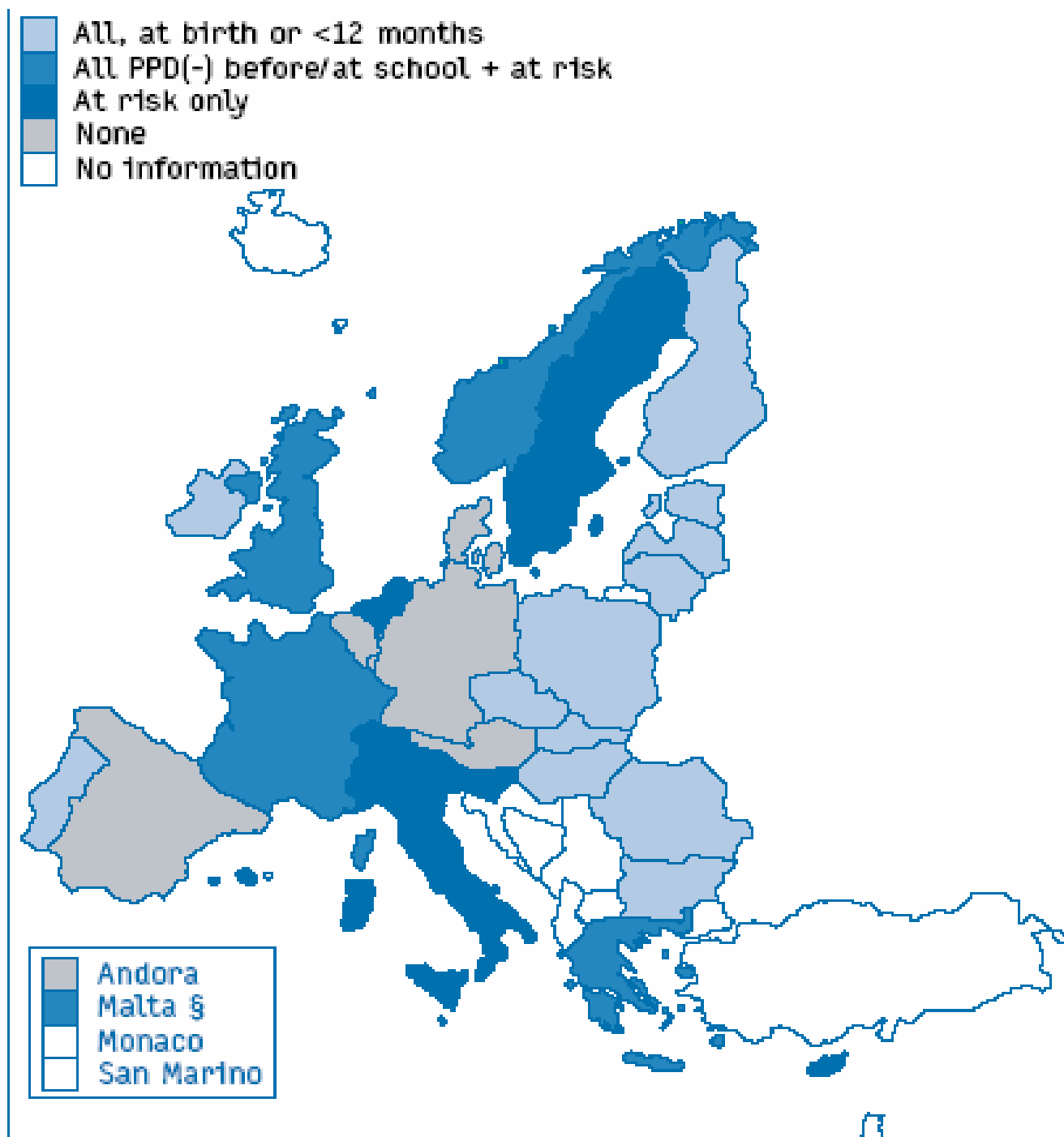
- Εφαρμόστηκε στις ανεπτυγμένες χώρες (όταν πλέον η επίπτωση της φυματίωσης μειωνόταν εξ αιτίας άλλων παραγόντων, όπως η βελτίωση των διαγνωστικών και των θεραπευτικών μέσων)
- Μεσολαβεί μεγάλο χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό (ο μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων φυματίωσης αφορά ενήλικες, ενώ ο εμβολιασμός γίνεται στην παιδική ηλικία)
- Τα τελευταία χρόνια, αυξήθηκε η επίπτωση της νόσου από άλλους λόγους (κυρίως λόγω του AIDS και της μετανάστευσης)

# Αντιφυματικό εμβόλιο

## Στόχοι και πρακτική εφαρμογή

- Βασική επιδίωξη του ΠΟΥ είναι η κάλυψη του πληθυσμού με **BCG** να φτάσει σε ποσοστό **> 80%**
- Στην Ελλάδα εφαρμόζεται σε ποσοστό **31%**

## Στοιχεία του εφαρμοζόμενου BCG του 2005 στις 25 χώρες της Ε.Ε.



# BCG: ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

---

## Επιφέρει απώλεια του διαγνωστικού κριτηρίου της δερμοαντίδρασης Mantoux

- Θετικοποίηση της Mantoux σε 2 - 3 μήνες στους περισσότερους
- Δερματική αντίδραση 3 - 19 χιλιοστά
- Διάρκεια μέχρι και 10 χρόνια
- Με το χρόνο παρατηρείται εξασθένηση
- Το μέγεθος της Mantoux δεν σχετίζεται με το βαθμό προστασίας
- Ο επανεμβολιασμός δεν παρέχει επιπλέον προστασία

*Rodrigues LC. Lancet 2005;366:1290-5*

- Η θετική Mantoux που οφείλεται σε προηγηθέντα εμβολιασμό με BCG μπορεί να διακριθεί από τη λανθάνουσα TB με τη χρήση των IGRA

*Pai M, Menzes R. In: UpToDate 17.3 (2009)*



# Είναι επαρκές το BCG;

- Σε μετα-ανάλυση βρέθηκε προστασία από:

- πνευμονική φυματίωση **0-100 %**
- κεγχροειδή ή φυματιώδη μηνιγγίτιδα **75-86%**

*Rodrigues LC et al. Int J Epidemiol 1993;22:1154-8*

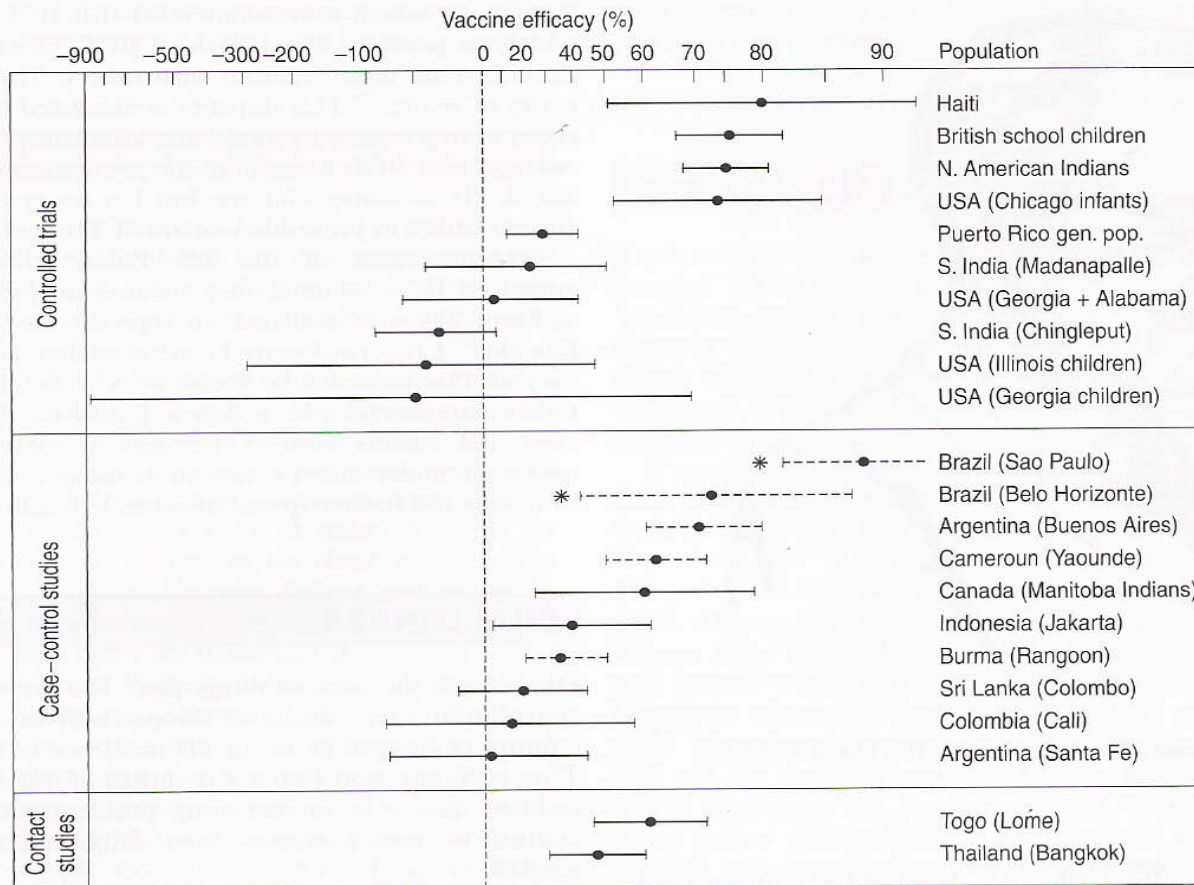
- Σε μετα-ανάλυση 1264 άρθρων και περιλήψεων βρέθηκε προστασία από φυματίωση περίπου **50%**

*Colditz GA et al. JAMA 1994;271:698-702*

- Σε πρόσφατη μελέτη αποδείχτηκε αποτελεσματικό για **> 60 έτη** μετά τον εμβολιασμό

*Aronson NE et al. JAMA 2004;291:2086-91*

# Είναι επαρκές το BCG;



**Fig. 1.6** Summary of the estimates of the efficacy of BCG vaccine against TB in randomized controlled trails, case-control studies, and household-contact studies with 95% confidence intervals. Reproduced with permission from Fine PEM. The BCG story: Lessons from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis* 1989;11(suppl):S353-S359.

# Είναι επαρκές το BCG;

- Υπάρχει διεθνής συμφωνία για την ανεπάρκεια του **BCG**
- Παγκόσμια προτεραιότητα για νέο εμβόλιο
- Τις τελευταίες 2 δεκαετίες γίνεται προσπάθεια είτε βελτίωσης του **BCG**, είτε ενός νέου εμβολίου που θα είναι αποτελεσματικότερο
- Δεν αναμένεται στα επόμενα **10** χρόνια να κυκλοφορήσει νέο αντιφυματικό εμβόλιο

Martin C. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:186-91

# Οι συστάσεις του ΠΟΥ

- Σε **χώρες με υψηλό επιπολασμό** της φυματίωσης: **χορήγηση του BCG**
- Σε χώρες με **χαμηλό επιπολασμό:** **η χορήγηση του BCG να περιοριστεί σε παιδιά υψηλού κινδύνου**

# Προϋποθέσεις διακοπής του BCG

- Επαρκές σύστημα επιτήρησης
- Ετήσια επίπτωση φυματίωσης  $< 5/100.000$
- Συχνότητα φυματιώδους μηνιγγίτιδας σε παιδιά κάτω των 5 ετών  $< 1/10.000.000/έτος$ , την τελευταία πενταετία
- Ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης  $< 0,1\%$

*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease  
Tuberc Lung Dis 1994;75:179-81*

# «Κυνηγώντας τη φυματίωση»

Μελέτη 16 ετών (1978-1993) στο νομό Ροδόπης

Σε 28.770 μαθητές

- Εμβολιάστηκαν 17.009 Παρουσίασαν TBC 23 (0,135%)
- Δεν εμβολιάστηκαν 11.761 Παρουσίασαν TBC 24 (0,2%)
  
- Από τη μετάθεση του εμβολιασμού στην ηλικία 6-7 αντί των 11-12 ετών, θα προλαμβάνονταν η φυσική πρωτομόλυνση **σε 5 μόνον από τα 28.770** παιδιά!
  
- Δεν παρατηρήθηκε περιστατικό TBC μηνιγγίτιδας σε παιδιά > 6 ετών

*Βάμβαλης Χ. και Μουστάκας Ι. Κομοτηνή 1996*

Η ΣΠΑΤΑΛΗ  
ΜΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙ  
ΠΟΛΥ ΜΕΓΑΛΟ  
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟ!

ΘΑ ΣΑΣ ΓΡΑΨΩ  
3 ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ, 2 ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΩΣΙΑ,  
2 ΑΝΤΙΠΥΡΕΤΙΚΑ, 1 ΑΝΤΑΛΛΕΡΓΙΚΟ,  
3 ΚΟΡΤΙΖΟΝΟΥΧΑ ΚΑΙ 5 ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ  
ΚΑΙ ΝΑΘΕΤΕ ΣΕ  
ΜΙΑ ΒΟΜΒΑΔΑ



Καζαντζής 832010