Νεφρός και φυματίωση-προμεταμοσχευτικός έλεγχος

Ειρήνη Γερογιάννη

Ιατρός-Πνευμονολόγος

Διευθύντρια ΕΣΥ

Πνευμονολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

GODT

Global Observatory on Donation and Transplantation

WHO Collaborating Centre on Donation and Transplantation

GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

ONT

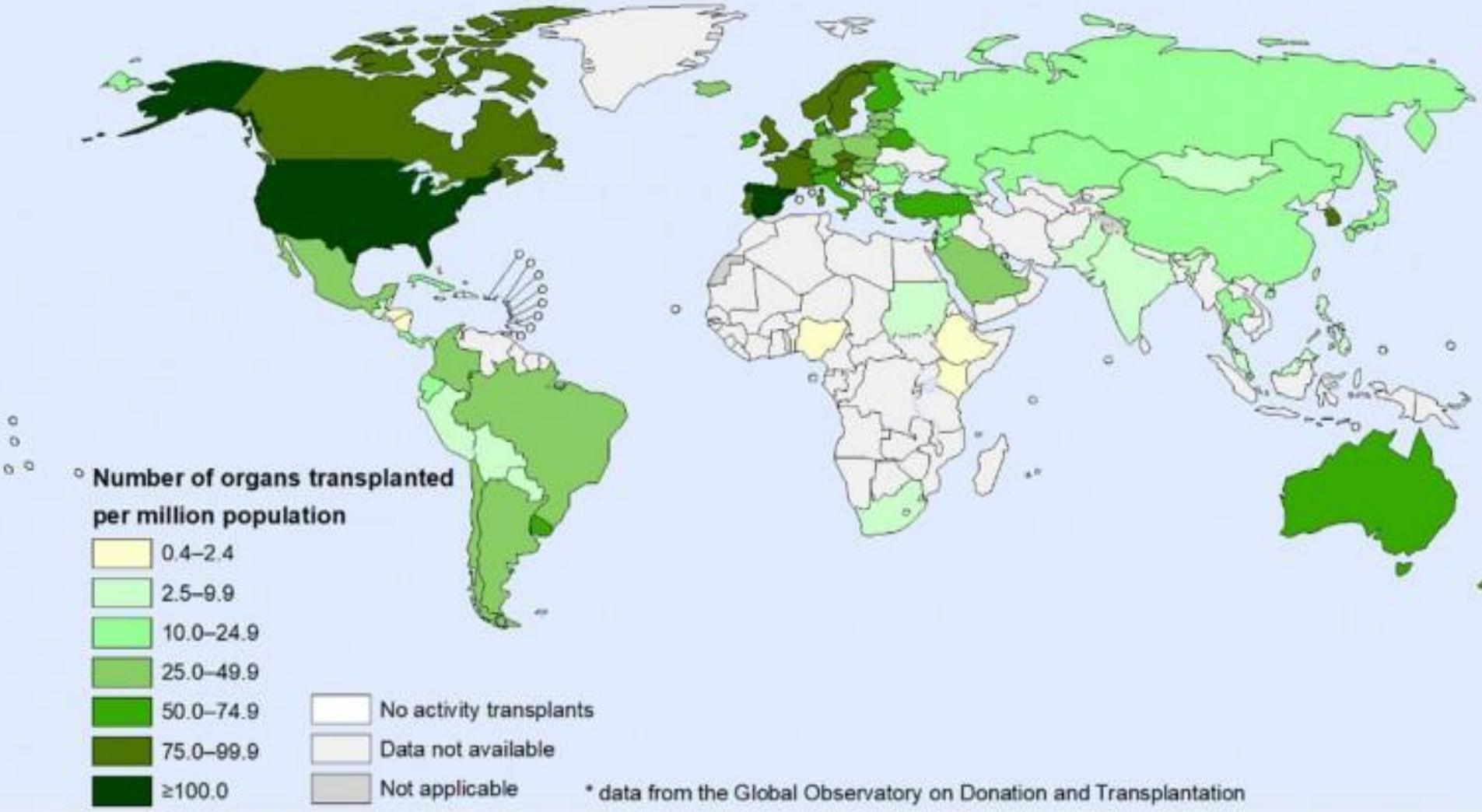
139,024	7.25%	37,447	16
ORGANS TRANSPLANTED ANNUALLY (2017)	OF INCREASE OVER 2015	ACTUAL DECEASED ORGAN DONORS IN 2017	TRANSPLANTS/HOUR IN 2017

36% OF LIVING KIDNEY TRANSPLANTS (2017)

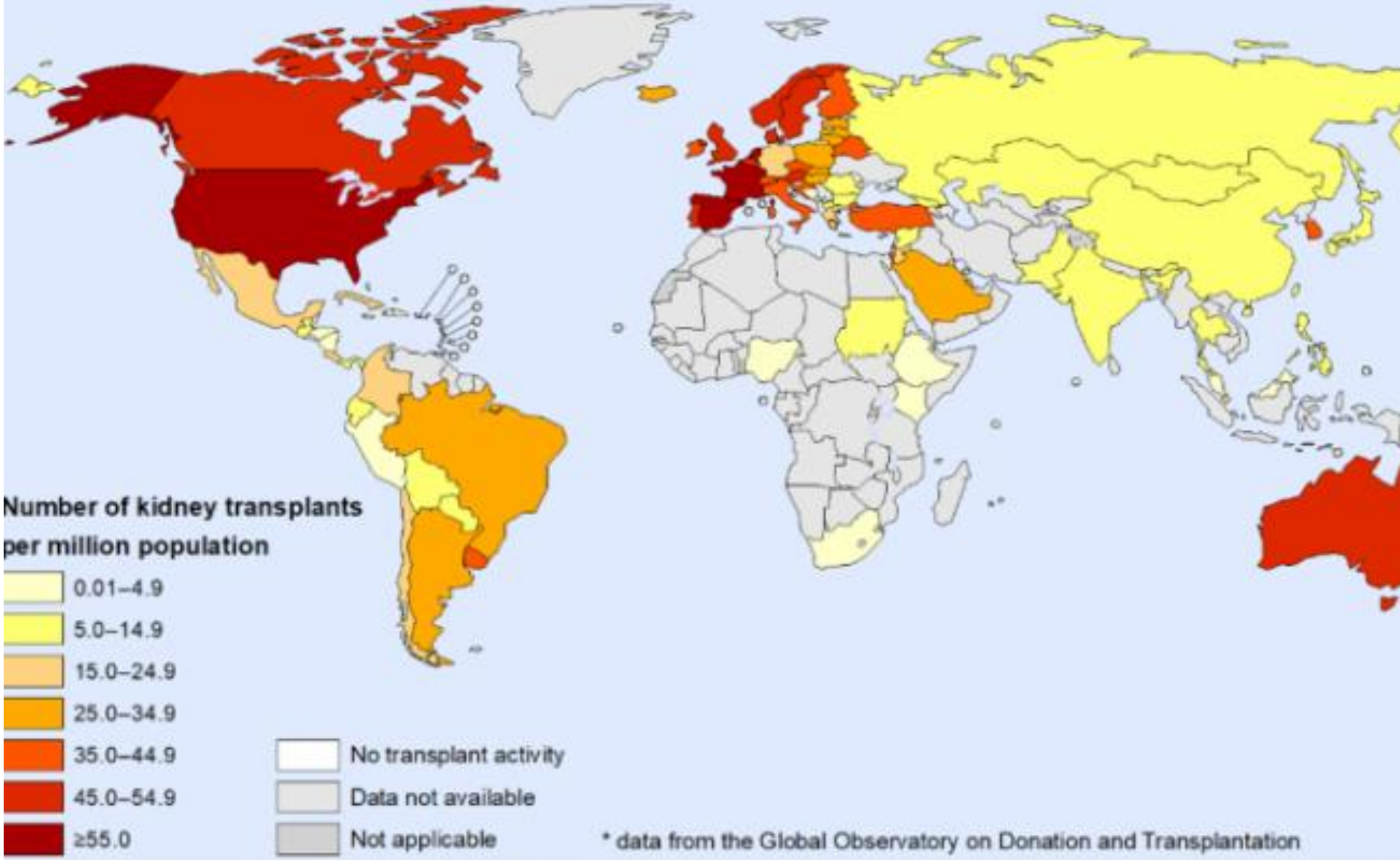
21.30% OF ACTUAL DCD (2017)

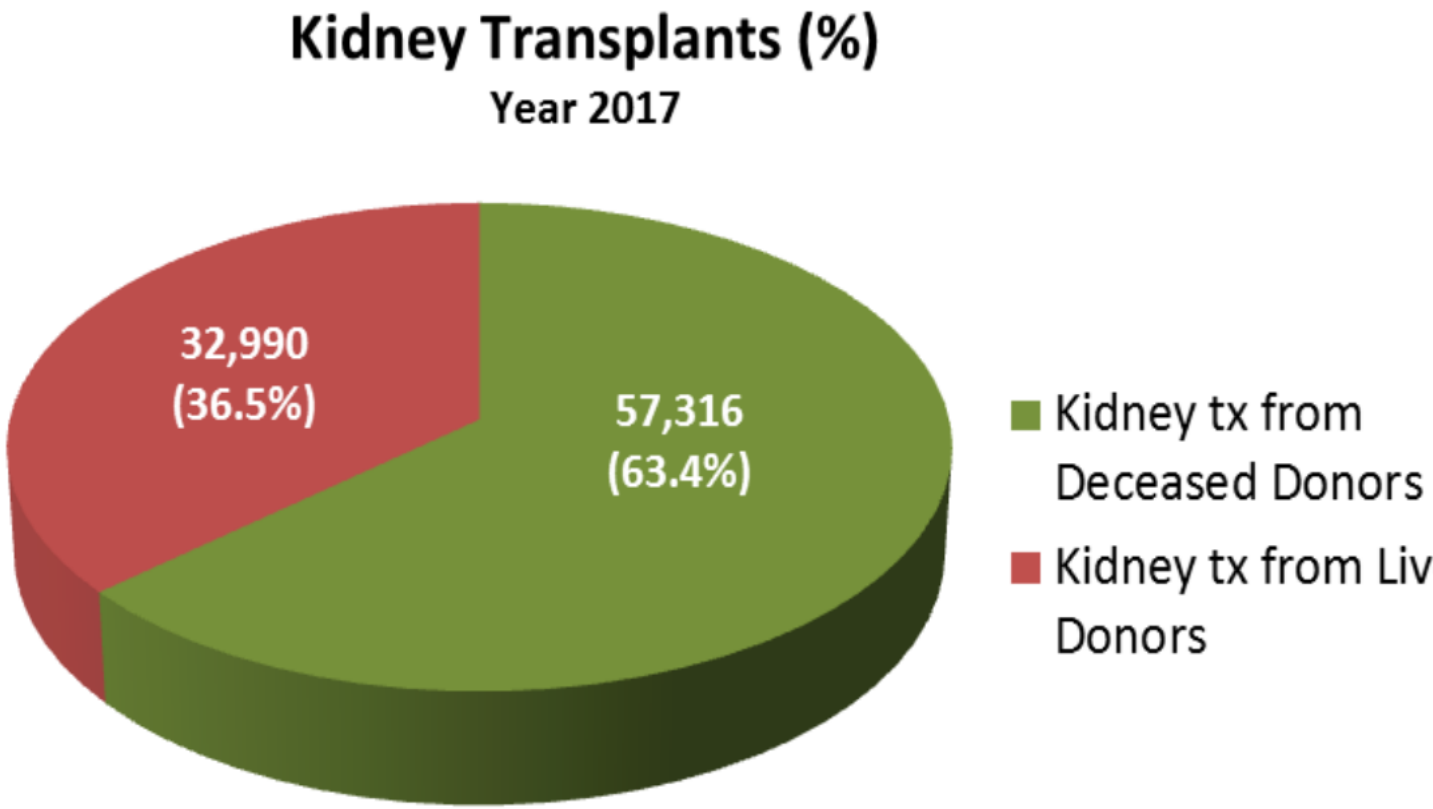
19% OF LIVING LIVER TRANSPLANTS (2017)

Global transplantation activities of solid organs, 2017*



Kidney transplantation activities, 2017*

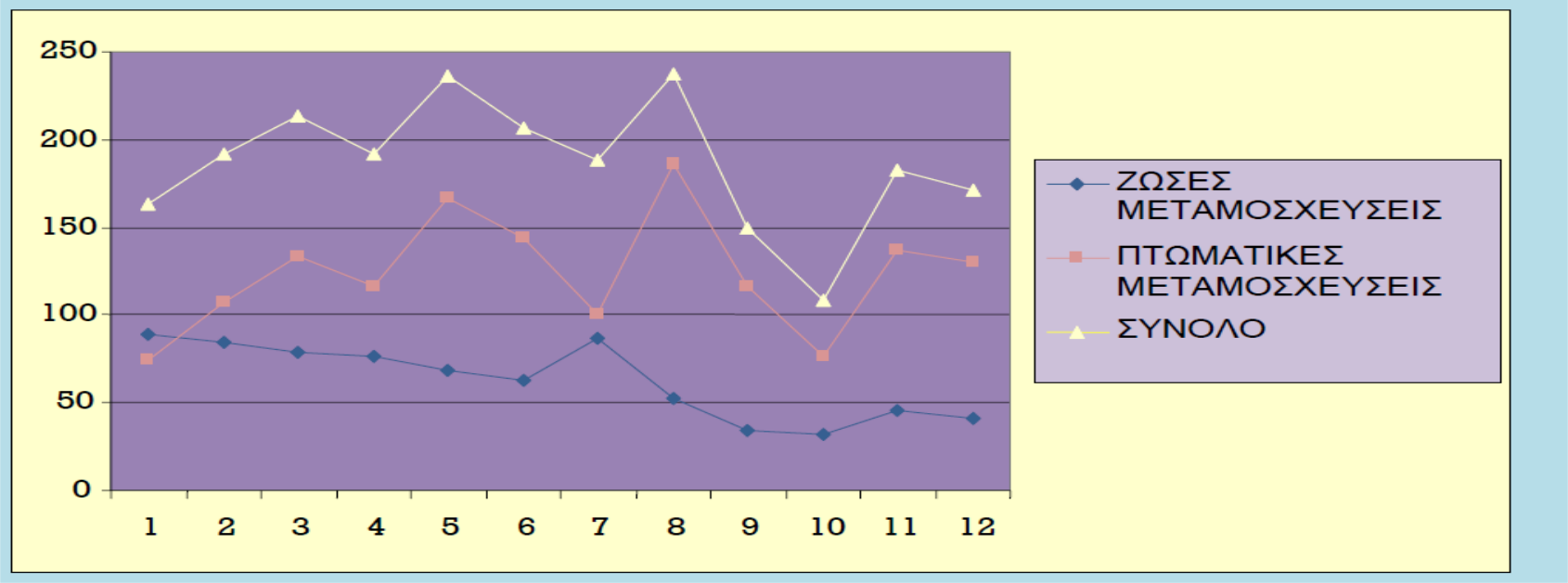




90,306 Kidney transplants

Μεταμόσχευση Νεφρού στην Ελλάδα πηγή : ΕΟΜ 2013

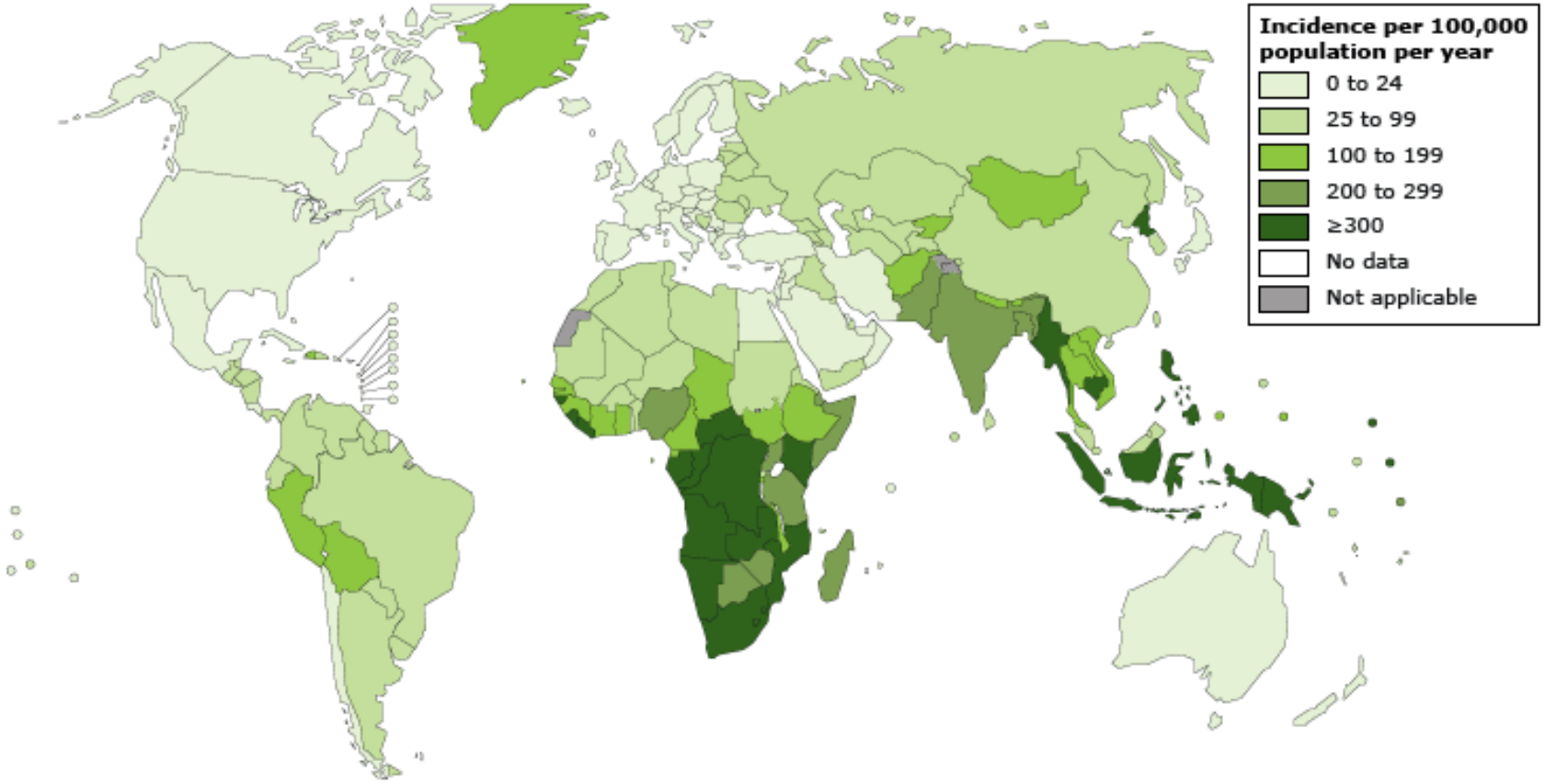
Διάγραμμα 4.2: Μεταμοσχεύσεις Νεφρών το διάστημα 2001-2012



Πίνακας 4.4: Στατιστικά μεγέθη το διάστημα 2001-2012

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΜΕΓΕΘΗ	ΖΩΣΕΣ ΔΟΤΕΣ	ΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ ΔΟΤΕΣ	ΣΥΝΟΛΟ
Ελάχιστο	32	74	108
Μέγιστο	89	186	238
Μέσος Όρος	63	124	187

Επιδημιολογία της φυματίωσης



Επιδημιολογία

- Η επίπτωση της TB σε ασθενείς με μεταμόσχευση SOT ποικίλλει ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή
- Είναι σαφώς μεγαλύτερη από τον γενικό πληθυσμό (20-74 φορές σε SOT)
- X2 σε HSCT
- Μοιραία στο 31% των SOT, 50% των HSCT
  - Am J Transplant 2009
  - Int J Infect Dis 2010;
- TB υπεύθυνη για την απόρριψη του μοσχευμένου νεφρού στο 1/3 των περιπτώσεων
  - Am J Transplant 2018
- Απαραίτητη η προφύλαξη

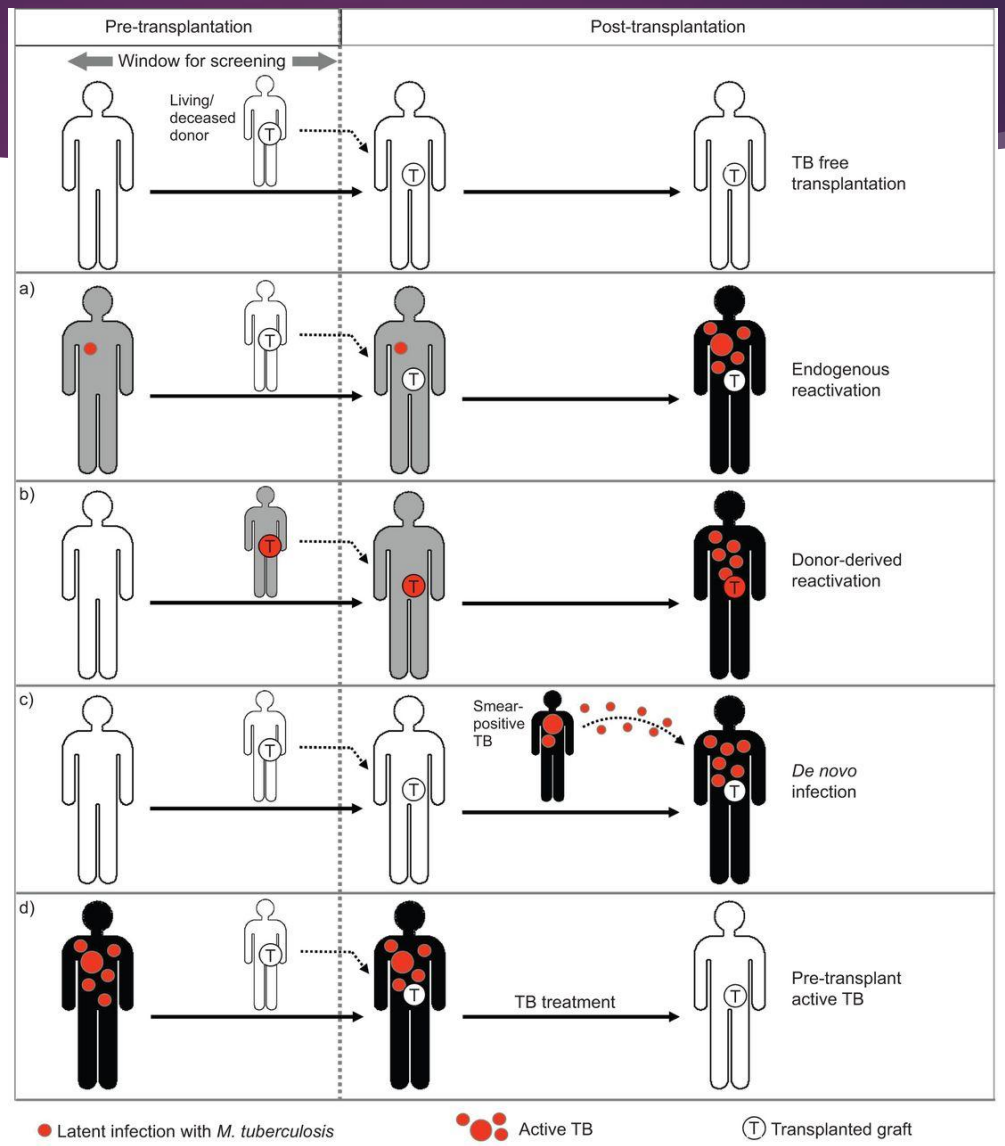
Ορισμοί

Προφυλακτική θεραπεία: θετική απόκριση στα αντιγόνα *M. tuberculosis*

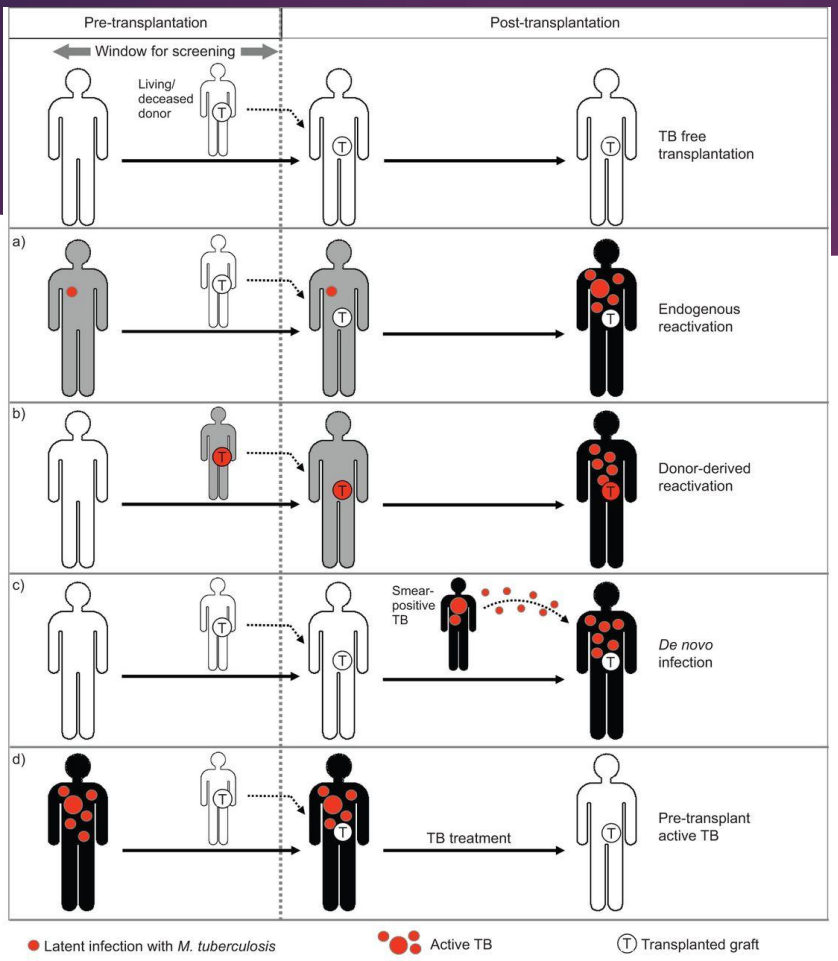
Χημειοπροφύλαξη: πρωτοπαθής χημειοπροφύλαξη για πρόληψη (έκθεση σε ενεργό κρούσμα, προέλευση από χώρες με υψηλή επίπτωση) αλλά αρνητική απόκριση στα αντιγόνα *M. tuberculosis* ή μη διενέργεια δοκιμασίας

- **TBNET CONSENSUS STATEMENT**

Τα 4 σενάρια για λοίμωξη από TB στις μεταμοσχεύσεις

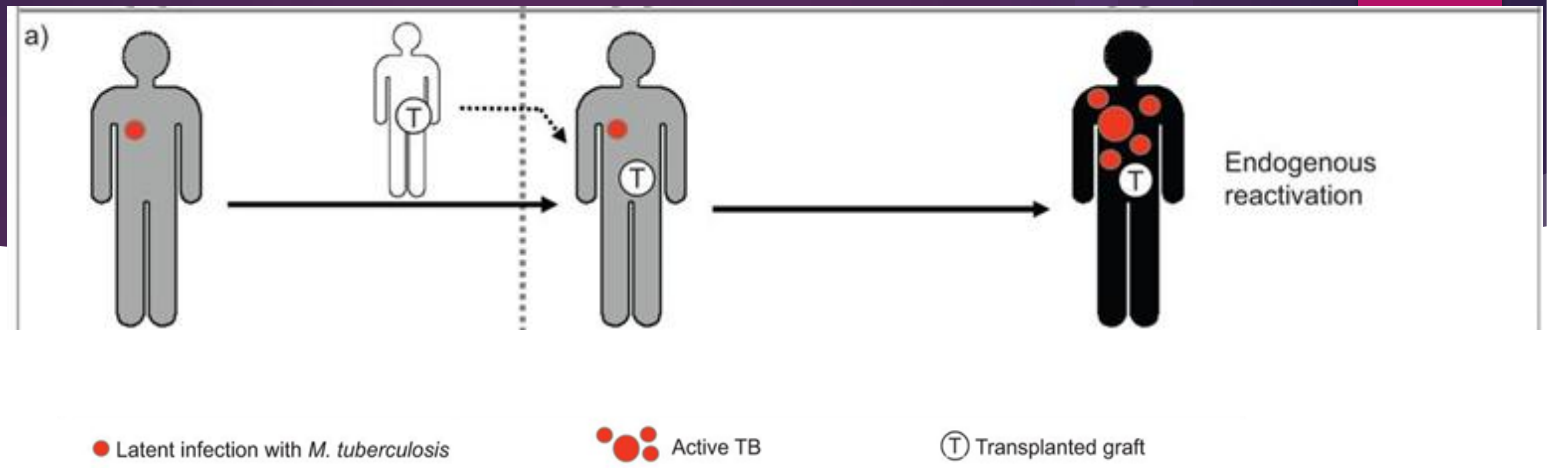


©2012 by European Respiratory Society

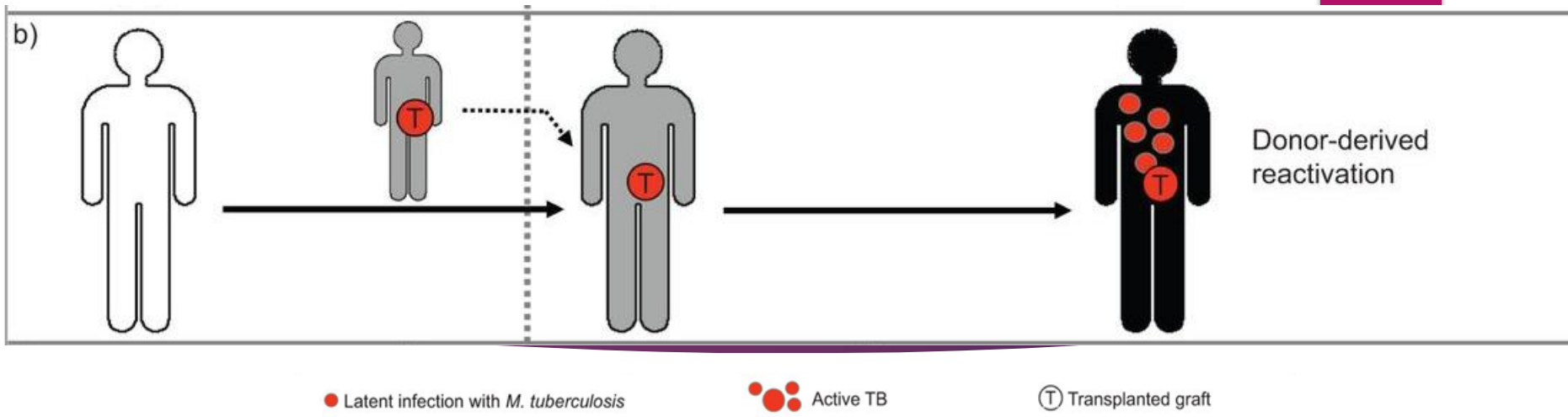


- Ενεργός λοίμωξη
  - LTBI στον λήπτη
  - LTBI στον δότη
  - De novo λοίμωξη μετά την μεταμόσχευση
  - Υποψήφιος με ενεργό TB που χρήζει άμεση μεταμόσχευση

Dragos Bumbacea et al. Eur Respir J 2012;40:990-1013



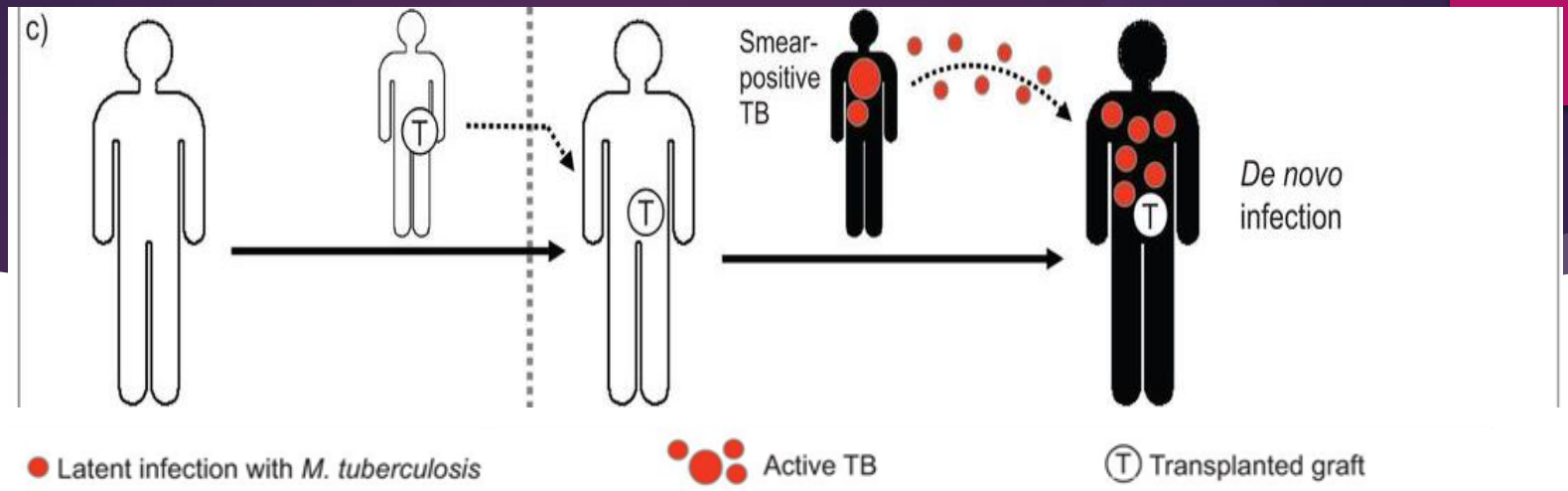
- **LTBI στον λήπτη**
  - **Η πιθανότητα ενεργού TB μειώνεται όσο αυξάνει το διάστημα μόλυνσης-μεταμόσχευσης**



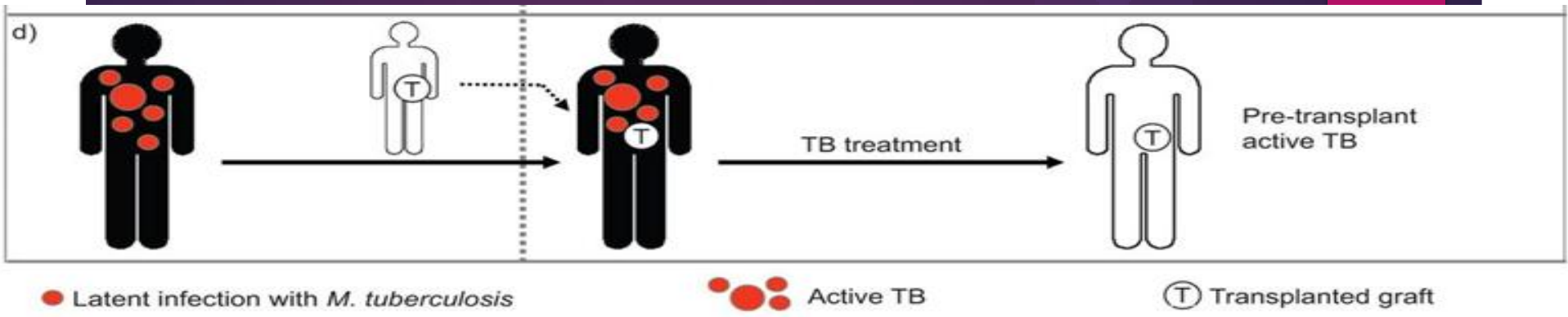
- **LTBI στον δότη**
  - **Η πιθανότητα είναι μεγαλύτερη σε μεταμόσχευση πνεύμονα, υπάρχει όμως και σε άλλες SOT όπως του νεφρού**

- **Η θεραπεία των δοτών για LTBI πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο αναζωπύρωσης**

  - **Int J Tuberc Lung Dis 2010**
  - **Am J Transplant 2004**



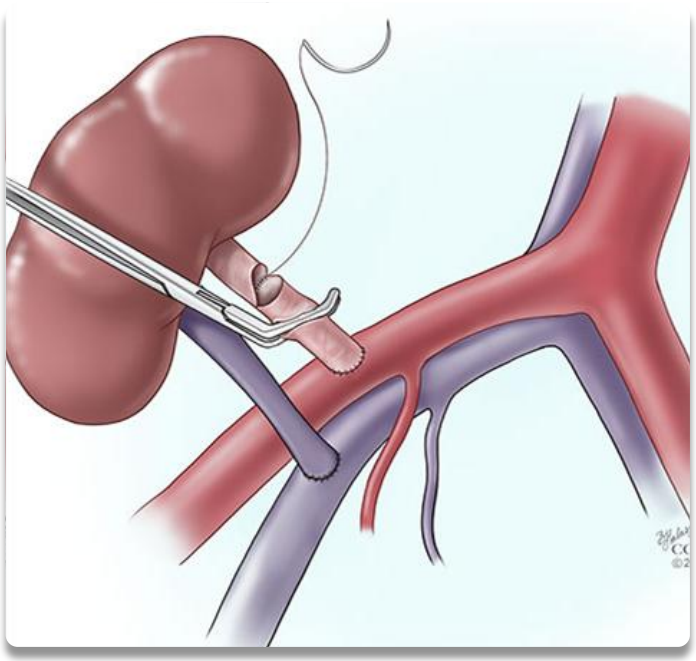
- Οι μεταμοσχευθέντες που εκτίθενται σε ενεργό κρούσμα έχουν υψηλό κίνδυνο για εξέλιξη σε ενεργό νόσο
- Δυστυχώς μπορεί η έκθεση να μην γίνει αντιληπτή
- Μειονέκτημα η χαμηλή ευαισθησία των δοκιμασιών σε ανοσοκατεσταλμένους



- **Ασθενής με ενεργό TB που χρήζει μεταμόσχευση όπως τελικού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια**

….Χρόνος μετά την μεταμόσχευση

- **Μέση εμφάνιση 183 ημ(28-499)**
- **95% των περιπτώσεων τον πρώτο χρόνο**
- **Μεταμόσχευση πνεύμονα 3,5 μήνες**
- **Μεταμόσχευση νεφρού 11,5 μήνες(> 6 μήνες)**
  - Clin Infect Dis. 2009;48(12):1657.
- **Αναδρομική 2000 TB SOT: μέση εμφάνιση 22 μήνες**
  - Clin Transplant 2018;32:e13259
- **Όταν η μόλυνση της TB προέρχεται από τον δότη, η εμφάνιση ενεργού TB είναι ταχύτερη από την αντίστοιχη μόλυνση του λήπτη(2,7 μήνες)**
  - Am J Transplant. 2019;19(5):



- Η επίπτωση είναι χαμηλότερη σε χώρες με χαμηλή επίπτωση (0,5%-6,4% < 15,2%)
  - Clin Infect Dis 1998;27:1266-1277
  - Transplantation 2010;90:695-704
- Επιβαρυντικοί παράγοντες: μονοκλωνικά ή πολυκλωνικά αντισώματα που καταστρέφουν τα Τ-λεμφοκύτταρα, αυξημένη ανοσοκαταστολή, ΧΝΑ, αιμοδιύλιση, ηπατίτιδα C, αυξημένη ηλικία του δέκτη, θετικές TST ή IGRA πριν την μεταμόσχευση
  - Clin Infect Dis 1998;27:1266-1277

Προβλήματα με την ΤΒ στον μετά την μεταμόσχευση νεφρού ασθενή

- **Παρουσίαση**
- Μη χαρακτηριστικά στοιχεία
- Συμπτώματα, σημεία, αποτελέσματα εξετάσεων
- **Διάγνωση**
- Βακτηριακή ένδεια (χαμηλό βακτηριακό φορτίο)
- Μη χαρακτηριστικά παραδείγματα στην Α/Α θώρακα
- **Θεραπεία**
- Πιθανή προσαρμογή: διάρκεια, συνδυασμοί φαρμάκων
- **Συνολική διαχείριση του ασθενούς**
- Υποκείμενα αίτια ανοσοανεπάρκειας
- Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Κλινική παρουσίαση(μετά μεταμόσχευση)

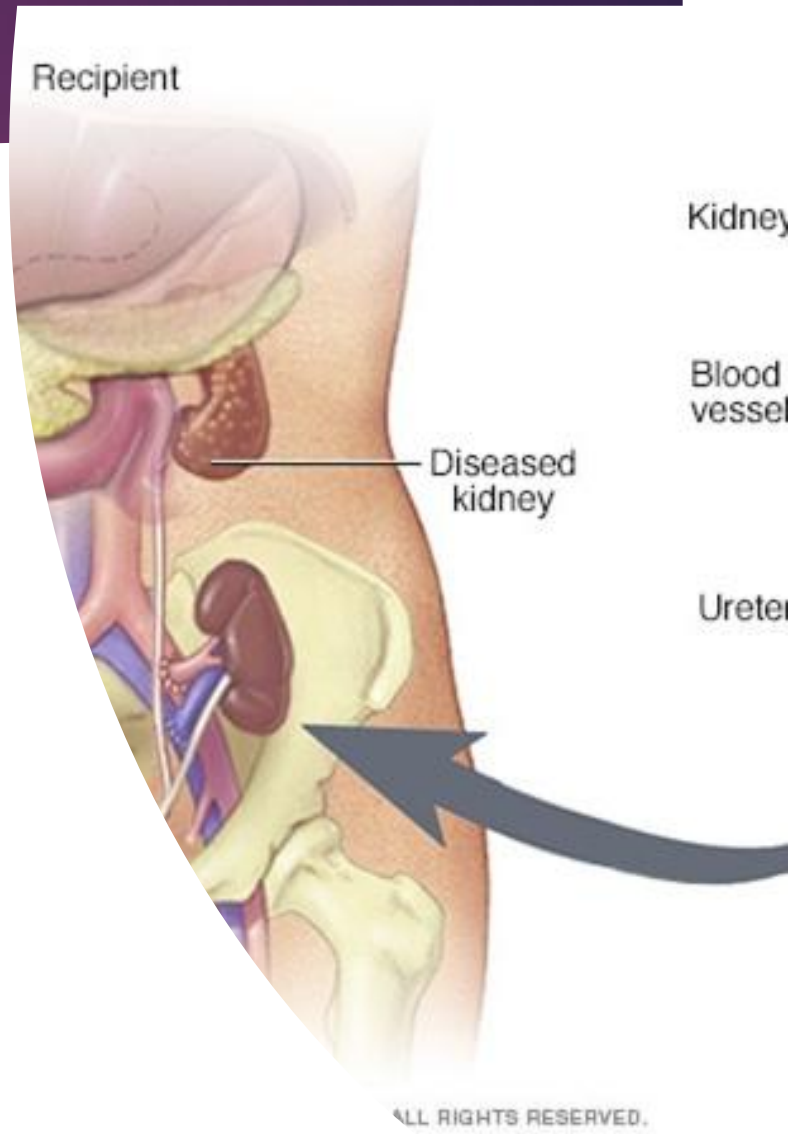
- 1/2 -1/3 διάχυτες ή εξωπνευμονικές
- <Άτυπες μορφές>: πυομυοσίτις, υποδόρια έλκη ή αποστήματα, τενοντίτιδα
- Ελάχιστοι έχουν τις κλασσικές κοιλότητες
  - Τοπικά διηθήματα (40%)
  - Κεγχροειδές πρότυπο (22%)
  - Οζίδια (15%)
  - Υπεζωκοτικές συλλογές (13%)
  - Διάμεσο δίκτυο (5%)
    - Clin Infect Dis. 1998;27(5):1266.
    - BMC Infect Dis. 2010;10:16.

Διάγνωση

- Πτύελα- Βρογχοσκόπηση-Βιολογικό υλικό
- z/N
- Nuclear acid –amplification AA
- K/a βιολογικού υλικού
- Άτυπες μορφές δερματικής βλάβης
- Λοιμώξεις μαλακών μορίων
- Ιστοπαθολογία

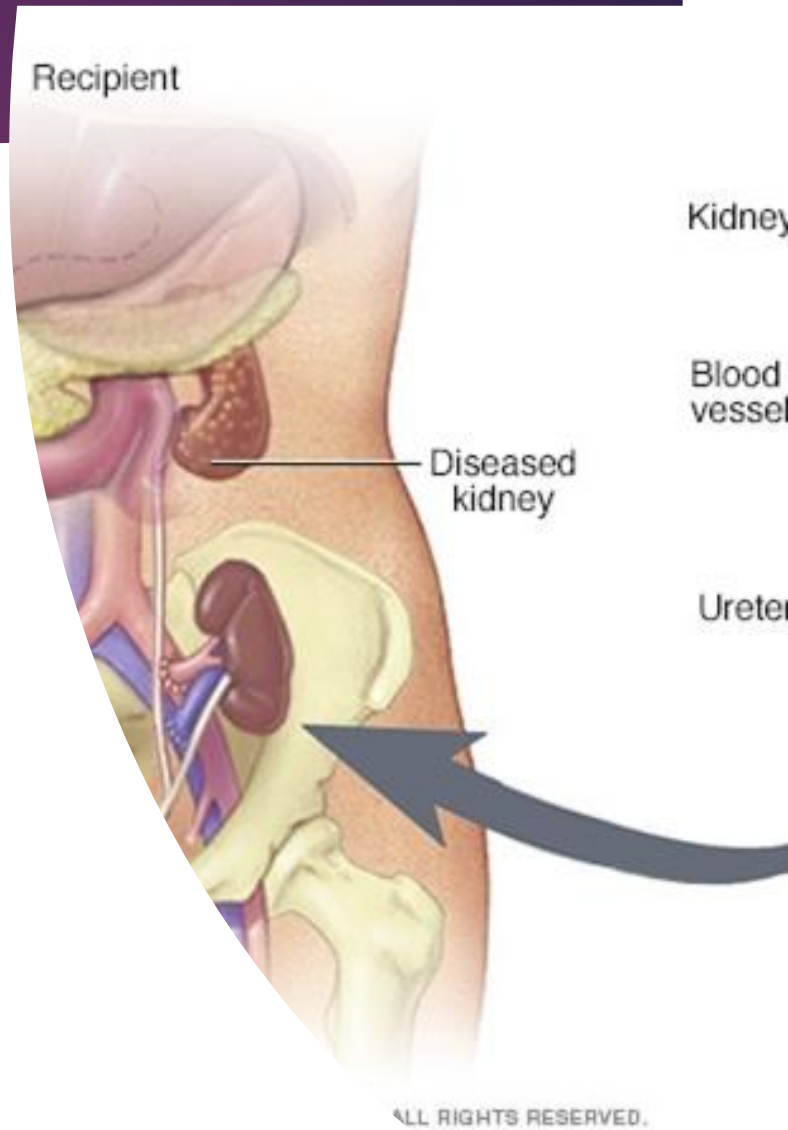
Θεραπεία

- Ίδιες αρχές βασικής θεραπείας
- Σχήμα βασισμένο σε ριφαμυκίνη σημαντικό για σοβαρή και μη σοβαρή TB (AST)
  - Am J Transplant. 2013;13 Suppl 4:68.
- Όχι ριφαμυκίνη σε ευαισθησία στην ισονιαζίδη (TBNET, ESCMID)
  - Clin Infect Dis. 2009;48(9):1276.
  - Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 7:89
- Ριφαμυκίνη απαραίτητη σε: σοβαρή, διάχυτη νόσο ή ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη
- Ριφαμπουτίνη εναλλακτική λύση, ασθενέστερη επαγωγή του p450 (GESITRA)
  - Clin Infect Dis. 2009;48(9):1276.



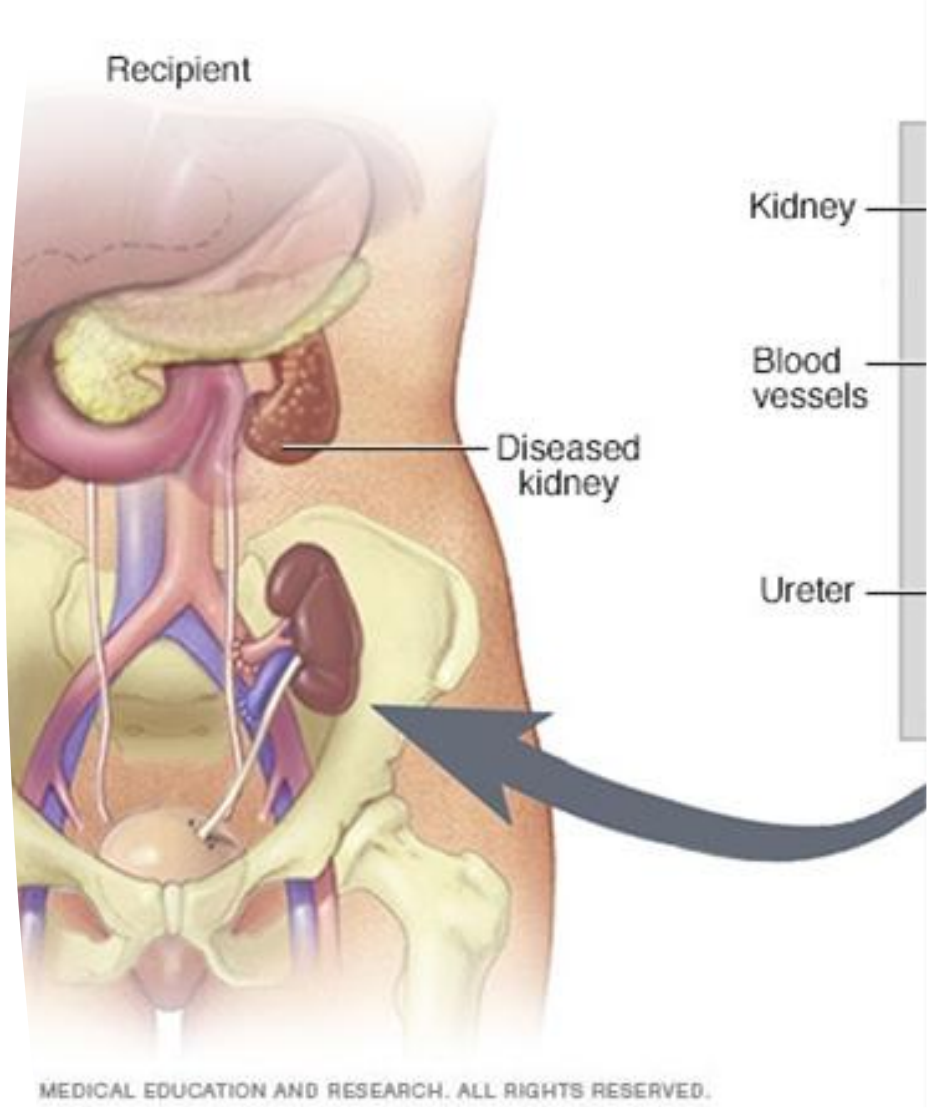
Θεραπεία

- Ριφαμπικίνη- tacrolimus, sirolimus (μείωση)
- Μη απόρριψη: 3-5πλάσια αύξηση των tacrolimus, sirolimus
- Κορτιζόνη: παρόμοια αλληλεπίδραση, χωρίς σαφή στοιχεία
  - Am J Transplant. 2013;13 Suppl 4:68.
  - Clin Infect Dis. 2009;48(9):1276.
- 2πλάσια δόση κορτιζόνης
  - Thorax 2010;65:557-570
    - *Am J Transplant 2009;9;Suppl 4, S57-S62*
- Σε μεγάλη σειρά μεταμόσχευσης νεφρού με > 90% ριφαμπικίνη, μικρό το ποσοστό απόρριψης σε σχέση με το γενικό σύνολο



Θεραπεία

- IRIS: επιδείνωση πνευμονικών διηθημάτων,
- Περικαρδιακή, ΥΣ
- Λεμφαδενοπάθεια
- 14% των ασθενών
- Μέση τιμή 47 ημ μετά την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας
- Η χρήση RIF συνεργικός παράγοντας
- Υψηλή δόση κορτικοειδών η θεραπεία



Transplantation. 2013;95(9):1173.

Διάγνωση της Λανθάνουσας φυματίωσης σε υποψήφιους για μεταμόσχευση, δότες και λήπτες

ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Αρχές της TST

Ενδοδερμικό αντιγόνο- έγχυση

↓

Λήψη από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

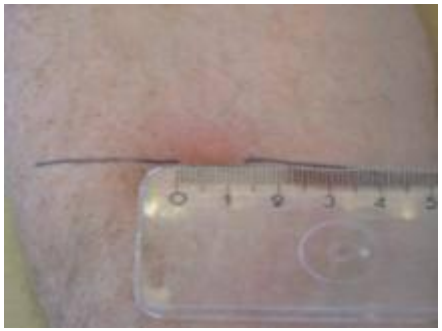
↓

Αντιγονοπαρουσίαση στους λεμφαδένες → Αλληλεπίδραση με T-cells

↙ ↘

Απελευθέρωση κυτοκινών

Συστράτευση T-cells



→ Αύξηση στην τριχοειδική διαπερατότητα

→ Εισροή memory T cells στο σημείο της δοκιμασίας

→ Ψηλαφητή σκληρία(max. at 48-72 h)

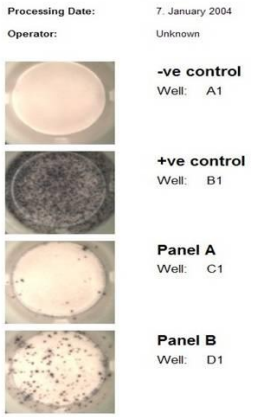
Προβλήματα με την TST

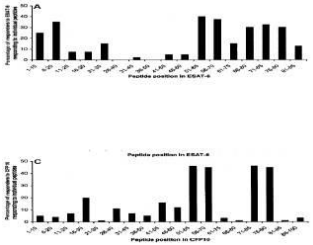
- Χαμηλή ειδικότητα
  - Διασταυρούμενες αντιδράσεις με τα άτυπα μυκοβακτηρίδια
  - Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μετά τον BCG-εμβολιασμό

- Χαμηλή ευαισθησία για την διάγνωση της TB
  - Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ανοσοκαταστολή
- Λάθος χορήγηση (όχι αυστηρά ενδοδερμικά)
- Λάθος<διάβασμα> και ερμηνεία
- Εφαρμοσιμότητα (follow up επίσκεψη 48-72 h)

IGRA

IFN-γ





RD1

TABLE 1. AMINO ACID SEQUENCES OF OVERLAPPING PEPTIDES FOR ESAT-6 AND CFP-10

Antigen	Amino Acid Sequence
CFP-10	
Peptide 1	MAEMKTDAATLAQEAGNFERISGDL
Peptide 2	GNFERISGDLKTQIDQVESTAGSLQ
Peptide 3	DQVESTAGSLQGQWRGAAGTAAQAAV
Peptide 4	AAGTAAQAAVRFQEAANKQKQELD
Peptide 5	AANKQKQELDEISTNIRQAGVQYSR
Peptide 6	IRQAGVQYSRADEEQQQALSSQMGF
ESAT-6	
Peptide 1	MTEQQWNFAGIEAAASAIQG
Peptide 2	GIEAAASAIQGNVTSI
Peptide 3	SAIQGNVTSIHSLLDEGKQSLTKLA
Peptide 4	EGKQSLTKLAAAWGGSGSEAYQGVQ
Peptide 5	SGSEAYQGVQQKWDATATELNNALQ
Peptide 6	TATELNNALQNLARTISEAGQAMAS
Peptide 7	NLARTISEAGQAMASTEGNVTGMFA

PBMC

Whole Blood

T SPOT.*TB*

QuantiFERON TB Gold In tube

Species specificities of ESAT-6 and CFP-10

Tuberculosis complex	Antigens ESAT	Antigens CFP
M tuberculosis	+	+
M africanum	+	+
M bovis	+	+
BCG substrain		
gothenburg	-	-
moreau	-	-
tice	-	-
tokyo	-	-
danish	-	-
glaxo	-	-
montreal	-	-
pasteur	-	-

Environmental strains	Antigens ESAT	Antigens CFP
M abcessus	-	-
M avium	-	-
M branderi	-	-
M celatum	-	-
M chelonae	-	-
M fortuitum	-	-
M gordonii	-	-
M intracellulare	-	-
M kansasii	+	+
M malmoense	-	-
M marinum	+	+
M oenavense	-	-
M scrofulaceum	-	-
M smegmatis	-	-
M szulgai	+	+
M terrae	-	-
M vaccae	-	-
M xenopi	-	-

IGRA

- Nil (negative control)
- RD1 peptides (*M. tuberculosis*-specific antigens)
- Mitogen (positive control)

Test Result	Nil	RD1 peptides (*M. tuberculosis*-specific antigen)	Mitogen
Indeterminate	–	–	–
Negative	–	–	+
Positive	–	+	+

Positive RD1-IGRA	**BCG-vaccination** **NTM**
	Positive *M. tuberculosis* infection/disease

Διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα των IGRAs

	TST	ELISA	ELISPOT
sensitivity	77 %	70 %	90 %
specificity	59-97 %	96-99 %	93 %

Pai M et al.; Ann Intern Med 2008

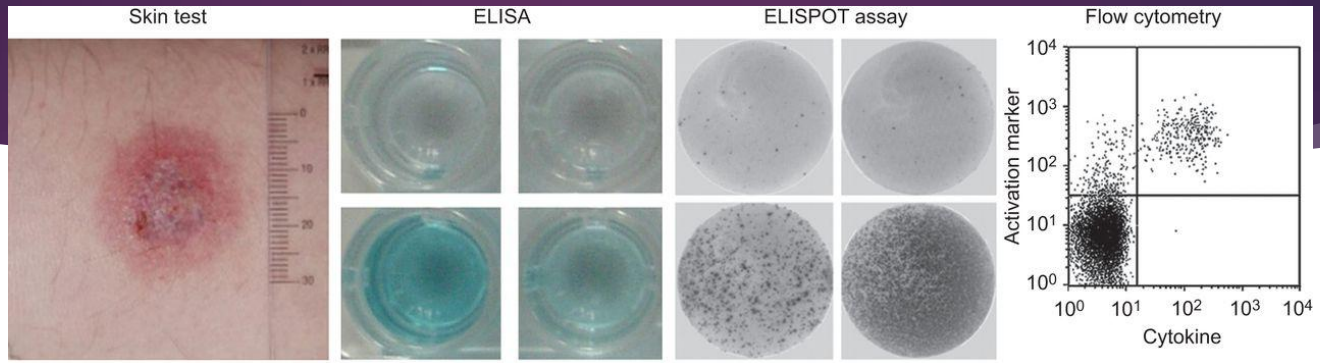
QuantiFERON-TB Gold Plus – a new way to look at TB infection

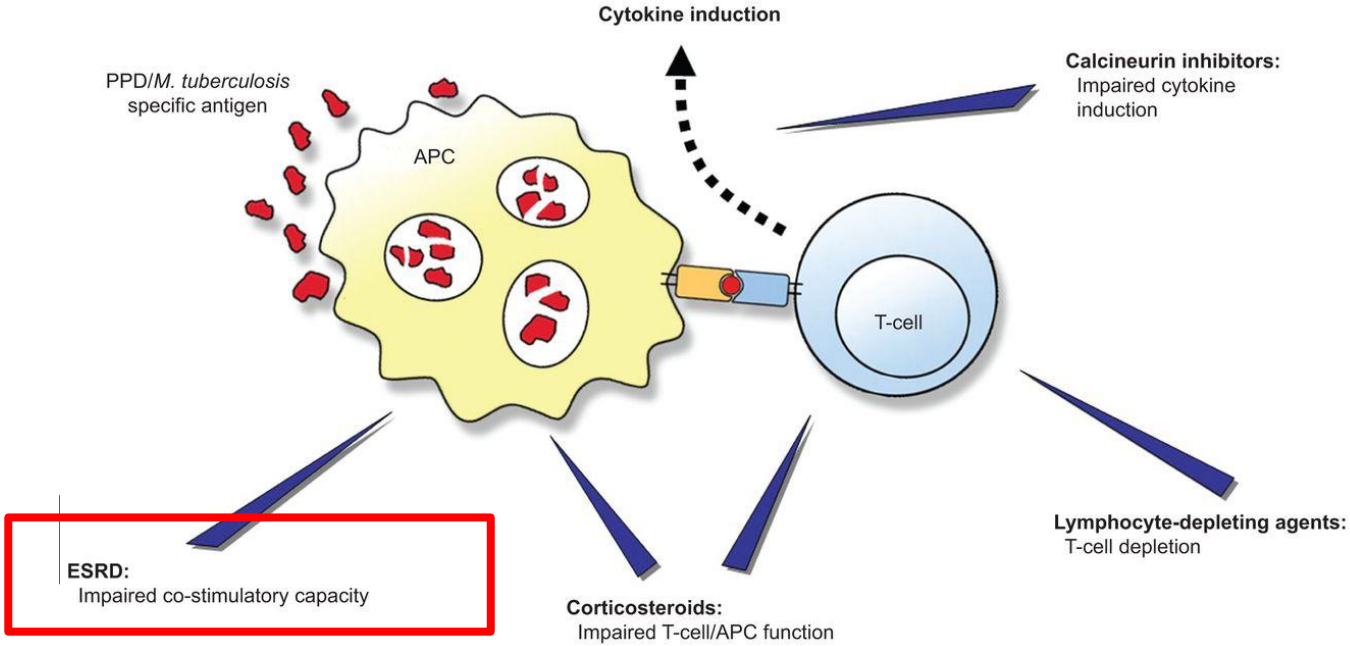
The CDC recommends IGRAs, like QFT-Plus, for the majority of the U.S. testing population

TST ή IGRA

- Αν χρειαζόμαστε IGRA για επιβεβαίωση TST, η δοκιμασία IGRA πρέπει να γίνεται μέσα σε 3 ημέρες από την διενέργεια της TST (π.χ στο διάβασμα)
- <BOOST> IGRA αποτελέσματα
- Θεωρητικά, TST boosts IGRA σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση στο *M. tuberculosis complex*
- Το <BOOST> συμβαίνει τις πρώτες ημέρες μετά το TST και εξασθενεί μετά από 3 μήνες
- Ένα θετικό IGRA μετά από TST ερμηνεύεται ως θετική δοκιμασία για LTBI

Immune-based T-cell assays για την διάγνωση της LTBI

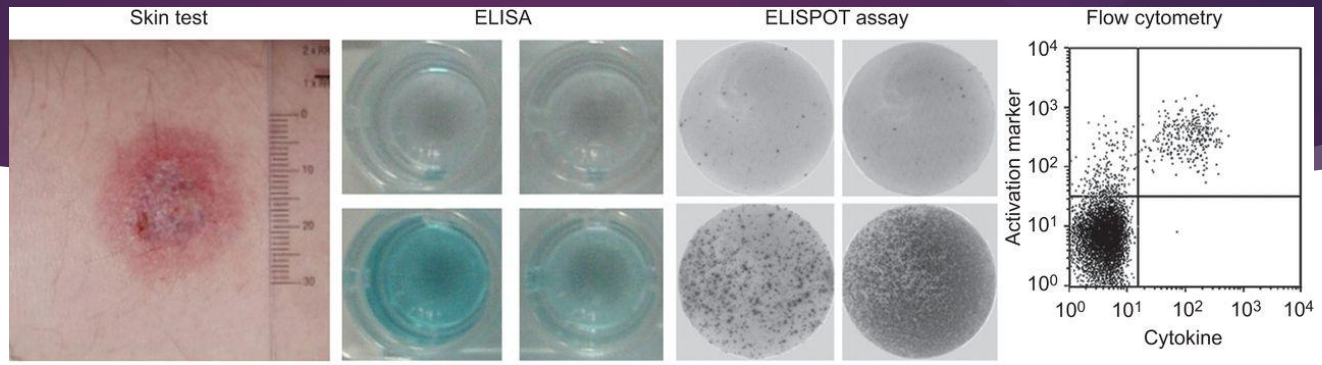


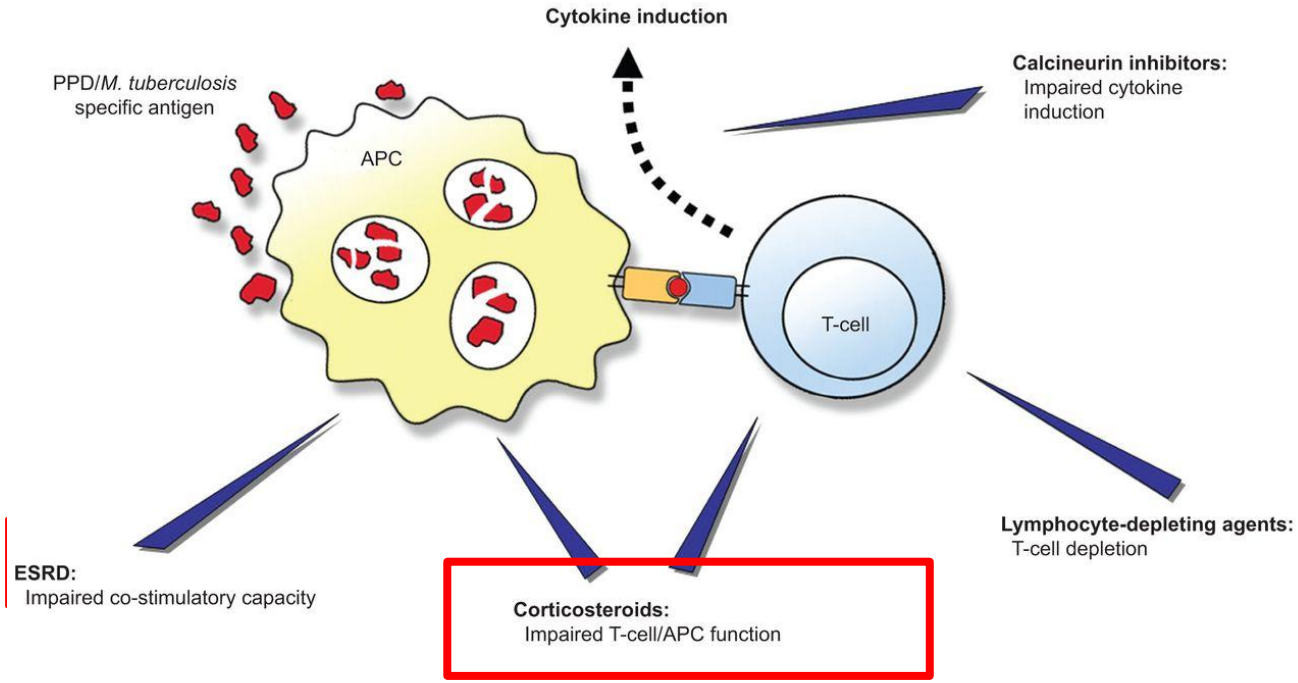


Dragos Bumbacea et al. Eur Respir J 2012;40:990-1013

©2012 by European Respiratory Society

Immune-based T-cell assays για την διάγνωση της LTBI

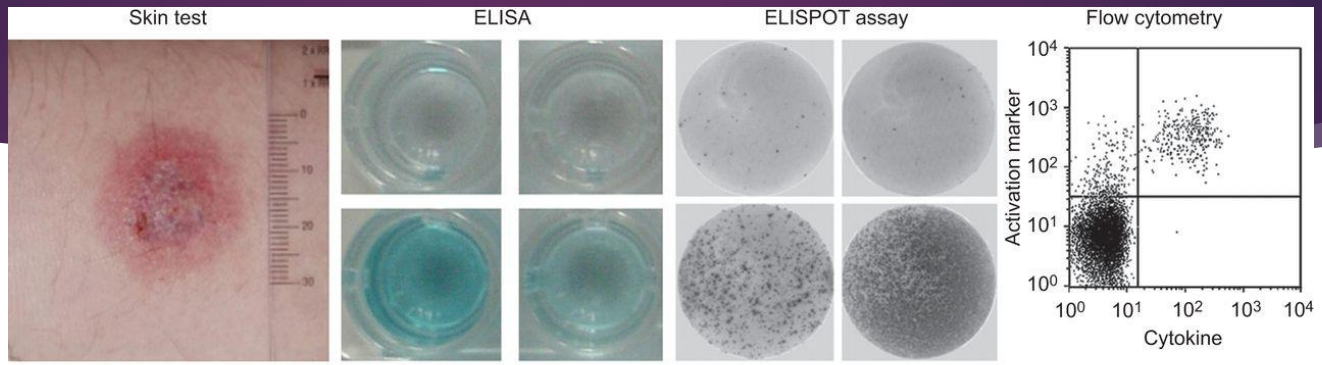


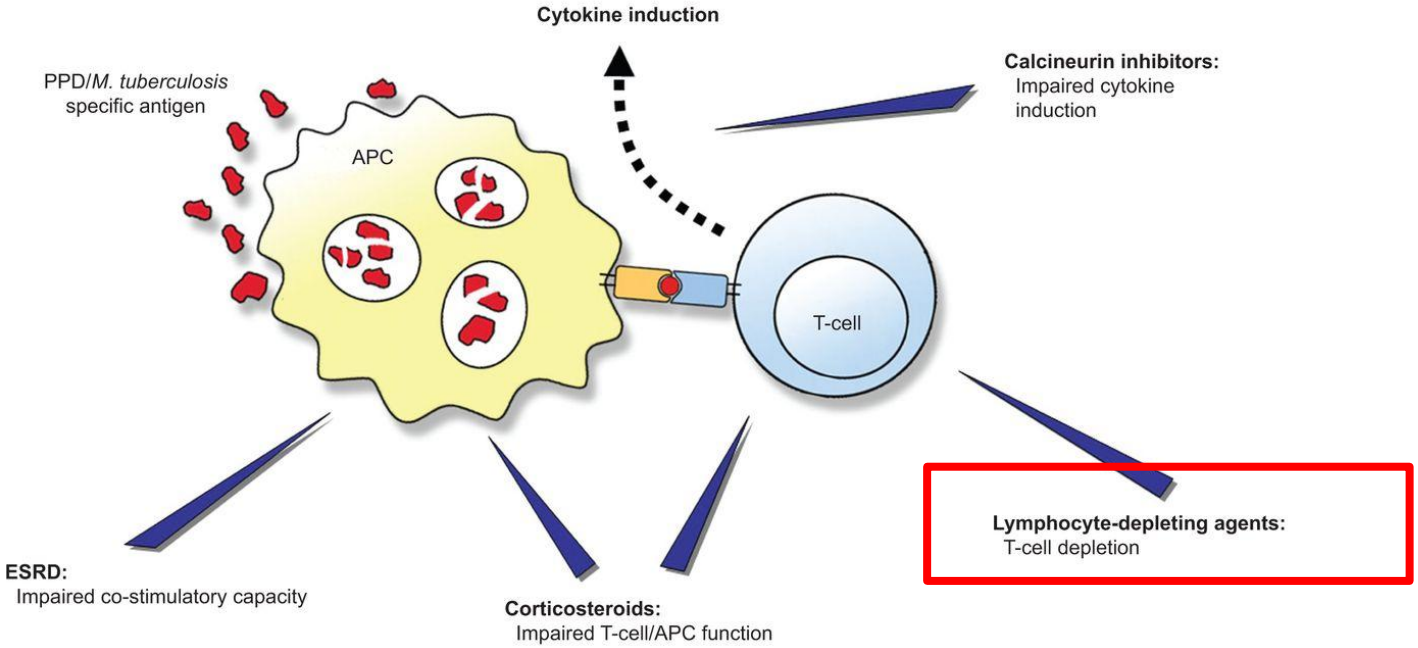


Dragos Bumbacea et al. Eur Respir J 2012;40:990-1013

©2012 by European Respiratory Society

mmune-based T-cell assays για την διάγνωση της LTBI

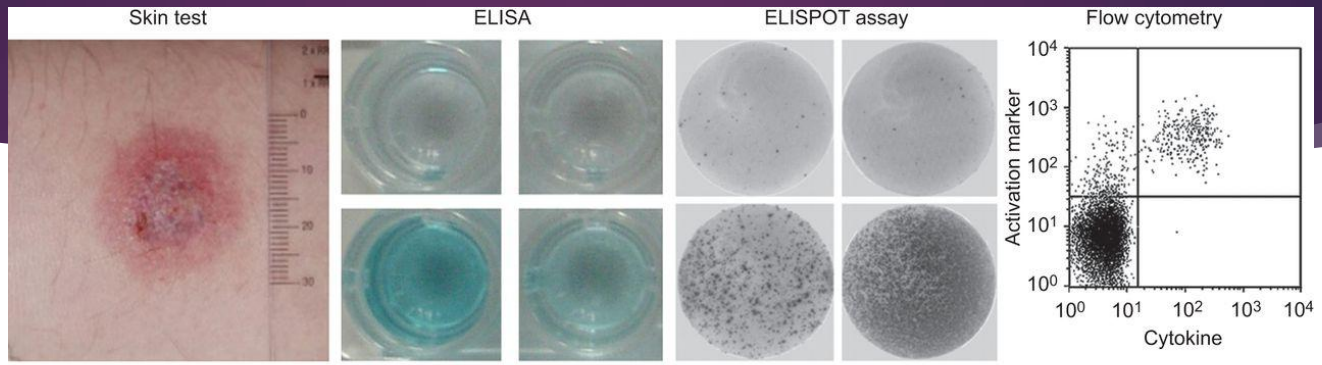


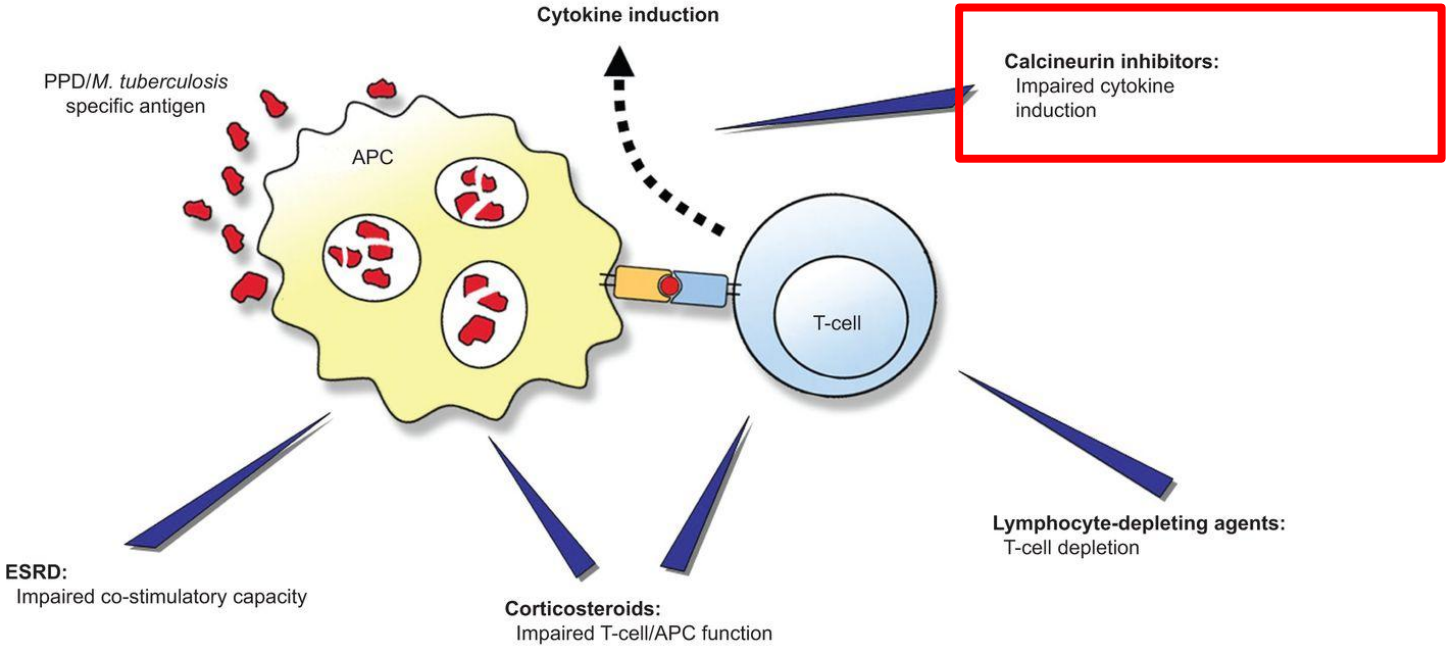


Dragos Bumbacea et al. Eur Respir J 2012;40:990-1013

©2012 by European Respiratory Society

mmune-based T-cell assays για την διάγνωση της LTBI

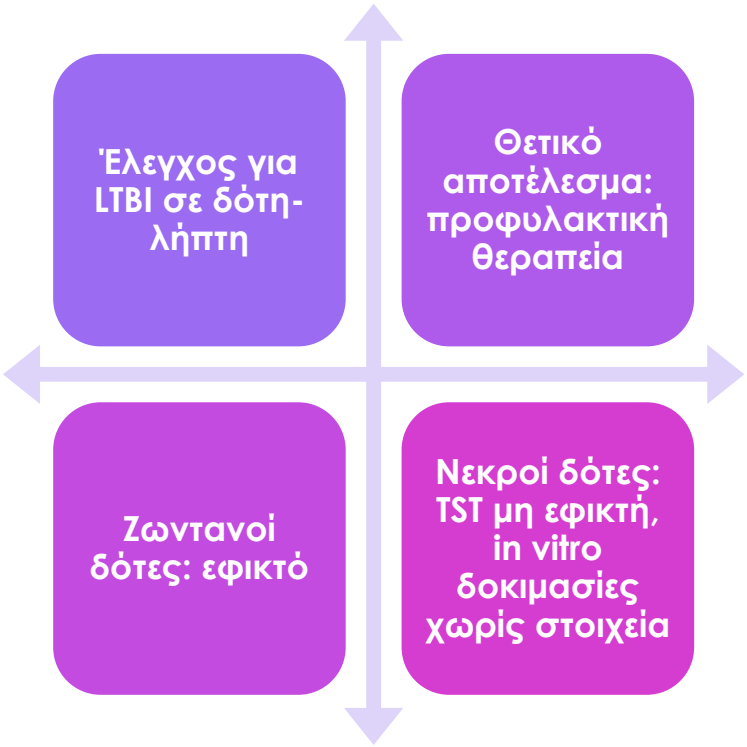




Dragos Bumbacea et al. Eur Respir J 2012;40:990-1013

©2012 by European Respiratory Society

Λήπτης –δότης



ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

- Η λανθάνουσα φυματίωση, όπως εκτιμάται με την δοκιμασία φυματίνης και το IGRA είναι μια κατάσταση μόνιμης ειδικής T cell απόκρισης με απουσία κλινικών ενδείξεων για ενεργό νόσο από φυματίωση (A).
- Το αν η λανθάνουσα φυματιώδη λοίμωξη εξαρτάται από την παρουσία ζωντανών μυκοβακτηριδίων δεν είναι αποδεδειγμένο (A).
- TST και IGRA εκτιμούν "ανοσολογικές αντιδράσεις διαρκείας στην φυματίωση " και όχι λανθάνουσα λοίμωξη στη φυματίωση" (A).
- TST και IGRA δεν μπορούν να διακρίνουν ενεργό από λανθάνουσα λοίμωξη(A).
- Σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα TST και IGRA συμφωνούν φτωχά, κυρίως λόγω των θετικών TST-αποτελεσμάτων σε άτομα εμβολιασμένα με BCG (A).

- IGRA πιθανόν να υπερτερούν της TST στην ανίχνευση προόδου σε ενεργό νόσο(C).

(level of evidence)

Μεταμόσχευση και λανθάνουσα TB

- Θεραπεία για LTBI θα λάβουν οι δέκτες
- Θετικό IGRA
  - Infect Dis Clin North Am 2018;32::703
  - TST(αρχική ή boosted σε 2 wks) >/ 5 mm
    - *Am J Transplant 2009;9;Suppl 4, S57-S62*
    - *Clin Infect Dis 2009;48:1276-1284*
  - Ιστορικό μη θεραπευθείσας LTBI
  - Δέκτης από δότη με μη θεραπευθείσα LTBI
  - Ιστορικό στενής και παρατεταμένης επαφής με ενεργό κρούσμα ακόμη και σε αρνητικό TST ή IGRA
    - *Am J Transplant 2013;13 Suppl 4:68*
  - 2 ενδιάμεσα IGRAs με υψηλό κίνδυνο για λανθάνουσα TB

Αποκλεισμός ενεργότητας

Συνήθως με ακτινογραφία θώρακος: Μέτρια ευαίσθητη αλλά μη ειδική

Έλεγχος πτυέλων: 100% ειδικός – χαμηλή ευαισθησία – μεγάλος χρόνος αναμονής

Αναζήτηση συμπτωμάτων συμβατών με ενεργότητα: Μη ειδικά

Ο ρόλος της CT στη διάγνωση ενεργότητας

Πύκνωση στον κορυφοπίσθιο ή στους κορυφαίους των κάτω

Κοιλοτική βλάβη (20-45%)

Σύμπλεγμα μικροζιδίων-Tree in Bud βλάβες

Ερωτήματα

- TST ή IGRA ή και τα δύο
  - IGRA σε ESRD
- Δυσαναλογία TST και QFT??
- Χώρες με επίπτωση > 100/100.000: Θεραπεία LTBI????(evidence D)
- Cut off TST, IGRA
- Θετικό TST ή IGRA: "intention to test is intention to treat"

- TBNET CONSENSUS STATEMENT

Δότες

- Θεραπεία της LTBI πριν την μεταμόσχευση (ζώντες)
- Σε πλήρη αγωγή των δοτών δεν χρειάζεται να λάβουν οι δέκτες
  - Η θεραπεία για LTBI των δοτών πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο αναζωπύρωσης
    - Int J Tuberc Lung Dis 2010
    - Am J Transplant 2004
- Σε νεκρούς, ιστορικό, θεραπεία στον δέκτη αν υπάρχουν στοιχεία LTBI
  - IGRAS????? Σε νεκρούς δότες

Εγκεκριμένα Θεραπευτικά σχήματα αγωγής λανθάνουσας TB

Φάρμακο	Διάρκεια	Διάστημα	Ολοκλήρωση
Ισονιαζίδη	9 Μήνες (**EVIDENCE LEVEL A**)	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

Θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση

Προτιμάται η ολοκλήρωση της θεραπείας για LTBI πριν την μεταμόσχευση

Πιθανόν να απαιτηθεί η διακοπή της θεραπείας λόγω τοξικότητας

Δεν είναι γνωστό ποιες διακοπές στην αγωγή είναι ασφαλείς

Συνήθως στην μεταμόσχευση νεφρού δεν υπάρχουν τέτοια προβλήματα

Αν διακοπεί η θεραπεία για LTBI > 2 μήνες επανεκτίμηση για αποκλεισμό ενεργότητας της νόσου στον λήπτη

Αποτελεσματικότητα

- Λίγες μελέτες σε SOT
- Σε ευρωπαϊκή μελέτη σε ανοσοκατεσταλμένους, λίγες TB, αλλά καμία σε αυτούς που έλαβαν αγωγή για LTBI(TBNET)
  - Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1168
- Χαμηλή ηπατοτοξικότητα για INH σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, χωρίς σοβαρή ηπατική νόσο
  - Clin Transplant 1997;11:34

Φυματίωση από NTM

- *Mycobacterium avium* complex [MAC]
- *Mycobacterium kansasii*
- *Mycobacterium haemophilum*
- *Mycobacterium marinum*
- *Mycobacterium fortuitum,*
- *Mycobacterium chelonae*
- *Mycobacterium*M. *abscessus*

Φυματίωση από NTM

- Περιβαλλοντική, νοσοκομειακή έκθεση σε μολυσμένο νερό βρύσης
  - Clin Infect Dis. 2017;64(7):902.
- > 1 έτος η εμφάνιση μετά την μεταμόσχευση
  - Am J Transplant. 2013 Mar;13 Suppl 4:77-82.
- Επίπτωση NTM λοίμωξης 0,16-0,38%
  - Clin Infect Dis. 2004;38(10):1428.

NTM Κλινικές εκδηλώσεις- προφύλαξη - θεραπεία

- Πλευροπνευμονική νόσος
- Δερματική νόσος
- Διάχυτη νόσος
- Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
- Ηπατική λοίμωξη

- Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα
- MAC: πολλαπλή θεραπεία πριν την μεταμόσχευση

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ