

TUBERKULÓZA A MYKOBAKTERIÓZY - DIAGNOSTIKA A ZÁSADY LÉČBY

MUDr. K. Brat, Ph.D.

**Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
LF MU a FN Brno**



**MUNI
MED**

Tuberkulóza

- Infekční onemocnění způsobené:
- *M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. BCG, M. microti, M. canetti, M. caprae a M. pinnipedii*
- **Plíce - nejčastější orgánová lokalizace (80 - 90%)**

Mycobacterium tuberculosis

- **Původce onemocnění identifikoval 1882 R.Koch**
- **Zdroj nákazy - nemocný člověk**
- **Přenos - inhalační, kapénková cesta**
- **Plíce - brána vstupu a nejčastější orgánová lokalizace**
- **M. bovis - eradikováno v 60.letech**
- **Problém mykobakterióz (nejedná se o tuberkulózu)**

Tuberkulóza - historie

- První dokumenty o onemocnění tuberkulózou - archeologické vykopávky v Egyptě, v Německu a dalších zemích
- 8 000 let př.n.l.- TB nálezy na kostrách prehistorických lidí

TBC v ČR a ve světě

- Cca 10 milionů aktivních forem TBC na světě v r.2017
- 1,9 miliard osob infikováno (latentní forma TBC)
- 1.6 milionu úmrtí ve světě r.2017 (0.23 mil.dětí)
- = nejčastější příčina úmrtí na jednotlivou infekční nemoc ve světě

- ČR incidence 4.0/100 000 (rok 2018) = 444 případů v celé republice
- Dlouhodobě neléčená osoba může infikovat 10 - 15 jedinců, z nichž pouze 5-10% onemocní aktivní formou TBC

Rizikové skupiny v české populaci

- HIV pozitivní osoby
- I.V. narkomani
- Bezdomovci
- Imigranti
- Vězni
- Imunosuprimované osoby

Kdy na tuberkulózu myslet ?

- Tři a **více týdnů trvající kašel**
- Expektorace sputa, bolest na hrudníku
- **Váhový úbytek**, nechutenství
- Únava, malátnost, **noční pocení**
- **Subfebrilní teploty**
- Kontakt s nemocnou osobou v anamn.
- Rtg nálezn na snímku hrudníku - nejčastější

Primární tuberkulóza

- = 1. kontakt hostitele s mykobakteriální infekcí
- Kapénková infekce - plíce predilekčně
- Šíření lymfatickými cestami - tvorba primárního tuberkulózního komplexu
- Většinou záležitost dětského věku, průběh latentní, spontánní zhojení v 90%
- Zvrat Mx II reakce v neočkované populaci = známka prodělané primoinfekce

Postprimární tuberkulóza

- ...vzniká u infikovaných osob řadu let po primoinfekci
- Vznik:
 - 1/ další exogenní infekcí - inhalací Myco TBC při infekci (superinfekce)

nebo
 - 2/ reaktivace primární tbc, tj. plicní nebo uzlinové komponenty primárního komplexu
- Podkladem reaktivace je perzistence a replikace M.TB

Klinická manifestace tuberkulózy

- **Asymptomatické nemocní - náhodný nález při rtg vyšetření**
- **Symptomy často nenápadné (...infekce je „pomalá“):**
- **Únavnost, váhový úbytek, noční pocení, noční subfebrilie**
- **Postupně progredující kašel, vykašlávání**
- **Hemoptýza (vykašlávání krve) – spíše vzácná**
- **Dechové potíže – možné u rozsáhlého plicního nálezu či TBC pleurálního výpotku**
- **Miliární tbc - akutní začátek, dušnost, febrilie až hyperpyrexie**
- **Fyzikální nález – obvykle normální, občas chrůpky, výpotek**

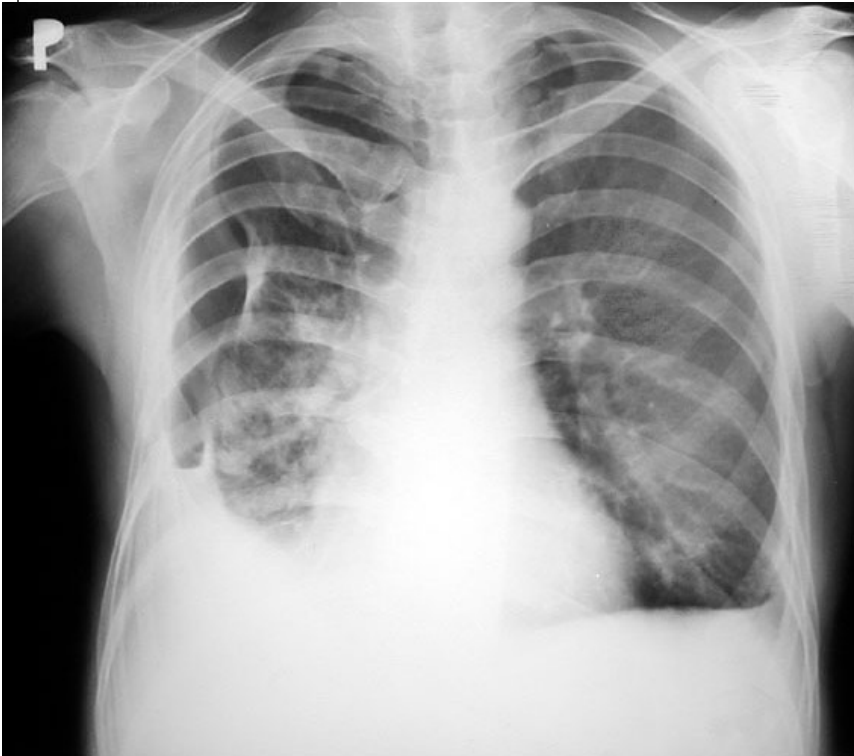
Diagnostika tuberkulózy

- Vyhodnocení anamnestických a epidemiologických údajů
- Klinické vyšetření
- Rtg vyšetření plic – ne vždy je přítomen specifický nález
- Tuberkulinový test (MX II) - negativní výsledek nevylučuje onemocnění
- Bakteriologický průkaz!!!
- Pomocné vyšetřovací metody a laboratorní vyšetřovací metody

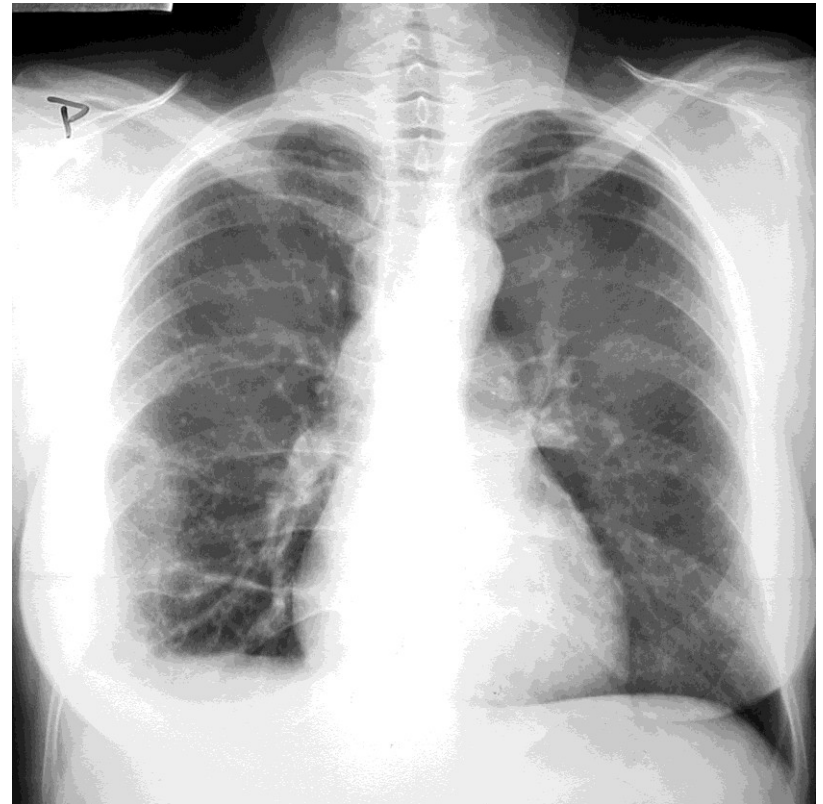
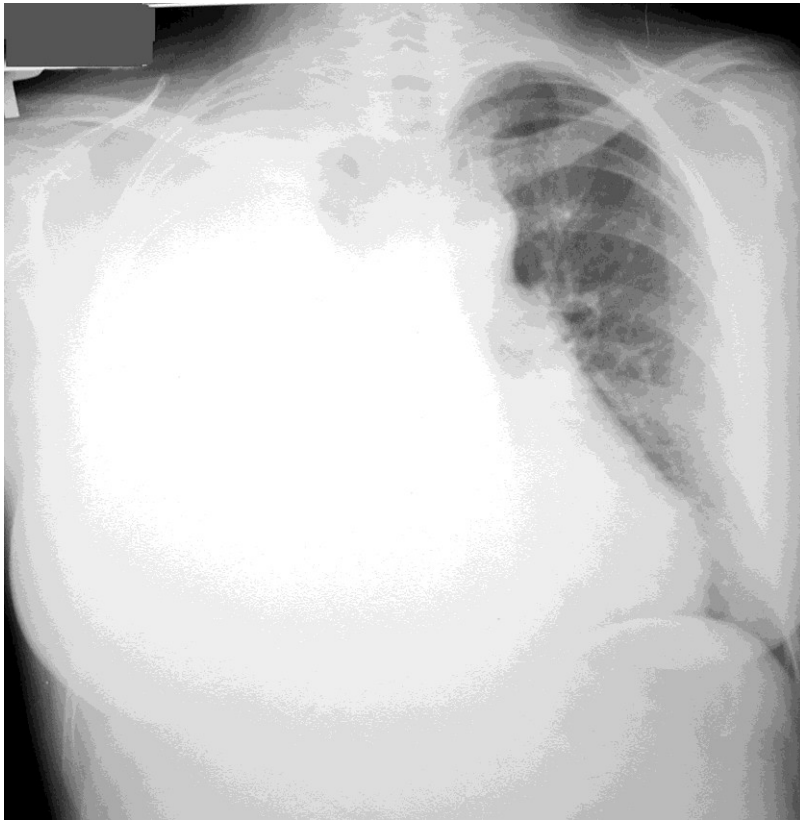
Radiologické vyšetření

- **RTG hrudníku - nezbytné vyšetření při podezření na TBC nebo monitorování vývoje TBC procesu**
- **CT hrudníku – spíše v rámci dif dg jiných plicních nemocí (Ca plic, koniózy, vaskulitidy apod.)**

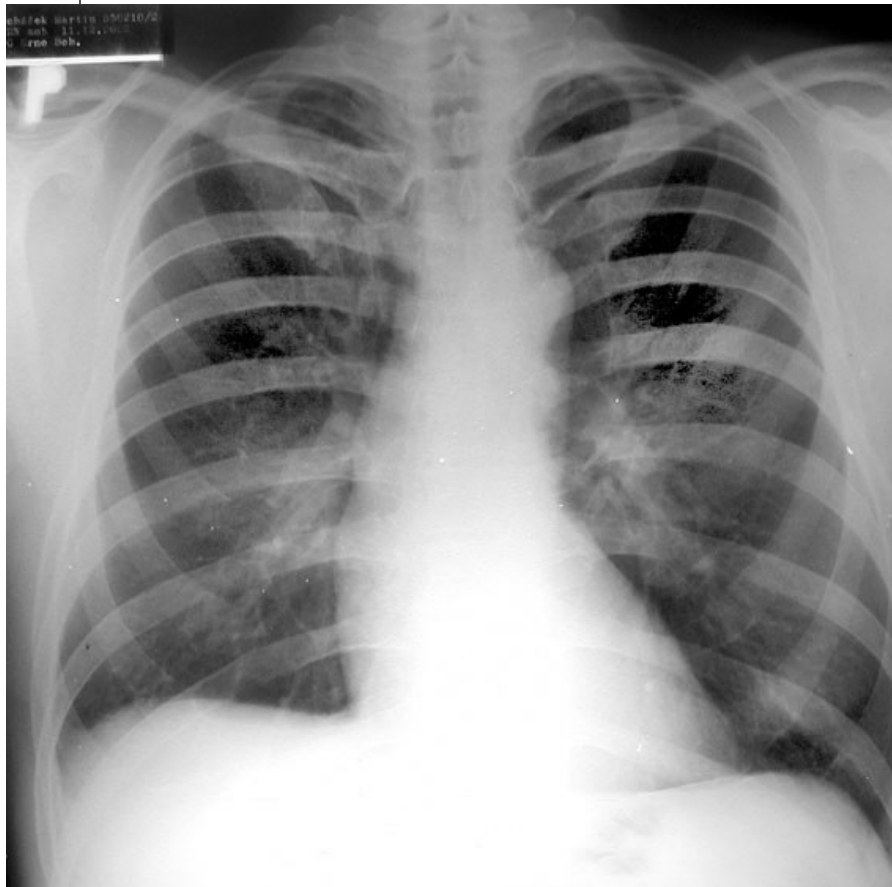
Pleuritis calcarea



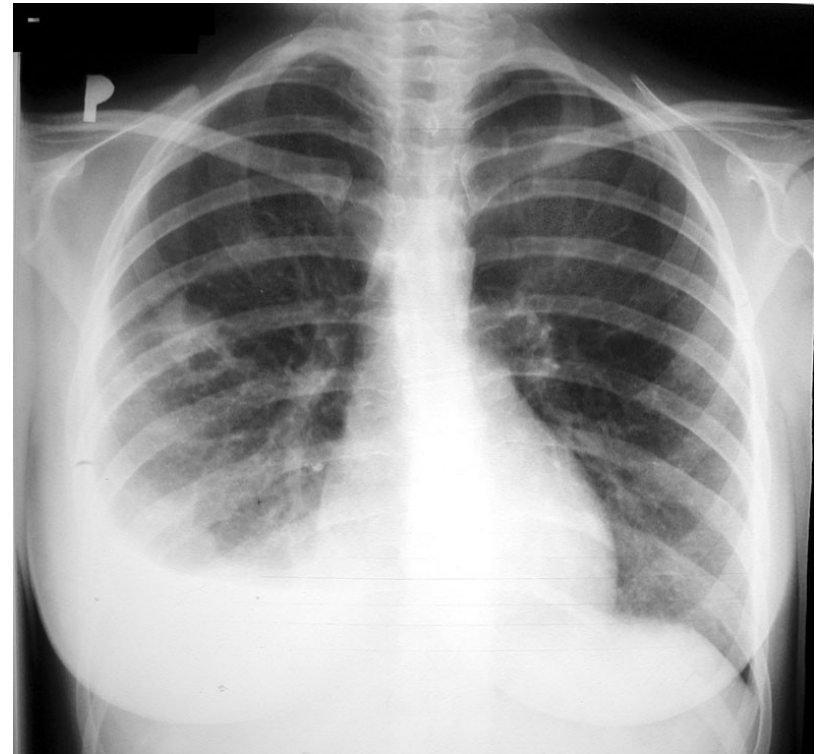
TBC pleuritida



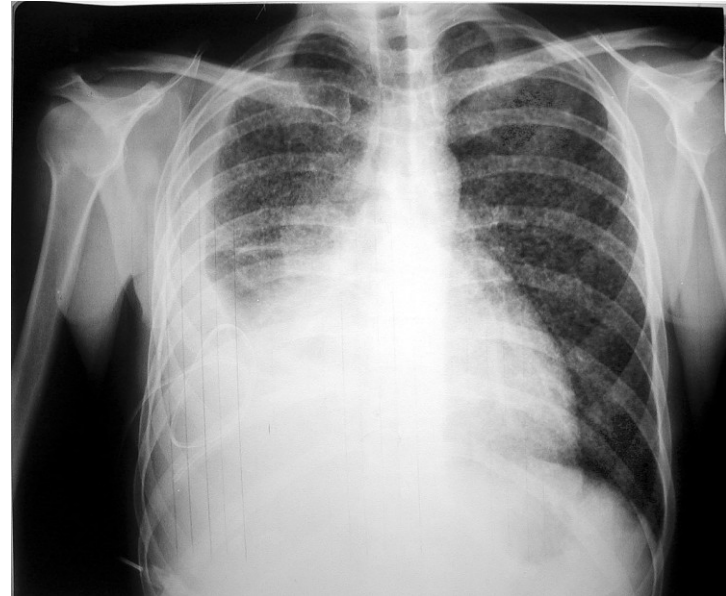
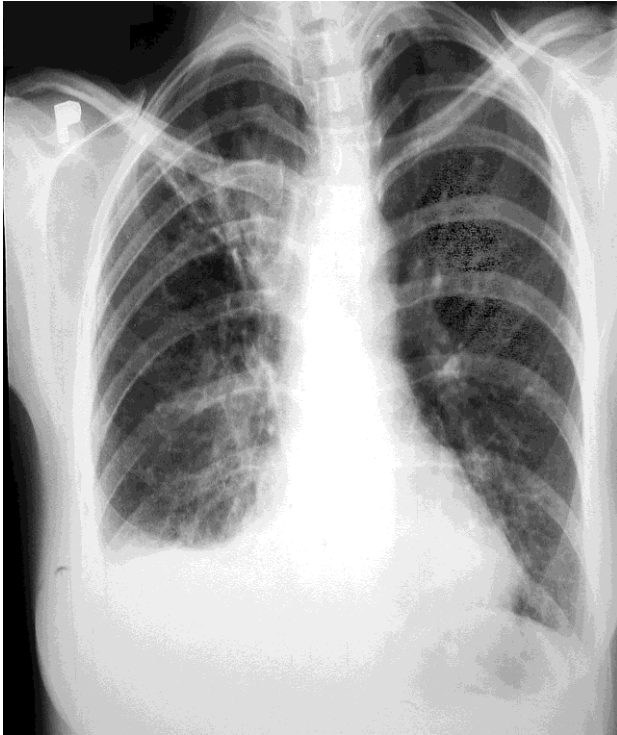
TBC pleuritida + podklíčkový infiltrát



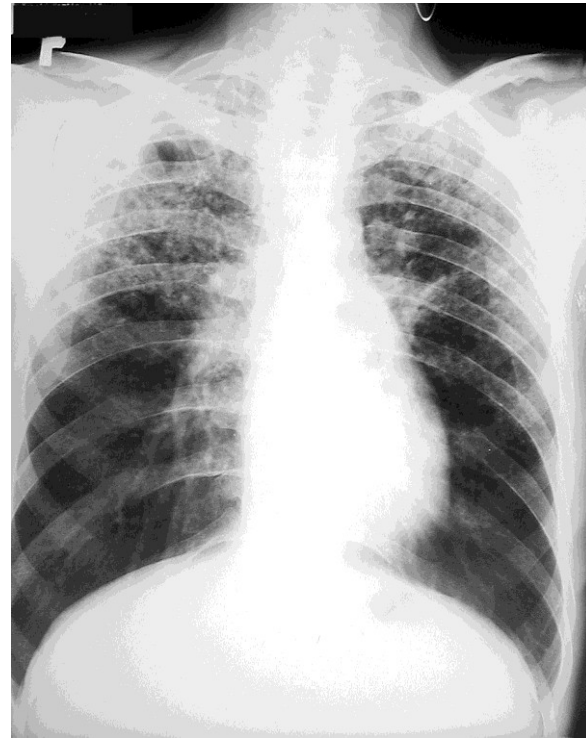
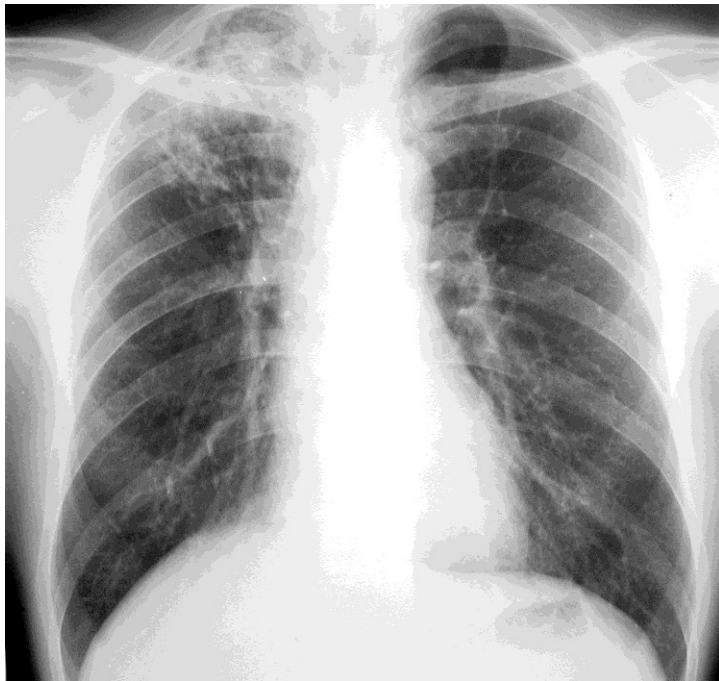
TBC pleuritida + rozpad ve středním poli



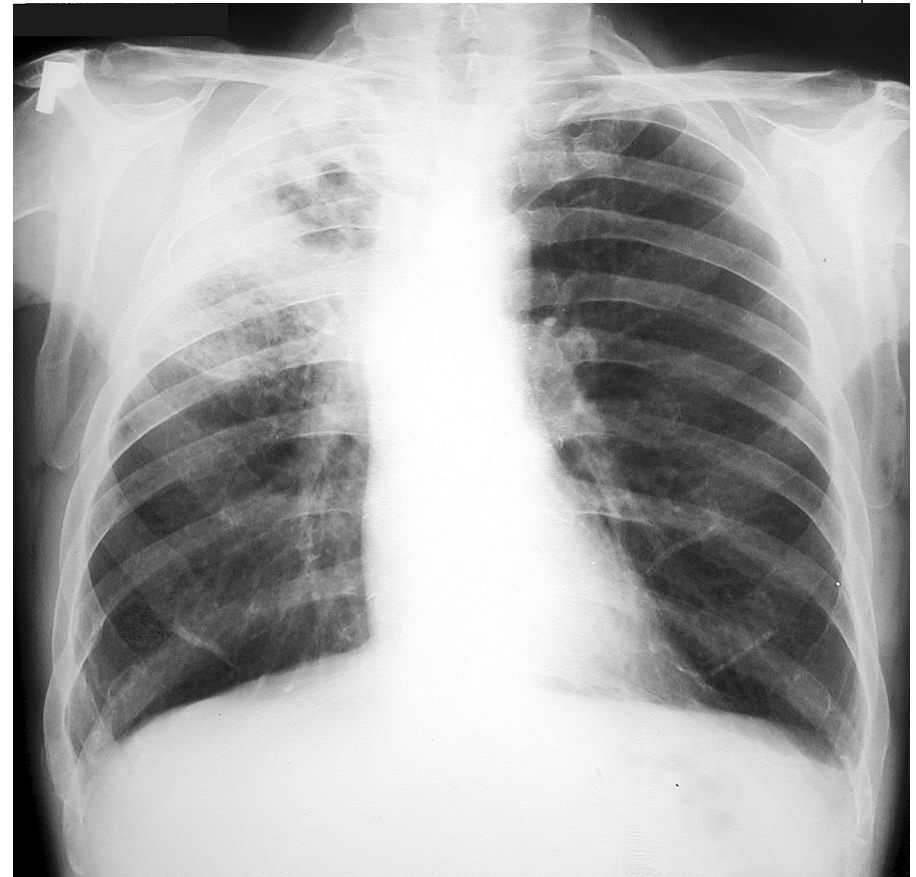
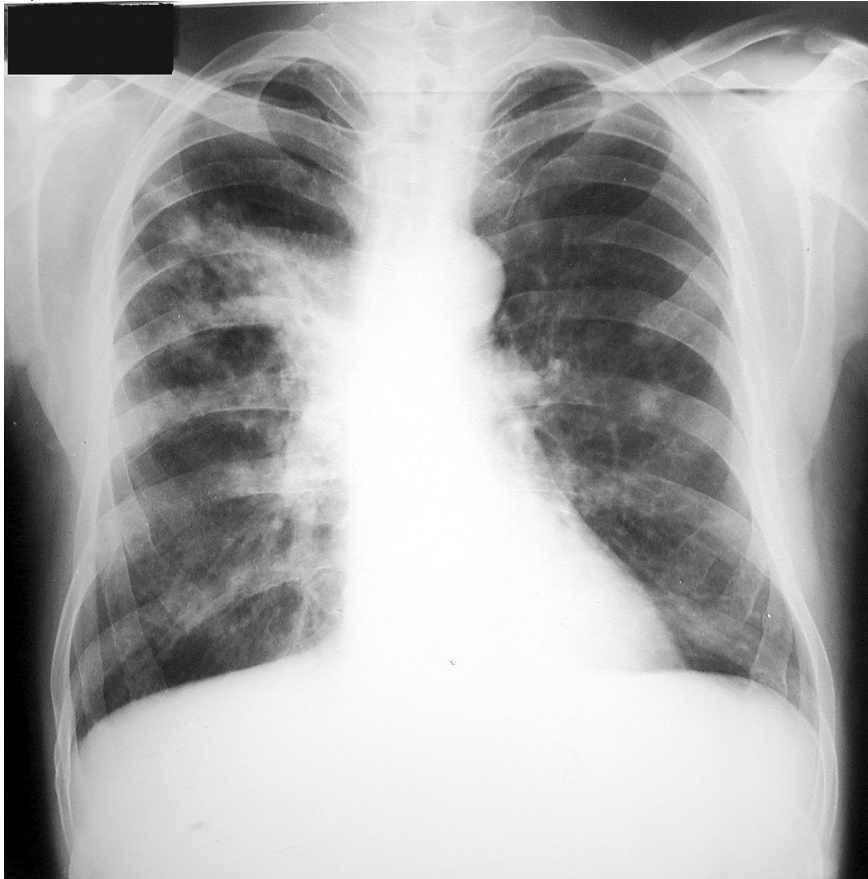
TBC pleuritida + miliární TBC plic



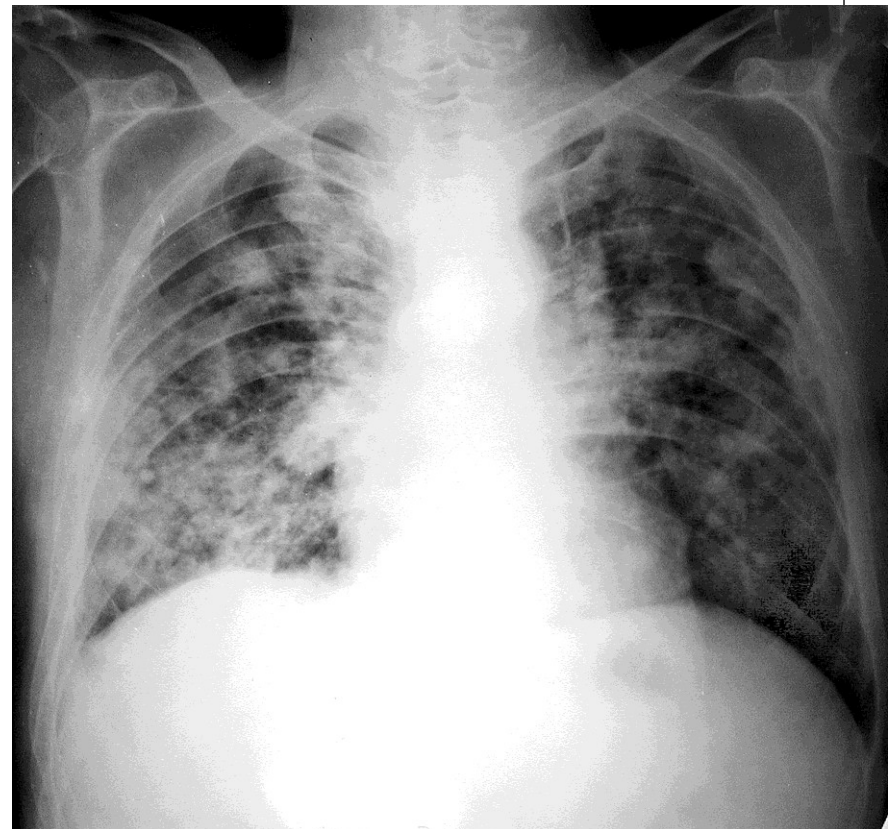
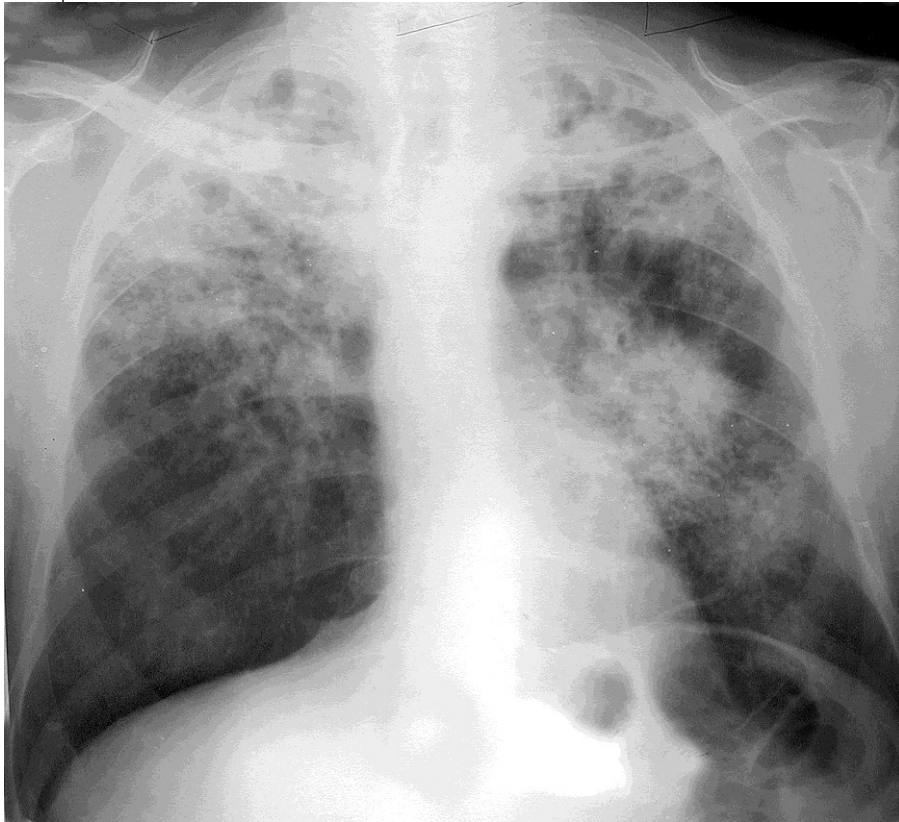
TBC v horních polích



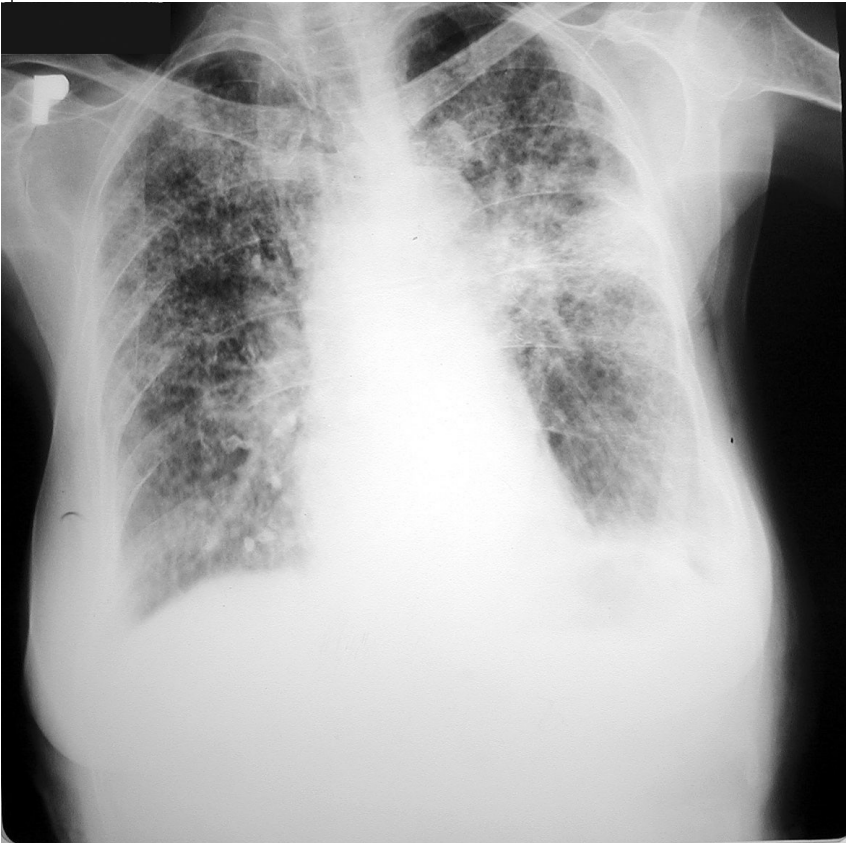
Plicní TBC – méně typické nálezy



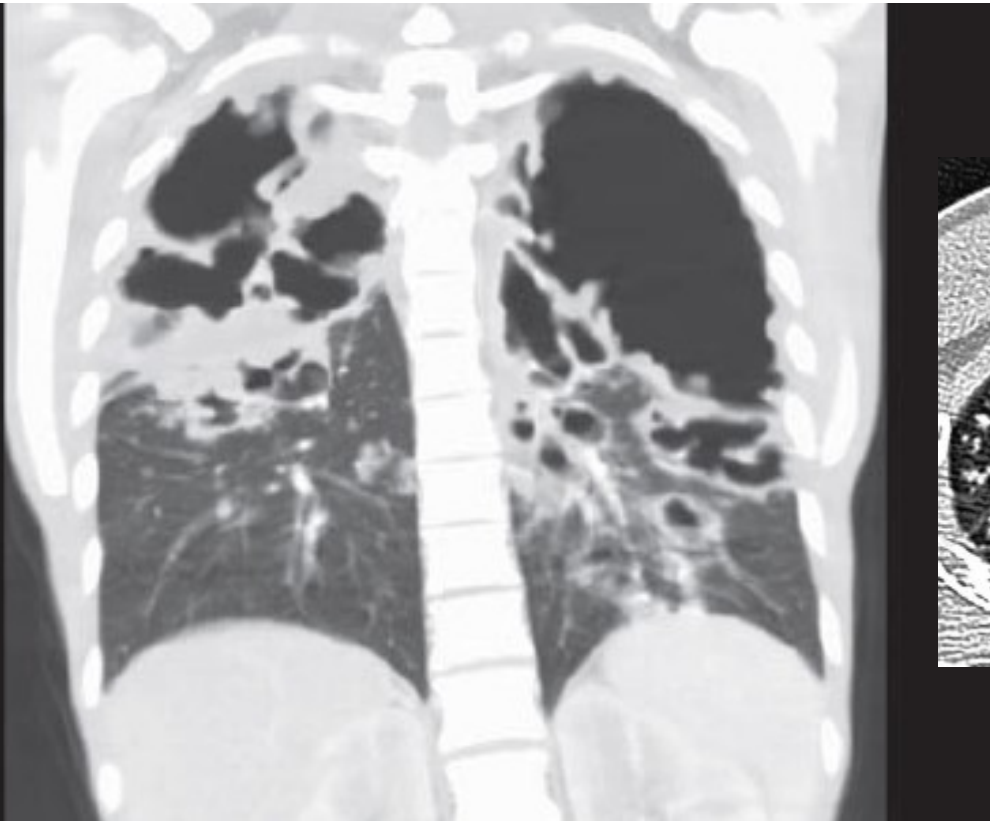
TBC plic – nejen horní pole



Komplikovaná TBC



CT nálezy



Bakteriologický průkaz MTB

- Indikace k vyšetření - epidemiologická nebo klinická
- Sputum, výplach (lépe BAL) z bronchoskopie, punktát
- Mimoplicní TBC - menstruační krev, likvor, hnis, výtěr z píštělí, sekční materiál

Metody přímého průkazu MTB

- Mikroskopické vyšetření materiálu: 1-2 dny
- Kultivační vyšetření materiálu: 6 týdnů
- Metody urychleného průkazu: Bactec / MGIT - 9-14 dnů
- Molekulárně biologický průkaz DNA/RNA: PCR reakce (často falešně pozitivní - i neživé buňky)

HISTORIE LÉČBY TUBERKULÓZY

- Do roku 1882 léčba klimatická a dietetická
- 1882: pneumotorax, následovaly pokusy o chirurgickou léčbu
- Do roku 1944 byla úmrtnost na tuberkulózu cca 50%
- Posléze objevena antituberkulotika

HLAVNÍ ZÁSADY LÉČBY TUBERKULÓZY

- Kombinace antimykobakteriálních léků (AT) po předepsanou dobu = pojistka proti rozvoji lékové rezistence.
- Plně kontrolované krátkodobé režimy
Directly Observed Treatment Short-Course = DOTS

ORGANIZACE PÉČE O PACIENTY S TBC

- Povinná (zákonem nařízená) ústavní léčba (min. iniciační fáze léčby) za hospitalizace
- Léčbu pacientů řídí lékař specializace pneumologie/ftizeologie nebo infekční nemoci
- Síť odborných léčebných ústavů (OLÚ TRN) v ČR
- Nemoc podléhá povinnému hlášení nejen výskytu nemoci, ale i úspěšnosti léčby
- Léčbu rezistentních forem zajišťuje specializované Centrum pro léčbu multirezistentní TBC v Thomayerově nemoci (Praha 4, Krč)

LÉČBA TUBERKULÓZY

- *Antituberkulotika 1. řady: isoniazid, rifamicin, ethambutol, pyrazinamid, streptomycin*
- **Iniciální fáze** = 2 měsíce INH, RMP, PZA, a EMB (ev. místo EMB - STM)
- **Pokračovací fáze** = 4 měsíce INH a RMP denně nebo 4 měsíce INH a RMP intermitentně (3x týdně) nebo 6 měsíců INH a EMB denně

PODMÍNKY PROPUŠTĚNÍ Z LŮŽKOVÉHO ZAŘÍZENÍ

- **Uspokojivý klinický stav a bakteriologická negativita** (*doporučení platné v České republice*)
- **Uspokojivý klinický stav, schopnost nemocného spolupracovat, bakteriologická negativita není podmínkou** (*Nizozemsko, Spojené Království...*)

TBC ve světě

- Kumulativně 66% případů v 8 zemích světa: Indie, Čína, Indonézie, Filipíny, Pakistan, Bangladéš, JAR, Nigérie
- Nejvyšší incidence na světě v r.2018: Lesotho a JAR
- Nejvyšší incidence v Evropě: Grónsko a Moldávie
- Nejvyšší incidence - ostatní kontinenty: Bolívie, Haiti, Mexiko, Marshallovy ostrovy, Filipíny

Terminologie rezistentních forem

- **MDR-TB: rezistence na RMP+INH**
- **XDR-TB: rez. na
RMP+INH+fluorochinolon+aminoglykosid**
- **TDR-TB: rezistence na všechna základní AT
+ na další AT z dalších řad**

Další poznámky

- **Koincidence TBC a HIV**
- **40% úmrtí na HIV je kvůli TBC (0.3 milionu mrtvých ročně ve světě)**
- **Nárůst rezistentních forem ve světě:**
- **MDR v r.2017 >550tis. případů (od 2014 ročně nárůsty incidence o 20% případů)**
- **XDR v r.2017 cca 70tis. případů**
- **...budoucnost?**

Nová antituberkulóza

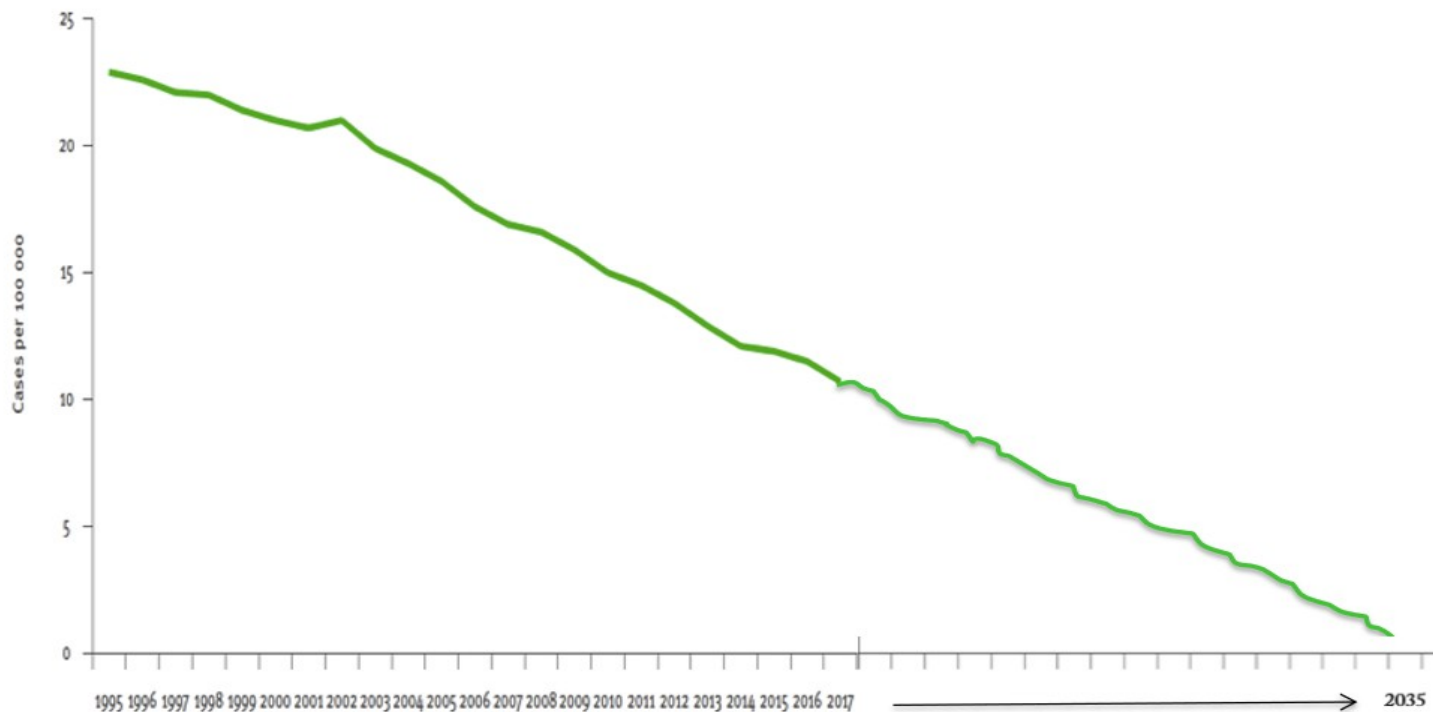
- Bedaquilin
 - Linezolid
 - Delamanid
- = léky určené k léčbě rezistentních forem TBC (MDR/XDR)

Přehled doporučené léčby MDR

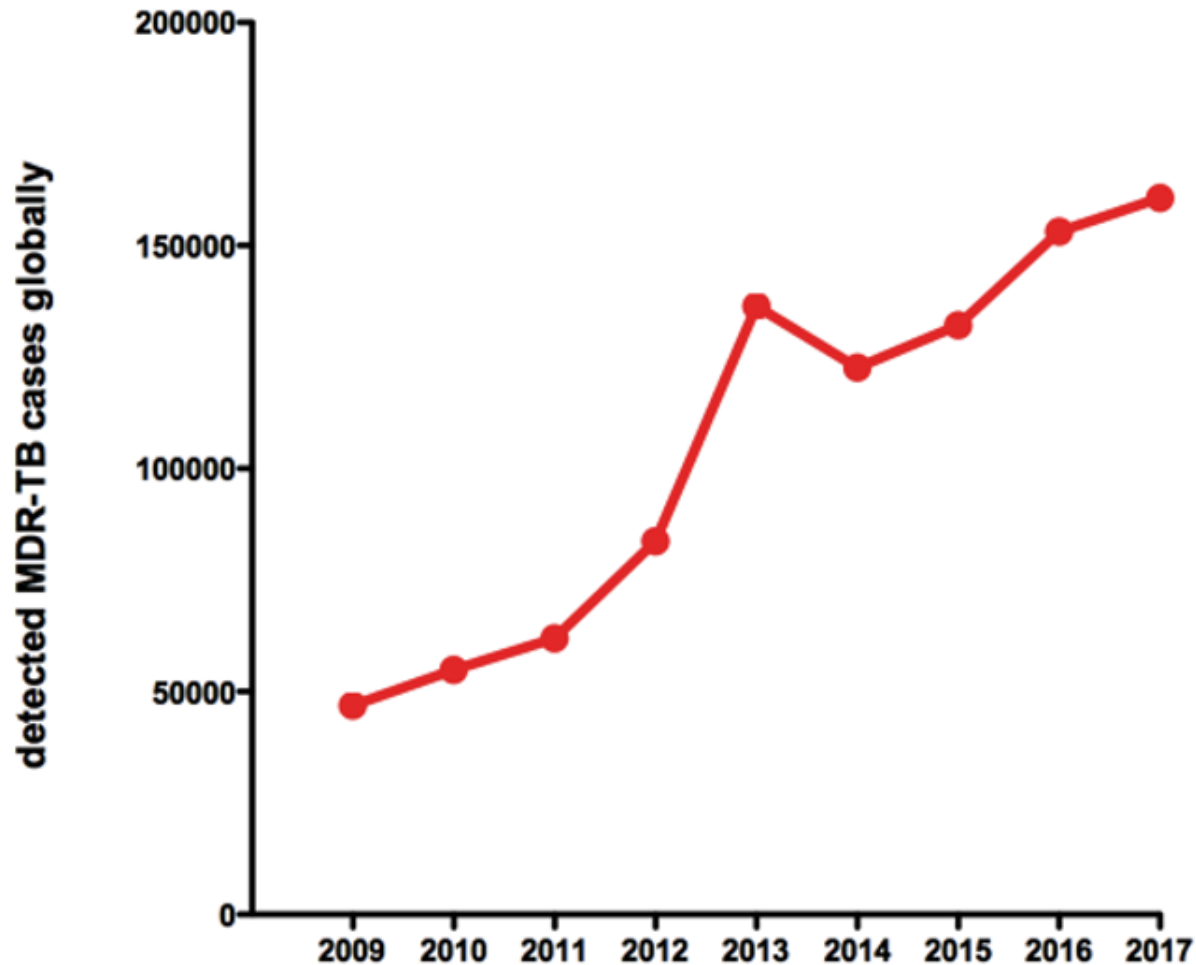
Table 2.1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens¹

Groups & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin <i>OR</i>	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine <i>OR</i>	Cs
	terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid ^{3,5}	Dlm
	pyrazinamide ⁶	Z
	imipenem–cilastatin <i>OR</i>	Ipm–Cln
	meropenem ⁷	Mpm
	amikacin (<i>OR</i> streptomycin) ⁸	Am (S)
	ethionamide <i>OR</i> prothionamide ⁹	Eto Pto
<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS	

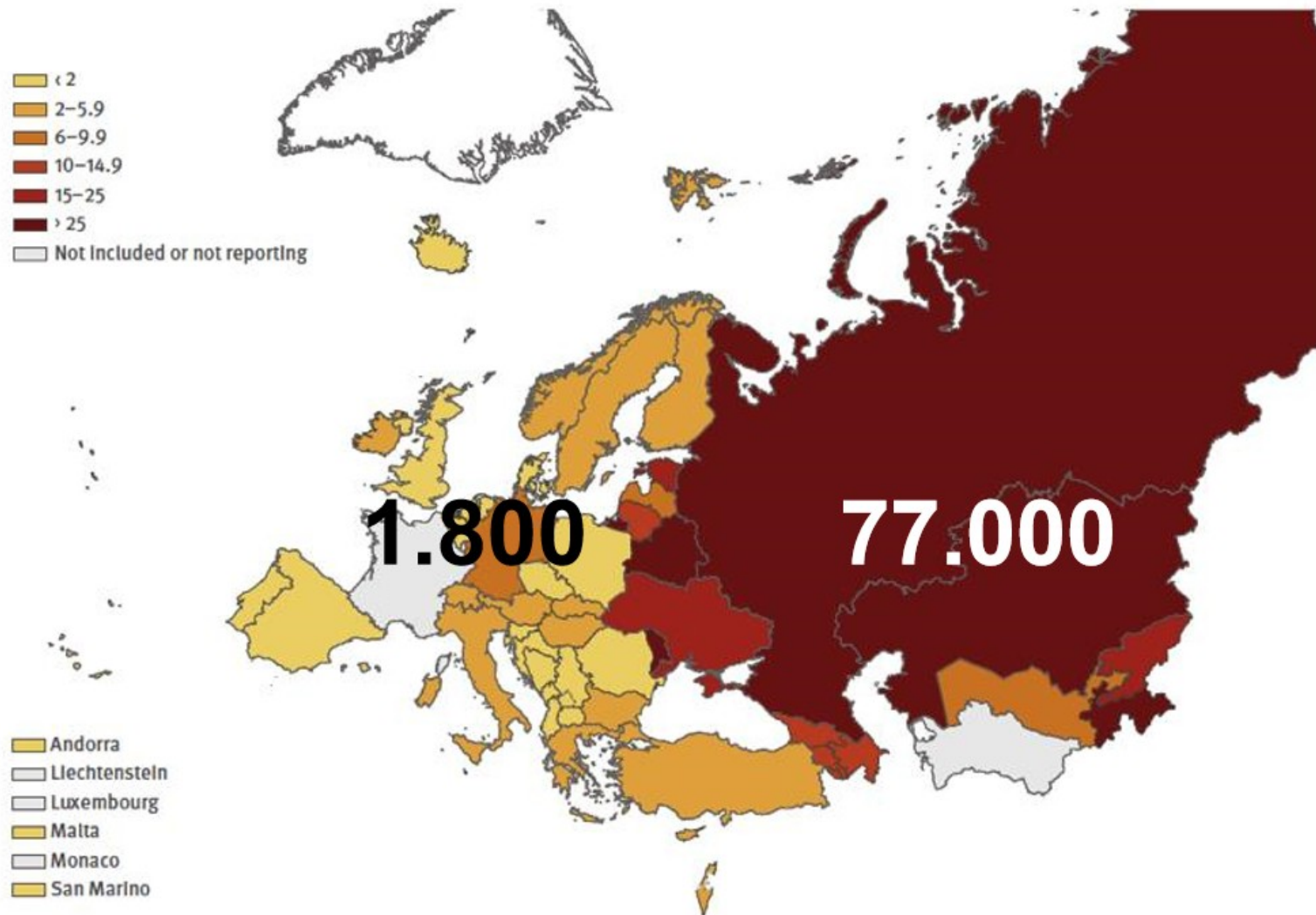
Vymícení TBC v Evropě kolem roku 2030?



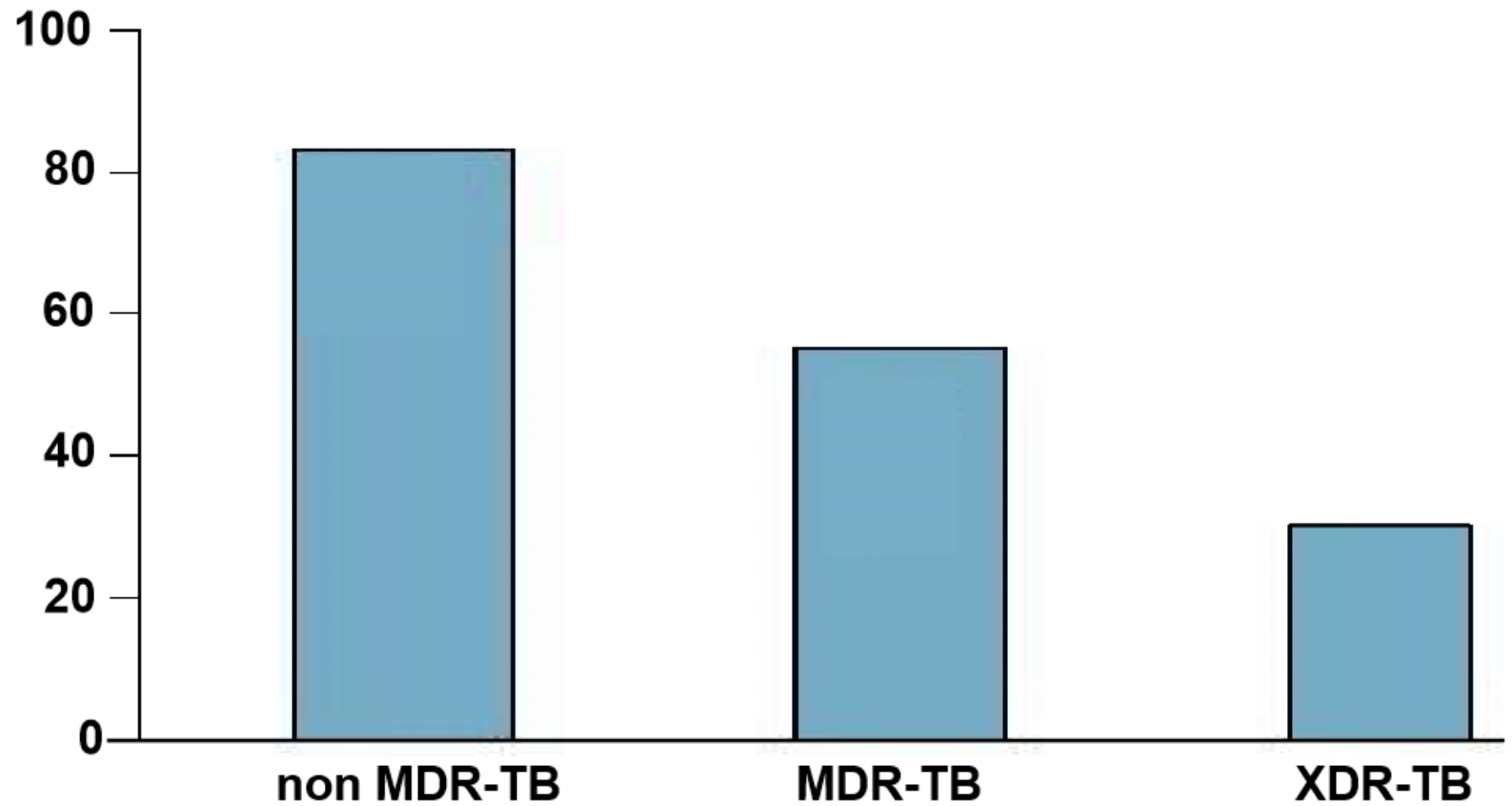
MDR v posledních letech (svět)



MDR-TB in Europe



Treatment success



Problematika mykobakterióz

- **Současná terminologie: netuberkulózní mykobakteriózy (NTM)**
- **4 hlavní momenty ve vztahu k TBC:**
 - 1/ **u mykobakterióz není možná transmise z člověka na člověka**
 - 2/ **vysoká přirozená míra rezistence k antituberkulotikům**
 - 3/ **postihují pacienty imunokompromitované či s poškozenou funkcí a/nebo strukturou plic**
 - 4/ **obecně delší doba léčba (ale převážně doma)**

Epidemiologie NTM v ČR

- Incidence NTM v ČR nedosahuje ani čtvrtiny incidence TBC (0.84/100tis.)
- **Nejčastější typy:** *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. abscessus*

Diagnostika NTM

- **Klinické symptomy (obvykle mírnější než u TBC): kašel, expektorace, subfebrilie, váhový úbytek; u mimoplicních forem závisí na org.lokalizaci**
- **RTG nález u plicní formy není charakteristický**
- **Kultivační průkaz 1x z BAL nebo 2x ze sputa příp. jiný materiál (kožní excize + kultivace atd.)**

Terapie NTM

- Mezi nejčastěji podávané léky patří makrolidy (klaritromycin, azitromycin), ethambutol, rifampicin, aminoglykosidy (amikacin, kanamycin), isoniazid, chinolony (ciprofloxacin, moxifloxacin)
- Léčba probíhá ještě 12 měsíců od dosažení kultivační negativity - dle aktuálních doporučených schémat pro jednotlivá NTM

Díky za pozornost!

