



ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

Μονάδα Πολυανθεκτικής Φυματίωσης

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ Η ΣΩΤΗΡΙΑ

Φυματίωση: Νεότεροι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί χειρισμοί

Λουκέρη Αγγελική

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Υπότροφος Ε.Π.Ε.



ΕΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

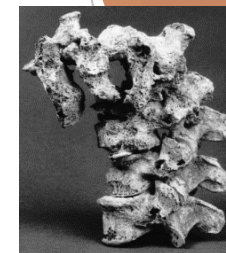
ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ



30 Μαΐου - 2 Ιουνίου 2019



Μυκοβακτηρίδια - Ιστορικοί σταθμοί



Robert Koch
(1843-1910)

Απομόνωση και αιτιολογικός ρόλος του M. Tuberculosis
=> **Tuberkelbazillus** (φυματιώδης βάκιλλος)

Εισαγωγή του όρου **Μυκο-βακτηρίδιο**

Ταξινόμηση μη παθογόνων (**ατύπων**) για τον
άνθρωπο μυκοβακτηριδίων

Επίσημη αναγνώριση του είδους **M. bovis**

Καταγραφή **>100 ειδών** μυκοβακτηριδίων

1882

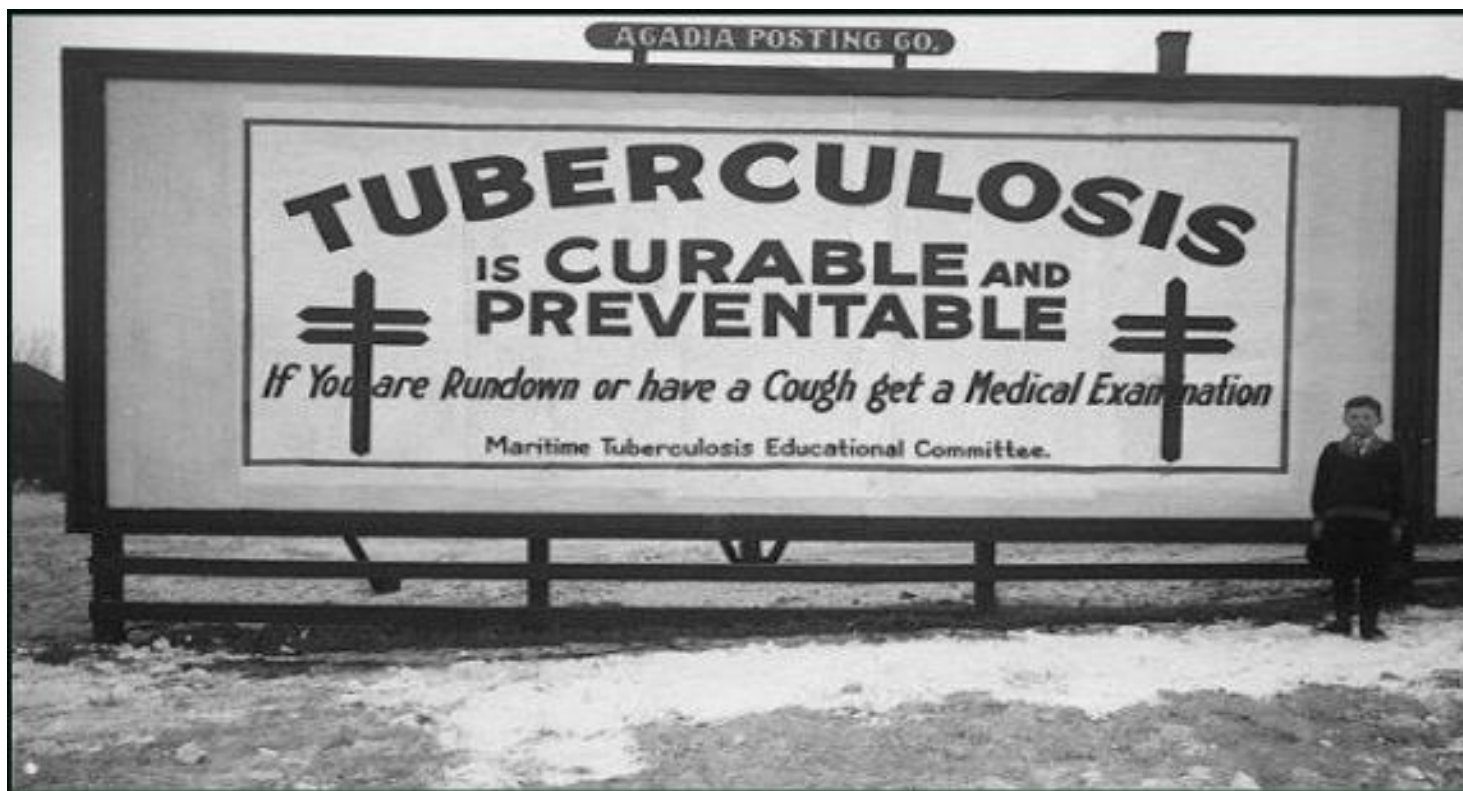
1891

1950

1970

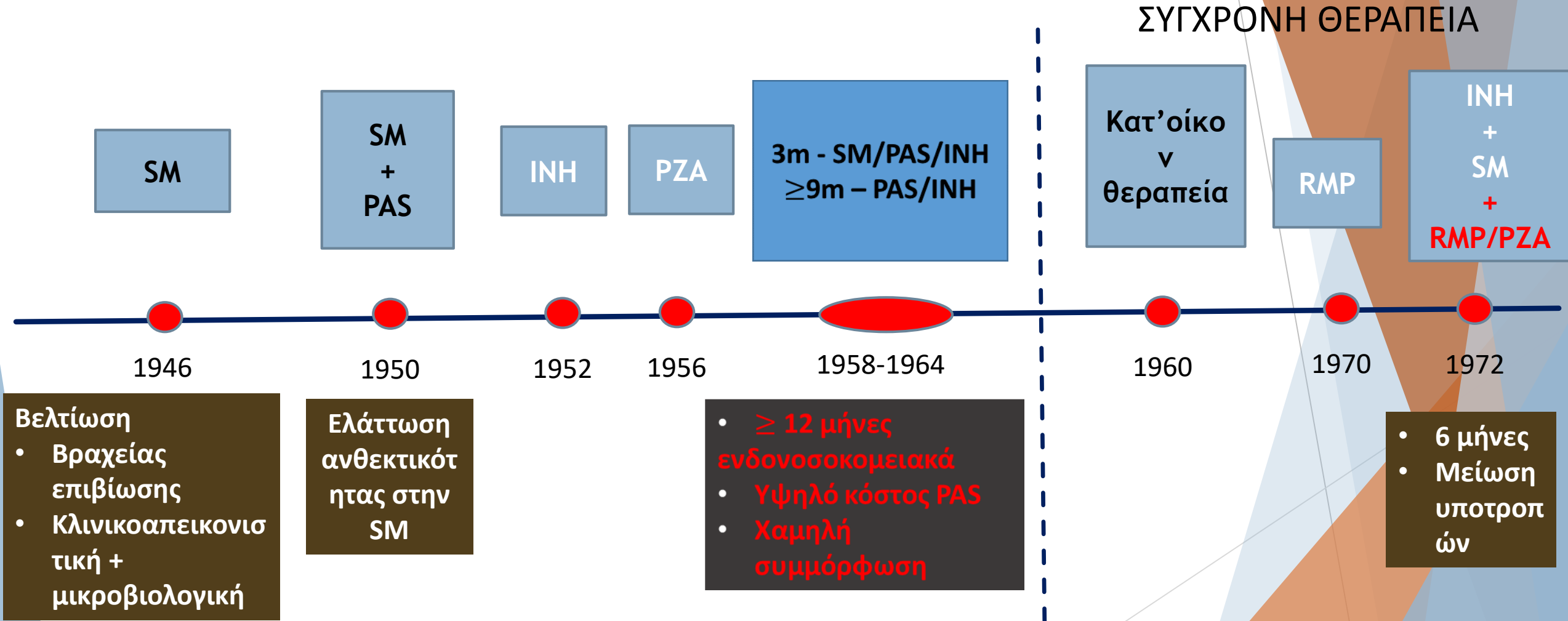
2007

Μετά το **1946** τα αντιβιοτικά στην μάχη κατά της φυματίωσης...



Φαρμακοθεραπεία φυματίωσης

Ιστορικοί σταθμοί



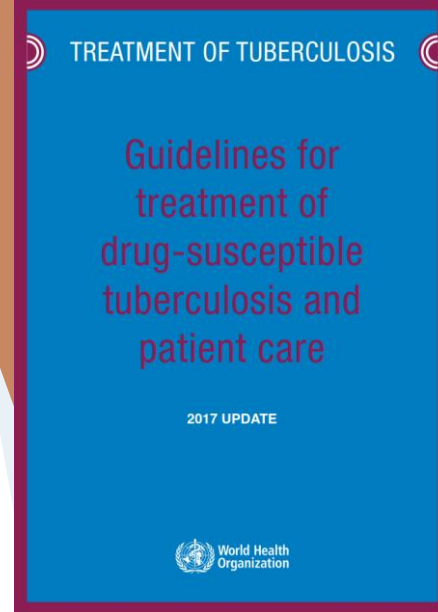
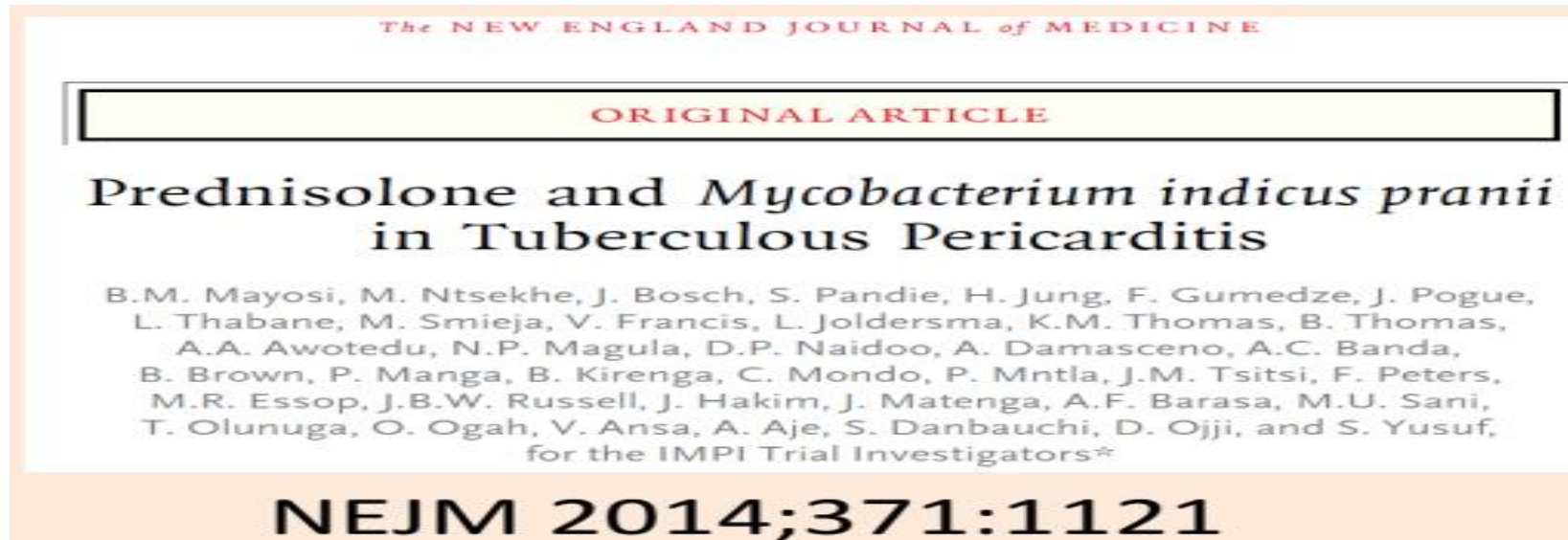
Αλλαγές ATS/CDC/IDSA 2016-8

- ❖ Καθημερινή χορήγηση φαρμάκων κατά την εντατική φάση και τη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας
- ❖ **PZA στην κύηση** σε HIV (+), εκτεταμένη, εξωπνευμονική νόσο
- ❖ Θεραπεία **HIV (+) ασθενείς**
 - 6 μήνες θεραπείας αντί 8μηνο ή περισσότερο
 - 9 μήνες εάν δεν λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία
- ❖ Κορτικοστεροειδή σε TB περικαρδίτιδα μόνο επί έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης, μεγάλης συλλογής ή υποψία συμφυτικής περικαρδίτιδας
- ❖ Σε ασθενείς HIV (–) με **(-)** άμεση χρώση και **(-)** καλλιέργεια πτυέλων το 4μηνο (**2HREZ/2HRE**) σχήμα θεωρείται επαρκές (αντί για 2HREZ/4HRE)
- ❖ Χρήση **μοριακών μεθόδων διάγνωσης** σε τουλάχιστον ένα δείγμα επί υποψίας ενεργού TB
- ❖ Χρήση **μοριακών μεθόδων ευαισθησίας** επί ενδείξεων πιθανής ανθεκτικότητας

Αλλαγές WHO 2017

DS-TB

- ❖ 6μηνη θεραπεία σε HIV (+) ασθενείς
- ❖ Κορτικοστεροειδή σε φυματιώδη μηνιγγίτιδα ανεξαρτήτως βαρύτητας
- ❖ Κορτικοστεροειδή σε TB περικαρδίτιδα
- ❖ Σε περίπτωση υποτροπής, η θεραπεία γίνεται βάσει DST (Όχι πλέον 2HRZES/1HRZE/5HRE)
- ❖ Όχι 4μηνο σχήμα – Όχι διαλείποντα σχήματα





WHO treatment guidelines for isoniazid- resistant tuberculosis

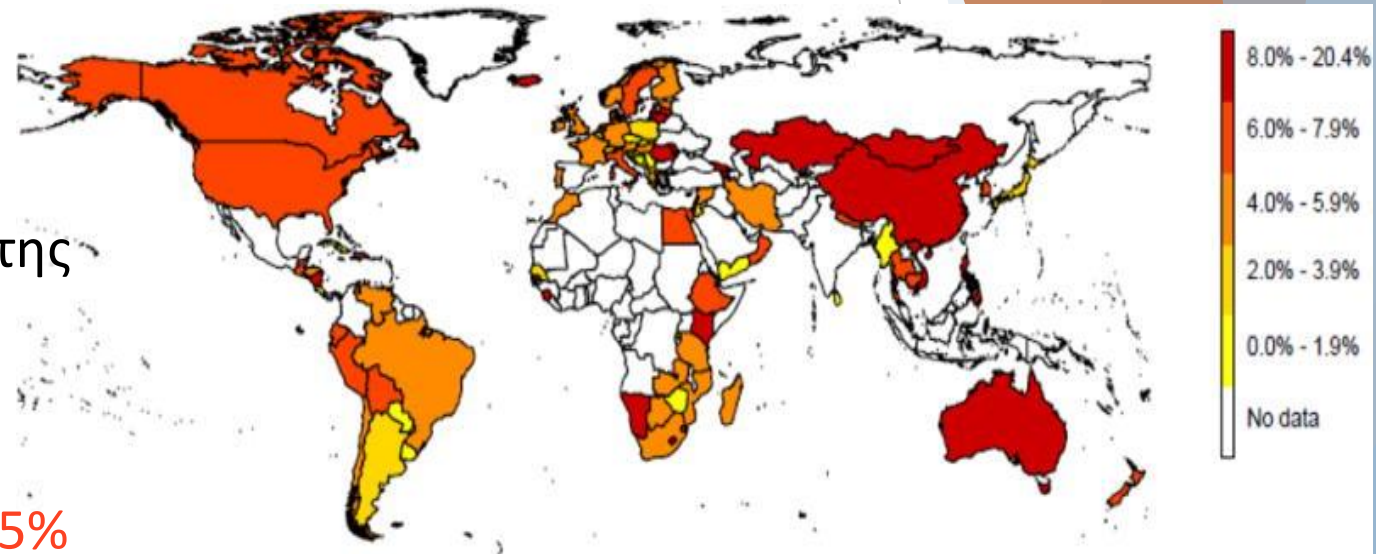
**Supplement to the WHO treatment
guidelines for drug-resistant tuberculosis**

March 2018

Παγκόσμια επίπτωση INH non-MDR ανθεκτικής Φυματίωσης

Μεταξύ του συνόλου των περιστατικών TB:

- ❖ Παγκοσμίως: **9.5%** σύμφωνα με στοιχεία της WHO (1994-2013)
- ❖ Στην πρώην Σοβιετική Ένωση => **16.1%**
Στον υπόλοιπο παγκόσμιο πληθυσμό => **7.5%** (1994-2009)
- ❖ Σε **παιδιά: 12%** (120.000 νέα περιστατικά ετησίως) κυρίως Ευρώπη, Νοτιοανατολική Ασία



- Stagg HR, et al *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21(2):129-139.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2014*.
- Courtney M, et al *Pediatrics* Volume 136, number 1, July 2015

Δεδομένα στην Ελλάδα



1995-2016

- ❖ Αντοχή σε H: 6,7% στους Έλληνες-10,33% στους αλλοδαπούς
- ❖ Αντοχή σε R: 2,9% στους Έλληνες-5,5% στους αλλοδαπούς
- ❖ MDR-TB: 2,3% στους Έλληνες-4,8% στους αλλοδαπούς

Data from the Microbiology Department National Reference Laboratory for Mycobacteria , Sotiria Chest Hospital, Athens

INH ανθεκτική Φυματίωση

Σχετίζεται με....

- Αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας θεραπείας και υποτροπής νόσου (x2 στην KatG μετάλλαξη)

Menzies D, et al PLoS Med. 2009;6(9):e1000146

- Αυξημένη θνητότητα ασθενών με Φυματιώδη μηνιγγίτιδα (απώλεια δραστηριότητας INH που διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό)

Vinnard C, et al BMJ. 2010;341:c4451

- Αναγκαιότητα λήψης πιο τοξικών, μακροπρόθεσμων θεραπευτικών σχημάτων υψηλού κόστους

World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th edn. 2009

- Υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε MDR-TB (25x (8% vs 0,3%) πιθανότητα επιπλέον ιατρογενούς ανθεκτικότητας)

Θεραπεία INH ανθεκτικής TB

In patients with confirmed rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant tuberculosis, treatment with rifampicin, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin is recommended for a duration of 6 months [Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effects ⊕○○○]

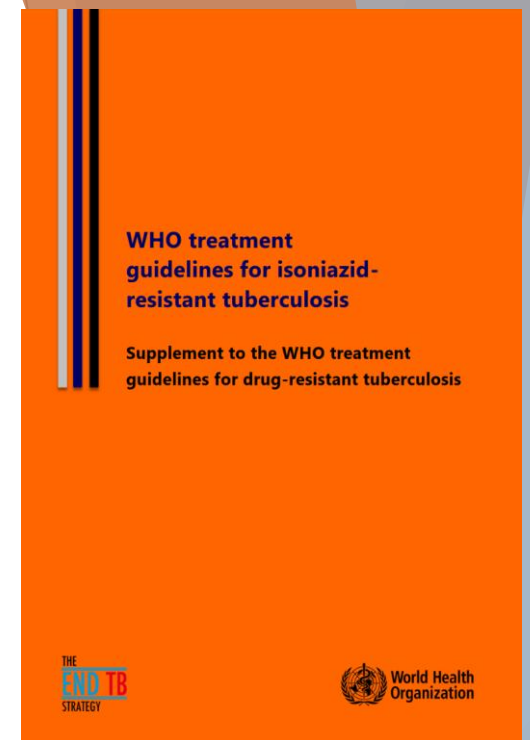
➤ RIF- EMB- PZA- LEVOFLOXACIN για τουλάχιστον 6 μήνες

In patients with confirmed rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant tuberculosis, it is not recommended to add streptomycin or other injectable agents to the treatment regimen [Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effects ⊕○○○]

➤ Δεν συνιστάται η προσθήκη στρεπτομυκίνης ή άλλου ενέσιμου παράγοντα

Drug susceptibility to fluoroquinolones should preferably be confirmed ahead of start of treatment

➤ Συνιστάται έλεγχος ευαισθησίας στις κινολόνες στην αρχή της θεραπείας



Ανίχνευση αντοχής προ έναρξης θεραπείας

- Άμεση έναρξη **REZ- LEVOFLOXACIN (LVX)** για τουλάχιστον 6 μήνες (παράταση θεραπείας σε ασθενείς με εκτεταμένη σπηλαιώδη νόσο ή καθυστέρηση στην αρνητικοποίηση άμεσων/καλλιεργείων)
- Επί **ισχυρής κλινικής υποψίας** (πχ στενή επαφή ασθενή με INH-ανθεκτική TB), τότε **προσθήκη** και **H** στο παραπάνω θεραπευτικό σχήμα (HREZ-LVX)
 - Εφόσον DST (-) για αντοχή στην H τότε διακοπή LVX και συνέχιση του σχήματος 2HREZ/4HR

Ανίχνευση αντοχής μετά την έναρξη θεραπείας

Λόγω:

- ▶ μη διεγνωσμένης αντοχής στην αρχή της θεραπείας
- ▶ ανάπτυξης αντοχής κατά την διάρκεια λήψης του θεραπευτικού σχήματος

Απαραίτητη η διενέργεια (ή επανάληψη) μοριακού ελέγχου ευαισθησίας σε RIF
(*Xpert MTB/RIF - Line probe assays*)

- ❖ Επί ευαισθησίας στην R => REZ- LEVOFLOXACIN (LVX) για τουλάχιστον 6 μήνες
- ❖ Επί αντοχής στην R => Θεραπεία για MDR-TB

Ειδικές περιπτώσεις

- Σε **εμμένουσα θετική καλλιέργεια** ή σε **μη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση**, απαιτείται επανάληψη του ελέγχου ευαισθησίας σε RIF και FQNs (ιδανικά με Xpert MTB/RIF - Line probe assays)
- Σε **HIV (+)** ασθενείς συνιστάται το 6μήνο σχήμα REZ-Lfx (έναρξη ART εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD4)
- Περιορισμένα δεδομένα για **εξωπνευμονική φυματίωση**. Το 6μήνο σχήμα REZ-Lfx πιθανά εξίσου αποτελεσματικό.

Κινολόνες

- ▶ Η **προσθήκη FQN** στο θεραπευτικό σχήμα σχετίζεται με:
 - ▶ Υψηλότερα ποσοστά θεραπείας ((97.6% vs 92.8%)
 - ▶ Μείωση αριθμού θανάτων ασθενών με INH ανθεκτική TB
 - ▶ Μείωση πιθανοτήτων εξέλιξης σε MDR-TB
- ▶ Η **Λεβοφλοξασίνη** συνιστάται ως πρώτη επιλογή ανάμεσα στις κινολόνες στην αντιμετώπιση της INH ανθεκτικής TB
 - Λιγότερες παρενέργειες συγκριτικά με την μοξιφλοξασίνη
 - Έχει μελετηθεί περισσότερο στην αντιμετώπιση της INH ανθεκτικής TB
 - Δεν αλληλεπιδρά με την RIF και τα αντιρετροικά φάρμακα όπως η μοξιφλοξασίνη
- ▶ Στην περίπτωση μη χορήγησης LVX χορηγείται εναλλακτικά τουλάχιστον 6 μήνες REZ

***Η χορήγηση ενέσιμου παράγοντα δεν συνιστάται**

- Ramachandran G et al, The Indian journal of medical research. 2012;136(6):979
- University of Liverpool. HIV drug interaction checker [Updated December 2017]

Ισονιαζίδη

- ▶ Χωρίς ξεκάθαρο πλεονέκτημα η προσθήκη INH στο θεραπευτικό σχήμα
- ▶ Επί μετάλλαξης στο γονίδιο *inhA* στα INH ανθεκτικά στελέχη (χωρίς μετάλλαξη στο *katG*) η χορήγηση INH σε υψηλή δόση (10-15mg/kg/day) είναι αποτελεσματική in vitro
- ▶ Περαιτέρω έρευνα απαιτείται

Πυραζιναμίδα

- ▶ Χορήγηση για λιγότερο από 4 μήνες σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας, ειδικότερα επί απουσίας FQN
- ▶ Αν δεν μπορεί να χορηγηθεί Z => παράταση του σχήματος σε 9μήνες

Αλλαγές στη Θεραπεία DR-TB (2016)

WHO treatment guidelines for drug- resistant tuberculosis

2016 update

- ▶ Θεραπεία για MDR-TB προτείνεται σε όλους τους ασθενείς με **αντοχή στη R**
- ▶ Οι **μακρολίδες** δε συμπεριλαμβάνονται στα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα
- ▶ **Σιπροφλοξασίνη – Οφλοξασίνη** δεν συμπεριλαμβάνονται στα αντιφυματικά φάρμακα
- ▶ Οδηγίες για το ρόλο του χειρουργείου

Αλλαγές στη θεραπεία DR-TB

Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis



The Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017; Nafees Ahmad, Shama D Ahuja, Onno W Akkerman, Jan-Willem C Alffenaar, Laura F Anderson, Parvaneh Baghaei, Didi Bang, Pennan M Barry, Mayara L Bastos, Digamber Behera, Andrea Benedetti, Gregory P Bisson, Martin J Boeree, Maryline Bonnet, Sarah K Brode, James C M Brust, Ying Cai, Eric Caumes, J Peter Cegielski, Rosella Centis, Pei-Chun Chan, Edward D Chan, Kwok-Chiu Chang, Macarthur Charles, Andra Cirule, Margareth Pretti Dalcolmo, Lia D'Ambrosio, Gerard de Vries, Keertan Dheda, Aliasgar Esmail, Jennifer Flood, Gregory J Fox, Mathilde Fréchet-Jachym, Geisa Fregona, Regina Gayoso, Medea Gegia, Maria Tarcela Gler, Sue Gu, Lorenzo Guglielmetti, Timothy H Holtz, Jennifer Hughes, Petros Isaakidis, Leah Jarlsberg, Russell R Kempker, Salmaan Keshavjee, Faiz Ahmad Khan, Maia Kipiani, Serena P Koenig, Won-Jung Koh, Afranio Kritski, Liga Kuksa, Charlotte L Kvasnovsky, Nakwon Kwak, Zhiyi Lan, Christoph Lange, Rafael Laniado-Laborín, Myungsun Lee, Vaira Leimane, Chi-Chiu Leung, Eric Chung-Ching Leung, Pei Zhi Li, Phil Lowenthal, Ethel L Maciel, Suzanne M Marks, Sundari Mase, Lawrence Mbuagbaw, Giovanni B Migliori, Vladimir Milanov, Ann C Miller, Carole D Mitnick, Chawangwa Modongo, Erika Mohr, Ignacio Monedero, Payam Nahid, Norbert Ndjeka, Max R O'Donnell, Nesri Padayatchi, Domingo Palmero, Jean William Pape, Laura J Podewils, Ian Reynolds, Vija Riekstina, Jérôme Robert, Maria Rodriguez, Barbara Seaworth, Kwonjune J Seung, Kathryn Schnippel, Tae Sun Shim, Rupak Singla, Sarah E Smith, Giovanni Sotgiu, Ganzaya Sukhbaatar, Payam Tabarsi, Simon Tiberi, Anete Trajman, Lisa Trieu, Zarir F Udwadia, Tjip S van der Werf, Nicolas Veziris, Piret Viiklepp, Stalz Charles Vilbrun, Kathleen Walsh, Janice Westenhouse, Wing-Wai Yew, Jae-Joon Yim, Nicola M Zetola, Matteo Zignol, Dick Menzies

Lancet 2018; 392: 821-34

Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis

12030 ασθενείς - 25 χώρες - 50 μελέτες

Φάρμακα που δεν βοηθούν την επιτυχία της θεραπείας

- Καναμυκίνη -0.07 (-0.08 to -0.05)
- Καπρεομυκίνη -0.03 (-0.06 to 0.00)
- Πυραζιναμίδη -0.03 (-0.04 to -0.01)
- Εθειοναμίδη -0.02 (-0.04 to -0.01)
- Εθαμβουτόλη -0.01 (-0.03 to 0.01)
- PAS -0.01 (-0.03 to 0.01)

Φάρμακα που αυξάνουν ήπια την επιτυχία της θεραπείας

- Κλοφαζιμίνη 0.06 (0.01 to 0.10)
- Κυκλοσερίνη 0.05 (0.03 to 0.06)

Φάρμακα που αυξάνουν σημαντικά την επιτυχία της θεραπείας

- Λινεζολίδη 0.15 (0.11 to 0.18)
- Λεβοφλοξασίνη 0.15 (0.13 to 0.18)
- Μοξιφλοξασίνη 0.11 (0.08 to 0.14)
- Καρβαπενέμες 0.14 (0.06 to 0.21)
- Bedaquiline 0.10 (0.05 to 0.14)
- Αμικασίνη 0.06 (0.04 to 0.08)

- ❖ Κανένα φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό όταν υπάρχει επιβεβαιωμένη ανθεκτικότητα
- ❖ Ο ιδανικός αριθμός φαρμάκων είναι 5 στην αρχική φάση θεραπείας και 4 στη συνεχιζόμενη



Rapid Communication:
Key changes to treatment of multidrug- and
rifampicin-resistant tuberculosis
(MDR/RR-TB)

August 2018

MDR/XDR/RR-TB

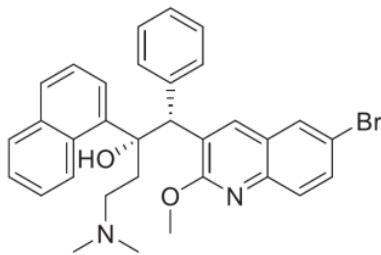
Χορηγούνται 5 νέα φάρμακα κατά σειρά προτεραιότητας
FQ+Bdq+Lzd+Cfz+Cs

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁶	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS



Rapid Communication:
Key changes to treatment of multidrug- and
rifampicin-resistant tuberculosis
(MDR/RR-TB)

August 2018

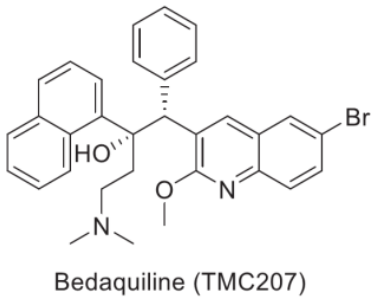


Bedaquiline (TMC207)

Bedaquiline



- ▶ Αναστέλλει τη σύνθεση του ATP στο Mtb, που είναι απαραίτητο για το μεταβολισμό του
- ▶ Πρόκειται για μια διαρυλκινολίνη (diarylquinoline) που δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντοχή με τις φθοριοκινολόνες
- ▶ Η δράση της είναι **βακτηριοκτόνος** για τα μεταβολικά ενεργά και μη μεταβολικά ενεργά Mtb
- ▶ Ο μεταβολισμός της πραγματοποιείται από το ηπατικό ένζυμο CYP3A4
- ▶ **Παρατείνει το διάστημα QTc στο ΗΚΓ** και δεν πρέπει να συγχορηγείται με φάρμακα που έχουν την ίδια επίδραση
- ▶ **Κόστος: 30.000 US\$**



Bedaquiline



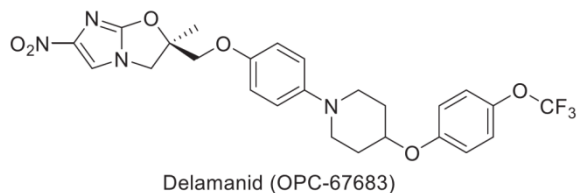
- ▶ Σε αναδρομική μελέτη από την Ν.Αφρική συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της Bedaquiline σε ασθενείς που την έλαβαν αντί για ενέσιμο.
- ▶ Οι ασθενείς που έλαβαν Bedaquiline είχαν υψηλότερο ποσοστό επιτυχούς θεραπείας
- ▶ Η **καθυστερημένη χορήγηση** BDQ σχετίζεται με **αυξημένη θνητότητα**

Zhao Y et al. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2018

- ▶ Η χρήση της BDQ είναι **cost-effective** συγκρινόμενη με θεραπεία με ενέσιμο

Schnippel K, Firnhaber C, Conradie F, et al. Incremental cost-effectiveness of bedaquiline for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa: model-based analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2018.

- Χρησιμοποιείται πειραματικά για τη θεραπεία της ευαίσθητης στα πρωτεύοντα TB
SimpliciTB trial (NCT03338621)



Delamanid



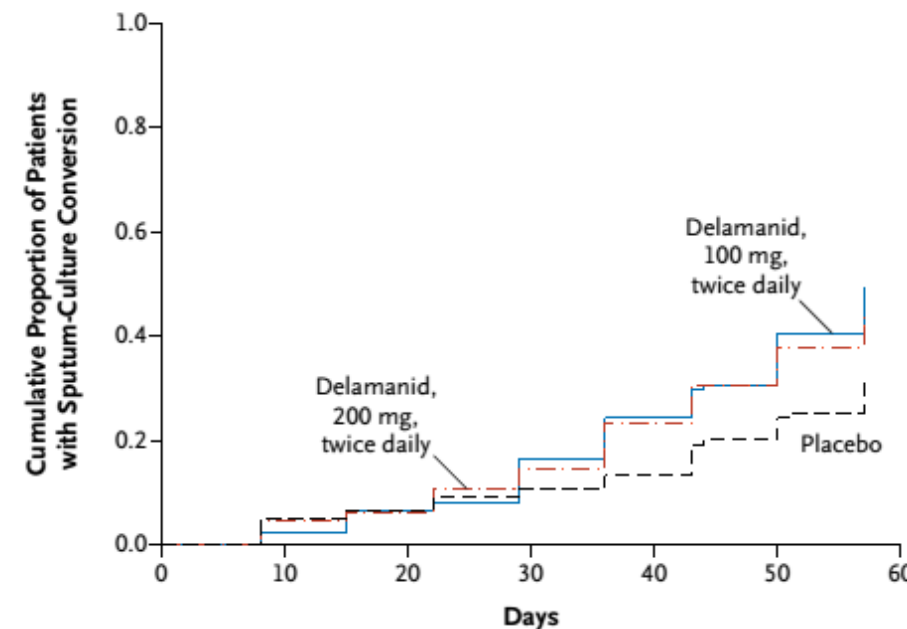
- ▶ Ανήκει στα νιτροιμιδαζόλια και αναστέλλει τη σύνθεση των μυκολικών οξέων του Mtb
- ▶ Διαθέτει **υψηλή δραστικότητα και πρώιμη βακτηριοκτόνο δράση** in vitro in vivo
- ▶ Είναι δραστική **έναντι ευαίσθητων και ανθεκτικών Mtb**

- Η χορήγησή της σε MDR-TB => αύξηση του αριθμού αυτών που **αρνητικοποίησαν την καλλιέργεια πτυέλων σε 2 μήνες** 45,5 vs 29,6%
- Έχει καλό προφίλ ασφάλειας
- **Αυξάνει το QTc στο ΗΚΓ**
- Μπορεί να **συγχρηγηθεί με Bedaquiline**

Ferlazzo G et al. Lancet Infect Dis 2018;536-44

- **Κόστος: 33.000 US\$**

A Mycobacterial Growth Indicator Tube System



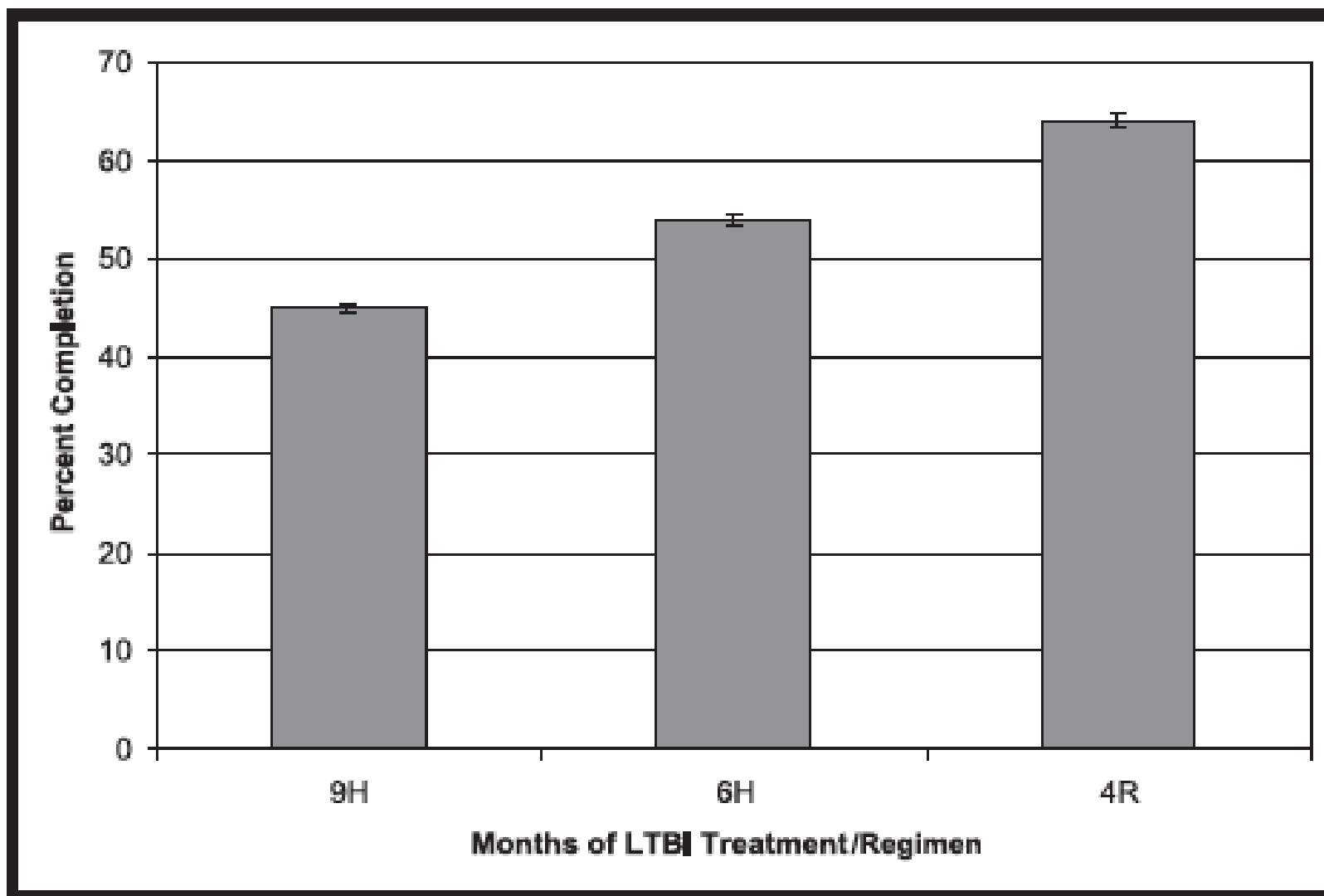
D'Ambrosio L. ERJ Open Res, 2015 Gler MT. N Engl J Med, 2012

Λανθάνουσα φυματίωση

Εγκεκριμένα Θεραπευτικά σχήματα αγωγής λανθάνουσας TB

Φάρμακο	Διάρκεια	Διάστημα	Ολοκλήρωση
Ισονιαζίδη	6 - 9 Μήνες	Καθημερινά	• 180 δόσεις μέσα σε 9 μήνες (6μηνο σχήμα) • 270 δόσεις μέσα σε 12 μήνες (9μηνο σχήμα)
Ισονιαζίδη + Ριφαμπικίνη	3-4 μήνες	Καθημερινά	• 120 δόσεις μέσα σε 6 μήνες
Ριφαμπικίνη	4 μήνες	Καθημερινά	• 120 δόσεις μέσα σε 6 μήνες
Ισονιαζίδη & Ριφαπεντίνη	3 μήνες	Άπαξ εβδομαδιαίως DOT	• 12 δόσεις

Η επιτυχία του σχήματος εξαρτάται από το ποσοστό των ασθενών που το ολοκληρώνουν



ORIGINAL ARTICLE

Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults

Table 2. Completion of Treatment in the Phase 3 Trial (Modified Intention-to-Treat Population).*

Variable	Isoniazid (N=2989)	Rifampin (N=3023)	Difference (95% CI)	P Value
			<i>percentage points</i>	
Treatment completed — no. (%)†	1890 (63.2)	2382 (78.8)	15.1 (12.7–17.4)	<0.001
Within allowed time	1727 (57.8)	2136 (70.7)	12.1 (9.6–14.6)	<0.001

Table 5. Adverse Events in the Phase 3 Trial (Safety Population).*

Variable	Isoniazid (N=2809)	Rifampin (N=2887)	Risk Difference (95% CI)	P Value
			<i>percentage points</i>	
Total no. of events reviewed by data and safety monitoring board (%)	162 (5.8)	80 (2.8)	–3.0 (–4.1 to –2.0)	<0.001

Table 3. Primary End Point of Occurrence of Active Tuberculosis among All Participants.*

No. of confirmed or clinically diagnosed cases of active tuberculosis†	9	8	—	—
Microbiologically confirmed active tuberculosis	4	4	—	—
Clinically diagnosed tuberculosis‡	5	4	—	—
No. of cases of active tuberculosis per 100 person-yr (95% CI)				
Confirmed cases	0.05 (0.02 to 0.14)	0.05 (0.02 to 0.14)	<0.01 (–0.14 to 0.16)	0.76
Confirmed or clinically diagnosed cases	0.11 (0.05 to 0.21)	0.10 (0.05 to 0.21)	<0.01 (–0.23 to 0.22)	0.98

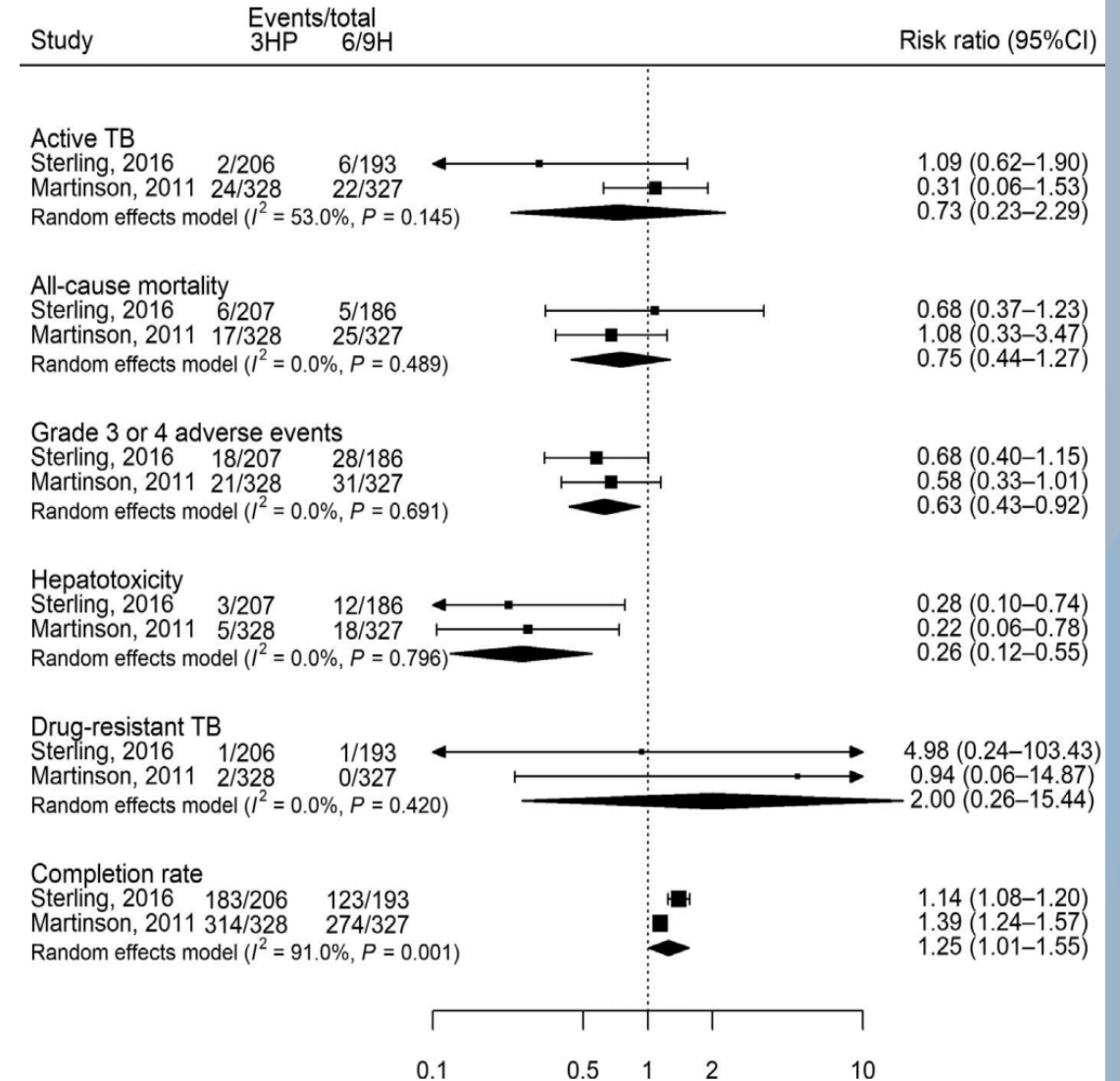
Νέα θεραπευτική επιλογή για LTBI

INT J TUBERC LUNG DIS 22(12):1422–1428
© 2018 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.18.0168>

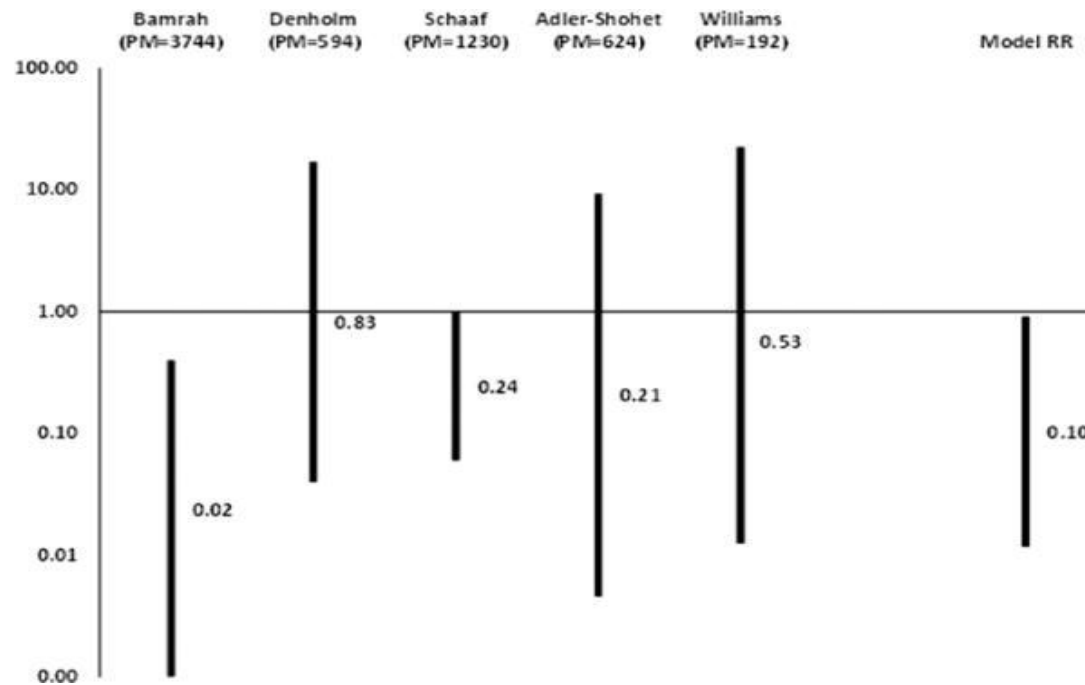
Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review

Y. Hamada,* N. Ford,[†] K. Schenkel,* H. Getahun*

- ▶ 12 εβδομαδιαίες δόσεις Ισονιαζίδης/ΡΙφαπεντίνης (INH/RPT)
- ▶ Παρόμοια αποτελεσματικότητα με 6/9 INH
- ▶ Λιγότερες παρενέργειες
- ▶ Καλύτερη συμμόρφωση-ολοκλήρωση αγωγής
- ▶ Μόνο μέσω DOT
- ▶ Κόστος
- ▶ **Αντενδείξεις:** Εγκυμοσύνη, παιδιά <2 ετών, HIV υπό θεραπεία, υποψία ανθεκτικότητας είτε INH είτε RIF



Marks S et al. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis infection to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1670–77



3 τυχαιοποιημένες μελέτες
υπό εξέλιξη:

- V-QUIN Trial – LFX
- TB CHAMP-LFX
- PHOENIX-Delamanid

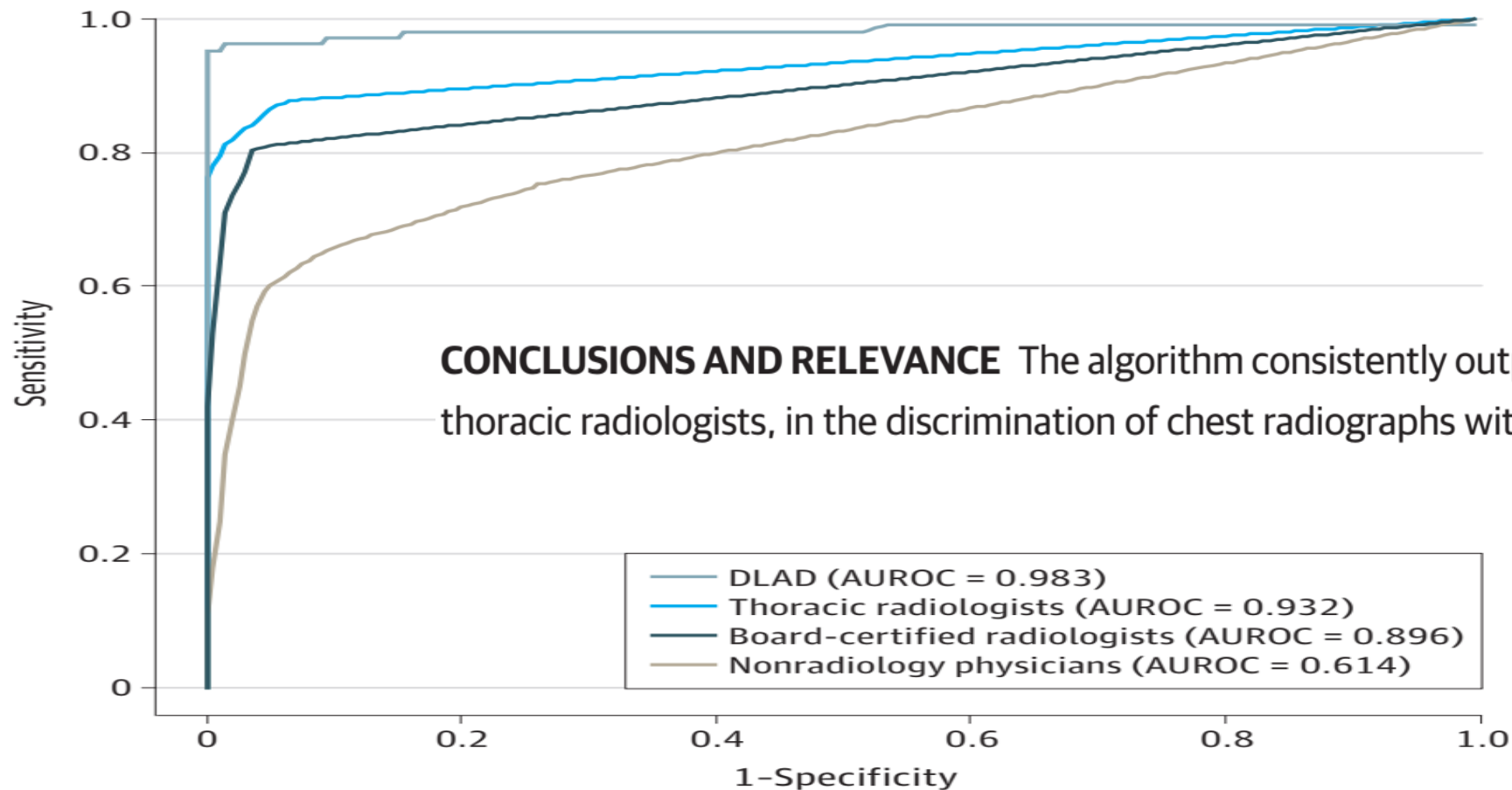
- ▶ 90% μείωση κινδύνου
- ▶ Τα σχήματα με **Κινολόνη** είναι Cost-Effective
- ▶ “In **selected high-risk household contacts** of patients with multidrug-resistant tuberculosis, preventive treatment may be considered **based on individualised risk assessment and a sound clinical justification**” (Conditional recommendation, very low-quality evidence)

Update στην διάγνωση της Φυματίωσης

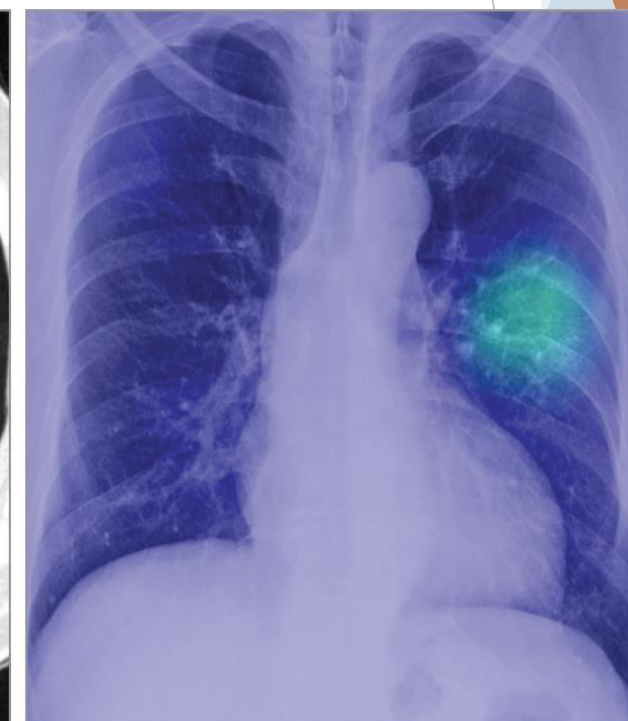
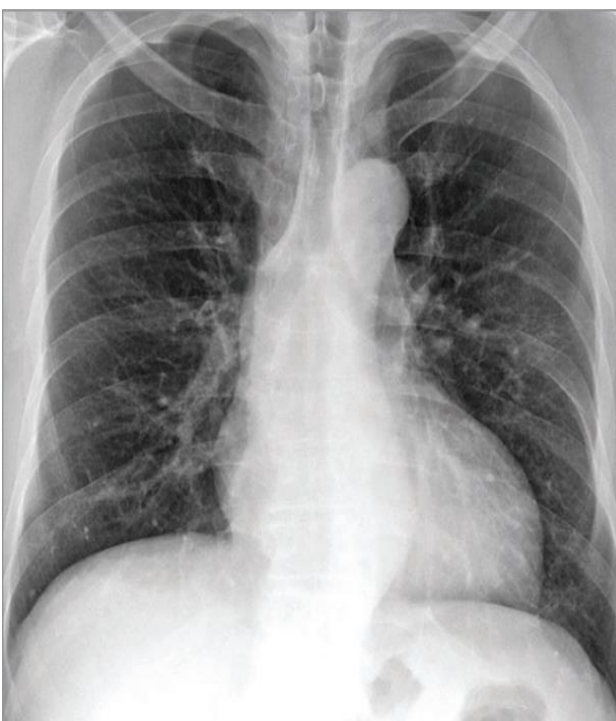
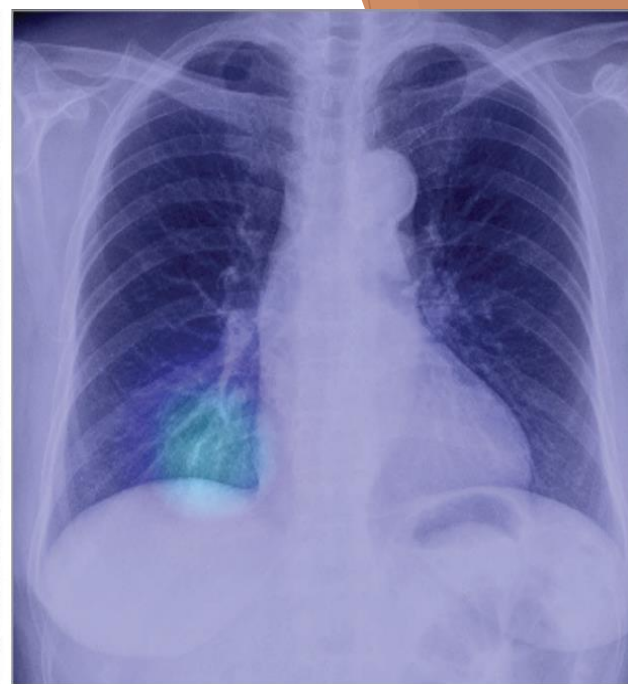
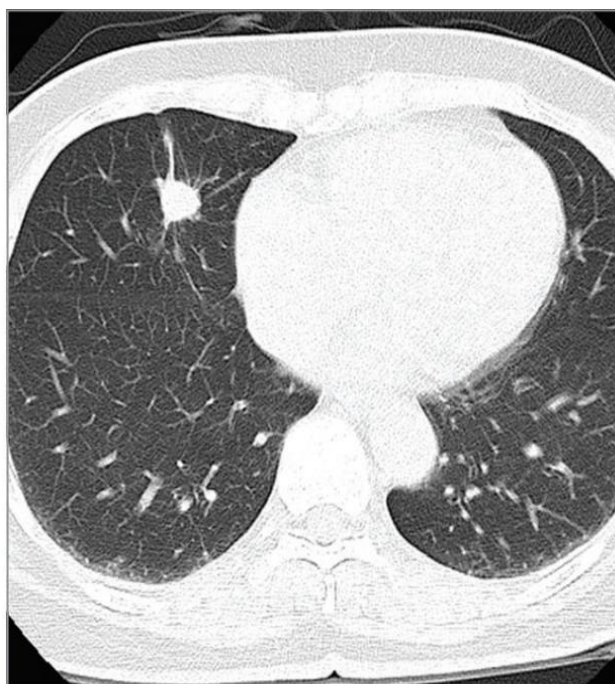
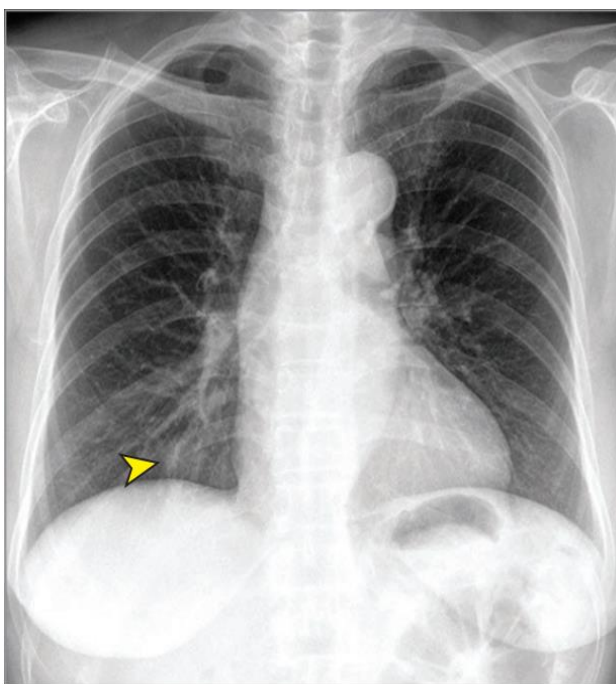
Development and Validation of a Deep Learning–Based Automated Detection Algorithm for Major Thoracic Diseases on Chest Radiographs

Eui Jin Hwang, MD; Sunggyun Park, MS; Kwang-Nam Jin, MD; Jung Im Kim, MD; So Young Choi, MD; Jong Hyuk Lee, MD; Jin Mo Goo, MD, PhD; Jaehong Aum, PhD; Jae-Joon Yim, MD; Julien G. Cohen, MD; Gilbert R. Ferretti, MD; Chang Min Park, MD, PhD; for the DLAD Development and Evaluation Group

C Image-wise classification compared with physicians



CONCLUSIONS AND RELEVANCE The algorithm consistently outperformed physicians, including thoracic radiologists, in the discrimination of chest radiographs with major thoracic diseases,



Xpert MTB/RIF Ultra assay

WHO 2017

- ❖ Σύσταση για αντικατάσταση του Xpert/RIF με το Xpert/RIF Ultra
- ❖ Ίδιος αναλυτής με το Xpert – **Νεώτερο λογισμικό** και **δοχείο συλλογής δειγμάτων**
- ❖ 137 ασθενείς με Z-N (-) και (+) καλλιέργεια MTB στα πτύελα:
 - Ευαισθησία Xpert Ultra και Xpert =>63% και 46% αντίστοιχα
- ❖ **Μεγαλύτερη ευαισθησία** του Xpert Ultra στην ανίχνευση MTB σε **δείγματα με Z-N (-) και καλλιέργεια (+)**, στα **παιδιά**, στους **HIV(+)** ασθενείς και στην **εξωπνευμονική TB** (ιδιαίτερα ENY)

WHO Meeting Report of a Technical Expert
Consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF
Ultra compared to Xpert MTB/RIF



2017

- World Health Organization. Next-generation Xpert® MTB/RIF Ultra assay recommended by WHO
- Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study

Xpert σε δείγματα κοπράνων -Screening tool σε παιδιά?

- ▶ Ταχεία επεξεργασία-ανάλυση κοπράνων με Xpert
- ▶ 280 παιδιά (Μ.Ο. 15,5 μηνών -12,5% HIV+) με υποψία PTB
- ▶ 2 δείγματα 0,6g ή δείγμα στυλεού
- ▶ sensitivity : 70.0% (95% CI, 34.8 to 93.3) για 0.6gr
50% (95% CI 18 to 81,3) για στυλεό
- ▶ Συγκρινόμενο με Xpert σε αναπνευστικό δείγμα
- ▶ Specificity : 99%
- ▶ Κόπρανα 14/94 (14,9%) vs 23/94 (24,5%) πτύελα

INT J TUBERC LUNG DIS 21(2):161-166
© 2017 Chipinduro et al.
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0357>
E-published ahead of print 15 December 2016

Stool Xpert® MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis at primary clinics in Zimbabwe

M. Chipinduro,* K. Mateveke,[†] B. Makamure,[‡] R. A. Ferrand,[§] E. Gomo^{*†}

*University of Zimbabwe College of Health Sciences, Medical Laboratory Sciences, Harare, [†]University of Zimbabwe College of Health Sciences, Research Support Centre, Harare, [‡]Biomedical Research and Training Institute, Harare, Zimbabwe; [§]Clinical Research Department, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK; [¶]Traditional Medical Laboratory, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa

- ▶ Ένα δείγμα (Xpert) vs μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη TB (+ SS η/και καλλιέργεια ή/και Xpert)
- ▶ 222 παιδιά , 5-16 χρονών
- ▶ Xpert στα κόπρανα 13/19 (68%) μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη TB



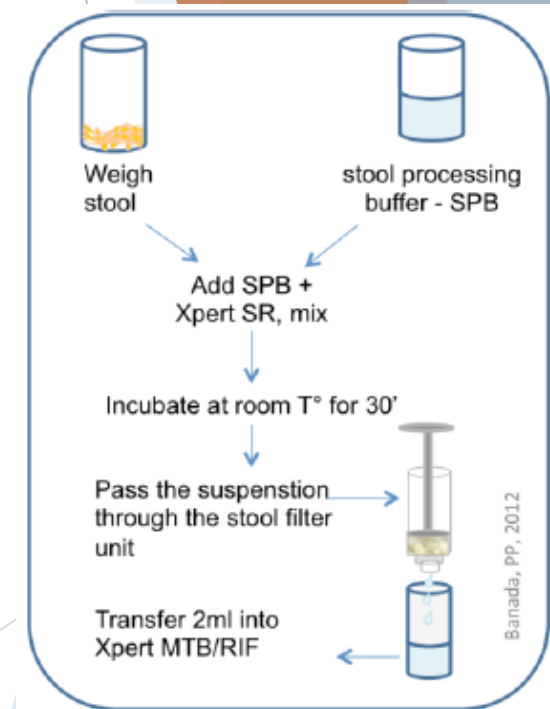
Journal of
Clinical Microbiology®

MYCOBACTERIOLOGY AND
AEROBIC ACTINOMYCETES



Molecular Detection of *Mycobacterium tuberculosis* from Stools in Young Children by Use of a Novel Centrifugation-Free Processing Method

Elisabetta Walters,^a Lesley Scott,^b Pamela Nabeta,^c Anne-Marie Demers,^a Gary Reubenson,^d Corné Bosch,^a Anura David,^b Marieke van der Zalm,^a Joshua Havumaki,^{c,e} Megan Palmer,^a Anneke C. Hesselning,^a Jabulani Ncayiyana,^{f,g} Wendy Stevens,^{b,i} David Alland,^h Claudia Denkinge,^c Padmapriya Banada^h



Xpert XDR

- ▶ Αντοχή σε INH, FQ's, αμινογλυκοσίδες
- ▶ 90 min

Table 3. Sensitivity and Specificity of the Investigational Assay, with DNA Sequencing as the Reference Standard, in the Main Analysis Population for Drug-Susceptibility Testing.*

Drug	Investigational-Assay Result + DNA Sequencing Result†				Sensitivity		Specificity	
	M+M	M+NM	NM+M	NM+NM				
	no. of specimens				no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)
Isoniazid‡	151	0	3	149	151/154	98.1 (94.4–99.6)	149/149	100.0 (97.6–100.0)
Fluoroquinolones§	91	0	4	208	91/95	95.8 (89.6–98.8)	208/208	100.0 (98.2–100.0)
Kanamycin¶	38	1	3	256	38/41	92.7 (80.1–98.5)	256/257	99.6 (97.9–100.0)
Amikacin¶	30	0	1	267	30/31	96.8 (83.3–99.9)	267/267	100.0 (98.6–100.0)

* There are no known silent mutations that occur within the gene regions tested by the investigational assay for resistance. In the study, no silent mutations in these regions were detected either by the investigational assay or by sequencing.

† The numbers of specimens with each combination of results for the investigational assay and DNA sequencing are shown. M+M indicates specimens found to have a mutation by both methods, M+NM specimens found by the investigational assay to have a mutation and found by DNA sequencing to have no mutation, NM+M specimens found by the investigational assay to have no mutation and found by DNA sequencing to have a mutation, and NM+NM specimens found by both methods to have no mutation.

‡ One specimen was excluded because of an indeterminate investigational-assay result for *katG* (also found indeterminate for *katG* by sequencing).

§ Ofloxacin and moxifloxacin are grouped as fluoroquinolones, since *gyrA* and *gyrB* mutations confer resistance to both drugs. One specimen was excluded because of an indeterminate investigational-assay result for *gyrA* (no *gyrA* or *gyrB* mutation was detected by sequencing).

¶ Six specimens were excluded because of an indeterminate investigational-assay result for *rrs* (five with no *rrs* mutation found by sequencing and one with an *rrs* mutation found by sequencing).



Νεότερες μέθοδοι διάγνωσης λανθάνουσας TB

Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial



Morten Ruhwald, Henrik Aggerbeck, Rafael Vázquez Gallardo, Søren T Hoff, José I Villate, Bettine Borregaard, José A Martinez, Ingrid Kromann, Antón Penas, Luis L Anibarro, Maria Luiza de Souza-Galvão, Francisca Sánchez, Jose Ángel Rodrigo-Pendás, Antoni Noguera-Julian, Xavier Martínez-Lacasa, Maria Victoria Tuñez, Virginia Leiro Fernández, Joan P Millet, Antonio Moreno, Nazaret Cobos, José M Miró, Llanos Roldan, Angels Orcau, Peter Andersen, Joan A Caylá, the TESEC Working Group

Summary

Background Targeted screening and treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection substantially reduces the risk of developing active tuberculosis. C-Tb (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) is a novel specific skin test based on ESAT-6 and CFP10 antigens. We investigated the safety and diagnostic potential of C-Tb compared with established tests in the contact-tracing setting.

Lancet Respir Med 2017;
5: 259–68

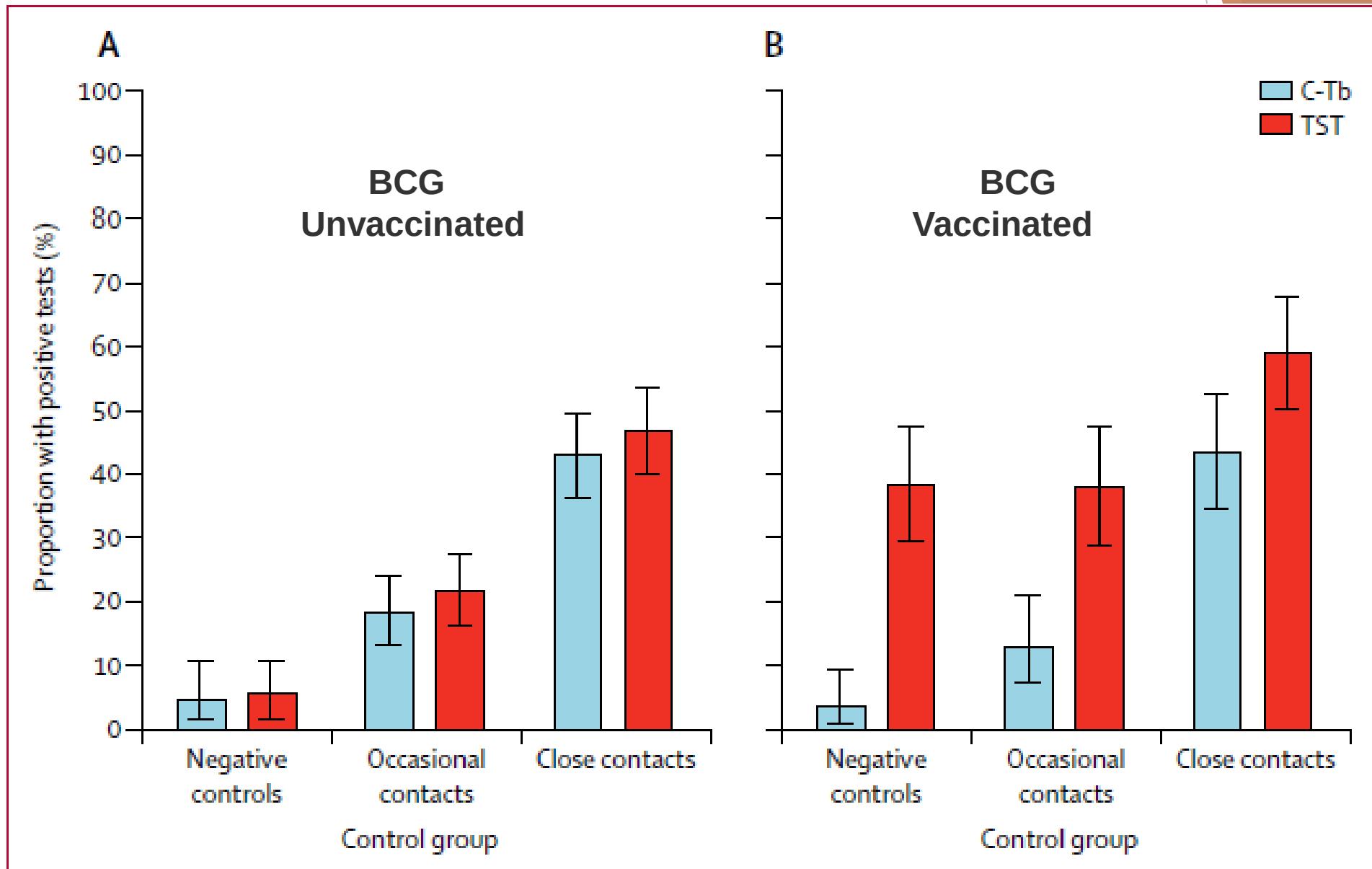
Published Online
January 31, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30436-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30436-2)

C-Tb Skin Test

	Negative controls (n=263) 41% BCG	Occasional contacts (n=299) 34% BCG	Close contacts (n=319)	Patients with tuberculosis (n=101)
C-Tb skin test				
Positive	9 (3%)	49 (16%)	136 (43%)	68 (67%)
Negative	253 (96%)	250 (84%)	180 (57%)	32 (32%)
Not done	1 (<0.5%)	0	0	1 (1%)
QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon γ release assay				
Positive	10 (4%)	57 (21%)	122 (42%)	82 (81%)
Negative	253 (96%)	227 (82%)	166 (57%)	19 (19%)
Indeterminate	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0
Not done	0	13	26	0
Tuberculin skin test				
Positive	46 (22%)	80 (27%)	162 (51%)	90 (90%)
Negative	167 (78%)	219 (73%)	154 (49%)	10 (10%)
Not done	50 (19%)	0	0	1 (1%)

Table 2: Results by tuberculosis test

C-Tb skin Test και BCG



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

