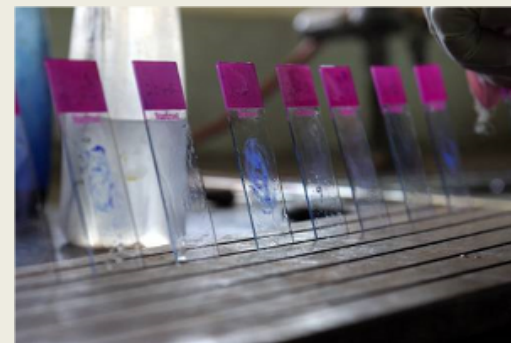
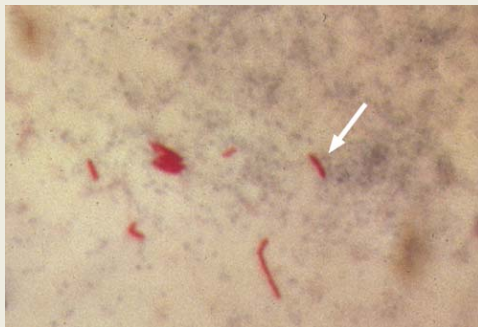


Tuberkulóza- současný stav. Co by měl intenzivista vědět?



Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK,
Thomayerova nemocnice Praha

Tuberkulóza a historie

- TB obávaný zabijákům lidstva ve všech historických i prehistorických dobách
- TB postihuje výrazně častěji sociálně slabé jedince a populace
- 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**
- **2. nejčastěji smrtící infekční nemoc po AIDS**



Karel Stýblo (1921- 1998)

- V 70.letech začal studovat možnosti kombinované léčby antituberkulotiky
- Prokázal efektivitu systému zkrácené intenzivní léčby Directly Observed Treatment – Short Course (DOTS)
- Vytvořil celosvětový model efektivní léčby TB- WHO
- „otec moderní epidemiologie TB a kontroly nad TB“



Epidemiologie TB v ČR v minulém století- do roku 1957

- Za první polovinu 20. století zemřelo na TB celkem přes 1.100.000 osob
- Úmrtnost 376,1/100.000
- 1957- evidence 137.990 aktivních případů TB- prevalence 1029/100.000 !!! - z toho 9 762 dětí do 14 let
- Otevřená TB- 27 051 případů - 201,7/100000
- Nově zjištěná TB- 26 624 případů- 199,4/100.000
- TB nejčastější příčina invalidity- české kraje 3. místo, Slovensko 2. místo
- PN pro TB průměrně 125 dní

TB v ČR v roce 2015

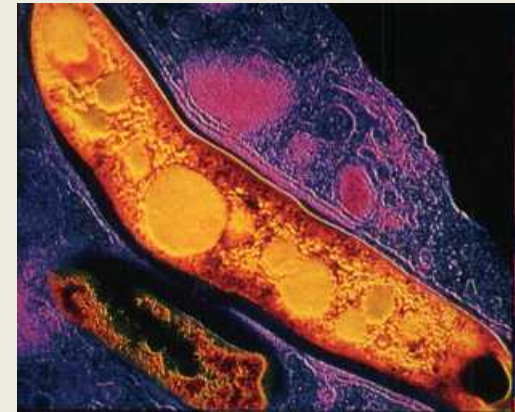
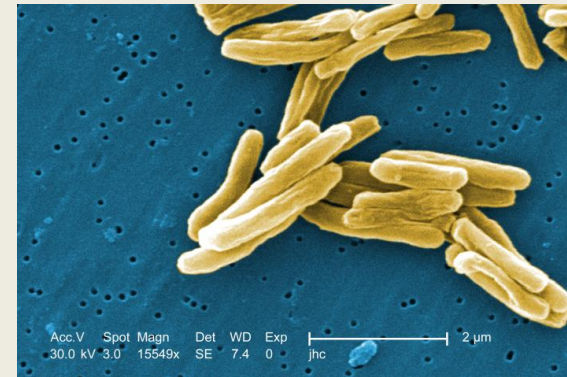
- V roce 2015 bylo hlášeno do registru TB ČR celkem **486 onemocnění TB všech forem a lokalizací** a jejich recidiv (4,6 onemocnění/100 000 obyvatel)
- TB plic 87%
- Průměrný věk nemocných **53 let**
- 5 případů dětí do 15 let
- 11 případů MDR TB
- 2 případy TB u HIV+
- **29 nemocných na TB zemřelo**

TB v Praze

- **V roce 2015 v Praze 109 případů, t.j. 8,7 na 100 000**
- **Více než 12% nárůst oproti roku 2014**
- **Hlášeno je 11 případů MDR TB, jde o nárůst oproti roku 2014, kdy bylo hlášeno 7 případů**
- **Všichni pacienti s MDR TB léčeni v Praze**
- **Z rizikových skupin přetrvává relativně vysoký výskyt TBC u bezdomovců, zvláště v Praze (35 případů v ČR, z toho 18 v Praze)**

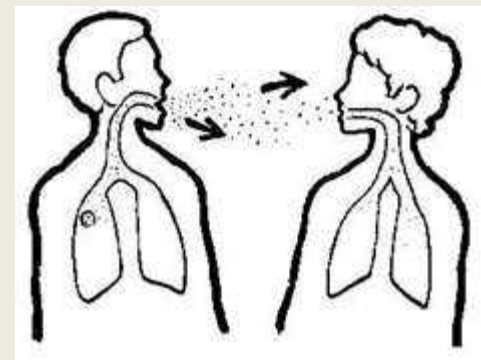
TB etiologie

- Obligátně patogenní mykobakterie
***Mycobacterium tuberculosis* komplex-**
M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti a M. pinnipedii
- Nejčastější branou vstupu infekce a manifestace TB jsou plíce**
- Inkubační doba 4 týdny až 2 roky**
- Z infikovaných osob onemocní během života méně než 10 %**



Zdroj nákazy

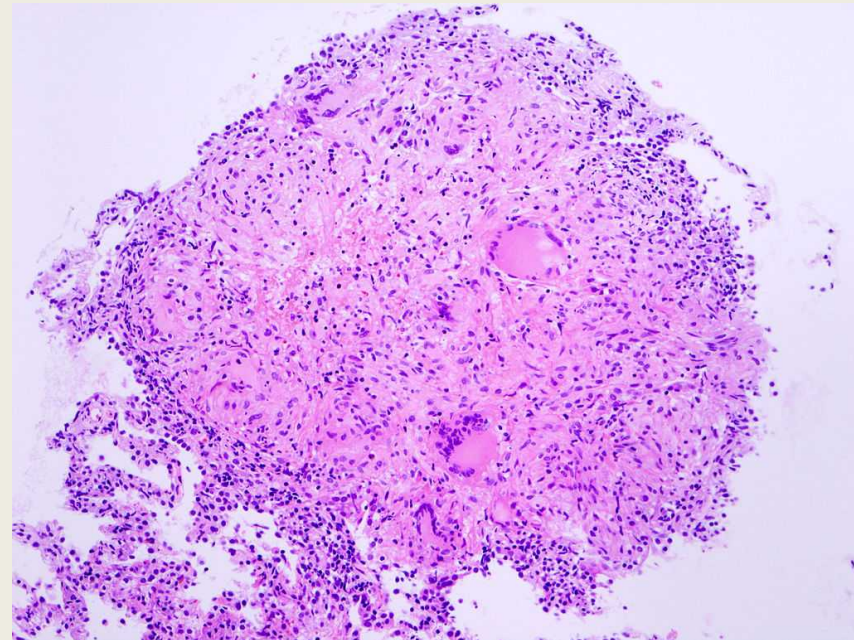
- **Nejzávažnější zdroj- nemocný člověk s mp TB**
- **Inhalační cesta přenosu** (kapénková nákaza)- více než 80% je bránou vstupu dýchací ústrojí
- **Přímý kontakt s infekčními sekrety** (inokulační nákaza)
- **Profesionální nákaza** u lidí pracujících s infekčním materiálem (patolog, chirurg)
- **K přenosu je potřeba dlouhodobý a těsný kontakt**
- **!!ALE** možnost onemocnění po 8 hodinách kontaktu s nemocným s mp TB, nebo po 40 hodinách kontaktu s nemocným s kp TB



Imunopatogeneze TB

T_H1 imunitní reakce- granulom

- Reakce pozdní přecitlivělosti T_H1 typu s tvorbou granulomů- IL-12
- **Aktivace T lymfocytů** reaktivních na M.TB- IFN gamma
- **Recruitment lymfocytů**, migrace do místa infekce a juxtapozice okolo mykobakteriemi infikovaných makrofágů
- **Aktivace makrofágů** stykem s M.TB- TLR, **aktivace baktericidních mechanismů** pomocí cytokinů secernovaných T lymfocyty
- Některá mykobakteria v granulomech přežívají- **perzistující antigenní stimulace**- tvorba a udržování chronických granulomů



Perzistence granulomů- TNFR I signalizace

- **Granulomy brání disseminaci infekce** do ostatních orgánů, ale zároveň ničí plicní architekturu
- **Tumor nekrotizující faktor (TNF)** zánětlivý cytokin s širokým rozsahem působení, spolu s lymfotoxinem alfa (LT- alfa) nezbytný pro odolnost hostitele proti mykobakteriím
- **V nepřítomnosti TNF nedochází k tvorbě granulomů- průběh infekce- rychle progredující nekrotický proces**

Imunodeficity a tuberkulóza

- **Primární defekty** vrozené nebo adaptivní imunity- zřídka
- **Sekundární poruchy imunity**- poruchy výživy, jiné nemoci, iatrogeně navozené- stále častější
 - **Poruchy výživy**- těžká proteinová a kalorická malnutrice a alkoholismus- chronicky užívaný alkohol- řada metabolických a orgánových projevů, také přímo snižuje funkci T lymfocytů
 - **Nemoci:**
 - malignity- převážně hematologické
 - těžký nekorigovaný diabetes
 - syndrom AIDS při HIV infekci- v posledních stádiích zpravidla totální deplece CD4 pozitivních T lymfocytů
- Sama **tuberkulózní infekce** při dlouhodobém neléčeném průběhu způsobuje výrazný útlum buněčné imunity

Léčebné modality způsobující poruchu buněčné imunity

- Léčba **cytostatiky a imunosupresivy**
- Léčba **zabraňující rejekci solidních orgánů** a tkání po transplantaci
- V poslední době tzv. **biologická léčba**- přímo zasahuje do důležitých kroků imunitních reakcí
 - Nejvýznamnější pro riziko vývoje tuberkulózy- **léčba zaměřená na TNF signalizaci** - vyvazování TNF monoklonálními protilátkami nebo blokadí TNF-R- zasažena klíčová složka tvorby granulomu a tudíž zapouzdření tuberkulózní infekce - **fulminantní diseminované formy tuberkulózy**
 - **Jiné typy biologické léčby**- léčba IL-1R antagonisty, anti-CD20 protilátkami, protilátkami blokujícími IL-17, IL-23, Janus kinázy a aktivaci transkripčního signálu- **více disponují ke vzniku netuberkulózních mykobakterióz**- signalizace TNFR je zde zachovaná

Formy TB

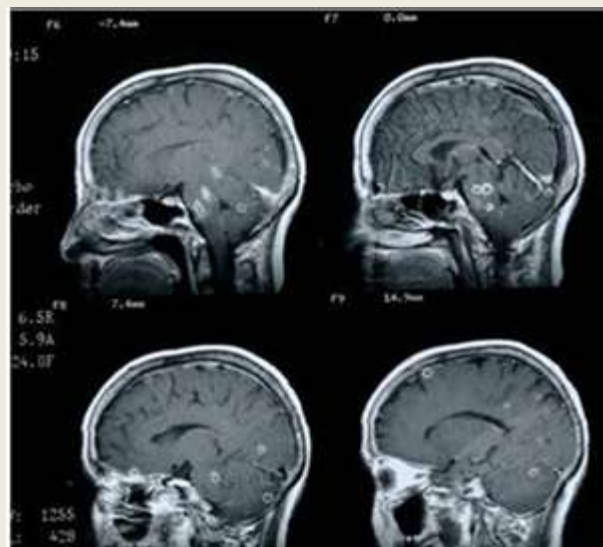
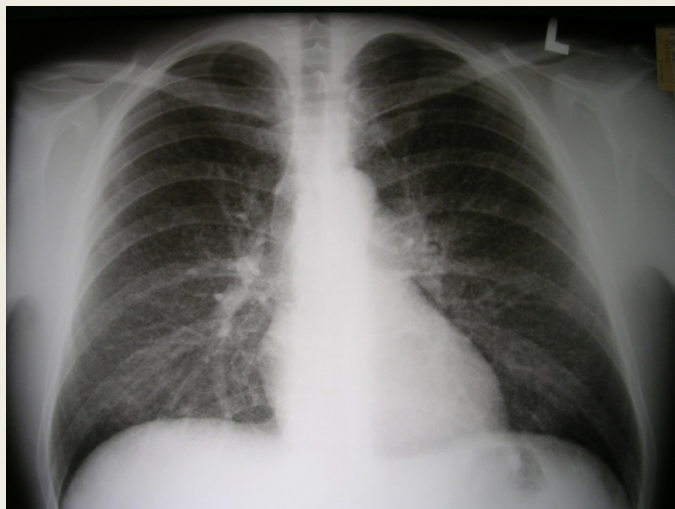
- **Primární TB**- vzniká v dětském věku často bez příznaků
- **Postprimární TB**- může probíhat chronicky nebo akutně- u většiny nemocných únava, nechutenství, hubnutí, pokles fyzické výkonnosti, subfebrilie, noční pocení a pokašlávání, kašel s produkcí hlenohnisu nebo vykašláváním krve, dušnost, pohrudniční 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

TB klinický obraz

- **Subjektivní stesky**- subfebrilie, neprospívání, pokašlávání, zvýšené pocení- noční poty, vykašlávání krve, výrazný váhový úbytek až kachexie v pokročilých fázích
- **Fyzikální nález** může být fyziologický nebo velmi chudý i při rozsáhlém postižení plic
- **Radiologický nález** bývá charakteristický, ale nikoliv specifický
- **Tuberkulóza může imitovat radiologicky řadu nemocí!!!**

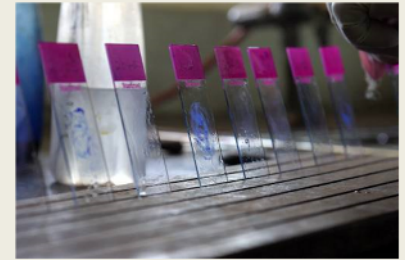


Radiologické obrázky u TB



Průkaz TB

- **Mikrobiologické vyšetření – pozitivní kultivace M. TB** z různých materiálů- sputum, aspirát z bronchu BALTe, výpotky, mozkomíšní mok nebo jiné tělní tekutiny
- **Histopatologické vyšetření- plíce,** pohrudnice uzliny- epiteloidní granulom, někdy s nekrózou
- **Tuberkulinový kožní test** je průkazem opožděné hyperaktivity vůči antigenům různých mykobakterií
- **IGRA testy-** průkaz LTBI, PCR metody



Léčba TB- cíle

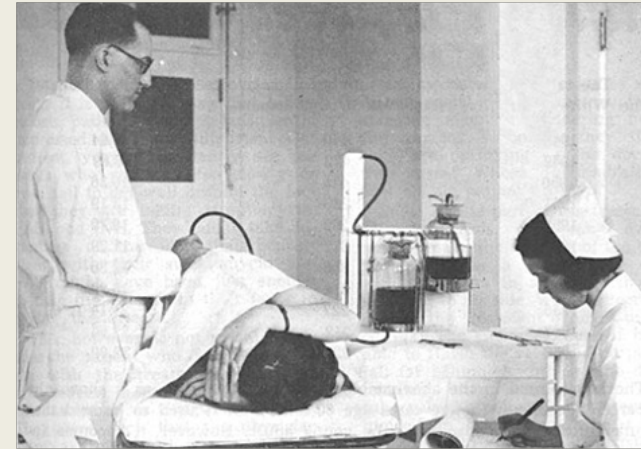
- vyléčit nemocného a zachovat kvalitu života a produktivitu,
- zabránit úmrtí na aktivní TB a předejít pozdním následkům,
- zabránit relapsu onemocnění
- minimalizovat možnost přenosu TB na ostatní,
- zabránit vzniku získané lékové rezistence.

Antituberkulotika

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

Léčba TB

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



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



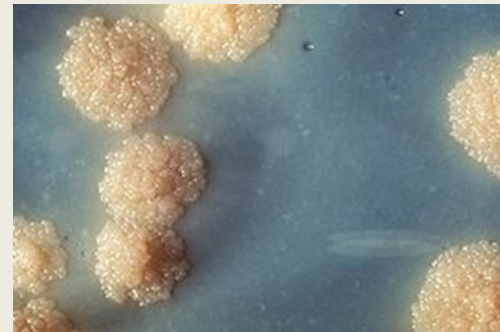
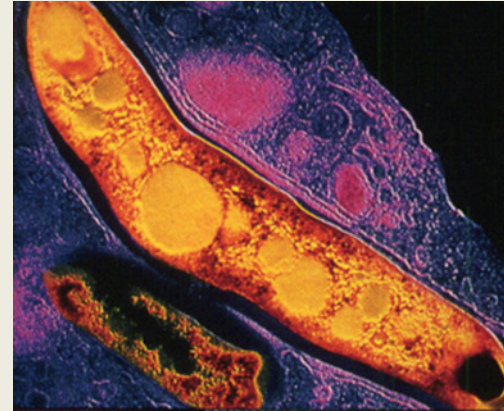
Nové problémy v dozoru nad TB a léčbě TB

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**
- **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 progresse 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**

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

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..

Specifika intenzivní péče ve vztahu k tuberkulóze

- **Sepse** nejasného origa- ! Pozor na imunokompromitovaný terén!
- **Difusní plicní proces** s respiračním selháním- ! Pozor na imunokompromitovaný terén!
- **Pacient se známou tuberkulózou** s respiračním selháním z jiného důvodu- chirurgické náhlé příhody, sepse mimoplicního původu
- Izolace
- Léčba dlouhodobá, minimální dostupnost parenterálních antituberkulotik

Kazuistika 1

- Mladý muž s malnutricí s nodulárním rozsevem v obou plicích
- Těžká porucha buněčné imunity, HIV infekce však opakovaně potvrzována nebyla
- Z bronchoalveolární laváže prokázána tuberkulóza MTD testem a následně i kultivačně
- **Miliární TB- sekundární těžký imunodeficit způsobený samotnou tuberkulózní infekcí s miliárním rozsevem**



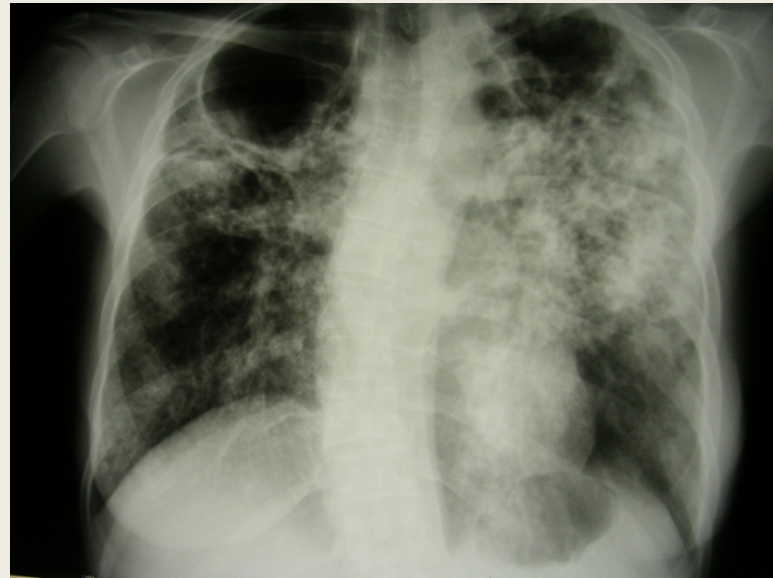
Kazuistika 2

- pacientka s biologickou anti TNFR léčbou Crohnovy choroby , delší dobu kombinovaná imuno-suprese kortikoidy + azathioprin
- Těžký deficit buněčné imunity s těžkou deplecí CD4 T LY
- miliární tuberkulóza při těžkém sekundárním imunodeficitu způsobeném biologickou léčbou
- Léčba AT+ imunorekonstituce Immodinem



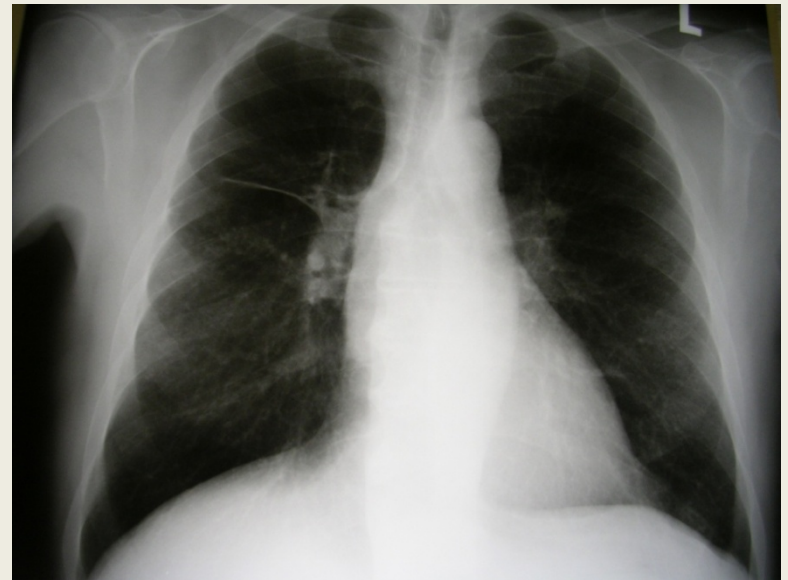
Kazuistika 3

- Tuberkulóza u primárně imunokompetentního pacienta s chronickým ethylismem a malnutricí- pokročilá forma s rozsáhlými kavernami



!!!Kazuistika 4

- Pacient imunokompetentní s nezávažnou osobní a epidemiologickou anamnézou
- Febrilní stav neustupující po antibioticích, plánována bronchoskopie k vyšetření nálezu zbytnělého pravého hilu
- Po 32 dnech přijat v alterovaném stavu, zmatený, motá se, přivolaný neurolog nepotvrzuje neuroinfekci
- Pacient do rána umírá- sekčně miliární tuberkulóza a bazilární meningitida



Děkuji za pozornost

