ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Κατερίνα Μανίκα
Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας ΑΠΘ
Μονάδα Αναπνευστικών Λοιμώξεων
Πνευμονολογική-Φυματιολογική Κλινική ΑΠΘ
ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

- **Συστηματική διαδικασία** για την αναγνώριση ατόμων με ενεργό και λανθάνουσα TB μεταξύ των επαφών ασθενή με TB
- Αποτελεί μία από τις **στρατηγικές ενεργητικής αναζήτησης** ασθενών με TB
- Έχει ουσιαστική σημασία για τον έλεγχο της φυματίωσης στις χώρες με χαμηλή επίπτωση

- Index patient: ο ασθενής με ενεργό TB που διαγνώστηκε **πρώτος** μέσα σε ένα περιβάλλον, γύρω από τον οποίο γίνεται ο έλεγχος- δεν είναι απαραίτητα η πηγή της νόσου, που μπορεί να ανακαλυφθεί αργότερα

WHO LTBI 2018, Fox GJ ERJ 2013

Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Gregory J. Fox*, Simone E. Barry#, Warwick J. Britton#,¶ and Guy B. Marks*,+

Eur Respir J 2013; 41: 140–156

- 95 μελέτες από **χώρες χαμηλού-μέσου εισοδήματος:**

Σύνολο: ενεργή TB 3,1%- LTBI 51.5%

Παιδιά <5: ενεργή TB 10% -LTBI 35,5%

PLHIV: ενεργή TB **21,6%** - LTBI 53.3%

Επαφές MDR-TB ασθενών: ενεργή TB 3,4%- LTBI 61.3%

- 108 μελέτες από **χώρες υψηλού εισοδήματος:**

Σύνολο: ενεργή TB 1,4% - LTBI 28,1%

Παιδιά <5: ενεργή TB 4,7% - LTBI 16,3%

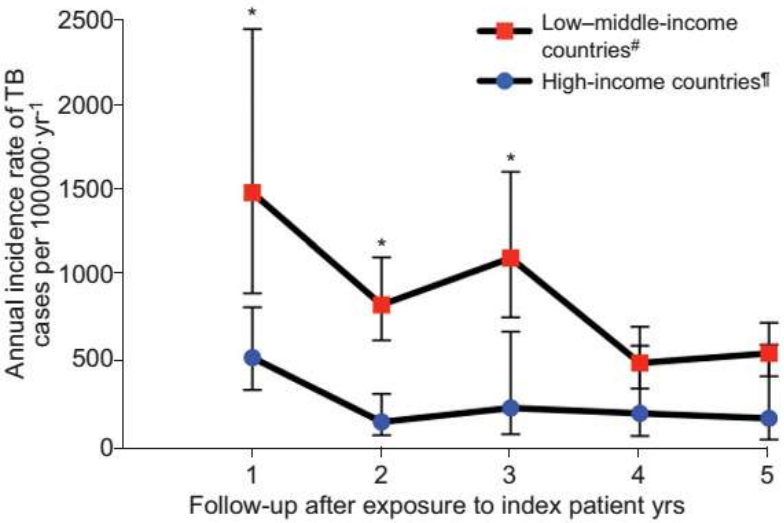
PLHIV: ενεργή TB **11,4%** - LTBI 25%

Επαφές MDR-TB ασθενών: ενεργή TB 0%- LTBI 52.6%

Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Gregory J. Fox*, Simone E. Barry#, Warwick J. Britton#,¶ and Guy B. Marks*,+

Eur Respir J 2013; 41: 140–156



- Ο κίνδυνος εμφάνισης TB είναι μεγαλύτερος τον πρώτο χρόνο και παραμένει υψηλός για 5 χρόνια

- Η επίπτωση της ενεργού και λανθάνουσας TB μεταξύ των επαφών είναι μεγαλύτερη στις χώρες με χαμηλό και μέσο εισόδημα
- Τα παιδιά και οι PLHIV διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη νόσου

A systematic review of national policies for the management of persons exposed to tuberculosis

C. A. Rodriguez,* S. Sasse,* K. A. Yuengling,† S. Azzawi,* M. C. Becerra,*‡ C. M. Yuen*‡

- Έρευνα για τον έλεγχο περιβάλλοντος σε 216 χώρες – στοιχεία για 68
- Στο 40% των χωρών δεν ορίζεται ποιος είναι υπεύθυνος!
- Στο 7% ο index patient είναι υπεύθυνος να ειδοποιήσει τις επαφές
- Στο 41% δεν υπάρχει οδηγία για τους PLHIV

Table 2 National policies on contact investigation ($n = 68$)

	n (%)
Policy recommends TB contact investigations	68 (100)
Responsibility for bringing contacts into the health system	
Health system responsible (e.g., home visit, health care worker-initiated communication directly with contacts)	30 (44)
Index patient responsible (e.g., index patient brings contacts or notifies them to go to health facility)	5 (7)
Both health system and index patient are responsible	6 (9)
No guidance provided on who is responsible	27 (40)
TB index cases prompting a contact investigation	
All TB cases	16 (24)
Infectious TB cases	17 (25)
Pulmonary TB cases	12 (18)
Sputum smear-positive TB	20 (29)
Not specified	3 (4)
Persons included in contact investigation	
All exposed persons	23 (34)
Close contacts (household and close non-household) and congregate settings	11 (16)
Close contacts (household and close non-household)	20 (29)
Household contacts	12 (18)
Not specified	2 (3)
Prioritization of contacts for evaluation	
By intensity and duration of exposure	27 (40)
Young children	43 (63)
Older children	8 (12)
PLHIV	29 (43)
People with diabetes mellitus	9 (13)

INT J TUBERC LUNG DIS 21(8):935–940
© 2017 The Union

ΣΤΕΝΕΣ ΕΠΑΦΕΣ

HIV-negative household contacts of a person with pulmonary TB

- HIV-negative children aged < 5 years who are household contacts of people with bacteriologically confirmed pulmonary TB and who are found not to have active TB on an appropriate clinical evaluation or according to national guidelines should be given TB preventive treatment. *(Strong recommendation, high-quality evidence. Updated recommendation)*
- In countries with a low TB incidence, adults, adolescents and children who are household contacts of people with bacteriologically confirmed pulmonary TB should be systematically tested and treated for LTBI. *(Strong recommendation, high–moderate-quality evidence. Existing recommendation)*
- In countries with a high TB incidence, children aged ≥ 5 years, adolescents and adults who are household contacts of people with bacteriologically confirmed pulmonary TB who are found not to have active TB by an appropriate clinical evaluation or according to national guidelines may be given TB preventive treatment. *(Conditional recommendation, low-quality evidence. **New recommendation**)*

Household contact: A person who shared the same enclosed living space as the index case for one or more nights or for frequent or extended daytime periods during the 3 months before the start of current treatment

ΕΠΑΦΕΣ

- Σημαντική μετάδοση του *M. tuberculosis* λαμβάνει χώρα εκτός σπιτιού (κέντρα διασκέδασης, ξενοδοχεία, καταφύγια)
- Ο έλεγχος περιβάλλοντος δε θα πρέπει να περιορίζεται στο σπίτι
- Οι PLHIV, οι άστεγοι και οι χρήστες έχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης και νόσου
- Οι PLHIV μπορεί να εμφανίσουν ενεργό νόσο άμεσα
- Η επαναλοίμωξη με νέο στέλεχος είναι πιθανή

WHO Contact Investigation 2012

Factors Associated with Differences between Conventional Contact Tracing and Molecular Epidemiology in Study of Tuberculosis Transmission and Analysis in the City of Barcelona, Spain[▽]

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Jan. 2009, p. 198–204

- 892 περιπτώσεις TB- 687 με (+) καλλιέργεια
- RFLP σε 463 (67,4%)- 65 clusters
- Συμβατικός έλεγχος σε 613 (68,7%)- 44 clusters
- Σύνολο 96 clusters σε 255 pts

TABLE 1. Links established between secondary and index cases according to CCT, ME, and the combination of both methods

Type of link	No. (%) of secondary cases[a] linked by:			P value
	CCT and ME (n = 159*)	CCT (n = 57†)	ME (n = 118‡)	
Household	42 (26.4)[b]	46 (80.7)	7 (5.9)	<0.0001
Nonhousehold				
Neighborhood	11 (6.9)	1 (1.8)	10 (8.5)	0.08
Employment	9 (5.7)[c]	9 (15.7)	4 (3.4)	0.003
Leisure	12 (7.6)[d]	1 (1.8)	12 (10.2)	0.035
Unknown	85 (53.4)	0	85 (72)	<0.0001

Eur Respir J 2010; 36: 925–949
DOI: 10.1183/09031936.00201609
Copyright©ERS 2010

SERIES "UPDATE ON TUBERCULOSIS"
Edited by C. Lange, M. Raviglione, W.W. Yew and G.B. Migliori
Number 1 in this Series

Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus

C.G.M. Erkens*, M. Kamphorst*,#, I. Abubakar¶, G.H. Bothamley+, D. Chemtob§, W. Haas[f], G.B. Migliori, H.L. Rieder##,¶¶, J-P. Zellweger++ and C. Lange§§,ff**

Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis

Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC

December 16, 2005 / 54(RR15);1-37

ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΕΝΗΣ ΕΠΑΦΗΣ

Ως στενή θεωρείται η επαφή με ασθενή με μεταδοτική φυματίωση όταν σε:

- **συγκατοίκηση** με τον πάσχοντα
- έκθεση συνολικής διάρκειας **8 ωρών** αν ο πάσχων έχει **θετική άμεση χρώση** ή **40 ωρών αν έχει αρνητική χρώση**, αλλά θετική καλλιέργεια. Εδώ περιλαμβάνονται άτομα που αν και δε ζουν στον ίδιο χώρο με τον πάσχοντα εκτίθενται συχνά σε αυτόν, όπως συνάδερφοι και φίλοι.
- έκθεση μικρότερης διάρκειας θεωρείται επίσης στενή επαφή όταν υπάρχει **άμεση έκθεση κατά πρόσωπο** σε μολυσμένο αέρα, όπως στην περίπτωση οδοντιατρικών εργασιών, διενέργειας βρογχοσκόπησης ή ωτορινολαρυγγολογικής εξέτασης.

Erkens C, Eur Respir J 2010

ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

- Μολυσματικότητα ασθενή
- Διάρκεια μολυσματικότητας
- Χώροι μετάδοσης
- Ευαισθησία ατόμων που έρχονται σε επαφή

ΠΟΙΟΣ ΜΕΤΑΔΙΔΕΙ;

- Μεταδοτικοί θεωρούνται οι ασθενείς με φυματίωση των πνευμόνων και των αεραγωγών
- Θετικές καλλιέργειες έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις λεμφαδενοπάθειας, υπεζωκοτικής συλλογής και ασθενών με HIV ακόμη και με αρνητική α/α
- Στην περίπτωση μεμονωμένης εξωπνευμονικής φυματίωσης δεν απαιτείται έλεγχος περιβάλλοντος, αλλά απαιτείται ακτινολογικός και μικροβιολογικός έλεγχος για την αποκάλυψη πιθανής πνευμονικής εστίας

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

Z/N (+) VS Z/N (-)

- Θετική χρώση → 5.000-10.000 βάκιλοι/ml πτυέλων
- Θετική καλλιέργεια → 10-100 βάκιλοι/ml πτυέλων
- Τουλάχιστον **13%** των περιπτώσεων φυματίωσης οφείλονται σε ασθενείς με αρνητική χρώση και θετική καλλιέργεια
- Ο σχετικός κίνδυνος μετάδοσης ασθενών με αρνητική χρώση είναι **0,24** σε σχέση με αυτούς που έχουν θετική χρώση
- Το απαιτούμενο φορτίο στην περίπτωση προκλητών πτυέλων ή BAL δεν είναι σαφές

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925
Tostmann A. Clin Infect Dis 2008;47:1135
Behr MA. Lancet 1999;353:444

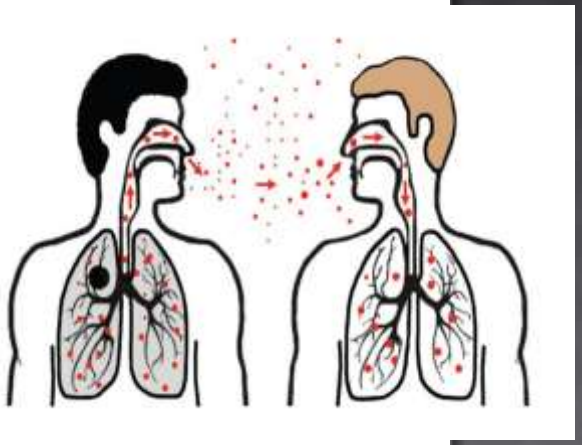
ΓΙΑ ΠΟΣΟ ΜΕΤΑΔΙΔΕΙ;

- Επί Z/N (+) ο ασθενής θεωρείται μολυσματικός για **3 μήνες** πριν τη διάγνωση ή την έναρξη των συμπτωμάτων (όποιο προηγείται)
- Επί θετικής καλλιέργειας με (-) Z/N ο ασθενής θεωρείται μολυσματικός για **1 μήνα** πριν τη διάγνωση
- Η παρουσία κοιλότητας αυξάνει το βαθμό της μολυσματικότητας
- Ασθενής με TB οφειλόμενη *σε ευαίσθητα στελέχη* θεωρείται μολυσματικός για διάστημα **≥ 2 εβδομάδων** κατάλληλης αγωγής, αν και αυτό δεν είναι απόλυτο.

CDC 2005
Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΠΟΥ ΜΕΤΑΔΙΔΕΙ;

- Η μετάδοση είναι εξαιρετικά απίθανη σε εξωτερικούς χώρους, σε απόσταση μεγαλύτερη αυτής που απαιτείται για συνομιλία
- Σε εσωτερικούς χώρους οι βάκιλοι παγιδεύονται και η απόσταση από τον ασθενή δεν έχει τόση σημασία



- Η πιθανότητα μετάδοσης εξαρτάται από: τη συγκέντρωση των σωματιδίων, το μέγεθος και τον αερισμό του χώρου, την πιθανή επανακυκλοφορία του αέρα και την πίεση.

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΠΟΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΕΥΕΙ ΝΑ ΝΟΣΗΣΕΙ;

- Τα άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νόσου μετά από τη μόλυνση είναι αυτά που θα ωφεληθούν περισσότερο από την προφυλακτική θεραπεία
- Βασική ομάδα στον έλεγχο περιβάλλοντος αποτελούν τα παιδιά, λόγω ατελούς ανοσοποιητικού και μεγάλου προσδόκιμου επιβίωσης.

TABLE 2 Conditions increasing the risk for progression to tuberculosis and OR (from retrospective studies) or relative risk (RR; from prospective studies)

Condition	[Ref.]	OR or RR
Immune suppression		
HIV-positive and tuberculin skin test-positive	[71–73]	50–110
AIDS	[74, 75]	110–170
Solid organ transplantation related to		20–74
immunosuppressant therapy	[76–78]	
Receiving anti-TNF-α treatment	[79–81]	1.5–17
Corticosteroids >15 mg prednisolone equivalent		4.9
per day for >2–4 weeks#	[82, 83]	
Malignancy		4–8
Haematological malignancy (leukemias, lymphomas)	[84]	16
Carcinoma of the head or neck and lung	[85]	2.5–6.3
Gastrectomy	[86, 87]	2.5
Jejunoileal bypass	[88, 89]	27–63
Silicosis	[90–92]	30
Chronic renal failure/haemodialysis	[93, 94]	10–25
Diabetes mellitus	[95–98]	2–3.6
Smoking	[99–103]	2–3
Excessive alcohol use	[104, 105]	3
Underweight	[106, 107]	2.0–2.6
Age <5 yrs (table 3)	[29]	2–5

TABLE 3 Risk of tuberculosis after infection in immune competent children (B)

Age at primary infection	Risk of pulmonary disease or mediastinal lymphatic disease %	Risk of meningeal or disseminated tuberculosis %
<12 months	30–40	10–20
12–24 months	10–20	2–5
2–4 yrs	5	0.5
5–10 yrs	2	<0.5
>10 yrs	10–20	<0.5

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΗ

- Προηγούμενη έκθεση ή νόσος
- Εντόπιση της νόσου
- Συμπτώματα-ημερομηνία έναρξης
- α/α θώρακα
- Μικροβιολογικά και ιστολογικά αποτελέσματα
- Τωρινή μικροβιολογική κατάσταση
- Αντιφυματικό σχήμα – ημερομηνία έναρξης
- Συνοδά νοσήματα – HIV, ψυχιατρική/ νευρολογική νόσος
- Δημογραφικά στοιχεία- κοινωνική δραστηριότητα

CDC 2005

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΑΦΩΝ

- Προηγηθείσα μόλυνση ή νόσος- θεραπεία
- Εμβολιασμός με BCG
- Προηγηθέν TST/IGRA
- Συμπτώματα συμβατά με TB
- Νοσήματα που αυξάνουν το κίνδυνο νόσου
- Ψυχιατρική/νευρολογική κατάσταση
- Τύπος, διάρκεια και ένταση έκθεσης
- Δημογραφικά στοιχεία

CDC 2005
Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΠΟΤΕ ΘΑ ΚΑΝΟΥΜΕ Α/Α ΘΩΡΑΚΑ;

- Συμπτώματα συμβατά με ενεργό νόσο
- Ανοσοκαταστολή
- Ηλικία < 5 ετών
- TST>5mm ή θετικό IGRA

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΣΕ ΕΠΑΦΕΣ ΜΕ ΠΡΟΗΓΗΘΕΝΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΣΤΗ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ:

- **Mantoux θα γίνει κατευθείαν στις 8 εβδομάδες** από την τελευταία επαφή με το μεταδοτικό πάσχοντα, ώστε να μην υπάρχει περίπτωση να θεωρηθεί το φαινόμενο booster ως μεταστροφή
- Σε εμβολιασμένα άτομα προτιμώνται οι IGRA ή γίνεται IGRA επί θετικής mantoux
- Σε ανοσοεπαρκή άτομα με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης όριο θετικότητας της mantoux θεωρούνται τα **5mm**, ακόμη και όταν δεν υπάρχει IGRA

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΠΑΦΩΝ - 1ος ΑΞΟΝΑΣ

TABLE 11 Classification of contacts around the index case according to the degree of exposure

1st circle of contacts (inner circle)	Description
Close household contacts	Those who live in the same household as the infectious case. Household contacts are considered, by definition, to share breathing space on a daily basis with the source case.
Close nonhousehold contacts	Close nonhousehold contacts may include those persons with short exposure times to direct face-to-face streams of air with a particularly high density of infectious droplet nuclei, such as may occur during bronchoscopy or otorhinolaryngeal examination of patients with hence untreated sputum smear-positive tuberculosis, and similar situations. For all other close nonhousehold contacts, an arbitrarily defined cumulative exposure time of 8 h, if the index is sputum smear-positive, or 40 h, if only sputum culture-positive has been recommended as a guiding principle [18]. This group also includes contacts with regular, prolonged contact with the source case, who share breathing space but do not live in the same household or who have spent time with the source case in a confined space, such as a car, sweatshop or prison cell. These may also include contacts, such as close friends and colleagues.
2nd circle of contacts (middle circle)	
Casual contacts	Those who spent less time with the infectious case. These may include frequent visitors to the home, friends, relatives, school or class mates, colleagues at work or leisure contacts, members of a club or team, or passengers in adjoining seats during aircraft travel of >8 h [201].
3rd circle of contacts (outer circle)	
Community contacts	Those living in the same community or attending the same school, sports club or workplace who may have had sporadic contact.

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΠΑΦΩΝ -2ος ΑΞΟΝΑΣ

TABLE 2 Conditions increasing the risk for progression to tuberculosis and OR (from retrospective studies) or relative risk (RR; from prospective studies)

Condition	[Ref.]	OR or RR
Immune suppression		
HIV-positive and tuberculin skin test-positive	[71–73]	50–110
AIDS	[74, 75]	110–170
Solid organ transplantation related to immunosuppressant therapy	[76–78]	20–74
Receiving anti-TNF-α treatment	[79–81]	1.5–17
Corticosteroids >15 mg prednisolone equivalent per day for >2–4 weeks#	[82, 83]	4.9
Malignancy		4–8
Haematological malignancy (leukemias, lymphomas)	[84]	16
Carcinoma of the head or neck and lung	[85]	2.5–6.3
Gastrectomy	[86, 87]	2.5
Jejunoileal bypass	[88, 89]	27–63
Silicosis	[90–92]	30
Chronic renal failure/haemodialysis	[93, 94]	10–25
Diabetes mellitus	[95–98]	2–3.6
Smoking	[99–103]	2–3
Excessive alcohol use	[104, 105]	3
Underweight	[106, 107]	2.0–2.6
Age <5 yrs (table 3)	[29]	2–5

TABLE 12 Priority groups of contacts

High-priority contacts	First-circle contacts at increased risk of developing tuberculosis following infection
	Other first-circle contacts
	Second-circle contacts at increased risk of developing tuberculosis following infection
Medium-priority contacts	Second-circle contacts
	Third-circle contacts at increased risk of developing tuberculosis following infection
Low-priority contacts	Third-circle contacts or outer circle

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΠΛΑΝΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Άμεσα

- Στοιχεία ασθενή
- Αναγνώριση στενών επαφών – επισκέψεις τοπικά
- Εκτίμηση ανοσοκατεσταλμένων επαφών 1ου και 2ου κύκλου, συμπτωματικών επαφών και παιδιών < 5 ετών

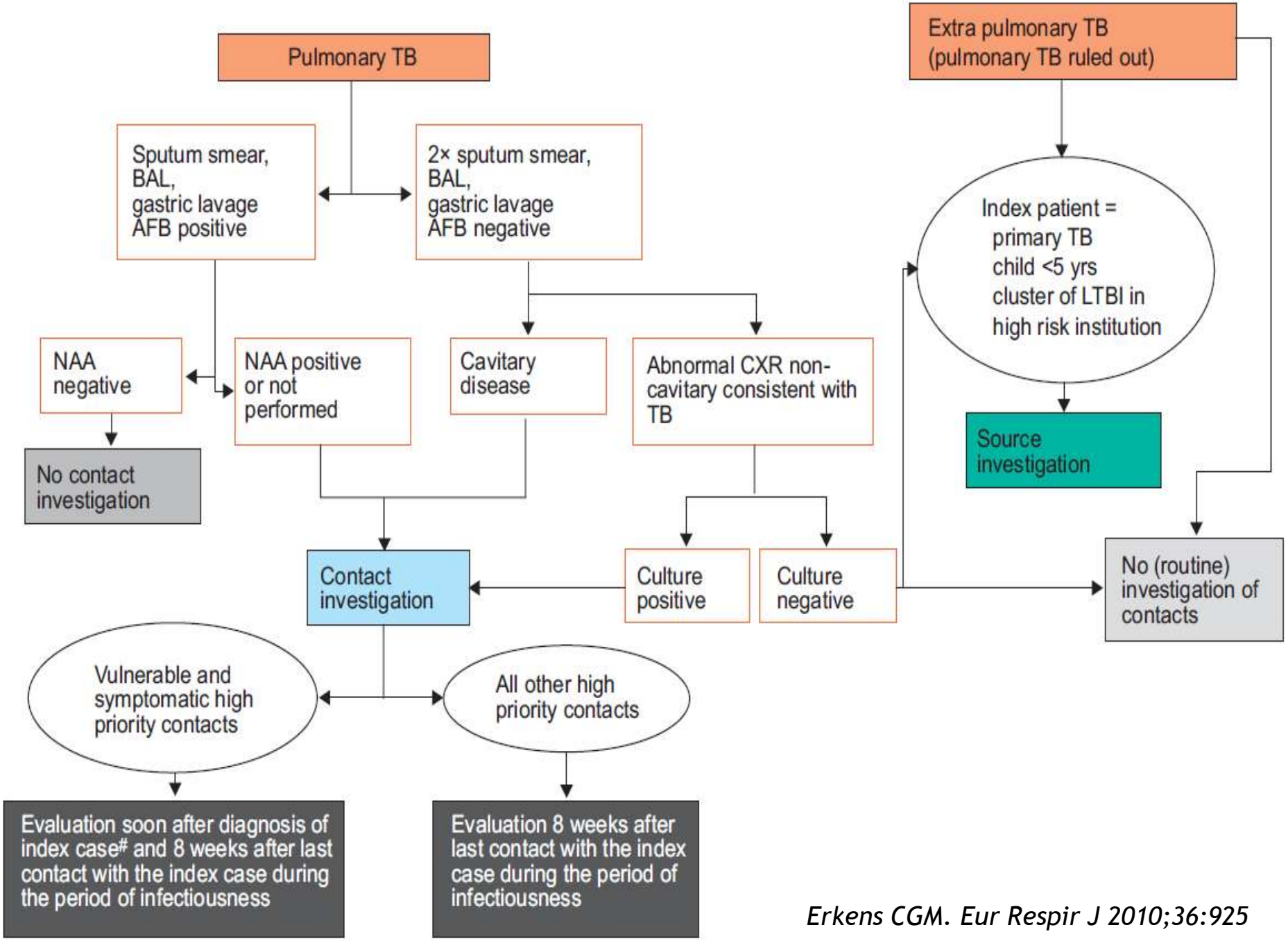
Σε 8 εβδομάδες

- Εκτίμηση λοιπών στενών επαφών

Επαφές υψηλής προτεραιότητας

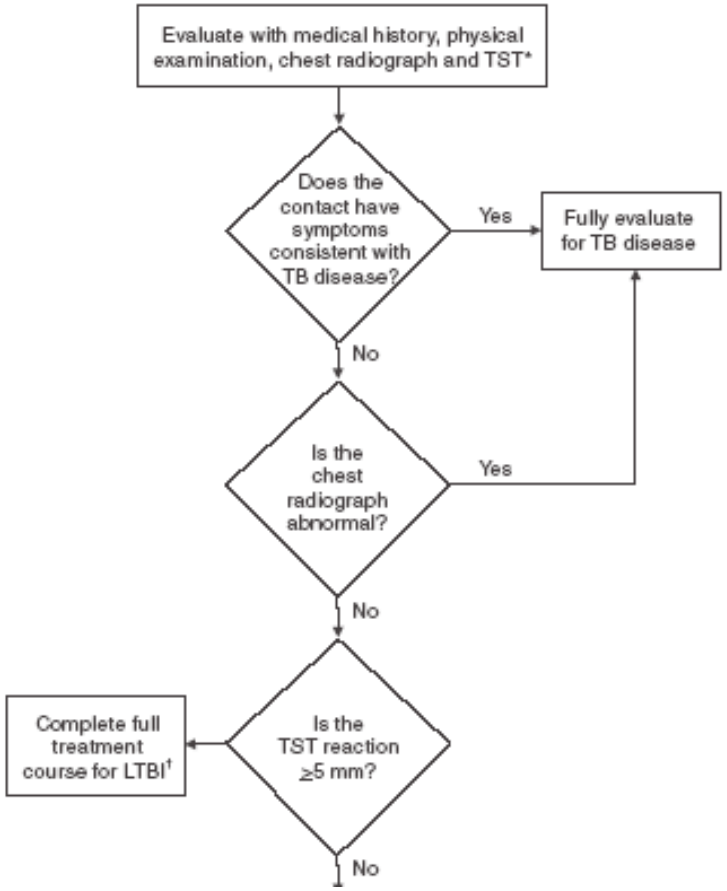
Αν *το ποσοστό μόλυνσης ή νόσου είναι ιδιαίτερα υψηλό (10% για τις ΗΠΑ) ή τουλάχιστον διπλάσιο του αντίστοιχου πληθυσμού χωρίς πρόσφατη έκθεση, προχωρούμε στη διερεύνηση των επαφών μέσης και στη συνέχεια χαμηλής προτεραιότητας*

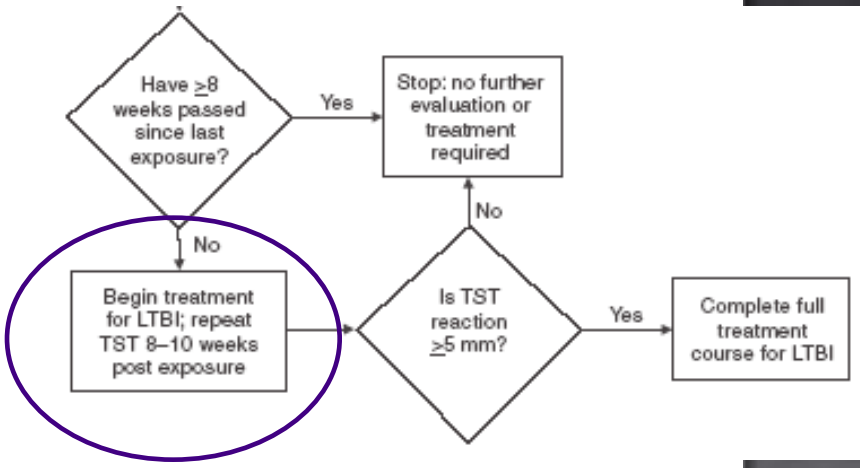
Erkens C 2010, CDC 2005



Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΠΑΦΗΣ < 5 ΕΤΩΝ





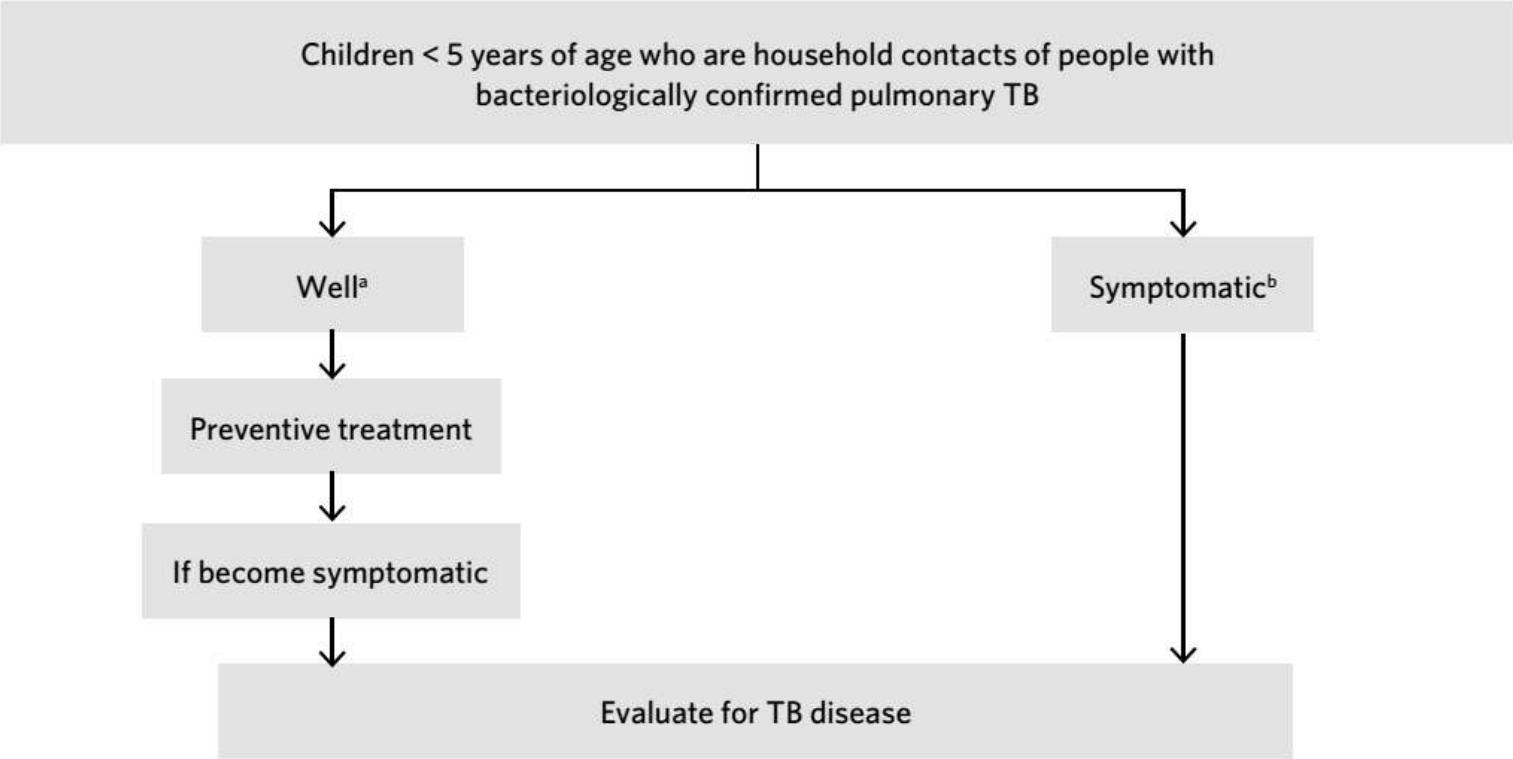
CDC 2005

- Το TST προτιμάται έναντι του IGRA σε παιδιά<5 ετών
- Αν το TST/IGRA είναι αρνητικό έχει νόημα να κάνουμε και το άλλο

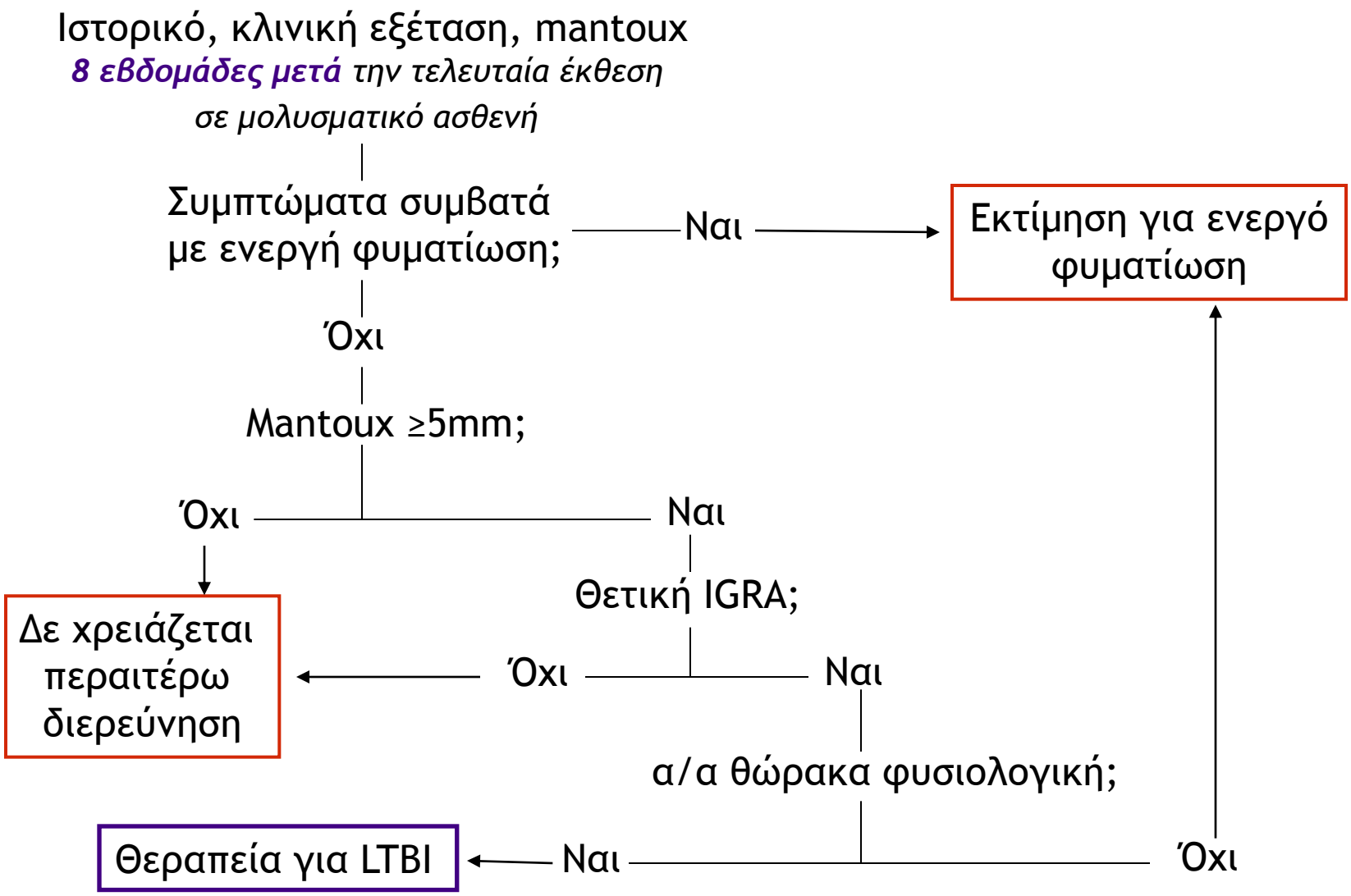
CDC 2010

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΠΑΦΗΣ < 5 ΕΤΩΝ

Algorithm for screening HIV-negative infants and children < 5 years of age who are household contacts of people with TB



Προσέγγιση επαφής ηλικίας > 5 ετών

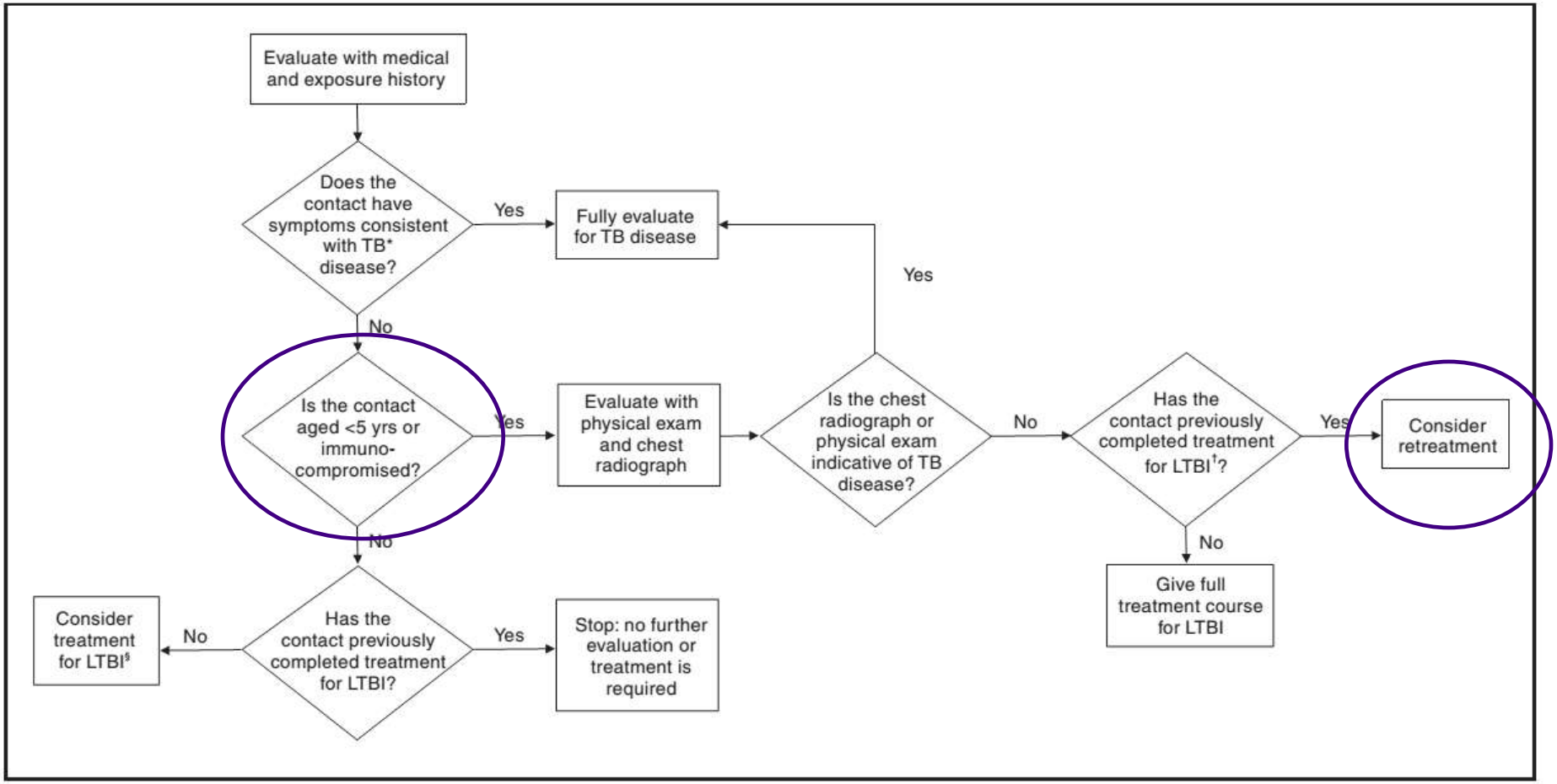


ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

- **Απαραίτητος ο έλεγχος με α/α** ανεξάρτητα από mantoux/IGRA
- Ο έλεγχος γίνεται **άμεσα** μετά τη διάγνωση της TB, και όχι στις 8 εβδομάδες
- Έχει νόημα η διενέργεια **mantoux και IGRA** για αύξηση της ευαισθησίας
- Η **έναρξη θεραπείας γίνεται άμεσα** ακόμη και με αρνητικές mantoux και IGRA που θα επαναληφθούν στις 8w
- Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να αποφασιστεί η θεραπεία για LTBI **ακόμη και αν** οι mantoux/IGRA είναι αρνητικές και 8w μετά

CDC, 2013

FIGURE 9. Evaluation, treatment, and follow-up of contacts with a documented previously positive tuberculin skin test



CDC 2005

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΣΤΟ ΑΕΡΟΠΛΑΝΟ

- Ο κίνδυνος μετάδοσης κατά την πτήση είναι πολύ μικρός – 0,1-1,3% σε πτήσεις >8h, στην περίπτωση με (+) Z/N
- Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στους επιβάτες που βρίσκονται σε απόσταση δύο σειρών καθισμάτων
- Οι συνεπιβάτες ασθενή με TB ανήκουν στο 2ο κύκλο επαφών- έλεγχος μόνο εφόσον έχει ήδη διαπιστωθεί μετάδοση στον 1ο κύκλο
- Έλεγχος περιβάλλοντος γίνεται αν ασθενής με πρόσφατη διάγνωση TB και (+) Z/N έχει ταξιδέψει μέσα στο τελευταίο τρίμηνο
- Ασθενείς με μεταδοτική TB δεν ταξιδεύουν με αεροπλάνο ανεξάρτητα με τη διάρκεια της πτήσης μέχρι να έχουν 2 (-) Z/N αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο και 2 (-) καλλιέργειες αν είναι MDR/XDR-TB

Kotilla SM, Eurosurveillance 2016, WHO, 2013

ECDC TECHNICAL REPORT

Cost-effectiveness analysis of programmatic screening strategies for latent tuberculosis infection in the EU/EEA

Stockholm, March 2018

Μοντέλο για την εκτίμηση της σχέσης κόστους οφέλους του συστηματικού ελέγχου για LTBI σε 4 χώρες – Τσεχία, Πορτογαλία, Ολλανδία, Ισπανία

Ο έλεγχος περιβάλλοντος έχει ιδιαίτερα ευνοϊκή σχέση κόστους οφέλους

TST vs IGRA
Σε εμβολιασμένους IGRA
Από την πλευρά του συστήματος υγείας η ευνοϊκότερη στρατηγική για τη διάγνωση είναι TST και επί θετικού αποτελέσματος IGRA
Από την κοινωνική πλευρά η ευνοϊκότερη στρατηγική είναι TST και επί θετικού αποτελέσματος IGRA ή IGRA μόνο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο έλεγχος περιβάλλοντος αποτελεί μία απαραίτητη αλλά πολύπλοκη διαδικασία που κατά κανόνα απαιτεί μία σειρά αποφάσεων βασισμένων σε ανεπαρκή στοιχεία
- Προκαθορισμένο πλάνο ελέγχου είναι δύσκολο να επιτευχθεί
- Οι ιδιαιτερότητες του ελληνικού πληθυσμού επιβάλλουν επιδημιολογικές μελέτες και θέσπιση ελληνικών οδηγιών
- Η συνεργασία με τους φορείς δημόσιας υγείας είναι απολύτως απαραίτητη
- Αποτελεσματικός έλεγχος περιβάλλοντος μπορεί να γίνει μόνο μέσα σε ένα οργανωμένο αντιφυματικό πρόγραμμα

Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries

Eur Respir J 2015; 45: 928–952

TABLE 7 Screening strategies in 22 low-incidence countries that responded to survey in 2014

Country	Household contact investigation		Immigrant screening		Ethnic minority or indigenous population screening		Screening of people living with HIV/AIDS		Prison screening		Screening of healthcare workers	
	Policy	TB cases detected with this strategy %	Policy	TB cases detected with this strategy %	Policy	TB cases detected with this strategy %	Policy	TB cases detected with this strategy %	Policy	TB cases detected with this strategy %	Policy	TB cases detected with this strategy %
Australia	Yes	NA	Yes	0.0	No	NA	Yes	NA	No	NA	No	NA
Austria	Yes	NA	Yes	NA	No	NA	No	NA	Yes	NA	Yes	NA
Belgium	Yes	5.3	Yes	NA	NA	NA	No	NA	Yes	NA	Yes	NA
Canada	Yes	NA	Yes	4.5	No	NA	No	NA	Yes	NA	No	NA
Cuba	Yes	2.0	Yes	NA	No	NA	Yes	3.5	NA	NA	Yes	NA
Cyprus	Yes	NA	Yes	NA	No	NA	Yes	1.4	No	NA	Yes	0.0
Czech Rep.	Yes	4.6	No	NA	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	No	NA
Denmark	Yes	NA	Yes	NA	No	NA	Yes	NA	No	NA	No	NA
Finland	Yes	NA	Yes	NA	No	NA	No	NA	Yes	NA	No	NA
France	Yes	6.0	Yes	6.0	No	NA	Yes	NA	Yes	1.1	Yes	NA
Germany	Yes	6.8	Yes	17	No	NA	No	NA	Yes	14	Yes	NA
Greece	NA	NA	No	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ireland	Yes	6.1	Yes	0.3	No	NA	Yes	28	Yes	0.8	Yes	4.0
Israel	Yes	NA	Yes	NA	No	NA	Yes	NA	No	NA	Yes	NA
Malta	Yes	2.4	Yes	45	No	NA	Yes	NA	No	0.0	Yes	NA
Netherlands	Yes	7.0	Yes	6.0	No	NA	Yes	NA	Yes	1.8	Yes	0.2
Norway	Yes	2.0	Yes	17	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	No	0.0
Slovakia	Yes	7.8	Yes	0.0	Yes	6.7	Yes	0.0	Yes	6.4	Yes	0.3
Slovenia	Yes	7.0	No	NA	No	NA	No	1.0	No	NA	No	0.7
Sweden	Yes	NA	Yes	NA	No	NA	No	NA	Yes	NA	No	NA
Switzerland	Yes	NA	Yes	3.0	No	NA	Yes	NA	No	NA	No	NA
USA	Yes	4.0	Yes	1.9	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	Yes	0.4

Ευχαριστώ

ΤΕΛΙΚΆ ΠΟΊΟς ΘΑ ΠΆΡΕΙ ΠΡΟΦΎΛΑΞΗ;

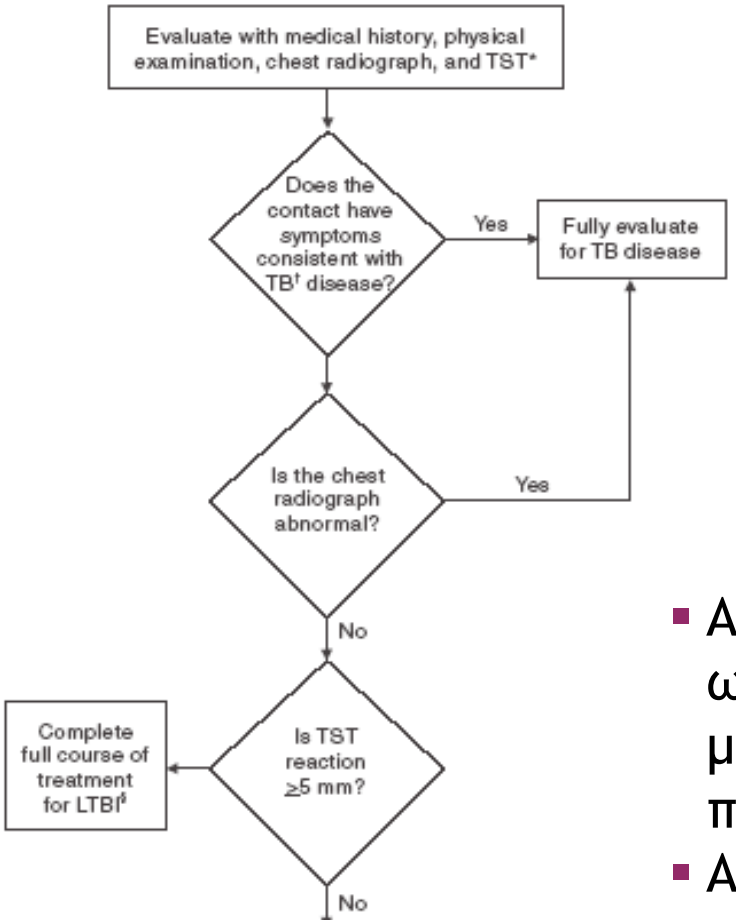
***Treatment of latent infection with* M. tuberculosis**

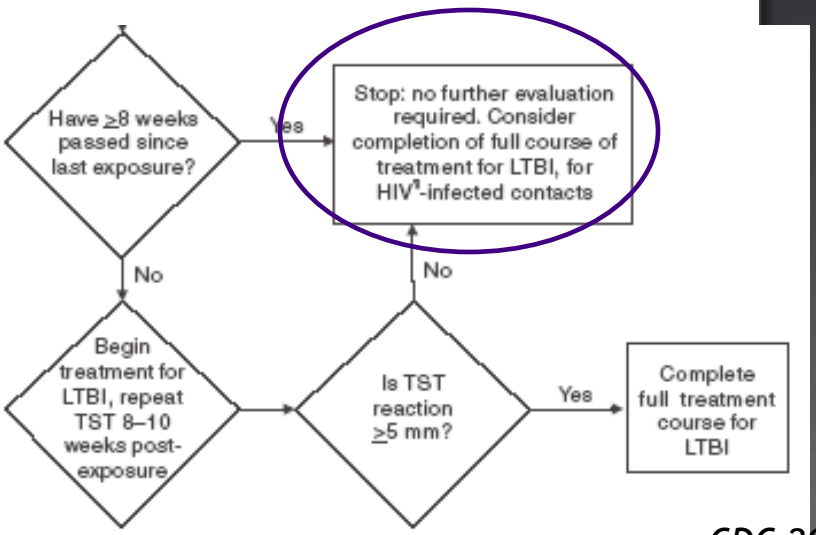
For the diagnosis of latent infection with *M. tuberculosis*, a positive tuberculin skin test and/or IGRA, a normal chest radiograph (or calcified lesions only, or as bacteriologically assured negative fibrotic lesions), and absence of signs or symptoms compatible with tuberculosis are required. Pursuing the identification of latent infection with *M. tuberculosis* is only justified if it results in an intervention where indicated, such as preventive therapy or, if contra-indicated, follow-up of those at risk of developing tuberculosis. It is also important to ensure that those not at risk do not receive unnecessary treatment [209, 210]. Where available, resources permit, the expected prevalence of infection is low, and/or prior BCG vaccination the rule, it is preferable to seek confirmation of a positive tuberculin skin test by an IGRA test, if the latter is not already the primary choice [203]. In general, a negative IGRA result overrules a positive tuberculin skin test result in adults. However, diverting IGRA and tuberculin skin test results should be carefully considered as an indication for preventive chemotherapy in vulnerable high-priority contacts.

- LTBI= TST/IGRA (+) και α/α κφ και απουσία συμπτωμάτων
- Όταν υπάρχει BCG κάθε TST (+) πρέπει να επιβεβαιώνεται με IGRA
- Κατά κανόνα (-) IGRA υπερισχύει του (+) TST στους ενήλικες
- Διαφορές στα αποτελέσματα TST/IGRA θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά ως ενδείξεις χορήγησης προφύλαξης σε υψηλής προτεραιότητας επαφές με αυξημένο κίνδυνο νόσου

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΠΡΟΣΈΓΓΙΣΗ ΕΠΑΦΉς ΜΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΉ





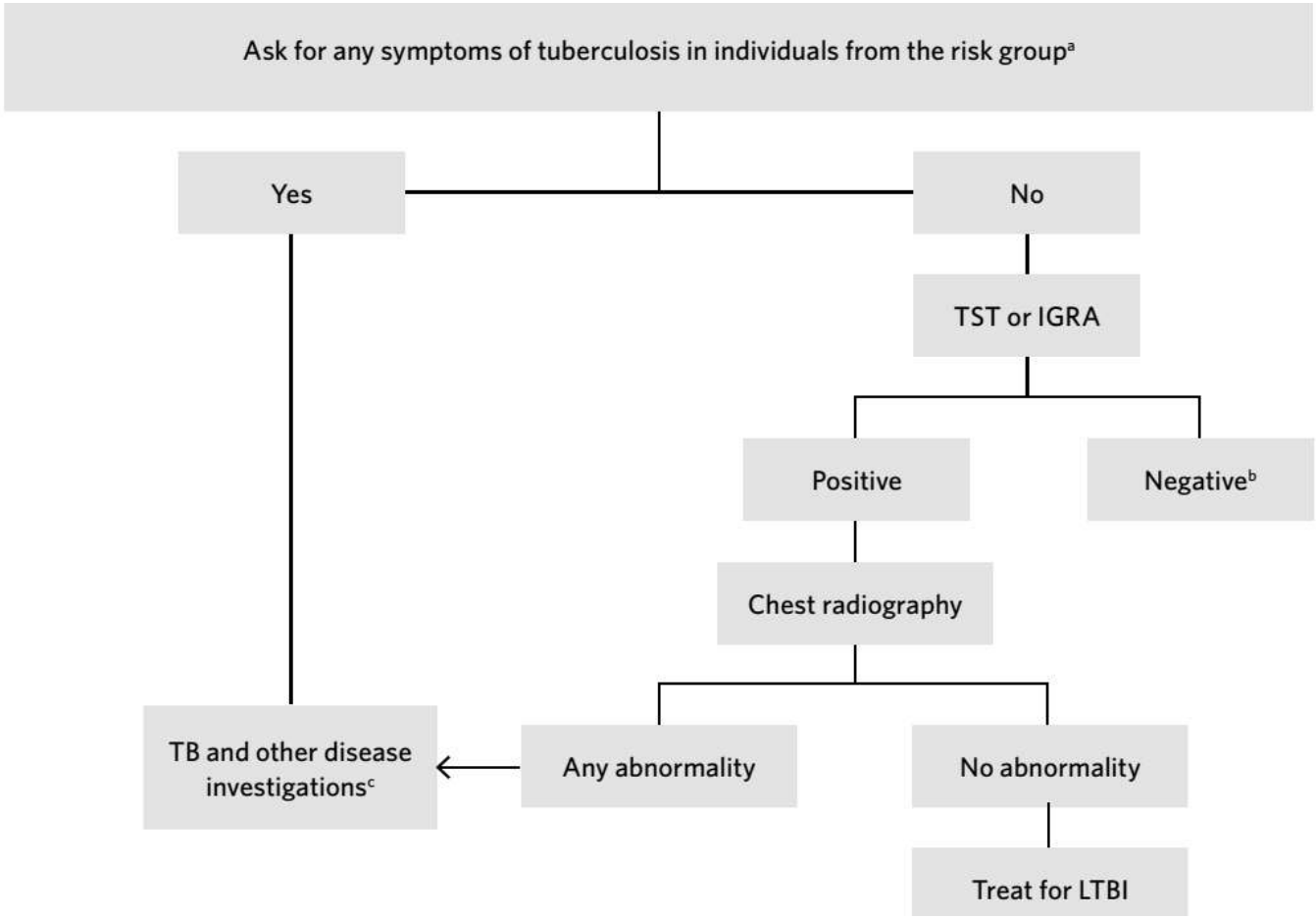
CDC 2005

- Ασθενείς με (-) TST που μπορεί να ωφεληθούν από θεραπεία για LTBI: HIV (+), μεταμοσχευμένοι, λαμβάνοντες anti-TNF, παιδιά < 6 μηνών
- Αν το TST/IGRA είναι αρνητικό έχει νόημα να κάνουμε και το άλλο

CDC 2010

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΤΟΜΟΥ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ LTBI

- Για HIV (-), επαφές > 5 ετών και λοιπές ομάδες



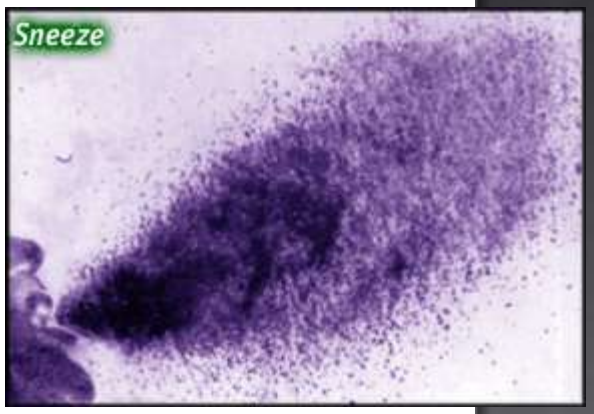
ΠΟΤΕ ΘΑ ΚΑΝΟΥΜΕ Α/Α ΘΩΡΑΚΑ;

- Συμπτώματα συμβατά με ενεργό νόσο
- Ανοσοκαταστολή
- Ηλικία < 5 ετών
- TST>5mm ή θετικό IGRA

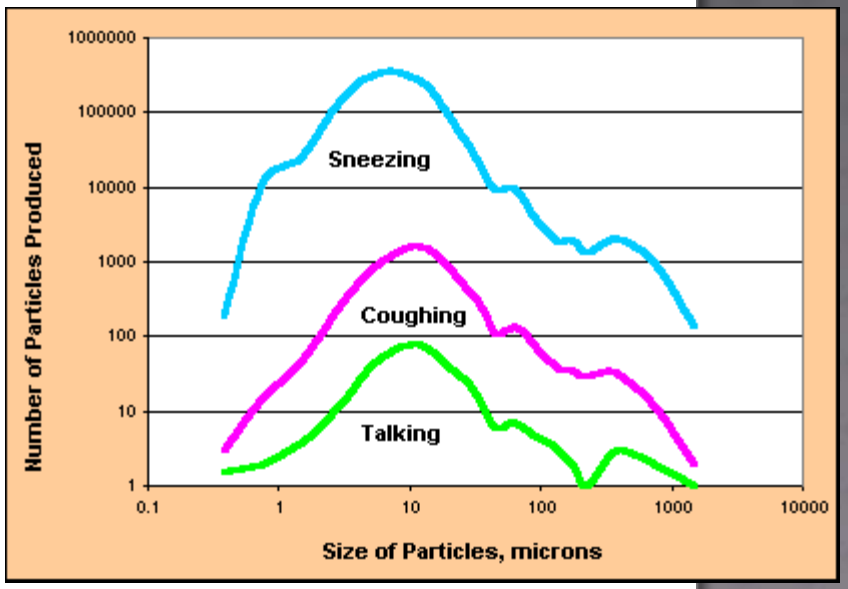
Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΤΡΌΠΟς ΜΕΤΆΔΟΣΗς

- Η μετάδοση της φυματίωσης γίνεται αερογενώς
- Droplet nuclei: σωματίδια 1-5μ, προερχόμενα από την εξάτμιση σταγονιδίων, που έχουν την ικανότητα να αιωρούνται για ώρες.



- βήχας 3000
- ομιλία 3000/5min
- τραγούδι 3000/min
- πταρμός >10.000



ΠΏς ΘΑ ΔΙΑΓΝΏΣΟΥΜΕ ΤΗΝ LTBI;

- Η πιστοποίηση της λανθάνουσας λοίμωξης γίνεται έμμεσα από τη **διαπίστωση της ανοσολογικής απάντησης** του ατόμου σε αντιγόνα του MTB, είτε μέσω του TST (*in vivo*), είτε μέσω των δοκιμασιών απελευθέρωσης της ιντερφερόνης- IGRA (*ex vivo*)

- TST: ψευδώς θετικό λόγω BCG ή NTM

- IGRA: περιλαμβάνουν αντιγόνα των:
  - *M. tuberculosis*
  - *M. kansasii*
  - *M. marinum*
  - *M. szulgai*.

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

Η ΕΠΊΔΡΑΣΗ ΤΟΥ BCG

- Χρόνος από τον εμβολιασμό
- Ηλικία κατά τον εμβολιασμό
- Στέλεχος BCG

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925
Bothamley GH. Eur Respir J 2008;32:1023

TABLE 2 Positive tuberculin skin tests as specified in national guidelines for different screened groups of individuals at risk of tuberculosis (TB)

Group	Screening undertaken	Tuberculin cut-off value			No guideline
		5 mm	10 mm	15 mm	
Contacts					
BCG status unspecified	28	12	10	3	3
BCG negative	22	21	1	0	0
BCG positive	22	0	14	8	0
Immigrants	27	1	20	1	5
Healthy persons at risk of TB	49	2	25	2	20
HIV positive	40	35	1	2	2

Data are presented as number of countries. BCG: bacillus Galmette–Guérin.

Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot.*TB* Test in Contact Investigations for Tuberculosis*

(CHEST 2009; 135:1010–1018)

- 812 άτομα με TST>5mm – επαφές 123 ασθενών με βακτηριολογικά αποδεδειγμένη πνευμονική φυματίωση / 453 BCG (+)
- 30,2% είχαν QFT (+) και 28,7% είχαν T-Spot.TB (+)
- Το BCG σχετιζόταν με την πιθανότητα (-) IGRA
- Όσο αυξανόταν το όριο θετικότητας του TST αυξανόταν και το ποσοστό θετικότητας των IGRAs
- Αν θεωρηθεί ότι 2 (+) IGRAs αντιπροσωπεύουν LTBI, η ευαισθησία του TST>10mm είναι 72% και του TST>15mm είναι 39,7%
- Η χρήση ενός IGRA ελαττώνει τον αριθμό των LTBI κατά 70%

Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot.*TB* Test in Contact Investigations for Tuberculosis*

(CHEST 2009; 135:1010–1018)

Table 2—*Results of IGRA Tests by Diameter of TST*

TST Results, mm	QFT Positive		T-Spot Positive		Both Positive	
	No.	%	No.	%	No.	%
All subjects						
6–10	80	14.2	73	12.9	60	10.6
11–15	97	56.7	93	54.4	87	50.9
> 15	68	88.3	67	87.0	67	87.0
All (> 5)	245	30.2	233	28.7	214	26.4
Unvaccinated						
6–10	49	19.8	43	17.4	40	16.2
11–15	59	80.8	59	80.8	55	75.3
> 15	38	97.4	38	97.4	38	97.4
All (> 5)	146	40.7	140	39.0	133	37.0
BCG vaccinated						
6–10	31	9.8	30	9.5	20	6.3
11–15	38	38.8	34	34.7	32	32.7
> 15	30	78.9	29	76.3	29	76.3
All (> 5)	99	21.9	93	20.5	81	17.9

ΈΛΕΓΧΟς ΠΕΡΙΒΆΛΛΟΝΤΟς

- Τα IGRAs έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα από το TST
- Η ειδικότητα των IGRAs είναι σημαντικά μεγαλύτερη από το TST αν έχει προηγηθεί εμβολιασμός με BCG
- **Σε εμβολιασμένους με BCG προτιμάται IGRA**
- Σε εμβολιασμένους με BCG, το TST θα πρέπει να γίνει **≥8w μετά** την τελευταία έκθεση, για να αποφευχθεί το φαινόμενο booster

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΈΛΕΓΧΟς ΠΕΡΙΒΆΛΛΟΝΤΟς

- Κάθε επαφή με παθολογική α/α ή συμπτώματα πρέπει να υποβάλλεται έλεγχο πτυέλων
- Επαφές υψηλής προτεραιότητας με TST≥5mm πρέπει να υποβληθούν σε IGRA, καθώς η ειδικότητα ενός τέτοιου αποτελέσματος είναι μικρή
- Το IGRA πρέπει να γίνεται την ημέρα ανάγνωσης του TST – **booster effect** οδηγεί σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα, αν η αιμοληψία γίνει >3d από το TST - 2-12% των (-) IGRA θετικοποιούνται.

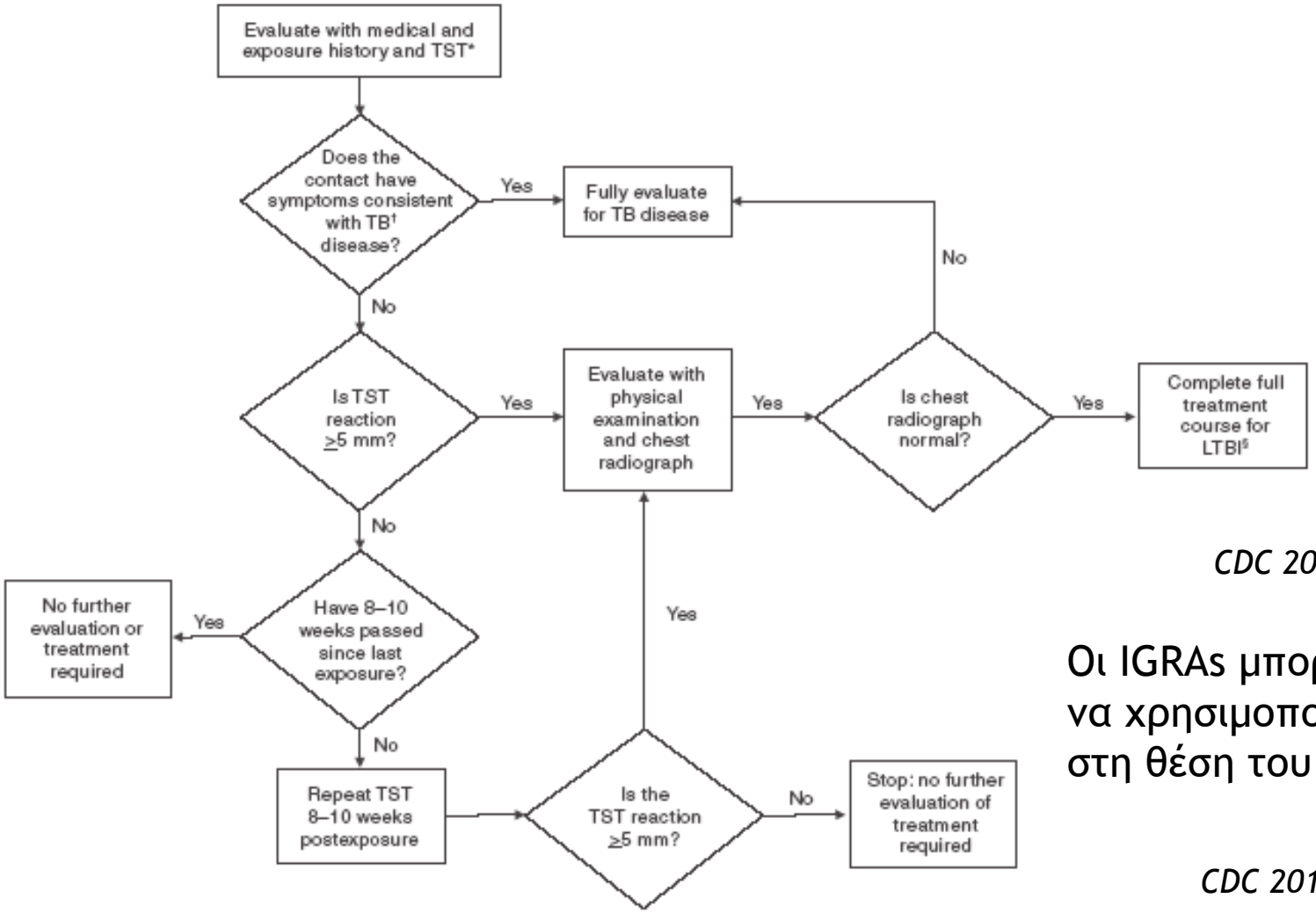
Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925
Zyl-Smit RN. PloS ONE 2009;4:e8517

ΤΙ Γ'ΙΝΕΤΑΙ Ό'ΤΑΝ ΔΕΝ ΥΠΆΡΧΕΙ IGRA;

Likelihood of infection	TST induration cut-off	
	Non-BCG-vaccinated or BCG vaccination <12 months of age [153]	BCG vaccinated >12 months of age [152]
High (close contact of smear-positive tuberculosis patient, expected prevalence of infection ⩾10%)		
Immune competent	⩾10 mm [136]	⩾15 mm
Immunocompromised		
HIV	Negative TST does not exclude infection [16, 135]	Negative TST does not exclude infection [16, 135]
Other conditions with increased risk of developing TB	⩾5 mm	⩾5 mm
Low (other contacts of tuberculosis patient and (opportunistic) screening, expected prevalence of infection <10%)		
Immune competent	⩾15 mm [136]	TST not recommended [109]
Immunocompromised		
HIV	Negative TST does not exclude infection	Negative TST does not exclude infection
Other conditions with increased risk of developing TB	⩾10 mm	⩾10 mm

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΠΡΟΣΈΓΓΙΣΗ ΕΠΑΦΉς > 5 ΕΤΏΝ



CDC 2005

Οι IGRAs μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θέση του TST

CDC 2010

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΉ ΑΓΩΓΉ

	αποτελεσματικότητα	evidence
12 H	93%	A
9 H	90%	C
6 H	69%	A
4 R	>3 HR	C
3 HR	= 6 H	A
3 HRpt - DOT	= 9 H	A

Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

ΣΤΟΧΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

- Πρώιμη αναγνώριση και έγκαιρη αντιμετώπιση των πασχόντων
  - ελάττωση νοσηρότητας και θνητότητας
  - διακοπή περαιτέρω μετάδοσης
- Εξάλειψη της TB μέσω πρόληψης μελλοντικών περιπτώσεων νόσου

CDC 2005
Erkens CGM. Eur Respir J 2010;36:925

Στις ΗΠΑ για κάθε ασθενή με μεταδοτική φυματίωση δηλώνονται 10 επαφές, από τις οποίες LTBI διαπιστώνεται σε **20-30%** και ενεργός νόσος στο **1%**

- **3,5- 5,5%** των ατόμων που συγκατοικούν με τον πάσχοντα έχουν ενεργό TB κατά την αρχική εκτίμηση
- Το **12-17%** των νέων περιπτώσεων TB σε χώρες χαμηλής επίπτωσης είναι αποτέλεσμα μετάδοσης από ασθενείς με αρνητική χρώση και θετική καλλιέργεια

RECOMMENDATIONS

Household contact

A person who shared the same enclosed living space for one or more nights or for frequent or extended periods during the day with the index case during the 3 months before commencement of the current treatment episode

Close contact

A person who is not in the household but shared an enclosed space, such as a social gathering place, workplace or facility, for extended periods during the day with the index case during the 3 months before commencement of the current treatment episode.

ΔΕΔΟΜΈΝΑ

- Ο κίνδυνος νόσου είναι 5% τους πρώτους 18 μήνες μετά τη αρχική μόλυνση και επιπλέον 5% για το υπόλοιπο της ζωής
- Σε χώρες με χαμηλή επίπτωση **30-40%** των TB οφείλονται σε νέα μόλυνση και **13-16%** των υποτροπών είναι αποτέλεσμα επαναλοίμωξης
- Ο έλεγχος περιβάλλοντος αποτελεί βασική στρατηγική για τον έλεγχο της φυματίωσης σε χώρες με χαμηλή επίπτωση

Andrews JR. Clin Infect Dis 2012;54:784, Diel R. J Clin Microbiol 2002;40:532
Zumla A. N Engl J Med 2013;368:745, Diel R. Eur Respir Monogr 2010;58:72
Den Boon S. Emerg Infect Dis 2007;13:1189