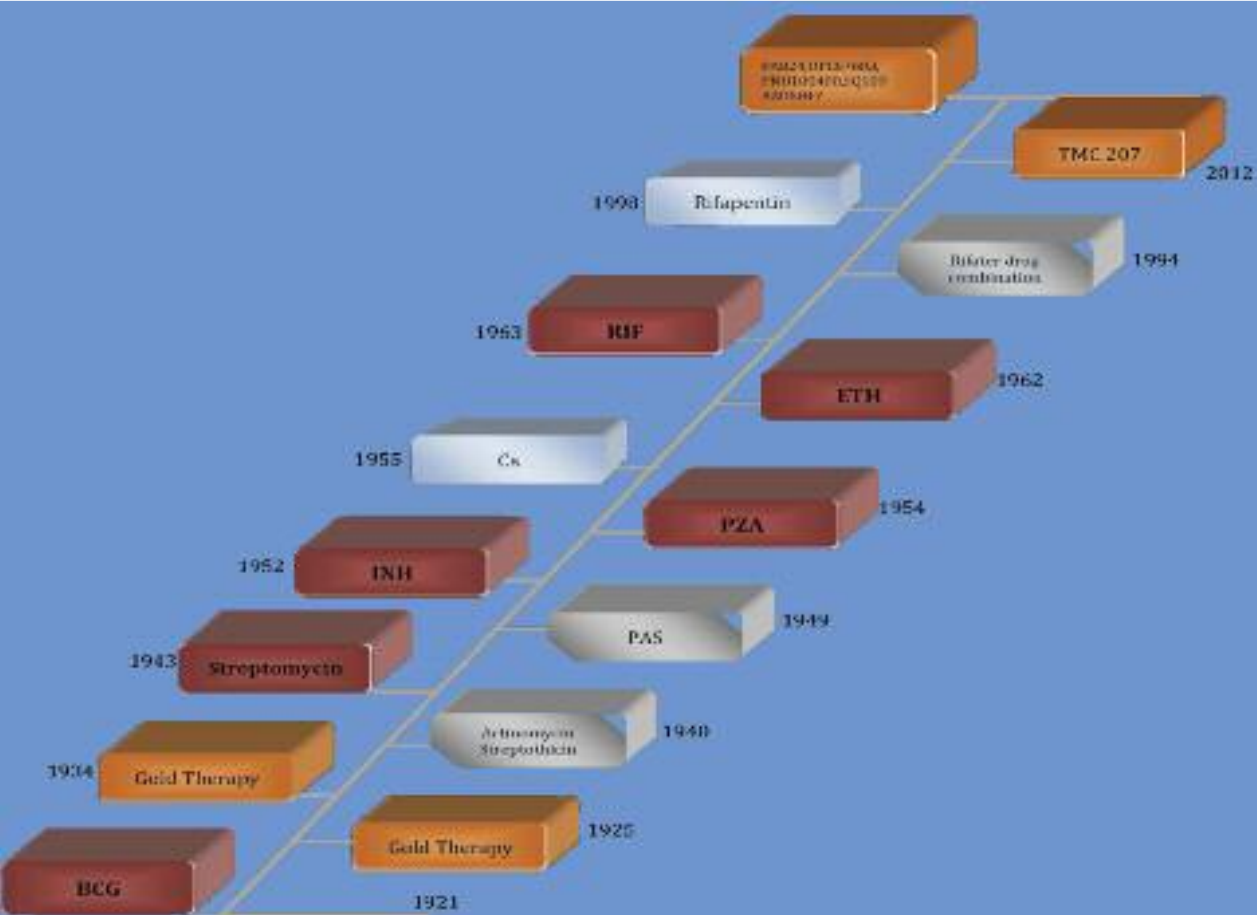


ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Δρ Γεωργιάδης
Γεώργιος



Πνευμονολογική κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας

Λευκωσία 2013

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν. Λευκωσίας

Λευκωσία 2013

Λευκωσία 2013

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος M.D., PhD.

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Εντατικολόγος

Βοηθός Διευθυντής Πνευμονολογίας

Πνευμονολογική κλινική

Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας

ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

Εκδόσεις Πνευμονολογικής κλινικής

Εγχειρίδιο Θεραπεία της Φυματίωσης/Δρα Γεωργιάδη Γεώργιου

1η έκδοση

ISBN 978-9963-35-200-5

Πρόλογος Δρα Πέτρου Μάτσα Εκτελεστικού Ιατρικού Διευθυντή Γ.Ν. Λευκωσίας

Η μεταφορά στους ιατρούς των σημαντικότερων γνώσεων του Κλάδου με τη συγγραφή του εγχειριδίου «Θεραπεία της φυματίωσης» θεωρήθηκε σκόπιμη και απαραίτητη διότι ο συγγραφέας του ασχολείται για πολλά χρόνια με τη φυματίωση και τη θεραπεία της.

Η συγγραφή επιστημονικού βιβλίου το οποίο περιλαμβάνει συνοπτικά εκτεταμένη ύλη, κατά τρόπο σαφή, επιγραμματικό χωρίς να καταλείπει κενά και με τέτοια διαρρύθμιση της ύλης ώστε να καθίσταται εύχρηστο στο γιατρό που ενδιαφέρεται για τη θεραπεία της φυματίωσης είναι ιδιαίτερα δύσκολο έργο.

Ο προικισμένος συγγραφέας του, Δρ Γεώργιος Γεωργιάδης είναι ένας καταξιωμένος και έμπειρος Πνευμονολόγος με ευρύ γνωστικό πεδίο. Ασχολείται επί σειρά ετών τόσο με τη φυματίωση όσο και με τη συγγραφή πολλών σχετικών επιστημονικών εργασιών.

Η μακρόχρονη αυτή ενασχόληση του με τη συγγραφή και διδασκαλία έχουν σαν αποτέλεσμα όλες οι επιστημονικές πληροφορίες που αφορούν τη διάγνωση και θεραπεία της φυματίωσης να περιλαμβάνονται σε ένα ιδιαίτερα εύχρηστο εγχειρίδιο.

Το έργο του Δρα Γεωργιάδη μας δίνει μία σύγχρονη ολοκληρωμένη εικόνα των εξελίξεων στη θεραπεία της φυματίωσης.

Είμαι απόλυτα πεπεισμένος ότι το εγχειρίδιο αυτό θα καταστεί για πολλά χρόνια βιβλίο αναφοράς στον Ιατρικό Κόσμο του τόπου μας. Θέλω ακόμα να πιστεύω ότι θα βρει τη θέση που του ταιριάζει στην εκλεκτή Ελληνική Βιβλιογραφία.

Δρ Πέτρος Μάτσας
M.D., Ph.D., G.P., M.P.H., F.R.S.H
Dipl. In H.C.A. and H.M
Εκτελεστικός Ιατρικός Διευθυντής
Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας

Πρόλογος Δρα Αντρέα Γεωργίου Διευθυντή Πνευμονολογικής Κλινικής Γ.Ν. Λευκωσίας

Είναι ιδιαίτερη τιμή και χαρά για μένα να χαιρετήσω τη σημαντική και επίκαιρη αυτή έκδοση του θεραπευτικού εγχειριδίου της φυματίωσης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αποτελεί το πρώτο σύγγραμμα που εκδίδεται από την Πνευμονολογική Κλινική του Γ.Ν. Λ/σίας με συγγραφέα τον Δρ Γεώργιο Γεωργιάδη Βοηθό Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής ο οποίος διακρίνεται για το πάθος και την αφοσίωση του στην Πνευμονολογία.

Η Φυματίωση είναι μία νόσος που έχει διδάξει και εξακολουθεί να διδάσκει πολλά την ιατρική κοινότητα. Είναι νόσος που μεταδίδεται, νόσος που προλαμβάνεται, νόσος που θεραπεύεται που όμως εξακολουθεί να εμφανίζει αυξητικές τάσεις ακόμη και στο δυτικό κόσμο.

Τα κεφάλαια που συγκροτούν το βιβλίο συνιστούν μία ενότητα επιστημονικά τεκμηριωμένων και έγκυρων πληροφοριών και μέσα από αυτά αποδεικνύεται η βαθειά γνώση, η έρευνα και η επιμέλεια με την οποία γράφτηκε το βιβλίο.

Στην παρούσα έκδοση περιγράφονται λεπτομερώς τα διαγνωστικά εργαλεία για την διάγνωση και η θεραπεία τόσο για τη λανθάνουσα όσο και για την ενεργό φυματίωση. Επίσης γίνεται αναφορά στον εμβολιασμό με BCG και στη θεραπεία των πνευμονικών λοιμώξεων για τα άτυπα μυκοβακτηρίδια. Το συνταγολόγιο των αντιφυματικών φαρμάκων αποτελεί μίαν εξαιρετική προσθήκη στο εγχειρίδιο με πολύτιμες πληροφορίες για τον κλινικό ιατρό.

Συγχαίρω αλλά και ευχαριστώ τον Δρ Γεώργιο Γεωργιάδη για την εξαιρετική αυτή εργασία και εύχομαι να συνεχίσει να έχει πάντα τη δύναμη για να προσφέρει στο κοινωνικό σύνολο.

Δρ Αντρέας Γεωργίου M.D., PhD.,
Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος
Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας

Εισαγωγή

Το εγχειρίδιο «Θεραπεία της Φυματίωσης» αποτελεί μια μακρά και επίπονη προσπάθεια η οποία εστιάζεται στην συγκέντρωση, διασαφήνιση και απλοποίηση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την διάγνωση και θεραπεία της φυματίωσης.

Ως συγγραφέας και έχοντας την επιμέλεια ολοκλήρου του εγχειριδίου κατέβαλα προσπάθεια τεκμηρίωσης της υπάρχουσας γνώσης από την διεθνή βιβλιογραφία με μια μεθοδολογία επεξηγηματική, κατανοητή και συγχρόνως ελκυστική για τους νέους συναδέλφους.

Οι νέοι πνευμονολόγοι καλούνται να κατανοήσουν για ποιο λόγο η φυματιολογία αποτελούσε πριν από μερικές δεκαετίες από μόνη της ολοκληρωμένη ειδικότητα της ιατρικής, για ποιο λόγο αυτή η πανάρχαια λοιμώδης νόσος επανέρχεται ίσως δριμύτερη από κάθε άλλη φορά και με ποια μέσα καλούνται να την αντιμετωπίσουν με επιτυχία.

Η σύντομη αναφορά στην επιδημιολογία καθώς και η επεξήγηση των διαγνωστικών εργαλείων και της διαγνωστικής μεθοδολογίας κρίθηκε σκόπιμο να προηγηθούν του κύριου αντικειμένου του εγχειριδίου που είναι η θεραπεία της φυματίωσης.

Η πληρέστερη κατανόηση αφενός της σοβαρότητας της νόσου από επιδημιολογικής άποψης και αφετέρου της διαγνωστικής μεθοδολογίας αποτελούν προϋποθέσεις για την κατανόηση αφενός των δυσκολιών σχεδιασμού της θεραπείας και αφετέρου των λόγων της αποτυχίας της θεραπείας.

Στο παρόν εγχειρίδιο «Θεραπεία της Φυματίωσης» κρίθηκε σκόπιμο να συμπεριληφθεί κατά συνοπτικό τρόπο και η «άτυπη πνευμονική νόσος» ή πνευμονική λοίμωξη από NTM.

Εκτός από τις βιβλιογραφικές αναφορές στο τέλος κάθε κεφαλαίου, παρατίθεται πριν την έναρξη του εγχειριδίου επιλεγμένη βιβλιογραφία στην οποία ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει για περισσότερες πληροφορίες.

Θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν

στη συγγραφή του εγχειριδίου, το Δρ Μπενίδη Κλεομένη, τη Δρ Αρχοντίδου Μαρία-Αντιγόνη, τη Δρ Οικονομίδου Μήνα, τη Δρ Ροζάνα Γιώτα και τη Δρ Γεωργίου Μαρία.

Ευχαριστώ επίσης το Δρ Παπαδόπουλο Αλέξη ο οποίος με βοήθησε με ενθουσιασμό στην επιμέλεια του εγχειριδίου.

Ιδιαίτερα όμως θέλω να ευχαριστήσω το Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής Δρ Γεωργίου Αντρέα για την αμέριστη συμπαράστασή του καθ όλη τη διάρκεια εκπόνησης της συγγραφής και για τις σημαντικές παρατηρήσεις του.

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος MD, PhD,
Βοηθός Δ/ντής Πνευμονολογικής κλινικής
Γ.Ν. Λευκωσίας

Αφιερώνεται στα εκατομμύρια συνανθρώπων μας οι οποίοι έχασαν τη ζωή τους από την ασθένεια της φυματίωσης...

- ... γιατί δεν είχαν πρόσβαση σε ιατροφαρμακευτική περίθαλψη,*
- ... γιατί η πείνα στάθηκε σύμμαχος της ασθένειας,*
- ... γιατί ένοιωσαν με οποιοδήποτε τρόπο την διάκριση!*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	1
Ορισμοί - Επιδημιολογικά δεδομένα	1
<i>Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος</i>	
<i>Δρ Μπενίδης Κλεομένης</i>	
1.1 Παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα	1
1.2 Ευρωπαϊκά επιδημιολογικά δεδομένα	3
1.3 Η φυματίωση στην Κύπρο	6
1.4 Επιτήρηση της φυματίωσης στην Κύπρο	10
1.5 Κατηγοριοποίηση περιστατικών φυματίωσης	10
1.6 Βιβλιογραφία	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	17
Διαγνωστικά εργαλεία στη διάγνωση LTBI και ενεργού TB	17
<i>Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος</i>	
<i>Δρ Μπενίδης Κλεομένης</i>	
2.1 Ορισμός της ενεργού πνευμονικής φυματίωσης PTB	17
2.2 Ορισμός της λανθάνουσας ή υποκλινικής φυματίωσης (LTBI)	17
2.3 Δερματική φυματινοαντίδραση TST- Mantoux	18
2.3.1 Ερμηνεία της δερματικής φυματινοαντίδρασης Mantoux	20
2.3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της Mantoux	21
2.3.3 Μετατροπή της Mantoux και Booster effect	22
2.4 IGRA tests (Interferon-Gamma Release Assays) – Mantoux	23
2.4.1 T-SPOT.TB	25
2.4.2 QUANTIFERON-TB Gold In-Tube	25
2.5 Ερμηνεία αποτελεσμάτων των IGRAs tests	26
2.6 Ακτινογραφία Θώρακα	28
2.7 Βιβλιογραφία	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	33
Διάγνωση και Θεραπεία LTBI	33
<i>Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος</i>	
<i>Δρ Οικονομίδου Μήνα</i>	
3.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	33
3.2 Διάγνωση Λανθάνουσας Φυματίωσης (LTBI)	34

3.3	Παράγοντες Κινδύνου για LTBI	35
3.4	Επιλογή υποψηφίων για Θεραπεία LTBI	36
3.5	Θεραπεία Λανθάνουσας Φυματίωσης (LTBI)	38
3.6	Θεραπεία της MDR ή XDR LTBI	42
3.7	Αξιολόγηση ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας	42
3.8	Γενικές αρχές της θεραπείας της LTBI	44
3.8.1	Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας	45
3.8.2	Διακοπή της θεραπείας	46
3.9	Κίνδυνος φυματίωσης σχετιζόμενος με τη λήψη ανταγωνιστών TNF.....	47
3.10	Βιβλιογραφία	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 **51**

Κλινική Διάγνωση - Εργαστηριακή Επιβεβαίωση Ενεργού TB **51**

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ Αρχοντίδου Μαρία-Αντιγόνη

4.1	Εισαγωγή	51
4.2	Κλινική διάγνωση	51
4.3	Βακτηριολογικός έλεγχος – Επιβεβαίωση Φυματίωσης	54
4.3.1	Συλλογή κλινικών δειγμάτων	55
4.3.2	Επεξεργασία κλινικών δειγμάτων	60
4.3.3	Άμεση μικροσκόπηση κλινικού δείγματος για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια	61
4.3.4	Καλλιέργεια – Ταυτοποίηση Μυκοβακτηριδίου	63
4.3.5	Νεώτερες Μοριακές τεχνικές - Ταυτοποίηση Μυκοβακτηριδίου	65
4.3.6	Έλεγχος ευαισθησίας για το MTC	67
4.4	Συμπεράσματα	68
4.5	Βιβλιογραφία	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 **75**

Θεραπεία ενεργού TB **75**

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ Ροζάνα Γιώτα

5.1	Εισαγωγή	75
5.2	Θεμελιώδεις αρχές για τη θεραπεία της φυματίωσης	76
5.2.1	Ειδικά χαρακτηριστικά του MT	77

5.2.2 Βιολογική συμπεριφορά των διαφόρων υποπληθυσμών του ΜΤ στις φυματιώδεις αλλοιώσεις	77
5.2.3 Δραστικότητα αντιφυματικών φαρμάκων στους διάφορους υποπληθυσμούς του ΜΤ	78
5.3 Θεραπευτικά σχήματα-Διάρκεια Θεραπείας	83
5.4 Βασικές αρχές χορήγησης της αντί-φυματικής θεραπείας	87
5.5 Βασικές αρχές παρακολούθησης των ασθενών και ελέγχου της ανταπόκρισης στη Θεραπεία	89
5.6 Παρενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων	90
5.7 Αντιφυματική θεραπεία σε ειδικές περιπτώσεις	94
5.7.1 Εγκυμοσύνη	94
5.7.2 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	94
5.7.3 Σοβαρή ηπατική νόσος	96
5.7.4 Έλλειψη G-6PD	97
5.7.5 Ca ουροδόχου κύστεως/BCG	98
5.7.6 Συνλοίμωξη HIV-TBC	98
5.7.7 Σύνδρομο IRIS	100
5.8 Αντιφυματική θεραπεία βακτηριολογικά αρνητικής ΡΤΒ και εξωπνευμονικής ΤΒ	101
5.8.1 Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την βακτηριολογικά αρνητική ΡΤΒ	101
5.8.2 Αντιφυματική θεραπεία σε παλαιά ΡΤΒ	101
5.8.3 Αντιφυματική θεραπεία σε εξωπνευμονική ΤΒ	102
5.9 Συνέχιση αντιφυματικής θεραπεία σε περίπτωση διακοπής	103
5.10 Αντιφυματική θεραπεία σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας	104
5.11 Αντιφυματική θεραπεία σε περίπτωση αναζωπύρωσης	106
5.12 Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία	106
5.13 Αντιφυματική θεραπεία πολύ-ανθεκτικής και υπέρ-ανθεκτικής φυματίωσης	106
5.13.1 Πόλυ-ανθεκτική Φυματίωση MDR-TB (Multiple drug resistant)	109
5.13.2 Υπερανθεκτική Φυματίωση ΧDR-TB (Extensively drug resistant) ..	113
5.14 Ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή διαχείριση	115
5.15 Βακτηριολογική παρακολούθηση	116
5.16 Βιβλιογραφία	117

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	121
Εμβολιασμός BCG	121
<i>Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος</i>	
<i>Δρ Γεωργίου Μαρία</i>	
6.1 Κλινική αποτελεσματικότητα	121
6.2 Κριτήρια για διακοπή του εμβολιασμού BCG	122
6.3 Δόση και οδός χορήγησης	123
6.4 Ενδείξεις εμβολιασμού	123
6.5 Αντενδείξεις	124
6.6 Τοπική αντίδραση-Παρενέργειες εμβολίου BCG	125
6.7 Εμβολιασμός BCG και Mantoux	126
6.8 BCG – Προσδοκίες από νέο αντιφυματικό εμβόλιο	126
6.9 Βιβλιογραφία	128
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	131
Θεραπεία πνευμονικής λοίμωξης από NTM	131
<i>Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος</i>	
7.1 Εισαγωγή	131
7.2 Πνευμονική λοίμωξη από NTM (Άτυπη Πνευμονική Νόσος)	133
7.3 Διαγνωστικά κριτήρια άτυπης πνευμονικής νόσου	134
7.4 Θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης από NTM	136
7.5 Βιβλιογραφία	139
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	141
Συνταγολόγιο Αντιφυματικών φαρμάκων	141
<i>Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος</i>	
8.1 Εισαγωγή	141
8.2 Νέα αντιφυματικά φάρμακα	142
8.3 Ταξινόμηση αντιφυματικών φαρμάκων	146
8.4 Συνταγολόγιο	147
8.5 Βιβλιογραφία	194

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Global Tuberculosis Report 2012.** World Health Organization. France 2012.
ISBN: 9789241564502
2. **Treatment of Tuberculosis Guidelines.** World Health Organization 2010. 4th edition.
ISBN: 9789241547833
3. **Definitions and reporting framework for tuberculosis.** World Health Organization. Switzerland 2013.
ISBN: 9789241505345
4. **Management of MDR-TB: A field guide.** A companion document to Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Partners in health & World Health Organization. Italy 2009.
ISBN: 978924154776 5
5. **Drug-resistant Tuberculosis.** A survival guide for clinicians. Francis J. Curry National Tuberculosis Center. California 2004.
6. **Guidelines on the prevention and Control of Tuberculosis in Ireland 2010.** Health Protection Surveillance Centre. National TB Advisory Committee. Dublin 2010.
ISBN: 978-0-9551236-5-8
7. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ, Winthrop K on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee. An Official ATS/IDSA Statement: **Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007;175: 367-416
8. **Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.** Emergency update 2008. World Health Organization. Switzerland 2008.
ISBN: 9789241547581
9. **Φυματίωση από τη Διάγνωση στη Θεραπεία.** Περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας 2012

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

A	Adults	Ενήλικες
AFB	Acid-Fast Bacilli Stain (Ziehl-Neelsen stain)	Χρώση για τα οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας
ALT	Alanine aminotransferase	Πυροσταφυλική τρανσαμινάση
ART	Antiretroviral Therapy	Αντιρετροϊκή θεραπεία
AST	Aspartate aminotransferase	Οξαλοξική τρανσαμινάση
BAL	Bronchoalveolar Lavage	Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
BCG	Bacille Calmette-Guerin	Εμβόλιο κατά της φυματίωσης
bd,bid	Twice a day	2 φορές ημερησίως
C	Children	Παιδιά
CDC	Center for Disease Control (USA)	Κέντρο Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων
CSF	Cerebrospinal Fluid	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
CXR	Chest X-Ray	Ακτινογραφία θώρακος
DOTS	Direct Observed Treatment Strategy	Στρατηγική της άμεσης επιβλεπόμενης θεραπείας
DRS	Drug Resistant Surveillance	Επιτήρηση της φαρμακευτικής αντοχής
E	Ethambutol	Εθαμβουτόλη
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων

EEA	European Economic Area	Ευρωπαϊκή Οικονομική Κοινότητα
EQA	External Quality Assurance	Διαπιστευμένο μικροβιολογικό εργαστήριο
EU	European Union	Ευρωπαϊκή Ένωση
Euro-TB	European Tuberculosis Surveillance Network	Ευρωπαϊκό δίκτυο επιτήρησης της φυματίωσης
H	Isoniazid	Ισονιαζίδη
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy	Αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας
HRCT	High Resolution Computed Tomography	Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας
HIV	Human Immunodeficiency Virus	Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
IGRA	Interferon-gamma Release Assays	Μέθοδος απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ
im	Intramuscular	Ενδομυϊκή χορήγηση
INH	Isoniazid	Ισονιαζίδη
iv	Intravenous	Ενδοφλέβια χορήγηση
LTBI	Latent Tuberculosis Infection	Λανθάνουσα Φυματίωση
MAC	Mycobacterium Avium Complex	Σύμπλεγμα Μυκοβακτηριδίου Avium
MDR-TB	Multi-Drug Resistant tuberculosis	Πολυ-ανθεκτική φυματίωση
MMR	Vaccine against measles-mumps-rubella	Εμβόλιο έναντι ιλαράς παρωτίτιδας-ερυθράς
MTC	Mycobacterium Tuberculosis Complex	Σύμπλεγμα Μυκοβακτηριδίου της Φυματίωσης (σύμπλεγμα m. tuberculosis)
NAAT/ NAT	Nucleic Acid Amplification Test	Μοριακή τεχνική ανίχνευσης της ειδικής αλληλουχίας των νουκλεϊνικών οξέων

NNRTI	Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης
NTM	Nontuberculous Mycobacteria	Άτυπα μυκοβακτηρίδια
od	Once Daily	1 φορά ημερησίως
PCR	Polymerase Chain Reaction	Αλυσιδωτή αντίδραση Πολυμεράσης
PTB	Pulmonary Tuberculosis	Πνευμονική Φυματίωση
PZA	Pyrazinamide	Πυραζιναμίδη
qid	Four times a day	4 φορές ημερησίως
R	Rifampicin	Ριφαμπικίνη
RIF	Rifampicin	Ριφαμπικίνη
S	Streptomycin	Στρεπτομυκίνη
SABA	Short Acting Beta Agonist	Βραχείας διάρκειας δράσης β2-διεγέρτες
TB/TBC	Tuberculosis	Φυματίωση
TST	Tuberculin Skin Test	Δερματική φυματινοαντίδραση Mantoux
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
XDR-TB	Extensively-Drug Resistant Tuberculosis	Εκτεταμένης Αντοχής Φυματίωση
Z	Pyrazinamide	Πυραζιναμίδη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ορισμοί-Επιδημιολογικά δεδομένα

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ Μπενίδης Κλεομένης

Η φυματίωση στον άνθρωπο προκαλείται από διάφορα μυκοβακτηρίδια του *Mycobacterium Tuberculosis Complex* (*M. Tuberculosis*, *M.bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. Caprae*, *M. Mungi* or *M. Pinnipedii*) με κύριο αιτιοπαθογόνο το *M. Tuberculosis*.

Η φυματίωση αφορά κατεξοχήν το αναπνευστικό σύστημα παρόλο που μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού.

1.1 Παγκόσμια δεδομένα

Η φυματίωση συνιστά ένα από τα κύρια προβλήματα της δημόσιας υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο αφού εξακολουθεί να είναι η κυριότερη λοιμώδης αιτία θανάτου.

Παρουσιάζει αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα και προσλαμβάνει ενδημικό χαρακτήρα στις περισσότερες φτωχές χώρες του κόσμου.¹

Το 1/3 του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί από μυκοβακτηρίδιο του MTC και εκτιμάται ότι 5 έως 10% αυτού του πληθυσμού θα νοσήσει κατά τη διάρκεια της ζωής του.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας στην τελευταία επιδημιολογική αναφορά του επισημαίνει ότι για το 2011 τα νέα περιστατικά ενεργού φυματίωσης ανήλθαν σε 8,7 εκατομμύρια και οι θάνατοι εξαιτίας της νόσου σε 1,4 εκατομμύρια.¹

Η αναγνώριση της σοβαρότητας της πανδημίας της φυματίωσης σήμανε συναγερμό στην παγκόσμια κοινότητα ήδη από τη δεκαετία του 1990 και στα πλαίσια της προσπάθειας ελέγχου υιοθετήθηκαν οι ακόλουθοι στόχοι.^{2,3,4}

- Ανίχνευση τουλάχιστον του 70% των νέων περιπτώσεων με θετική την AFB και θεραπεία τουλάχιστον του 85% αυτών των περιπτώσεων.
- Μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της φυματίωσης κατά 50% συγκριτικά με τα στατιστικά δεδομένα του 1990 (στόχος έως το 2015).
- Μείωση της παγκόσμιας επίπτωσης της ενεργού φυματίωσης σε μικρότερη από ένα περιστατικό ανά εκατομμύριο πληθυσμού (στόχος έως το 2050).

Η εφαρμογή της στρατηγικής της άμεσης επιβλεπόμενης θεραπείας από το 1995 (DOTS- Direct Observed Treatment Strategy) παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέ-

σματα όσον αφορά τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας τα οποία ξεπερνούν το 80%. Επίσης υπολογίζεται ότι από το 1995 έως το 2011 θεραπεύτηκαν επιτυχώς 51 εκατομμύρια ασθενείς με ενεργό φυματίωση και ότι με την στρατηγική αυτή σώθηκαν από βέβαιο θάνατο περισσότερο από 7 εκατομμύρια ασθενείς.⁵

Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η επίπτωση που καταγράφεται απέχει της πραγματικής και αυτό αποτελεί έναν από τους κύριους λόγους αποτυχίας για επιδημιολογικό έλεγχο της νόσου.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπεία όμως φαίνεται να ανταποκρίνεται στους στόχους του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και η θνησιμότητα να περιορίζεται.

Ειδικότερα η θνησιμότητα παρουσίασε 41% μείωση από το 1990 έως το 2011 και είναι εφικτό να επιτευχθεί ο στόχος για το 2015 που είναι η μείωση κατά 50%.¹

Η συσχέτιση της επιδημίας της λοίμωξης HIV με την αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης είναι στατιστικά σημαντική ώστε ο ιός HIV να θεωρείται «προδιαθεσικός» παράγοντας για την ανάπτυξη ενεργού TB.^{4,6} Το ποσοστό συνλοίμωξης TB-HIV για το 2011 ανήλθε στο 1.1 εκατομμύριο.¹

Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι διαθέσιμος ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα που θα βοηθούσε στην επιλογή ενός αποτελεσματικού θεραπευτικού σχήματος.

Υπολογίζεται ότι μόνο στο 5% των νέων περιπτώσεων και των περιπτώσεων που υποβάλλονται εκ νέου σε θεραπεία διενεργείται έλεγχος ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Το ποσοστό της MDR-TB σε παγκόσμια κλίμακα εκτιμάται στο 3,6% της υπολογισθείσας επίπτωσης της ενεργού TB.^{7,8}

Αφενός η δυσκολία για πρόσβαση σε θεραπεία και αφετέρου για αποτελεσματική θεραπεία των περιστατικών MDR- TB και XDR-TB αποτελούν ένα πρόσθετο παράγοντα κινδύνου έξαρσης της φυματίωσης.

Εν κατακλείδι τόσο η εμφάνιση ανθεκτικής φυματίωσης MDR-XDR-TB όσο και η αύξηση των περιστατικών συνλοίμωξης TB-HIV αποτελούν τις σοβαρότερες αιτίες αποτυχίας τόσο της θεραπείας όσο και του επιδημιολογικού ελέγχου της φυματίωσης.

Παρόλο που η παγκόσμια επίπτωση της νόσου καταγράφεται ως σταθερή τις τελευταίες δύο δεκαετίες, σε περιοχές της Αφρικής, της Νοτιοανατολικής Ασίας και των χωρών της ανατολικής γεωγραφικής Ευρώπης και Μεσογείου εμφανίζει συνεχώς σταδιακή αύξηση.¹

1.2 Η φυματίωση στην Ευρώπη

Η μείωση της επίπτωσης της φυματίωσης στο δεύτερο μισό του 20ου αιώνα στην γεωγραφική Ευρώπη σχετίζεται κυρίως με την βελτίωση των κοινωνικών και οικονομικών παραμέτρων, τη μείωση του πληθυσμιακού συνωστισμού, την ύπαρξη ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και των προγραμμάτων εμβολιασμού BCG.⁹

Το 1996 θεσπίστηκε το Ευρωπαϊκό δίκτυο επιτήρησης της φυματίωσης (Euro-TB), με την συμμετοχή των 53 χωρών της γεωγραφικής Ευρώπης που υπάγονται στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Στόχος του Ευρωπαϊκού δικτύου επιτήρησης είναι η βελτίωση της συνεργασίας μεταξύ των χωρών της γεωγραφικής Ευρώπης για πληρέστερο και ομοιογενή επιδημιολογικό έλεγχο της φυματίωσης.

Η επίπτωση της φυματίωσης παρουσιάζει ευρεία διακύμανση μεταξύ των χωρών της γεωγραφικής Ευρώπης (μικρότερη από 1 έως και μεγαλύτερη από 200 περιπτώσεις ανά 10^5 πληθυσμού) αλλά και μεταξύ των χρονικών περιόδων των επιδημιολογικών μελετών.

Σύμφωνα με τις επιδημιολογικές αναφορές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας από το 2004 έως το 2008 διαπιστώνεται μέση ετήσια αύξηση της επίπτωσης κατά 2,7%.^{5,6}

Η τελευταία όμως επιδημιολογική αναφορά επιτήρησης του ECDC 2013 (www.ecdc.europa.eu) με πληρέστερη επιδημιολογική μελέτη για τη δεκαετία 2000 έως 2011 διαπιστώνει μέση ετήσια μείωση της επίπτωσης κατά 5%.

Η επίπτωση της νόσου διαφέρει σημαντικά μεταξύ της δυτικής και ανατολικής Ευρώπης με την μεγαλύτερη επίπτωση να σημειώνεται στην γεωγραφική περιοχή των χωρών της πρώην Σοβιετικής Ένωσης.

Ενδεικτικά η επίπτωση της φυματίωσης το 2011 στην δυτική γεωγραφική Ευρώπη (29 EU/EEA) ανέρχεται στις 12 περιπτώσεις/ 10^5 πληθυσμού ενώ στην ανατολική γεωγραφική Ευρώπη (Non EU/EEA) στις 58.3 περιπτώσεις/ 10^5 πληθυσμού (www.ecdc.europa.eu).

Συγκριτικά στις 18 υψηλής προτεραιότητας επιδημιολογικής επιτήρησης χώρες της γεωγραφικής Ευρώπης HPC (High Priority Countries) η επίπτωση της φυματίωσης για το 2011 ανέρχεται στις 64.3 περιπτώσεις/ 10^5 πληθυσμού.

Η εμφάνιση των MDR-XDR TB παρουσιάζει γεωγραφική κατανομή με το υψηλότερο ποσοστό να αφορά επίσης την ανατολική γεωγραφική Ευρώπη.

Είναι ενδεικτικό ότι στην τελευταία επιδημιολογική αναφορά του ECDC για το 2011 το ποσοστό MDR-TB στην δυτική γεωγραφική Ευρώπη (29 EU/EEA) ανέρχεται μόλις

στο 4.5%, ενώ στην ανατολική γεωγραφική Ευρώπη (Non EU/EEA) και στις 18 HPC στο 25% των TB περιπτώσεων.

Σύμφωνα με την ίδια επιδημιολογική αναφορά η θνησιμότητα στην δυτική γεωγραφική Ευρώπη (29 EU/EEA) ανέρχεται στους 0.9 θανάτους ανά 10^5 πληθυσμού ενώ στην ανατολική γεωγραφική Ευρώπη (Non EU/EEA) και στις 18 HPC ξεπερνά τους 10 θανάτους ανά 10^5 πληθυσμού.

Συμπερασματικά και σύμφωνα με τους στόχους του επιδημιολογικού ελέγχου της φυματίωσης σημειώνονται τα εξής:

- Στη γεωγραφική περιοχή της Ευρώπης επιτεύχθηκε σε υψηλό ποσοστό 78% ανίχνευση των νέων περιστατικών ενώ η επιτυχής θεραπεία των νέων περιπτώσεων αλλά και της αναθεραπείας κυμάνθηκε σε χαμηλά ποσοστά 67.2% και 49.2%
- Η μέση ετήσια μείωση της επίπτωσης της φυματίωσης κατά 5% στην γεωγραφική Ευρώπη είναι σημαντική. Ο επιπολασμός για το 2011 είναι 56 περιπτώσεις/ 10^5 πληθυσμού και φαίνεται να μπορεί να επιτευχθεί ο στόχος για το 2015 που είναι μείωση σε 34 περιπτώσεις/ 10^5 πληθυσμού.
Η θνησιμότητα αντιθέτως η οποία υπολογίζεται σε 4.9 θανάτους/ 10^5 πληθυσμού (EU/EEA και Non EU/EEA) δεν φαίνεται να μπορεί να μειωθεί στο 50% αυτής του 1990 (4.4 θάνατοι/ 10^5 πληθυσμού) ώστε να εκπληρωθεί ο στόχος για το 2015.
- Η επίπτωση παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των χωρών της γεωγραφικής Ευρώπης μικρότερη από 1 έως και μεγαλύτερη από 200 περιπτώσεις ανά 10^5 πληθυσμού.

Οι ετήσιες αναφορές του Ευρωπαϊκού δικτύου επιτήρησης καταδεικνύουν ότι το 2007 η Κύπρος είχε την μικρότερη επίπτωση φυματίωσης μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με 5.3 περιστατικά/ 10^5 πληθυσμού ενώ για το 2011 έχει μόλις την 8η μικρότερη επίπτωση με 6.5 περιστατικά/ 10^5 πληθυσμού (Πίν1.1).

Πίν. 1.1 Επίπτωση και θνησιμότητα φυματίωσης ανά 100000 πληθυσμού σύμφωνα με στοιχεία του EuroTB 2013 για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Χώρα	Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμού (2011)	Θνησιμότητα ανά 100000 πληθυσμού (2011)
Κύπρος	6.5	0.1
Αυστρία	8.1	0.4
Βέλγιο	9.7	0.2
Βουλγαρία	31.4	2.5
Τσεχία	5.7	0.3
Δανία	7.1	0.3
Εσθονία	25.5	2.7
Φιλανδία	5.8	0.3
Γαλλία	7.7	0.5
Γερμανία	5.0	0.3
Ελλάδα	4.2	0.8
Ουγγαρία	14.1	0.8
Ισλανδία	2.8	0.3
Ιρλανδία	10	0.5
Ιταλία	5.8	0.6
Λετονία	39.4	4.1
Λιχτενστάιν	/	/
Λιθουανία	58.8	8.3
Λουξεμβούργο	5.2	0
Μάλτα	8.0	0.3
Ολλανδία	6.3	0.2
Νορβηγία	7.7	0.2
Πολωνία	22.4	2.1
Πορτογαλία	23.4	1.2
Ρουμανία	88.5	6
Σλοβακία	7.8	0.8
Σλοβενία	9.0	1.1
Ισπανία	14.3	0.6
Σουηδία	6.5	0.2
Ηνωμένο Βασίλειο	14.7	0.6
Σύνολο χωρών ΕΕ (EU/EAA)	14.1	0.9
Γεωγραφική Ευρώπη (EU/EAA+Non EU/EAA)	33	4.9

Με μαύρο χρώμα σημειώνονται αφενός οι αριθμοί που αφορούν την Κύπρο αλλά και τις χώρες από τις οποίες παρουσιάζεται αυξημένη μετανάστευση κοινοτικών, όπως η Ελλάδα, Ρουμανία και Βουλγαρία καθώς και η ευρύτερη γεωγραφική Ευρώπη (EU/EAA+Non EU/EAA)

1.3 Η φυματίωση στην Κύπρο

Στον πιο κάτω πίνακα 1.2 εμφανίζεται η σταδιακή αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης στην Κύπρο που κατά κύριο λόγο οφείλεται σε αλλοδαπούς, νόμιμους ή και παράνομους μετανάστες.

Είναι ενδεικτική η αύξηση της ετήσιας επίπτωσης της νόσου μετά το 2004 με τη διάνοιξη των οδοφραγμάτων.

Το ίδιο έτος, η Κυπριακή Δημοκρατία εντάσσεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση οπότε επιτρέπεται η ελεύθερη είσοδος και εγκατάσταση κοινοτικών μεταναστών από χώρες με ψηλή επίπτωση της φυματίωσης. Η τελευταία πενταετία παρουσιάζει ακόμα περισσότερη αύξηση και συνοδεύεται με την εμφάνιση περιπτώσεων ανθεκτικών μορφών MDR-XDR-TB.

Πίν. 1.2 Νέα περιστατικά PTB ανά έτος

Μονάδα Επιτήρησης λοιμωδών νοσημάτων, Υπουργείο Υγείας-Αρχείο Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Γ. Ν. Λ/σίας¹⁰

ΕΤΟΣ	ΝΕΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ/ΕΤΟΣ	ΑΛΛΟΔΑΠΟΙ
1999	30	10
2000	33	15
2001	40	23
2002	20	7
2003	32	18
2004	30	23
2005	37	25
2006	37	28
2007	42	31
2008	50	44
2009	55	44
2010	61	49
2011	54	45
2012	69	51

Η Κύπρος είναι μία από τις λίγες ευρωπαϊκές χώρες μαζί με τις Ισλανδία, Σουηδία, Ολλανδία, Νορβηγία και Ηνωμένο Βασίλειο που παρουσιάζουν κατά την πενταετία 2007-2011 αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης. Ειδικότερα καταγράφει την δεύτερη μεγαλύτερη μέση ετήσια αύξηση επίπτωσης κατά 6.2% (Euro-TB 2013).

Στον επόμενο πίνακα 1.3 παρουσιάζεται αναλυτικά η ετήσια καταγραφή των μορφών της φυματίωσης καθώς και το ποσοστό ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα. Ακολούθως, στον πίνακα 1.4 καταγράφεται η μέση ηλικία των ασθενών με φυματίωση τόσο των γηγενών κατοίκων της Κύπρου όσο και των αλλοδαπών.

Πίν.1.3 Μορφές φυματίωσης την τελευταία πενταετία 2007-2012

Μονάδα Επιτήρησης λοιμωδών νοσημάτων, Υπουργείο Υγείας -Αρχείο Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Γ. Ν. Λεωκωσίας¹⁰

Έτος	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Πληθυσμός		789,258	796,875	839,800	862,000	
Συνολικός αριθμός	42	50	55	61	54	69
Εξωπνευμονική μορφή	6	8	13	16	10	11
Πνευμονική TBC	36	42	42	45	44	46
MDR -TB	3	1	3	0	1	0
XDR -TB	0	0	0	0	0	0
Ανθεκτικότητα σε φάρμακα	7 INH 3 RIF 5 STR	1 INH 1 RIF 3 STR	6 INH 4 RIF 1 ETH 2 STR	2 INH 1 PZA 5 STR	3 INH 1 RIF 2 STR	4 INH 2 STR 1 LIN 1 PROT 1 OFLOX
TBC μηνιγγίτιδα						1 (5 ετών)
TBC ΚΝΣ				1		
HIV – TBC	0	0	0	0	1	1

Πίν. 1.4 Μέση ηλικία Κυπρίων και αλλοδαπών ασθενών με PTB ανά έτος 2007-2012
***μέση ηλικία παιδιών < 14 ετών**

Μονάδα Επιτήρησης λοιμωδών νοσημάτων, Υπουργείο Υγείας-Αρχείο Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Γ. Ν. Λ/σίας¹⁰

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Κύπριοι ενήλικες / παιδιά < 14 ετών	33.3/3*	47.4/2*	46.8/-	46.2/-	54.8/-	58.4/-
Αλλοδαποί ενήλικες / παιδιά < 14 ετών	29.03/-	33.1/9*	36.6/2*	33.3/10*	36.4/-	31.12/4*
Συνολικός αριθμός ασθενών < 14 ετών	1	2	2	2	0	3

Ο μέσος χρόνος νόσησης των αλλοδαπών από την είσοδό τους στην Κύπρο αποτελεί σημαντική πληροφορία για την διαχείριση και παρακολούθηση τους.

Η νόσηση των αλλοδαπών που προέρχονται από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης φαίνεται να επισυμβαίνει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων την 1η τριετία από την είσοδό τους στην Κύπρο.

Πίν. 1.5 Μέσος χρόνος νόσησης (σε έτη) αλλοδαπών μετά την είσοδο τους στην Κυπριακή Δημοκρατία

2007	2008	2009	2010	2011	2012
	1.87	2.78	2.92	3.95	3.58

Οι αλλοδαποί αφορούν την πλειοψηφία των νέων περιστατικών ετησίως κατά την τελευταία πενταετία. Το 2011 σύμφωνα με την επιδημιολογική αναφορά ECDC 2013 οι αλλοδαποί αριθμούσαν το 83.3% των νέων περιπτώσεων φυματίωσης (www.ecdc.europa.eu). Η χώρα προέλευσης του αλλοδαπού κατά την διερεύνηση πιθανής ενεργού φυματίωσης αποτελεί σημαντική πρόσθετη πληροφορία. Οι κοινοτικοί μετανάστες από την Ρουμανία και την Βουλγαρία πλειοψηφούν μεταξύ των ασθενών με φυματίωση στην Κύπρο.

Στον κατωτέρω πίνακα 1.6 καταγράφεται η χώρα προέλευσης των αλλοδαπών ασθενών με PTB.

Πίν. 1.6 Χώρα προέλευσης αλλοδαπών ασθενών με PTB ανά έτος

Μονάδα Επιτήρησης λοιμωδών νοσημάτων, Υπουργείο Υγείας-Αρχείο Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Γ. Ν. Λ/σίας¹⁰

Χώρα προέλευσης	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Σύνολο
ΡΟΥΜΑΝΙΑ	3	10	11	13	13	25	75
ΑΓΓΛΙΑ			3	2			
ΓΕΡΜΑΝΙΑ			1		1		
ΕΛΛΑΔΑ		2	1	5	5	2	15
ΠΑΛΑΙΣΤΙΝΗ		1					
ΤΟΥΡΚΙΑ		1					
ΜΟΛΔΑΒΙΑ	1	2				1	
ΟΥΚΡΑΝΙΑ		1	1		2	2	
ΡΩΣΣΙΑ	2		2	2	1		
ΒΟΥΛΓΑΡΙΑ	1	1	3	1	5	5	16
ΦΙΛΙΠΠΙΝΕΣ	7	8	4	9	1	2	31
ΜΠΑΓΚΚΑΝΤΕΣ	1	1	3	1	2	3	
ΣΡΙ ΛΑΝΚΑ	4	1	1	3	1		10
ΒΙΕΤΝΑΜ		1		2	2	1	
ΙΝΔΙΑ	4		1	2		1	
ΠΑΚΙΣΤΑΝ	1	3	2	4	3	1	13
ΝΕΠΑΛ	1	2	2	1			
ΑΙΘΙΟΠΙΑ	1			1			
ΣΥΡΙΑ		2					
ΓΕΩΡΓΙΑ	1	5	1	1	5		13
ΚΑΜΕΡΟΥΝ	1	1	1				
ΖΙΜΠΑΜΠΟΥΕ		1	1	1			
ΜΑΡΟΚΟ		1					
ΛΕΤΟΝΙΑ			2		1		

1.4 Επιτήρηση φυματίωσης στην Κύπρο:

Στην Κύπρο σύμφωνα με τον περί λοιμοκαθάρσεως νόμο του 1932 και τους τροποποιητικούς κανονισμούς (Σεπτέμβρη 2002, Απρίλη 2003, Σεπτέμβρη 2004) η δήλωση κάθε νέου περιστατικού φυματίωσης είναι υποχρεωτική.

Από την μονάδα επιδημιολογικής επιτήρησης ελέγχονται, καταγράφονται και συμπληρώνονται οι απαραίτητες πληροφορίες για τη δημιουργία βάσης δεδομένων (Eri-Info 2000). Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται στα έντυπα δήλωσης και έκβασης της θεραπείας.

Πρέπει να σημειωθεί ότι το δελτίο έκβασης συμπληρώνεται με την συμπλήρωση της θεραπείας και στους 12, 24 και 36 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.¹⁰

1.5 Κατηγοριοποίηση περιστατικών και ταξινόμηση της έκβασης θεραπείας της φυματίωσης:

Με απόφαση της Ευρωπαϊκής Ένωσης και σε συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (European Commission, απόφαση Νο 2002/253/EC και αναθεώρηση αυτής τον Απρίλιο του 2008 απόφαση 2008/426/EC), τα περιστατικά φυματίωσης κατηγοριοποιούνται ως εξής:

- **Ύποπτο περιστατικό:** Κάθε άτομο που πληρεί μόνο κλινικά κριτήρια.
- **Πιθανό περιστατικό:** Κάθε άτομο που πληρεί κλινικά κριτήρια και εργαστηριακά κριτήρια για κατάταξη του περιστατικού ως πιθανού.
- **Επιβεβαιωμένο περιστατικό:** Κάθε άτομο που πληρεί κλινικά κριτήρια και εργαστηριακά κριτήρια για κατάταξη του περιστατικού ως επιβεβαιωμένου.

Κλινικά κριτήρια:

- Συμπτωματολογία , σημεία ή/και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με ενεργό φυματίωση
- Απόφαση του ιατρού να υποβάλει τον ασθενή σε πλήρη θεραπεία για φυματίωση

Εργαστηριακά κριτήρια για χαρακτηρισμό του περιστατικού ως πιθανού:

- Μικροσκοπική ανίχνευση οξεάντοχων βακίλλων–AFB (Acute Fast Bacilli)
- Ανίχνευση του νουκλεϊνικού οξέος του συμπλέγματος MTB σε κλινικό δείγμα – PCR
- Ιστολογική εμφάνιση κοκκιωμάτων

Εργαστηριακά κριτήρια για χαρακτηρισμό του περιστατικού ως επιβεβαιωμένου:

- Απομόνωση του συμπλέγματος MTB σε καλλιέργεια
- Ανίχνευση του νουκλειικού οξέος του συμπλέγματος MTB σε κλινικό δείγμα και μικροσκοπική ανίχνευση οξεάντοχων βακίλλων – AFB (Acute Fast Bacilli)

Βακτηριολογική επιβεβαίωση - ταυτοποίηση Φυματίωσης:

Οι ασθενείς με πνευμονική φυματίωση διακρίνονται σε ασθενείς με θετική AFB πτυέλων και σε ασθενείς με αρνητική AFB πτυέλων.

Βακτηριολογικά θετική Φυματίωση-Ασθενείς με θετική AFB πτυέλων (θετική άμεση μικροσκόπηση πτυέλων για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια):

- Σύμφωνα με την αναθεωρημένη οδηγία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας WHO, αφορά ασθενείς στους οποίους διαπιστώνεται η παρουσία τουλάχιστον ενός δείγματος πτυέλων με θετική AFB, με τη προϋπόθεση ότι η μικροβιολογική εξέταση γίνεται από διαπιστευμένο μικροβιολογικό εργαστήριο (EQA).¹¹

Βακτηριολογικά αρνητική Φυματίωση-Ασθενείς με αρνητική AFB πτυέλων (αρνητική άμεση μικροσκόπηση πτυέλων για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια):

Θα πρέπει να πληρούνται και τα 3 πιο κριτήρια:

- 1) Αρνητικά 3 τουλάχιστον δείγματα πτυέλων, το ένα εκ των οποίων θα πρέπει να είναι πρωινό δείγμα
- 2) Απεικονιστικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος συμβατά με φυματίωση
- 3) Αποτυχία αντιμετώπισης της υποκείμενης νόσου με την χρησιμοποίηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικής αγωγής. Η αντιβιοτική αγωγή δεν πρέπει να συμπεριλαμβάνει fluoroquinolones οι οποίες είναι δραστικές έναντι του MT.⁵

Ταξινόμηση σύμφωνα με την ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα:

Για την ταξινόμηση της ανθεκτικότητας και της έκβασης της θεραπείας προτιμήθηκε η διατήρηση των ορισμών στα αγγλικά.

- **Monoresistance:** Ανθεκτικότητα σε ένα μόνο αντιφυματικό 1ης γραμμής
- **Polydrug resistance:** Ανθεκτικότητα σε περισσότερα από ένα αντιφυματικά της 1ης γραμμής εκτός από isoniazid και rifampicin
- **MDR-TB (Multidrug-resistant):** Ανθεκτικότητα στην isoniazid και rifampicin με ή χωρίς ανθεκτικότητα στην ethambutol και streptomycin
- **XDR-TB (Extensively drug resistant):** Ανθεκτικότητα έναντι της isoniazid και rifampicin και επιπρόσθετη ανθεκτικότητα σε μία οποιαδήποτε fluoroquinolone και σε ένα οποιοδήποτε από της δεύτερης γραμμής ενέσιμο αντιφυματικό φάρμακο (capreomycin, amikacin ή kanamycin)

- Rifampicin resistance: Ανιχνεύσιμη με μοριακή μέθοδο ανθεκτικότητα στην rifampicin με ή χωρίς ανθεκτικότητα σε άλλο αντιφυματικό φάρμακο. Η κατηγορία αυτή δυνατόν να συμπεριλαμβάνει οποιανδήποτε από τις υπόλοιπες κατηγορίες.

Ταξινόμηση της έκβασης της θεραπείας PTB ευαίσθητης στα αντιφυματικά φάρμακα (WHO TB Revised definitions 2013):

Ίαση (Cured):

Αναφέρεται σε περίπτωση βακτηριολογικά θετικής PTB με την έναρξη θεραπείας, και απαιτεί δύο τουλάχιστον συνεχόμενες αρνητικές καλλιέργειες η μία εκ των οποίων το τελευταίο μήνα συμπλήρωσης της θεραπείας

Ολοκλήρωση θεραπείας (Treatment completed):

Αναφέρεται σε περίπτωση χωρίς απόδειξη αποτυχίας, με αρνητικό ενωρίτερα βακτηριολογικό έλεγχο αλλά χωρίς στοιχεία βακτηριολογικού ελέγχου στη συνέχεια με AFB ή καλλιέργεια το τελευταίο μήνα της θεραπείας

Αποτυχία θεραπείας (Treatment failed):

Παραμονή θετικού βακτηριολογικού ελέγχου τον 5ο μήνα θεραπείας ή και αργότερα (AFB ή καλλιέργεια)

Αποβίωση (Died):

Αναφέρεται σε ασθενή ο οποίος απεβίωσε είτε πριν την έναρξη ή κατά την διάρκεια της θεραπείας

Lost to follow-up:

Ασθενής ο οποίος είτε δεν ξεκίνησε θεραπεία είτε την διέκοψε για δύο μήνες ή περισσότερο

Not evaluated:

Περίπτωση για την οποία δεν υπάρχει εκτίμηση της έκβασης θεραπείας

Επιτυχής θεραπεία (Treatment success):

Ολοκλήρωση και ίαση (cured)

Ταξινόμηση της έκβασης της θεραπείας RR-TB, MDR-TB, XDR-TB (WHO TB Revised definitions 2013):

Ίαση (Cured):

Ολοκλήρωση θεραπείας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες χωρίς ενδείξεις απο-

τυχίας και τρείς συνεχόμενες ανά μήνα ή περισσότερες αρνητικές καλλιέργειες μετά την αρχική φάση θεραπείας

Ολοκλήρωση θεραπείας (Treatment completed):

Ολοκλήρωση της θεραπείας χωρίς ενδείξεις αποτυχίας αλλά χωρίς τρείς συνεχόμενες ή περισσότερες αρνητικές καλλιέργειες ανά μήνα μετά την αρχική φάση θεραπείας

Αποτυχία θεραπείας (Treatment failed):

Διακοπή της θεραπείας ή ανάγκη για τροποποίηση με τουλάχιστον δύο νέα αντιφυματικά λόγω

- αποτυχίας αρνητικοποίησης (μετατροπής) με το τέλος της εντατικής φάσης θεραπείας
- βακτηριολογικής θετικοποίησης (μεταστροφής) στη φάση συμπλήρωσης της θεραπείας μετά από αρχική αρνητικοποίηση (μετατροπή)
- αποδείξεων για πρόσθετη ανθεκτικότητα στις fluoroquinolones ή σε ενέσιμα αντιφυματικά
- ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων

Αποβίωση (Died):

Ασθενής ο οποίος απεβίωσε κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Lost to follow-up:

Ασθενής ο οποίος διέκοψε τη θεραπεία για δύο ή περισσότερους μήνες

Not evaluated:

Ασθενής για τον οποίο δεν αναφέρεται ή έκβαση της θεραπείας

Επιτυχής θεραπεία (Treatment success):

Ολοκλήρωση και επιτυχής θεραπεία (cured)

Για την ταξινόμηση – κατηγοριοποίηση της έκβασης της θεραπείας είναι σημαντικό να κατανοηθούν οι όροι της μετατροπής και μεταστροφής του βακτηριολογικού ελέγχου.

Μετατροπή καλλιέργειας σε αρνητική (Conversion to negative):

Δύο συνεχόμενες αρνητικές καλλιέργειες με διαφορά συλλογής του ενός δείγματος από το άλλο 30 μέρες. Η ημερομηνία μετατροπής θεωρείται η ημερομηνία συλλογής του πρώτου με αρνητική καλλιέργεια δείγματος

Η μεταστροφή καλλιέργειας σε θετική (Reversion to positive):

Δύο συνεχόμενες θετικές καλλιέργειες με διαφορά συλλογής του ενός δείγματος από το άλλο 30 μέρες μετά από την μετατροπή καλλιέργειας.

Η μεταστροφή καλλιέργειας λαμβάνεται υπόψη για τον χαρακτηρισμό της αποτυχίας της θεραπείας μόνον όταν συμβαίνει στη φάση συμπλήρωσης της θεραπείας.

1.6 Βιβλιογραφία

1. Global Tuberculosis Report 2012. World Health Organization. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC for the WHO Global Surveillance and Monitoring Project. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association* 1999; 282:677-686.
3. Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Raviglione M. Targets for global tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2006; 10:460-462.
4. World Health Organization. The Stop TB Strategy: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals 2006.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. 2006. London, Royal College of Physicians.
6. DW Connel, M. Berry, G. Cooke, OM Kon. Update on Tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur Respir Rev* 2011; 20:120, 71-84
7. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Surveillance Report: Tuberculosis Surveillance in Europe 2008. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. WHO/HTM/TB/2010.7. Geneva, World Health Organization, 2010.
9. World Health Organization. Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response. WHO/ATM/TB2010.3. Geneva, World Health Organization, 2010.
10. Η εξέλιξη της φυματίωσης στην Κύπρο , Ανδρέας Γεωργίου Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Γ. Ν. Λ/σίας , επιστημονική ημερίδα για την φυματίωση , Λευκωσία 8/12/2012.
11. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care. 2006. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Διαγνωστικά εργαλεία στη διάγνωση LTBI και ενεργού TB (Mantoux-IGRAs – CXR)

Δρ. Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ. Μπενίδης Κλεομένης

Η βασική εξέταση η οποία χρησιμοποιείται για ανίχνευση των ατόμων που έχουν μολυνθεί από το MTC (Mycobacterium Tuberculosis Complex) είναι η δερματική φυματοαντίδραση (TST) - Mantoux. Πρόσφατα για υποβοήθηση της διάγνωσης έχουν εισαχθεί διάφορα ανοσολογικά tests όπως είναι τα IGRAs (interferon-gamma release assays).

Παρόλα αυτά ούτε η TST ούτε τα IGRAs μπορούν να υποβοηθήσουν στην ακριβή διάκριση της λανθάνουσας από την ενεργό φυματίωση δηλαδή της απλής μόλυνσης από την νόσο.

Η ακτινογραφία θώρακα (CXR) αποτελεί επίσης εξέταση ρουτίνας στην διαγνωστική προσέγγιση της φυματίωσης.

2.1 Ορισμός της ενεργού TB

Ως ενεργός φυματίωση TB ορίζεται η νόσος από το MTC. Συχνά η διάγνωση της ενεργού TB επιβεβαιώνεται με βακτηριολογικό έλεγχο.

Σε ποσοστό 15%-25% της ενεργού PTB ο βακτηριολογικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός και η διάγνωση στηρίζεται σε συμβατά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, καθώς και στον αποκλεισμό με θεραπευτικό κριτήριο άλλης μη ειδικής μικροβιακής λοίμωξης.

2.2 Ορισμός της λανθάνουσας TB (LTBI)

Ως λανθάνουσα φυματίωση ορίζεται η απλή μόλυνση και όχι η νόσος από MTC. Σε καταστάσεις που μπορεί να διαταραχθεί το ανοσοποιητικό σύστημα είναι δυνατή η ενεργοποίηση και ο πολλαπλασιασμός του λαθροβιούκτου μυκοβακτηριδίου και η ανάπτυξη ενεργού φυματίωσης.

Τα άτομα με LTBI έχουν συνήθως θετική Mantoux ή θετικά IGRAs χωρίς να παρουσιάζουν συμπτωματολογία και χωρίς να μεταδίδουν την νόσο. Η ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογική ή αναδεικνύει στοιχεία παλαιάς θεραπευθείσας φυματίωσης.

Πρέπει να τονιστεί ότι τα άτομα με LTBI δεν μεταδίδουν το MTC.

2.3 Δερματική φυματινοαντίδραση TST (Tuberculin Skin Test - Mantoux)

Η δερματική φυματινοαντίδραση TST αποτελεί κύρια διαγνωστική εξέταση για την ανίχνευση των ατόμων που έχουν μολυνθεί με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης MTC αλλά δεν διακρίνει την ενεργό από την λανθάνουσα φυματίωση.

Η ενδοδερμική έγχυση φυματίνης (Mantoux) έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα αλλά είναι αξιόπιστη, εύκολη στην εκτέλεση και διαθέτει ακρίβεια στην τεχνική, για αυτό και αποτελεί το κύριο διαγνωστικό εργαλείο ανίχνευσης της μόλυνσης από το MTC για περισσότερο από 100 χρόνια.

Η ονομασία της Mantoux αποδίδεται στον **Charles Mantoux** ο οποίος πρώτος εισήγαγε την τεχνική της ενδοδερμικής έγχυσης της φυματίνης το **1908**.

Η φυματίνη που ενίεται ενδοδερμικά είναι εκχύλισμα καλλιεργειών του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και το σπουδαιότερο ενεργό συστατικό της είναι πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους. Οι φυματίνες που χρησιμοποιούνται διεθνώς είναι η PPD-S και η PPD-RT-23.

Στην Κύπρο χρησιμοποιείται η PPD-RT-23 SSI με αραιώση (2TU/0.1 ml) τόσο για τη διάγνωση της φυματίωσης σε παιδιά όσο και σε ενήλικες ανεξαρτητως ηλικίας.

Τεχνική ενδοδερμικής έγχυσης φυματίνης - Mantoux

Η ενδοδερμική έγχυση φυματίνης γίνεται στο μέσο τριτημόριο της εσωτερικής επιφάνειας του αντιβραχίου. Προηγείται καθαρισμός της περιοχής με οινόπνευμα και ακολούθως ενίεται ενδοδερμικά 0.1ml διαλύματος κεκαθαρμένης φυματίνης PPD-RT23 SSI ισχύος 2TU/0.1ml.

Η ενδοδερμική έγχυση γίνεται με διαβαθμισμένη σύριγγα ινσουλίνης 1ml με κοντή λοξά κομμένη βελόνα 25 ή 26G. Η βελόνα εισάγεται ενδοδερμικά με την εντομή προς τα πάνω, με φορά σχεδόν παράλληλη προς την επιφάνεια του δέρματος και με γωνία κλίσης 5° – 15°. Κατά την ενδοδερμική έγχυση της φυματίνης PPD-RT-23 SSI (2TU/0.1 ml) πρέπει να δημιουργηθεί υπέγερση του δέρματος διαμέτρου 6-10 mm.

Η δερμοαντίδραση ελέγχεται μετά από 48 έως 72 ώρες από την ένεση και διαγνωστική σημασία έχει μόνο η τυχόν δημιουργούμενη σκληρία. Η σκληρία αυτή εκτιμάται με μέτρηση της διαμέτρου σε mm κατά τον εγκάρσιο άξονά της δηλαδή κάθετα ως προς τον επιμήκη άξονα του αντιβραχίου.

Αντενδείξεις για τη διενέργεια της Mantoux

Οι εκτεταμένες δερματοπάθειες, η υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος και ή προηγούμενη σοβαρή δερματική αντίδραση στη Φυματίνη συνιστούν τις ελάχιστες και σχετικές αντενδείξεις.

Η κύηση και η γαλουχία δεν αποτελούν αντένδειξη για διενέργεια της Mantoux.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες της Mantoux

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και δεν χρήζουν οποιασδήποτε αντιμετώπισης. Ο πόνος, το καύσος και ο ερεθισμός στην περιοχή της ένεσης αμέσως μετά την εκτέλεση της Mantoux είναι συνήθεις και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρούν μετά από μια εβδομάδα.

Ο πονοκέφαλος ο πυρετός και η επιχώριος λεμφαδενίτιδα δεν είναι συνήθεις παρενέργειες (< 1%). Σε άτομα που είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στη φυματίνη μπορεί σπάνια να εμφανιστεί στο σημείο ένεσης της φυματίνης φυσαλίδα, φλύκταινα έως και νέκρωση.

Η γενικευμένη αναφυλακτική αντίδραση μετά τη διενέργεια της Mantoux είναι πολύ σπάνια.

Για αξιόπιστα αποτελέσματα αλλά και για μείωση της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κρίνεται ως απαραίτητη η ορθή συντήρηση της φυματίνης.

Προς το σκοπό αυτό πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο στους 2° έως 8°C, δεν πρέπει να καταψύχεται και πρέπει να προστατεύεται από το φως. Επίσης πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως

μετά την αναρρόφηση της διαφορετικά η φυματίνη απορροφάται από τα τοιχώματα της σύριγγας. και έτσι υπολείπεται της ποσότητας που πρέπει να εγχυθεί ενδοδερμικά.

Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της Mantoux

Η δερματική φυματινοαντίδραση Mantoux θετικοποιείται σε 2 έως 12 βδομάδες μετά από την αρχική μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Για το λόγο αυτό άτομα που είχαν πρόσφατα επαφή με πάσχοντες από μεταδοτική PTB και έχουν αρνητική Mantoux (<5mm), πρέπει να επανελέγχονται σε 12 βδομάδες από την τελευταία έκθεση με το περιστατικό φυματίωσης.

Το διάστημα που απαιτείται για θετικοποίηση της Mantoux μετά από μόλυνση από το ΜΤC καλείται προαλλεργική περίοδος.

Με δεδομένο την ευαισθησία και την ειδικότητα της Mantoux καθώς επίσης την επίπτωση της φυματίωσης σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, διακρίνονται τρεις διάμετροι διήθησης (σκληρίας) για την αξιολόγηση και ερμηνεία της Mantoux, δ >5mm, δ >10mm, και δ >15mm.

Προηγούμενος εμβολιασμός με BCG:

Η Mantoux δεν αντενδείκνυται για άτομα που έχουν εμβολιαστεί στο παρελθόν με

BCG. Καμιά αξιόπιστη μέθοδος δεν υπάρχει για διάκριση μεταξύ της δερματικής φυματινοαντίδρασης που προκύπτει μετά από εμβολιασμό με BCG ή μετά από φυσική μόλυνση με MTC.

Έτσι θετική αντίδραση στη φυματίνη σε άτομα εμβολιασμένα με BCG, υποδηλώνει λοίμωξη με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης όταν το άτομο που ελέγχεται είναι αυξημένου κινδύνου για πρόσφατη μόλυνση, ή έχει ιατρικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για την νόσο.

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της Mantoux είναι η ίδια σε όλα τα άτομα ανεξάρτητα εάν στο παρελθόν εμβολιάστηκαν ή όχι με BCG.

2.3.1 Ερμηνεία της δερματικής φυματινοαντίδρασης Mantoux:¹

- **Mantoux < 5mm** αξιολογείται ως αρνητική
- **Mantoux ≥ 5mm** αξιολογείται ως θετική:

Σε άτομα που είχαν ή έχουν στενή επαφή με ασθενείς με ανοικτή (μολυσματική) μορφή φυματίωσης ανεξαρτήτως ηλικίας

Σε άτομα των οποίων η ακτινογραφία παρουσιάζει ενδεικτικά ευρήματα για ενεργό φυματίωση ή παλαιά TB

Σε άτομα με ανοσοκαταστολή (φαρμακευτική ή λόγω υποκείμενης νόσου), σε παρατεταμένη λήψη prednisone >15 mg/24ωρο ή άλλης ισοδύναμης κορτιζόνης για περισσότερο από 3-4 εβδομάδες, λήψη anti-TNF παραγόντων

Σε άτομα με HIV λοίμωξη

Σε άτομα με πιθανή διάγνωση σοβαρής αιματογενούς μορφής φυματίωσης (π.χ. κεγχροειδής φυματίωση, φυματιώδης μηνιγγίτιδα)

Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών (χωρίς BCG) με προέλευση από χώρα υψηλής επίπτωσης φυματίωσης (≥40/100000 ανά έτος)

- **Mantoux ≥ 10mm** αξιολογείται ως θετική σε άτομα που θεωρούνται ότι ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση φυματίωσης:

Σε όλα τα παιδιά ηλικίας <5 ετών

Σε παιδιά και έφηβους που έχουν εκτεθεί σε ενήλικες που ανήκουν σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου

Σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών

Σε άτομα που γεννήθηκαν σε χώρες με πολύ υψηλή ετήσια επίπτωση φυματίωσης >500/105 πληθυσμού

Σε άτομα ηλικίας 16-35 ετών που έχουν μεταναστεύσει τα τελευταία 5 έτη

Σε παιδιά ηλικίας 5-15 ετών που έχουν μεταναστεύσει τα τελευταία 5 έτη και

προέρχονται από χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου >40/100000 ανά έτος
 Ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό

Πληθυσμοί που ζουν σε συνθήκες φτώχειας (άστεγοι, φυλακισμένοι, τρόφιμοι ιδρυμάτων κ.λ.π.)

Ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια γαστρικό έλκος, χρόνια σύνδρομο δυσαπορρόφησης, αλκοολισμός, συστηματικά νοσήματα (π.χ. σαρκοείδωση, λεμφώματα, πολλαπλό μυέλωμα, λευχαιμία, γενικευμένη καρκινωμάτωση), ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή ή ην-στιδοειλεακή παράκαμψη

- Mantoux $\geq 15\text{mm}$ αξιολογείται ως θετική σε όλα τα υγιή άτομα που δεν εμπύπτουν στις ανωτέρω κατηγορίες

2.3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της Mantoux²

Η Mantoux δυνατόν να αποβεί αρνητική στις κατωτέρω περιπτώσεις:

1. Σε πρόσφατη μόλυνση (προ - αλλεργική περίοδος 8-10 εβδομάδες από την έκθεση και μόλυνση).
2. Σε ιογενείς λοιμώξεις που προηγήθηκαν μερικές βδομάδες πριν (κυρίως παρωτίτιδα, ιλαρά, ερυθρά, ανεμευλογιά, γρίπη, λοιμώδης μονοπυρήνωση)
3. Σε περίπτωση νόσου όπως κοκκύτης, τυφοειδής πυρετός, βρουκέλλωση
4. Σε υποκείμενα σοβαρά νοσήματα όπως λέμφωμα, σαρκοείδωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, ατοπική δερματίτιδα, HIV(+)²ασθενείς
5. Μετά από εμβολιασμό με εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους ιούς π.χ. MMR
6. Σε σοβαρή μορφή αιματογενούς διασποράς φυματίωσης όπως σε κεχροειδή φυματίωση, σε φυματιώδη μηνιγγίτιδα και σε φυματιώδη πλευρίτιδα, σε ηλικιωμένους ασθενείς
7. Σε παρατεταμένη λήψη prednisone $>15\text{ mg}/24\text{ωρο}$ ή άλλης ισοδύναμης κορτιζόνης για περισσότερο από 3-4 εβδομάδες
8. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη φυματίνη ή και την διενέργεια της φυματινοαντίδρασης (π.χ. ανεπαρκής δόση, συνθήκες φύλαξης και συντήρησης της φυματίνης, υποδόρια έγχυση),
9. Ψωρίαση, κακοήθης αναιμία, έκθεση σε θεραπευτική υπεριώδη ακτινοβολία, άτομα με λεπτό και ατροφικό δέρμα.

Ο έλεγχος με Mantoux μπορεί να γίνει ταυτόχρονα στην ίδια επίσκεψη με την χορήγηση εμβολίων συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων με ζωντανούς εξασθενημένους ιούς (MMR, Ανεμευλογιάς).

Εάν απαιτείται έλεγχος με Mantoux αλλά για οποιοδήποτε λόγο προηγήθηκε εμβόλιο MMR ή Ανεμευλογιάς, τότε πρέπει να αναβληθεί τουλάχιστον 4- 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό για το λόγο ότι τα εμβόλια με ζωντανούς εξασθενημένους ιούς μπορούν να καταστείλουν προσωρινά την ανοσολογική αντίδραση της δερμοαντίδρασης Mantoux.

2.3.3 Μετατροπή της Mantoux και Booster effect

Η πρόσφατη διενέργεια Mantoux και η αξιολόγηση της ως θετική αποτελεί βιολογικό φαινόμενο που μπορεί να οφείλεται είτε σε μετατροπή είτε στο φαινόμενο Booster effect.

- **Μετατροπή της Mantoux**

Γενικά αφορά την θετικοποίηση μιας προγενέστερα αρνητικής Mantoux. Ειδικότερα ως φαινόμενο μετατροπής ορίζεται η συγκριτική αύξηση του μεγέθους της Mantoux κατά 6 mm σε σχέση με προγενέστερη της τελευταίας διετίας αρνητική Mantoux και η οποία είναι άνω των 10 mm.

Ουσιαστικά εκφράζει την ανάπτυξη νέας υπερευαισθησίας στα μυκοβακτηρίδια λόγω πρόσφατης έκθεσης σε MTC, NTB ή σε εμβολιασμό BCG.³

Το φαινόμενο της μετατροπής αποτελεί απόδειξη νέας μόλυνσης από MTC και αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη φυματίωσης.⁴

Είναι πιο σύνηθες σε άτομα με προηγούμενη αρνητική Mantoux και με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης σε μεταδοτική φυματίωση όπως ιατροί και νοσηλευτές. Εάν ένα άτομο με αρνητική Mantoux εκτεθεί σε μεταδοτική φυματίωση, τότε επανελέγχεται για τυχόν μετατροπή της Mantoux και σε τέτοια περίπτωση ελέγχεται περαιτέρω για ενεργό νόσο ή λανθάνουσα λοίμωξη.³

- **Φαινόμενο Booster**

Ως φαινόμενο Booster ορίζεται η επανεμφάνιση μη ειδικής ανοσολογικής απάντησης έναντι του MTC χωρίς επανέκθεση σε μεταδοτική φυματίωση και παρατηρείται κυρίως σε ενήλικες και ηλικιωμένα άτομα.³ Όταν η μη ειδική ανοσολογικού τύπου απάντηση στη φυματίνη εξασθενήσει ή εκλείψει η επανάληψη Mantoux μπορεί να ανακαλέσει αυτήν την ανοσολογικού τύπου απάντηση και να την ενισχύσει.

Σε ηλικιωμένα κυρίως άτομα προτείνεται ή επανάληψη της Mantoux σε δύο εβδομάδες για τυχόν Booster effect και για να αξιολογηθεί καλύτερα η διαγνωστική σημασία μιας αρνητικής αρχικά Mantoux.

Όταν μια αρχική περιορισμένου μεγέθους Mantoux ακολουθείται από μία άλλη μεγαλύτερου μεγέθους Mantoux, μπορεί λανθασμένα να εκτιμηθεί ως φαινόμενο μετατροπής.

Εάν η αύξηση του μεγέθους της Mantoux παρατηρηθεί μετά από 1-3 εβδομάδες και η πιθανότητα έκθεσης σε φυματίωση είναι μικρή ή απίθανη, τότε αποδίδεται σε Booster effect και όχι σε φαινόμενο μετατροπής.⁴

2.4 IGRAs tests (Interferon-Gamma Release Assays)¹ – Mantoux

Παρόλο που η Mantoux έχει καθιερωθεί σαν διαγνωστική εξέταση πρόσφατης ή παλιάς μόλυνσης από MTB, έχουν εισαχθεί ανοσολογικές μέθοδοι ανίχνευσης interferon-γ (IGRAs) για την διάγνωση της μόλυνσης.

Η ανοσολογική αντίδραση σε μόλυνση με MTB, εκφράζεται από την αντίδραση των ευαισθητοποιημένων από διάφορα αντιγόνα του MTB T-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή και την απελευθέρωση interferon-γ (INF-γ).

Οι ανοσολογικές μέθοδοι QuantiFERON-TBGold (QFT-GIT) και T-SPOT-TB αφορούν εξετάσεις αίματος και ανιχνεύουν την ανοσοβιολογική αναμνηστική αντίδραση των T-λεμφοκυττάρων σε ειδικά μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα για παραγωγή IFN-γ.⁵

Στα άτομα που έχουν μολυνθεί γίνεται αναγνώριση αυτών των αντιγόνων από τα ήδη ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα την διέγερση τους και έκκριση IFN-γ.

Η εκτίμηση του αποτελέσματος των μεθόδων αυτών στηρίζεται στην ποσοτική εκτίμηση είτε των T-λεμφοκυττάρων (QFT-GIT) είτε της παραγόμενης IFN-γ (T-SPOT-TB).

Οι μέθοδοι IGRAs χρησιμοποιούν ειδικά αντιγόνα μυκοβακτηριδίων του συμπλέγματος MTC αλλά όχι στελεχών του *M.bovis* που εμπεριέχονται στο εμβόλιο BCG για αυτό το λόγο σε αντίθεση με τη Mantoux τα IGRAs tests δεν επηρεάζονται από τον εμβολιασμό με BCG.⁶

Επίσης με εξαίρεση τα *M.Kansasii*, *M.Marinum* και το *M.Szulgai* δεν συμπεριλαμβάνονται άλλα αντιγόνα NTB μυκοβακτηριδίων με αποτέλεσμα τα IGRAs tests να διαθέτουν ψηλότερη ειδικότητα από την Mantoux.

Το αποτέλεσμα των IGRAs δυνατό να επηρεαστεί μετά από εμβολιασμό με ζώντες ιούς για αυτό σε περίπτωση εμβολιασμού θα πρέπει να διενεργείται την ίδια μέρα με αυτόν ή τουλάχιστον ένα μήνα αργότερα από αυτόν.

Η έλλειψη μιας εξέτασης η οποία να αποτελεί το “gold standard” για διάγνωση της μόλυνσης από MTC, δυσκολεύει τον καθορισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας τόσο των IGRAs tests όσο και της Mantoux.

Σε μερικές μελέτες χρησιμοποιούνται ασθενείς με νέο διαγνωσθείσα ενεργό φυματίωση στους οποίους όμως παρατηρείται μειωμένη κυτταρική αντίδραση.

Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο τα IGRAs tests αλλά και η Mantoux, έχουν χαμηλή ευαισθησία.⁷

Μεταξύ των τριών εξετάσεων Mantoux, QFT-GIT και T-SPOT.TB, η τελευταία φαίνεται να διαθέτει τη μεγαλύτερη ευαισθησία.⁸

Παρά τη μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων σε διάφορες μελέτες, το πιο σταθερό αποτέλεσμα ήταν η ψηλή ειδικότητα των IGRAs.

Αυτό πιθανότατα να οφείλεται όπως ελέγχθη στην χρησιμοποίηση αντιγόνων τα οποία δεν παρατηρούνται στο BCG ή στα περισσότερα NMTB.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ικανοποιητικές μελέτες οι οποίες να εκτιμούν την απόδοση των IGRAs στα παιδιά, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε ηλικιωμένους.

IGRAs tests (Interferon-Gamma Release Assays) – Mantoux

Πρέπει να τονιστεί ότι η διενέργεια τόσο της Mantoux όσο και των IGRAs tests δεν ενδείκνυται σε άτομα με μικρή πιθανότητα φυματικής μόλυνσης γιατί οδηγούν σε λανθασμένες εκτιμήσεις.

Τόσο για την Mantoux όσο και για τα IGRAs tests θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το απαιτούμενο για ανοσολογική απόκριση διάστημα των 8 εβδομάδων από την έκθεση σε μεταδοτική φυματίωση.

Και οι δύο μέθοδοι ελέγχου συστήνονται σε εργαζόμενους στην υγεία.

Όταν μία εκ των δύο μεθόδων ελέγχου αποβεί αρνητική τότε συστήνεται η διενέργεια και της δεύτερης κυρίως:

- Σε άτομα αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη σε περίπτωση μόλυνσης
- Σε σοβαρή υποψία με κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα για ενεργό TB

Πρέπει να τονιστεί όμως ότι κανένας συνδυασμός αρνητικού αποτελέσματος δεν μπορεί να αποκλείσει τη λοίμωξη από TB.

Όταν αποφασιστεί διενέργεια και των δύο μεθόδων Mantoux και IGRAs tests τότε η λήψη του αίματος για IGRAs πρέπει να γίνει το αργότερο την ίδια μέρα αξιολόγησης της Mantoux (≤ 72 hr από την διενέργεια της) για να αποφεύγονται φαινόμενα ενίσχυσης (Booster effect) και εμφάνισης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων^{9, 10} (www.publichealth.gc.ca).

2.4.1 T-SPOT.TB:

Η T-SPOT.TB, με τη χρήση τεχνικής Elispot εκτιμά ποσοτικά τα Τ-λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος που παράγουν IFN-γ μετά από ερεθισμό από αντιγόνα ειδικά για το *M.tuberculosis*.¹¹

Η μέθοδος χρησιμοποιεί τα ειδικά αντιγόνα **ESAT-6 και CFP-10**.

Τα μονοπύρρηνα του περιφερικού αίματος απομονώνονται και ξεπλένονται από δείγμα αίματος 8 ml και ακολούθως ευαισθητοποιούνται με έκθεσή τους στα αντιγόνα που προαναφέρθηκαν. Μετά από επώαση μιας νύχτας υπολογίζεται ο αριθμός των Τ-λεμφοκυττάρων που παράγουν INF-γ με την τεχνική ELISPOT. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι τα αδιευκρίνιστα αποτελέσματα περιορίζονται.

Τα δείγματα πρέπει να αποστέλλονται στο εργαστήριο σε 8 ώρες από την αιμοληψία και απαιτείται αυξημένη εργαστηριακή φροντίδα.

Περιορισμοί της T-SPOT.TB είναι:

- Χρησιμοποιούνται ειδικά αντιγόνα του MTB, όπως είναι το ESAT-6 και η CFP-10 που απουσιάζουν από *M.bovis* BCG και τα περισσότερα NTM με εξαίρεση τα *M.Marinum*, *Kansasii* και *Szulgai*. Σαν αποτέλεσμα, ένα θετικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη λοίμωξη από τα ανωτέρω άτυπα μυκοβακτηρίδια. Επί υποψίας αυτών των λοιμώξεων θα πρέπει να γίνει περαιτέρω έλεγχος
- Το αίμα πρέπει να συλλέγεται και να υπόκειται σε εξέταση μέσα σε 8 ώρες
- Η T-SPOT.TB πρέπει να χρησιμοποιείται και να ερμηνεύεται σύμφωνα με την κλινική εικόνα
- Ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την έκθεση ή τη λοίμωξη από MTB

2.4.2 QUANTIFERON-TB Gold In-Tube:

Το δείγμα αίματος 3cc εκτίθεται στα αντιγόνα ESAT-6 , CFP-10 , TB7.7 και ακολουθεί επώαση για μια νύχτα. Ακολούθως διενεργείται πλασμαφαίρεση από το εν λόγω δείγμα και με ELISA υπολογίζονται τα επίπεδα της παραγόμενης INF-γ. Παρέχει συχνότερα αδιευκρίνιστα αποτελέσματα συγκριτικά με τη προηγούμενη μέθοδο ενώ το δείγμα αίματος πρέπει να εξετασθεί μέσα σε 16 ώρες.

Περιορισμοί της QFT-TB GOLD:

- Η ποσότητα της IFN-γ δεν έχει σχέση με τη σοβαρότητα της μόλυνσης, το επίπεδο της ανοσολογικής αντίδρασης και την πιθανότητα εξέλιξης σε νόσο

- Ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την πιθανότητα μόλυνσης από MTB ή τη νόσο. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες
 - Προαλλεργική περίοδος πριν την ανάπτυξη κυτταρικής αντίδρασης
 - Συνυπάρχουσες νόσους που επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση
 - Σε λάθη κατά την λήψη του αίματος, στη μεταφορά και επεξεργασία του δείγματος
- Λανθασμένη εκτέλεση της εξέτασης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα
- Τα αντιγόνα ESAT-6, CFP-10, TB7.7 απουσιάζουν από το *M.bovis* BCG και τα περισσότερα άτυπα NMTB με εξαίρεση τα *M.marinum*, *M.kansasii* και *M.szulzai*
- Η διάγνωση ή ο αποκλεισμός LTBI ή ενεργού TB, απαιτεί συνδυασμό επιδημιολογικών δεδομένων, κλινικού, εργαστηριακού, απεικονιστικού και μικροβιολογικού ελέγχου, καθώς και πληροφοριών από το ιστορικό έκθεσης σε μεταδοτική TB

2.5 Ερμηνεία αποτελεσμάτων των IGRAs tests:

- Θετικό αποτέλεσμα σημαίνει πιθανή μόλυνση από *M.tuberculosis*
- Αρνητικό , σημαίνει ότι πιθανόν δεν υπάρχει μόλυνση από *M.tuberculosis*
- Το αδιευκρίνιστο είναι αβέβαιο αποτέλεσμα που κατά κύριο λόγο οφείλεται
 - Σε μειωμένη ανοσολογική απάντηση (χαμηλά CD4 , ανοσοκατασταλτική θεραπεία)
 - Σε λανθασμένη συλλογή , μεταφορά και επεξεργασία του δείγματος

Ο επανέλεγχος στο 50% των περιπτώσεων δίνει συνήθως αποτέλεσμα

- Το οριακό αποτέλεσμα (όταν πρόκειται για TB-SPOT) επίσης είναι αβέβαιο αποτέλεσμα

Πλεονεκτήματα των IGRAs tests:

- Χρειάζεται μόνο μια επίσκεψη του εξεταζόμενου
- Στην εκτίμηση του αποτελέσματος υπεισέρχεται σε μικρότερο βαθμό η υποκειμενική κρίση του εξεταστή συγκριτικά με την αξιολόγηση της Mantoux
- Φαίνεται να μην επηρεάζονται από προηγούμενη διενέργεια Mantoux
- Παρουσιάζουν τουλάχιστον την ίδια ευαισθησία με την Mantoux

- Συγκριτικά με την Mantoux τα IGRAs tests έχουν αυξημένη ειδικότητα γιατί αφενός δεν επηρεάζονται και αφετέρου δε διαπιστώνεται διασταυρούμενη αντίδραση από το BCG ή τη μόλυνση από NMTB μυκοβακτηρίδια

Μειονεκτήματα των IGRAs tests:

- Το κόστος της μεθόδου είναι δυσανάλογα υψηλό συγκριτικά με τη διενέργεια TST
- Τα δείγματα του αίματος πρέπει να υποβάλλονται σε επεξεργασία σε 8-16 ώρες από τη λήψη
- **Η αξιοπιστία των IGRAs tests είναι αμφίβολη σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών, σε “close contacts”, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα και σε περίπτωση επανάληψης της μεθόδου.**

Εν κατακλείδι οι ενδείξεις διενέργειας των IGRAs tests αφορούν άτομα με ιστορικό έκθεσης σε MTB ή εμβολιασμένα με BCG και σε άτομα που θεωρούμε ότι είναι δυνατόν να μην επιστρέψουν σε 2-3 ημέρες για αξιολόγηση της Mantoux π.χ. άστεγοι, χρήστες τοξικών ουσιών κ.λ.π.⁷

Η διενέργεια Mantoux αντί των IGRAs tests επιλέγεται σε παιδιά ηλικίας < 5 ετών.

Όταν πρόκειται για παιδιά αυξημένου κινδύνου για TB και η Mantoux είναι αρνητική προτείνεται και η διενέργεια IGRAs tests. Ο συνδυασμός των διαγνωστικών μεθόδων Mantoux και IGRAs tests φαίνεται να αυξάνει την διαγνωστική ευαισθησία.

Η συνεκτίμηση των αποτελεσμάτων της Mantoux με τα αποτελέσματα των IGRAs tests στην διάγνωση της LTBI παρουσιάζεται διαγραμματικά στον πίνακα 2.1:

Πίν. 2.1 Αξιολόγηση και εκτίμηση αποτελεσμάτων TST και IGRAs¹²

www.publichealth.go.ca CCDR 2010; vol36, ACS-5

	Κίνδυνος Υψηλός			Κίνδυνος Χαμηλός		
Mantoux ή IGRAs	IGRAs +	IGRAs -	IGRAs Απροσδιόριστο	IGRAs +	IGRAs -	IGRAs Απροσδιόριστο
Mantoux +	Θεραπεία λανθάνουσας Λοίμωξης			Θεραπεία	Όχι θεραπεία	Επανάληψη IGRAs ή έλεγχος της ερμηνείας της Mantoux
Mantoux -	Θεραπεία	Όχι θεραπεία	Επανάληψη Mantoux IGRAs	Συμβουλή από ειδικό	Όχι θεραπεία	

2.6 Ακτινογραφία θώρακος CXR

Η διαγνωστική συμβολή της CXR περιορίζεται στη διάγνωση της ενεργού PTB ενώ δεν φαίνεται να συμβάλλει στη διάγνωση της LTBI.

Παρόλα αυτά διάφορα απεικονιστικά ευρήματα στην CXR ατόμων με LTBI συσχετίζονται με μελλοντική ενεργοποίηση και ανάπτυξη ενεργού PTB.

Μερικά από τα ακτινολογικά αυτά ευρήματα που συσχετίζονται με την ανάπτυξη ενεργού PTB παρατίθενται πιο κάτω.¹³

- Αποπιτανωμένες ή μη κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις
- Δικτυοζώδεις αλλοιώσεις κορυφών
- Η ασαφοποίηση πλευροδιαφραγματικής γωνίας σε ασθενείς που προέρχονται από χώρες με αυξημένη επίπτωση της νόσου εκλαμβάνεται ως παλαιά PTB και επισημαίνει αυξημένο κίνδυνο ενεργοποίησης στο μέλλον
- Σε αντίθεση με τα παραπάνω ακτινολογικά ευρήματα οι αποπιτανωμένοι πυλαίοι λεμφαδένες όταν δεν συνοδεύονται από παρεγχυματικές αλλοιώσεις δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ενεργού PTB

Όπως έχει ήδη λεχθεί η CxR είναι δυνατόν να συμβάλλει στη διάγνωση της ενεργού PTB κυρίως όταν υπάρχουν χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα.

Τα χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα είναι δυνατόν να παρατηρηθούν τόσο σε ανοσοεπαρκείς όσο και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με μεταπρωτοπαθή πνευμονική φυματίωση:

- Εντόπιση στα κορυφοπίσθια τμήματα των άνω λοβών και στα κορυφαία των κάτω λοβών σε ποσοστό 90%
- Απώλεια όγκου πνευμόνων ως αποτέλεσμα ρικνωτικών-ινωτικών αλλοιώσεων
- Κοιλότητες ή σπήλαια. Η ύπαρξη τους εξαρτάται από την επάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς. Ενδέχεται να μην απεικονίζονται σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Σε ασθενείς με καταστάσεις που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα όπως η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής ανεπάρκειας, χρήση κορτικοστεροειδών και HIV λοίμωξη είναι δυνατόν να παρατηρηθούν πρόσθετα μη ειδικά ακτινολογικά ευρήματα.

Μη ειδικά πρόσθετα ακτινολογικά ευρήματα:

- Πυλαία λεμφαδενοπάθεια και λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου κυρίως σε ασθενείς με HIV λοίμωξη
- Ύπαρξη διηθημάτων χωρίς την ύπαρξη κοιλοτήτων που αφορούν κυρίως τους κάτω λοβούς

Σε περιπτώσεις σοβαρών μορφών TB δυνατόν να αναγνωριστούν διάφορα άλλα ακτινολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν επιπλοκές της νόσου.

- Ενδοβρογχική διασπορά. Επέκταση της φυματίωσης διαμέσου των αεραγωγών σύστοιχα η ετερόπλευρα στους κάτω λοβούς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απεικόνιση διηθηματικών αλλοιώσεων με ασαφή όρια οι οποίες συρρέουν και δίδουν την εικόνα TB πνευμονίας
- Πλευριτική συλλογή. Δυνατόν να συνυπάρχει με PTB καθώς επίσης και να παραστά φυματιώδες εμπύημα
- Πνευμοθώρακας. Σπάνια επισυμβαίνει κατόπιν ρήξης τυροειδούς νεκρωτικής εστίας αρχικά σε βρόγχο και ακολούθως στην υπεζωκοτική κοιλότητα καταλείποντας βρογχοπλευρικό συρίγγιο.

Γενικά η CXR με την αναζήτηση και αναγνώριση των απεικονιστικών βλαβών που ήδη περιγράφηκαν παρουσιάζει σχετικά καλή ευαισθησία 70-80% και ικανοποιητική ειδικότητα 60-70% για τη διάγνωση της ενεργού PTB.

Πρέπει να αναφερθεί ότι ασθενείς με TB και HIV λοίμωξη δυνατόν να έχουν φυσιολογικές ακτινογραφίες σε ποσοστό έως και 10%.

Παρόλο που η δυσκολία της αντικειμενικής εκτίμησης μεταξύ των διάφορων εξετάσεων και η μειωμένη ειδικότητα των ακτινολογικών ευρημάτων περιορίζουν την διαγνωστική αξία της CXR, σε συνδυασμό με το ιστορικό, την εκτίμηση κινδύνου μόλυνσης, τη Mantoux και την συμπτωματολογία του ασθενούς αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τη διάγνωση της ενεργού TB.

Η CT θώρακα είναι δυνατόν να αποκαλύψει απεικονιστικά ευρήματα τα οποία δεν είναι εμφανή στην CXR και να υποβοηθήσει με αυτό τον τρόπο την κλινική διάγνωση.

Γενικά η CT θώρακα ως απεικονιστική εξέταση έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την CXR στην απεικόνιση κοιλοτήτων και βρογχιεκτασιών, στην αποκάλυψη λεμφαδενοπάθειας και στη διάγνωση της κεχροειδούς φυματίωσης.²

Στα παιδιά η CXR είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την διάγνωση της PTB. Πρέπει να τονιστεί ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των παιδιών με φυματίωση και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με ενεργό νόσο είναι ασυμπτωματικά.

Το πιο συχνό ακτινολογικό εύρημα είναι η διηθηματική απεικονιστική βλάβη που επιμένει σε συνδυασμό με την ύπαρξη πυλαίων ή υποτροπιδικών λεμφαδένων.

Η κεχροειδής απεικόνιση αποτελεί επίσης απεικονιστικό εύρημα υπέρ της ενεργού PTB στα παιδιά.

2.7 Βιβλιογραφία

1. Centers for Disease Control and Prevention. TB elimination; Tuberculin Skin Testing. 2007. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, USA.
2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας 2012, σελ. 23.
3. Menzies D, Doherty MT. Diagnosis of latent TB infection. In: Reichmann LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis: A comprehensive international approach. Third ed. New York : Informa Healthcare USA; 2006.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report 2005; 54(No. RR-15):1-37.
5. CDC. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – US – 2010. MMWR 2010; 1-166
6. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P et al. Comparison of T-cell based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet 2003; 361(9364):1168-1173
7. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent TB infection areas of uncertainty and recommendations for research. Annals of Internal Medicine 2007; 146(5):340-354.
8. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM et al. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. European Respiratory Journal 2006; 28:24-30.
9. CDC, MMWR 2010, 59 No RR-5
10. CCDR 2010, vol 36, ACS-5
11. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Larif M, Conlon CP et al. Rapid detection of M. tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific cells. American Journal of Critical Care Medicine 2001; 163(4):824-828.
12. Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement by the Canadian Tuberculosis Committee on Updated Recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. Canada Communicable Disease Report 2008; 34(October 2008):1-13
13. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards 6th Edition. 2007. Canada, Public Health Agency of Canada.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Διάγνωση και Θεραπεία LTBI

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ Οικονομίδου Μήνα

3.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Εκτιμάται ότι 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι ή περίπου το 1/3 του πληθυσμού της Γής έχει μολυνθεί από το ΜΤC. Βέβαια το ποσοστό μόλυνσης του γηγενούς πληθυσμού κάθε χώρας εξαρτάται από την επίπτωση της νόσου καθώς και από τα μέτρα ελέγχου και πρόληψης που λαμβάνονται σε αυτήν.

Ιδιαίτερα ψηλά ποσοστά LTBI παρατηρούνται στο φτωχό πληθυσμό των αστικών κέντρων, στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, στους άστεγους και σε πληθυσμιακές ομάδες μαζικής μετανάστευσης.

Οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό θετική Μαντουχ που αποδίδεται στον υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης κατά τη νεαρή τους ηλικία.

Μεταξύ των αλλοδαπών, ο επιπολασμός της μόλυνσης από ΜΤC συσχετίζεται με την επίπτωση της φυματίωσης στη χώρα προέλευσης τους, καθώς και με την ηλικία κατά την οποία μετανάστευσαν.

Στην Κύπρο η φυματίωση θεωρείται ότι βρίσκεται υπό πλήρη έλεγχο τις τελευταίες δεκαετίες και το ποσοστό μόλυνσης των γηγενών κατοίκων της εκτιμάται ότι είναι μικρό.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η μόλυνση με ΜΤC δεν εξελίσσεται σε λοίμωξη και τα βακτηρίδια λαθροβιούν στον οργανισμό. Αυτή η κατάσταση ορίζεται ως λανθάνουσα ή υποκλινική φυματίωση ή LTBI (Latent Tuberculosis Infection).

Υπολογίζεται ότι μόνο το 5-10%^{1,2} των ατόμων με LTBI ενδέχεται να αναπτύξουν ενεργό TB λόγω ενεργοποίησης των λαθροβιούντων μυκοβακτηριδίων.

Σε περιπτώσεις μείωσης της κυτταρικής ανοσίας όπως σε οροθετικά HIV άτομα ο κίνδυνος ανάπτυξης ενεργού PTB αυξάνεται σημαντικά.

Είναι εξίσου σημαντικό να αναφερθεί ότι εάν δεν χορηγηθεί θεραπεία για την LTBI, το 50% των ατόμων που θα αναπτύξουν ενεργό PTB θα νοσήσουν εντός της πρώτης πενταετίας από τη μόλυνση.³ Ως εκ τούτου για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ενεργού PTB πρέπει να γίνεται επισταμένη επιδημιολογική έρευνα για εντόπιση και θεραπεία των ατόμων με LTBI.³

Παρόλο που για την αξιολόγηση του κινδύνου εξέλιξης της LTBI σε ενεργό PTB δεν υπάρχει αξιόπιστη μέθοδος, η θεραπεία της LTBI μειώνει αποδεδειγμένα αυτό τον κίνδυνο.³ Στις περιπτώσεις που τα άτομα με LTBI είχαν πολύ στενή επαφή (close contacts) με την πηγή μόλυνσης ο κίνδυνος εμφάνισης νόσου αυξάνεται.

3.2 Διάγνωση Λανθάνουσας Φυματίωσης LTBI

Δεν υπάρχει διαγνωστική εξέταση που να αποτελεί το “gold standard” για τη διάγνωση της LTBI.

Σε ασυμπτωματικά άτομα, η έκθεση και πιθανή μόλυνση από MTB τεκμηριώνεται με θετική τη Mantoux ή με θετικά τα IGRAs tests.

Για αξιόπιστη διενέργεια και αξιολόγηση της Mantoux απαιτείται η τυποποίηση της διαδικασίας, εκπαίδευση και εμπειρία. Άτομα με θετική Mantoux θεωρούνται ότι έχουν μολυνθεί από MTC.

Βέβαια όπως ήδη έχει λεχθεί ούτε η Mantoux ούτε τα IGRAs tests μπορούν να διακρίνουν την ενεργό PTB από την LTBI. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τη διάγνωση της LTBI περιγράφονται στο κεφάλαιο 2.

Τα άτομα με LTBI έχουν συνήθως θετική Mantoux ή θετικά IGRAs, είναι ασυμπτωματικοί και μη μεταδοτικοί. Η ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογική ή αναδεικνύει στοιχεία παλαιάς θεραπευμένης φυματίωσης.

Ο πιο κάτω πίνακας καταδεικνύει συνοπτικά τις διαφορές μεταξύ της LTBI και της PTB.

Πίν.3.1 Διαφορές μεταξύ LTBI και PTB

LTBI	Ενεργός TB
Ασυμπτωματική	Συμπτωματική: <ul style="list-style-type: none"> • Ανεξήγητος παραγωγικός βήχας πέραν των 3 εβδομάδων • Θωρακαλγία • Βήχας παραγωγικός/αιμόπτυση • Ανορεξία, αδυναμία, κόπωση, απώλεια βάρους • Ρίγος, πυρετός, νυκτερινές εφιδρώσεις
Συνήθως Mantoux ή IGRAs Θετικά	Συνήθως Mantoux ή IGRAs Θετικά
Αρνητικά πτύελα για MTC (AFB και καλλιέργεια)	Πιθανώς θετικά πτύελα MTC (AFB και καλλιέργεια)
Φυσιολογική CXR, ή ενδείξεις ίασης προηγούμενης λοίμωξης	Συνήθως παθολογική CXR
Μη μεταδοτική	Πιθανώς μεταδοτική

3.3 Παράγοντες Κινδύνου για LTBI

Η φυματίωση μεταδίδεται από ασθενή με ενεργό PTB (πηγή μόλυνσης).

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο μόλυνσης από MTC είναι αφενός η μολυσματικότητα της πηγής μόλυνσης και αφετέρου το είδος και η διάρκεια της επαφής με τη πηγή μόλυνσης.⁴

- **Επαφή με την πηγή:** Όσο πιο στενή η επαφή, τόσο υψηλότερος ο κίνδυνος μόλυνσης
- **Διάρκεια έκθεσης με την πηγή:** Η σύντομη ή ευκαιριακή έκθεση μειώνει τον κίνδυνο. Αντίθετα η παρατεταμένη διάρκεια έκθεσης αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης.
- **Βακτηριολογική κατάσταση πτυέλων της πηγής μόλυνσης:** Η θετική μικροσκόπηση άμεσου παρασκευάσματος πτυέλων για οξείαντοχα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης αποτελεί υψηλότερο κίνδυνο για μετάδοση.
- **Έκταση της πνευμονικής νόσου της πηγής μόλυνσης:** Η ύπαρξη κοιλοτήτων στην CXR και ο βήχας αυξάνουν την μικροβιοφορία και τη μολυσματικότητα της πηγής.
- **Φυματίωση Λάρυγγα:** Παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο μετάδοσης.
- **Ηλικία:** Ο επιπολασμός της μόλυνσης από MTC αυξάνεται με την ηλικία. Στα παιδιά η επίπτωση είναι μεγαλύτερη και ο κίνδυνος νόσησης μετά από έκθεση, ανέρχεται στο 40%.⁴
- **Βήχας:** Ο παροξυσμικός βήχας αυξάνει τον κίνδυνο, αν και συνδέεται λιγότερο με την μολυσματικότητα συγκρινόμενη με την έκταση της νόσου και τη βακτηριολογική κατάσταση της πηγής μόλυνσης.
- **Θεραπεία:** Η αποτελεσματική θεραπεία της πηγής μόλυνσης μειώνει σταδιακά τη μολυσματικότητα και τον κίνδυνο μετάδοσης της φυματίωσης.
- **Διάνοιξη δερματικού φυματιώδους αποστήματος:** Ο καθαρισμός και η παροχέτευση ενός ανοικτού φυματιώδους αποστήματος θεωρούνται δυνητικά μεταδοτικές διαδικασίες
- **Διαμονή σε ιδρύματα- οίκους ευγηρίας:** Ο υψηλός συγχρωτισμός συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου μόλυνσης.

Παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της LTBI σε ενεργό TB

Ο κίνδυνος για ένα άτομο με LTBI να αναπτύξει ενεργό TB εξαρτάται από πολλούς παράγοντες οι οποίοι σημειώνονται συνοπτικά στο πίνακα 3.2.⁴

Πίν. 3.2 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ενεργού TB λοίμωξης μετά από LTBI⁴

Παράγοντας κινδύνου	Σχόλια
Χρόνος έκθεσης	Μεγαλύτερος κίνδυνος τα πρώτα 2 χρόνια από την έκθεση
Ηλικία	Μεγαλύτερος κίνδυνος στην προσχολική ηλικία και στην εφηβεία
Μολυσματικότητα	Μεγαλύτερος κίνδυνος σε θετική μικροσκόπηση άμεσου παρασκευάσματος πτυέλων για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια φυματίωσης (AFB) Μικρότερος σε αρνητική (AFB) και θετική καλλιέργεια Ελάχιστος κίνδυνος σε αρνητική καλλιέργεια
Μέγεθος mantoux	Όσο μεγαλύτερη η δερματική αντίδραση, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος νόσησης
Συν-νοσηρότητες	HIV ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου. ΧΝΑ ή ασθενείς σε αιμοκάθαρση, ΣΔ, αιματολογικές κακοήθειες, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, γαστρεκτομή, σιλίκωση, αλκοολισμός, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών και μεταμοσχευθέντες συμπαγών οργάνων
Ανοσοκαταστολή	Ταυτόχρονη ή πρόσφατη λήψη κορτικοστεροειδών, ορισμένες θεραπείες καρκίνου, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, λήψη ανταγωνιστών TNF-α
Μετανάστες με πρόσφατη άφιξη από χώρα υψηλής επίπτωσης της νόσου	Μεγαλύτερος ο κίνδυνος τα πρώτα 2 χρόνια ^{5,6}
Βάρος σώματος	Μεγαλύτερος κίνδυνος στα λιποβαρή άτομα και στα άτομα με κακή θρέψη

3.4 Επιλογή υποψηφίων για Θεραπεία LTBI

Με τη θεραπεία της LTBI επιδιώκεται η καταστροφή τυχόν λαθροβιούντων (ανεργών) βακίλων, ώστε να μειωθεί ή και να παρεμποδιστεί τυχόν ενεργοποίησή τους και κατ'επέκταση η εμφάνιση ενεργού PTB.

Η θεραπεία της LTBI έχει μεγάλη σημασία στον έλεγχο της φυματίωσης γιατί ο αριθμός των ατόμων που θα νοσήσει με ενεργό TB μειώνεται δραστικά.

Εάν η ενεργός TB έχει αποκλειστεί με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα, τότε η απόφαση για θεραπεία της LTBI θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση την εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ατόμου.

Τα άτομα υψηλού κινδύνου διακρίνονται σε 2 κατηγορίες, α) στα άτομα με τεκμηριωμένη πρόσφατη μόλυνση και β) στα άτομα με γνωστές υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού TB.

Τα κριτήρια αξιολόγησης για την απόφαση χορήγησης θεραπείας, περιλαμβάνουν:

- Την πιθανότητα να έχει μολυνθεί ένα άτομο
- Την πιθανότητα να αναπτυχθεί ενεργός νόσος
- Τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία
- Την συμμόρφωση στη θεραπεία

Συστήνεται να μελετάται επισταμένα το ενδεχόμενο θεραπείας για όλες οι ομάδες που αναφέρονται παρακάτω και ιδιαίτερα για τις ομάδες 1 έως 5.

Παρόμοια στρατηγική ακολουθούν και οι ΗΠΑ, όπου δεν τίθεται θέμα ορίου ηλικίας γιατί ο κίνδυνος σοβαρής ηπατοτοξικότητας από τα αντιφυματικά φάρμακα θεωρείται χαμηλός.

Η θεραπεία συστήνεται ακόμα και σε άτομα άνω των 35 ετών εφόσον εμπίπτουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου και το όφελος από τη θεραπεία υπερβαίνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων φαρμακευτικών παρενεργειών.⁷

Η χορήγηση θεραπείας για LTBI συστήνεται επίσης ιδιαίτερα και στις ομάδες 6 έως 9.

Στις ακόλουθες ομάδες πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα θεραπείας της LTBI:

1. Πρόσφατη μετατροπή Mantoux
2. Οροθετικά άτομα (HIV positive)
3. Παιδιά κάτω των 5 ετών
4. Άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. anti TNF-α, ή ισοδύναμη δόση prednisone 15mg ημερησίως για διάστημα > 30 ημερών)
5. Άτομα με απεικονιστικά στοιχεία στην α/α θώρακα συμβατά με παλαιά μη θεραπευθείσα φυματίωσης^{8,9}
6. Πρόσφατοι μετανάστες (χρόνος εισόδου <5 έτη) από χώρες με υψηλή ενδημικότητα φυματίωσης (ετήσια επίπτωση ≥ 40 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού)

7. Άστεγοι
8. Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών
9. Εργαζόμενοι σε υπηρεσίες υγείας
10. Συνοσηρότητες οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργό φυματίωση, όπως διαβήτης, σιλίκωση, λευχαιμία, λεμφώματα, γαστρεκτομή, κá.

Ο κίνδυνος τοξικότητας της isoniazid (H) έδειξε ότι αυξάνεται με την ηλικία ιδίως σε άτομα 55 ετών και άνω.⁹

Σύμφωνα με την ανωτέρω κατηγοριοποίηση οι συστάσεις για θεραπεία της LTBI είναι οι ακόλουθες:

- Για τις ομάδες 1-5 πρέπει να δίνεται θεραπεία για LTBI ανεξαρτήτως ηλικίας
- Για τις ομάδες 6,7,8 και 10 εάν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία υπό επίβλεψη (DOT) πρέπει να δίνεται θεραπεία για LTBI σε όλα τα άτομα ηλικίας ≤ 55 ετών. Διαφορετικά συστήνεται θεραπεία μόνο σε άτομα ηλικίας ≤ 35 ετών. Αυτές οι ομάδες θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή τοξικότητα στην isoniazid.⁹
- Για την ομάδα 9 το όριο ηλικίας για τη θεραπεία LTBI θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση π.χ. εάν ο κίνδυνος εξέλιξης της LTBI σε ενεργό TB είναι υψηλός τότε όλοι οι εργαζόμενοι σε υπηρεσίες υγείας υποβάλλονται σε θεραπεία ανεξαρτήτως ηλικίας. Εάν όχι, τότε το ανώτερο όριο ηλικίας είναι αυτή των 35 ετών.
- **Για άτομα που δεν υπάγονται στις πιο πάνω κατηγορίες το ανώτερο όριο ηλικίας ως κριτήριο έναρξης θεραπείας είναι η ηλικία των 35 ετών.**

Ιδιαίτερη προσοχή στη θεραπεία LTBI πρέπει να δίδεται σε ασθενείς που λόγω υποκείμενων άλλων νοσημάτων έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ηπατοτοξικότητας.

3.5 Θεραπεία LTBI

Η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής για LTBI θα εξαρτηθεί από την παρουσία αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ενεργού TB, τη προθυμία για συμμόρφωση του ασθενή στη θεραπεία, τη δυνατότητα ολοκλήρωσης της θεραπείας, την ευαισθησία της ενεργού TB που θεωρείται η πηγή μόλυνσης καθώς και την ανοχή του ασθενούς στα αντιφυματικά φάρμακα.

Η πιο σημαντική αιτία αποτυχίας της θεραπείας της LTBI είναι η μη συμμόρφωση στη θεραπεία.

Η θεραπεία υπό επίβλεψη (DOT) βοηθά στην ολοκλήρωση της θεραπείας από τους ασθενείς.⁹ Όπου δεν είναι εφικτή η καθολική εφαρμογή DOTS παρέχεται κατά προ-

τεραιότητα στις ομάδες 6,7 και 8 που αναφέρθηκαν πιο πάνω, δηλαδή μετανάστες από χώρα προέλευσης με υψηλή επίπτωση TB, άστεγοι, και χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών.

Η επιδιωκόμενη συνεργασία εκ μέρους των ασθενών υποβοηθείται με την δημιουργία σχέση ανάμεσα στον ιατρό και τον ασθενή.^{8,9}

Θεραπεία Λανθάνουσας Φυματίωσης LTBI

Η αποτελεσματικότητα της isoniazid στην πρόληψη της εξέλιξης της LTBI σε ενεργό νόσο, πρωτοαναφέρθηκε το 1957 και έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες.

Η isoniazid είναι σχετικά μη-τοξική, χορηγείται εύκολα και διαθέτει χαμηλό κόστος.

Η προτεινόμενη θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS αλλά και με τις συγκλίνουσες έως τώρα οδηγίες είναι η λήψη isoniazid σε καθημερινή βάση για 9 μήνες. Διάφορες μελέτες κατέδειξαν ότι η 9μηνη διάρκεια θεραπείας υπερέρχει της 6μηνης για την προφύλαξη από τη παρουσία ενεργού PTB ενώ δεν παρατηρείται οποιαδήποτε διαφορά στη προφύλαξη συγκρινόμενη με παράταση της θεραπείας σε 12 μήνες.^{10,11}

Με βάση την αναθεώρηση των στοιχείων και τις κατευθυντήριες οδηγίες στη διεθνή βιβλιογραφία τα συνιστώμενα κατ επιλογή θεραπευτικά σχήματα για LTBI είναι τα ακόλουθα:

- I. Isoniazid (ενήλικες: 5mg/Kg/ημερησίως-μέγιστη δόση 300 mg, παιδιά: 10mg /Kg/ημερησίως -μέγιστη δόση 300 mg) για 9 μήνες, σύνολο δόσεων 270
- II. Isoniazid (15mg/ kg μέγιστη δόση 900mg) και rifampetine (900mg - 750mg εάν BW<50kg) σε μια άπαξ δόση εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες, 12 δόσεις μόνο με επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT).¹²

Το σχήμα είναι ισοδύναμο της 9μηνης χορήγησης isoniazid αλλά δεν συστήνεται σε παιδιά <2 ετών, σε ασθενείς με AIDS και λήψη αντιρετροϊκών φαρμάκων καθώς και σε γνωστή ή πιθανή ανθεκτικότητα στην isoniazid ή rifampicin.¹²

- III. Isoniazid (ενήλικες:15mg/Kg –μέγιστη δόση 900mg, παιδιά 20-40mg/Kg-μέγιστη δόση 900mg) 2 φορές την εβδομάδα υπό επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT), 76 δόσεις.
- IV. Rifampicin (εναλλακτικά σε αντοχή στην isoniazid)
 - a. ενήλικες: 10mg/Kg ημερησίως-μέγιστη δόση 600mg για 4 μήνες, 120 δόσεις.
 - b. παιδιά: 10-20mg/Kg ημερησίως-μέγιστη δόση 600mg για 6 μήνες, 180 δόσεις.

Τα ανωτέρω θεραπευτικά σχήματα συνοψίζονται στον πίνακα 3.3:

Πιν. 3.3 Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για LTBI (CDC 2013)

Αντιφυματικό	Διάρκεια	Δοσολογία	Χορήγηση	Συνολικός αριθμός δόσεων
Isoniazid (INH)	9 μήνες	A: 5mg/kg C: 10-20/kg Max dose: 300mg	Once Daily od	270 76
		A: 15mg/kg C: 20-40mg/kg Max dose: 900mg	Twice weekly	180
		A: 5mg/kg C: δεν συστήνεται Max dose: 900mg	Once daily od	52
	6 μήνες	A: 15mg/kg C: δεν συστήνεται Max dose: 900 mg	Twice weekly	
		A – C 12: (INH) 15mg/kg Max dose: 900 mg + (RPT) 900 mg <50kg 750mg	Once weekly	12
Isoniazid (INH) + Rifapentine (RPT)	3 μήνες			
Rifampicin (R)	4 μήνες	A: 10mg/kg Max dose: 600mg	Once daily od	120

Η θεραπεία της LTBI σε οροθετικά HIV άτομα δεν διαφέρει από τα ανωτέρω αναφερθέντα σχήματα. Συστήνεται όμως προσοχή για τυχόν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Θεραπεία Λανθάνουσας Φυματίωσης LTBI στα παιδιά

Γενικά η LTBI στα παιδιά χαρακτηρίζεται από θετική Mantoux, χωρίς συμπτώματα, απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με ενεργό PTB, και χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση ενεργού PTB.

Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά κάτω των 5 ετών με LTBI θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ενεργού PTB λόγω πρόσφατης μόλυνσης.

Έως και 40% των βρεφών χωρίς θεραπεία θα αναπτύξει ενεργό TB.¹¹ Σοβαρές αιματογενείς μορφές TB όπως η φυματιώδης μηνιγγίτιδα και η κεχροειδής φυματίωση είναι επίσης πιο συχνές στα βρέφη.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της LTBI με isoniazid προσεγγίζει το 100% ενώ η ηπατοτοξικότητα του φαρμάκου είναι σπάνια στα βρέφη και τα παιδιά.¹³

Οι συστάσεις για τη θεραπεία της LTBI στα παιδιά αποτελεί θέση ομοφωνίας¹¹ και ενισχύεται από τις πιο κάτω διαπιστώσεις:

- Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι ασφαλή στον παιδιατρικό πληθυσμό
- Η μόλυνση με το MTB είναι πιο πιθανό να είναι πρόσφατη
- Τα μικρά παιδιά παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ενεργού TB
- Ο παιδιατρικός πληθυσμός έχει μεγαλύτερο χρονικό περιθώριο για εμφάνιση ενεργού TB

Είναι απόλυτα αναγκαίο πριν την έναρξη θεραπείας να αποκλεισθεί η ενεργός PTB με CxR και κλινική εξέταση.

Η θεραπεία της LTBI στα παιδιά και στους έφηβους συνίσταται στη χορήγηση isoniazid καθημερινά ή δύο φορές εβδομαδιαίως για 9 μήνες. Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν σε κλινικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι η θεραπεία της LTBI με isoniazid στα παιδιά, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενεργού TB.¹³

Εάν η πηγή μόλυνσης είναι ανθεκτική στην isoniazid, τότε χορηγείται rifampicin καθημερινά για 6 μήνες.

Τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα για την θεραπεία της LTBI στα παιδιά με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες στη διεθνή βιβλιογραφία είναι τα ακόλουθα:

- I. Isoniazid (παιδιά: 10mg /Kg/ημερησίως -μέγιστη δόση 300 mg) για 9 μήνες, σύνολο δόσεων 270.
- II. Isoniazid (παιδιά:20-40mg/Kg-μέγιστη δόση 900mg) 2 φορές την εβδομάδα υπό επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT),76 δόσεις.
Το ανωτέρω σχήμα δύναται να χρησιμοποιηθεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις αλλά δεν συστήνεται από την κλινική μας.
- III. Rifampicin (εναλλακτικά σε αντοχή στην isoniazid ή σε άλλες περιπτώσεις) (παιδιά: 10-20mg/Kg ημερησίως-μέγιστη δόση 600mg) για 6 μήνες, 180 δόσεις.

- IV. Συνδυασμός Rifampicin (παιδιά: 10-20mg/Kg ημερησίως-μέγιστη δόση 600mg) και Isoniazid (παιδιά: 10mg /Kg/ημερησίως-μέγιστη δόση 300 mg) για 4 μήνες, 120 δόσεις.

3.6 Θεραπεία της Πολυανθεκτικής (MDR) ή XDR λανθάνουσας φυματίωσης LTBI

Κάθε περίπτωση LTBI μετά από επαφή με πηγή μόλυνσης MDR-TB ή XDR-TB τίθεται υπό παρακολούθηση για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 ετών με κλινική εξέταση, CXR και σε μερικές περιπτώσεις εργαστηριακές εξετάσεις. Σε περίπτωση ανάπτυξης ενεργού νόσου, κρίνεται σκόπιμη η άμεση έναρξη θεραπείας με το σχήμα που έχει σχεδιαστεί για τη θεραπεία της MDR-TB ή XDR-TB.

Με βάση τα διαθέσιμα μέχρι σήμερα στοιχεία, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας δεν συστήνει την χρήση δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων για χημειοπροφύλαξη σε LTBI μετά από επαφή με MDR-TB ή XDR-TB.¹⁴

Η διαχείριση και παρακολούθηση των παιδιών ηλικίας <5 ετών πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο Πνευμονολόγο ιατρό.

3.7 Αξιολόγηση ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας

Εξασφάλιση της συνεργασίας εκ μέρους του ασθενούς:

Η αξιολόγηση των ατόμων με LTBI οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία έχει μεγάλη σημασία και συμβάλλει:

- Στην καθιέρωση σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ ιατρού και ασθενούς
- Στη συνειδητοποίηση εκ μέρους του ασθενούς για τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης
- Στην κατανόηση εκ μέρους του ασθενή του οφέλους της θεραπείας και της σημασίας συμμόρφωσης του
- Στην εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και πιθανών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα
- Στο σχεδιασμό της παρακολούθησης της πορείας του ασθενούς

Συστήνεται όπως ο διάλογος με τον ασθενή για την αξιολόγηση του να γίνεται στην μητρική του γλώσσα με τη βοήθεια διερμηνέα.

Ιστορικό ασθενούς:

Πληροφορίες από το ιστορικό του ασθενούς είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όπως:

- Η ύπαρξη αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ενεργού νόσου

- Η τυχόν προηγούμενη θεραπεία για LTBI ή ενεργό PTB
- Οι τυχόν συν-νοσηρότητες που αποτελούν αντένδειξη για χορήγηση θεραπείας ή σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία
- Άλλα λαμβανόμενα φάρμακα τα οποία πιθανώς να αλληλεπιδρούν με τα αντιφυματικά φάρμακα

Εργαστηριακός έλεγχος

Πριν την έναρξη της θεραπείας για LTBI συστήνεται ο βιοχημικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Ο έλεγχος αυτός κρίνεται απαραίτητος στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Στους ασθενείς ηλικίας άνω των 35 ετών
- Σε όλους τους HIV θετικούς
- Έγκυες ή γυναίκες μετά τον τοκετό (έως 2-3 μήνες μετά τον τοκετό)
- Άτομα με ιστορικό ηπατίτιδας, ηπατικής νόσου ή αυξημένης λήψης αλκοόλ
- Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών
- Άτομα που λαμβάνουν άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα

Επίσης όλοι οι ασθενείς που θα λάβουν rifampicin θα πρέπει να έχουν μια αρχική εξέταση γενικής αίματος και αιμοπεταλίων.^{4,9} Επανελέγχος της ηπατικής βιολογίας καθώς και έλεγχος για ιογενή, αλκοολική και φαρμακευτική ηπατίτιδα επιβάλλεται όταν η αρχική τιμή των τρανσαμινασών υπερβαίνει το τριπλάσιο της ανώτατης φυσιολογικής. Σε αυτές τις περιπτώσεις η απόφαση για χορήγηση θεραπείας σταθμίζεται από τον κίνδυνο εξέλιξης ή επιδείνωσης της ηπατικής διαταραχής και πρόκλησης φαρμακευτικής ηπατικής βλάβης (isoniazid ή rifampicin).

Γενικά παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο της ηπατικής βλάβης είναι η προϋπάρχουσα ηπατική ενζυμική διαταραχή οιασδήποτε αιτιολογίας (ιογενής, αλκοολική και φαρμακευτική ηπατίτιδα) όπως και η μεγάλη ηλικία.

Κατά την διάρκεια θεραπείας LTBI πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας, κάθε 2-4 εβδομάδες για τους πρώτους 2 έως 3 μήνες θεραπείας.

Η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας με INR μπορεί να γίνεται περιοδικά, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαταραχή.¹⁵

Κατωτέρω παρατίθενται οι προτεινόμενες οδηγίες και συνιστώμενοι χειρισμοί των ασθενών με LTBI από την Πνευμονολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας.

- 1) Όλοι οι ασθενείς με LTBI θα πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία θώρακος. Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος με FBC, UN, Creat, K+, Na+, UA, Glu, TB, ALT, AST, Alb. Ανοσολογικός έλεγχος για HIV, HBV και HCV.

- 2) Θα πρέπει να ερωτάται ο ασθενής για την ύπαρξη δυσανεξίας στην βρώση κουκιών (εάν υπάρχει γνωστή έλλειψη G6PD αποφεύγεται η χορήγηση isoniazid και fluoroquinolone)
- 3) Μηνιαίος έλεγχος με FBC, UN, Creat, K+, Na+, UA, Glu, TB, ALT, AST, Alb.
- 4) Κατά την διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρακολουθούνται για τυχόν συμπτώματα, δυσανεξία, παρενέργειες.
- 5) Θα πρέπει να γίνεται εβδομαδιαία εκτίμηση του σωματικού βάρους και επί συμπτωμάτων να ζητείται οφθαλμιατρική εξέταση

3.8 Γενικές αρχές της Θεραπείας της LTBI

Η isoniazid ως μονοθεραπεία για 9 μήνες αποτελεί το ενδεικνυόμενο και το πλέον αποτελεσματικό σχήμα θεραπείας τόσο για τους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

Χορηγείται ημερησίως σε μια δόση (ενήλικες: 5mg/ Kg/ ημερησίως – μέγιστη δόση 300 mg, παιδιά: 10mg /Kg/ημερησίως – μέγιστη δόση 300 mg).⁹

Ιδανικά η θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται μηνιαία, εκτός εάν κριθεί σκόπιμο σε αραιότερα διαστήματα, π.χ. κάθε 2 μήνες.

Σε σπάνιες περιπτώσεις που η χορήγηση δεν μπορεί να είναι καθημερινή, χορηγείται εναλλακτικά 2 φορές τη βδομάδα σε μια δόση (ενήλικες: 15mg/Kg – μέγιστη δόση 900mg, παιδιά: 20-40mg/Kg – μέγιστη δόση 900mg) υπό επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT), 76 δόσεις συνολικά.^{9,16}

Τα άτομα με δυσανεξία ή με πιθανή ανθεκτικότητα στην isoniazid μπορούν εναλλακτικά να λάβουν rifampicin (ενήλικες: 10mg/Kg ημερησίως – μέγιστη δόση 600mg για 4 μήνες, 120 δόσεις παιδιά: 10-20mg/Kg ημερησίως – μέγιστη δόση 600mg για 6 μήνες, 180 δόσεις).

Η φαρμακοκινητική των αντιφυματικών φαρμάκων για την θεραπεία της LTBI, η χορήγησή τους σε ειδικές περιπτώσεις, οι πιθανές παρενέργειες και η αντιμετώπισή τους καθώς και οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα αναπτύσσονται εκτενώς στα κεφάλαια θεραπείας της ενεργού PTB και φαρμακολογίας.

Οι αντενδείξεις για τη θεραπεία της LTBI με isoniazid συνοψίζονται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Προηγούμενο ιστορικό σοβαρής ηπατικής, δερματικής ή αλλεργικής αντίδρασης στην isoniazid
- LTBI της οποίας η πηγή μόλυνσης TB ήταν ανθεκτική στην isoniazid

- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης η θεραπεία της LTBI θα πρέπει να αναβάλλεται για μετά την συμπλήρωση τριμήνου από τον τοκετό με την προϋπόθεση ότι έχει αποκλεισθεί η ενεργός TB
- Σε περίπτωση εγκύου HIV θετικής ή με πρόσφατη μόλυνση θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος και εάν είναι δυνατόν να αναβάλλεται η θεραπεία μέχρι τη συμπλήρωση του πρώτου τριμήνου της κύησης

Γενικά για τη θεραπεία της LTBI υπάρχει πολλές φορές διαφωνία για αυτό και θα πρέπει να σταθμίζεται κατά περίπτωση αφενός ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής ηπατοτοξικότητας και αφετέρου ο κίνδυνος ανάπτυξης ενεργού TB.

Οι αντενδείξεις για τη θεραπεία με rifampicin συνοψίζονται στις εξής:

- Προηγούμενο ιστορικό σοβαρής ηπατικής, δερματικής, αλλεργικής αντίδρασης ή σοβαρή θρομβοπενία στην rifampicin
- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης η θεραπεία της LTBI θα πρέπει να αναβάλλεται για μετά την συμπλήρωση τριμήνου από τον τοκετό με την προϋπόθεση ότι έχει αποκλεισθεί η ενεργός TB
- Σε περίπτωση εγκύου HIV θετικής ή με πρόσφατη μόλυνση θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος και εάν είναι δυνατόν να αναβάλλεται η θεραπεία μέχρι τη συμπλήρωση του πρώτου τριμήνου της κύησης
- Σε αγωγή για HIV λοίμωξη με protease inhibitor (PPI) ή με ορισμένους **non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors** (NNRTIs).⁹

Τέλος θα πρέπει να τονιστεί ότι ο θηλασμός δεν αποτελεί αντένδειξη για τη θεραπεία της LTBI, καθώς η isoniazid και η rifampicin δεν απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε βλαπτικές για το βρέφος συγκεντρώσεις.^{4,9}

3.8.1 Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Η κλινική παρακολούθηση ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς σε μηνιαία βάση ή κατά την κρίση του ιατρού σε αραιότερα τακτά χρονικά διαστήματα με προϋπόθεση την άριστη συνεργασία εκ μέρους του ασθενούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ποικίλες και τις περισσότερες φορές ήπιες.^{4,13} Πιο συχνά καταγράφονται η ανεξήγητη ανορεξία, η ναυτία, ο έμετος, η αλλαγή της χροιάς των ούρων, ο ίκτερος, τα δερματικά εξανθήματα, η επίμονη παραισθησία των άνω και κάτω άκρων, η επίμονη αδυναμία και κόπωση, ο πυρετός, οι αρθραλγίες κλπ.

Το διάστημα ανάμεσα στην έναρξη της θεραπείας με isoniazid και στην εμφάνιση της ηπατοτοξικότητας ποικίλει.

Ο μηνιαίος έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας της LTBI είναι απαραίτητος στις εξής περιπτώσεις:

- ασθενείς που πριν την έναρξη της θεραπείας παρουσίαζαν διαταραχή της ηπατικής βιολογίας
- HIV θετικά άτομα
- έγκυες και γυναίκες 2-3 μήνες μετά τον τοκετό
- ιστορικό σοβαρού αλκοολισμού, χρήσης εθιστικών ουσιών, άλλης θεραπείας με ηπατοτοξικά φάρμακα.⁹

Οι υγιείς ενήλικες ηλικίας άνω των 35 ετών ελέγχονται τον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα για όσους θα ακολουθήσουν το 9μηνο σχήμα αγωγής.

Επιπλέον, εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να γίνονται σε υποψία εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συμπτώματα συμβατά με ηπατοτοξικότητα ή εξέταση UA ουρικού οξέος για την αξιολόγηση των ασθενών που εκδηλώνουν οξεία αρθρίτιδα).

Η χορήγηση της isoniazid διακόπτεται στις περιπτώσεις που οι ALT και AST υπερβούν το τριπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών με συνοδό ίκτερο ή συμπτώματα ηπατίτιδας, ή προσεγγίσουν το πενταπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών χωρίς συνοδή άλλη συμπτωματολογία.

Προσπάθεια επανέναρξης της χορήγησης της isoniazid γίνεται όταν οι τιμές των τρανσαμινασών βρίσκονται κάτω από το διπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών.

Η ταχεία αύξηση της ALT αποτελεί ένδειξη για συχνότερη παρακολούθηση, δηλαδή κάθε δύο εβδομάδες αντί για κάθε μήνα, ιδιαίτερα εάν προσεγγίζεται η τριπλάσια τιμή ή ο ασθενής παρουσιάζει κι άλλους κινδύνους για ηπατοτοξικότητα.

Για τους ασθενείς οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία LTBI με isoniazid, και έχουν αρχική τιμή ALT μεγαλύτερη από το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί όταν η τιμή της ALT διπλασιαστεί από την αρχική τιμή, υπάρχει αλλαγή στη νοητική κατάσταση, παρουσιαστεί ίκτερος ή παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης ή του INR.

3.8.2 Διακοπή της θεραπείας

Σημαντικό πρόβλημα στην θεραπεία της LTBI, αποτελεί η κακή συμμόρφωση του ασθενούς στην απρόσκοπτη συνέχιση και ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής.

Το κέντρο ελέγχου λοιμωδών νοσημάτων CDC αναφέρει ότι μόνο το 60% των ασθενών που αρχίζουν θεραπεία για LTBI την ολοκληρώνουν στους 6 μήνες.¹³

Κύριες αιτίες αποτελούν η παρατεταμένη διάρκεια της θεραπείας και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την αγωγή. Βελτίωση στη συμμόρφωση έχει παρατηρηθεί όταν εφαρμόζεται η θεραπεία υπό παρακολούθηση (DOT). Το ιδανικό είναι οι ασθενείς να λαμβάνουν την αγωγή τους σε τακτική βάση σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα τους, μέχρι την ολοκλήρωση του ενδεδειγμένου χρόνου θεραπείας, ενώ στην πράξη εάν κάποιες δόσεις χαθούν, τότε η διάρκεια θεραπείας δύναται να αναπροσαρμοστεί.

Στην περίπτωση διακοπής τη θεραπείας έχει σημασία ο επανασχεδιασμός για την ολοκλήρωσή της.

Πρέπει να τονιστεί ότι η ολοκλήρωση της θεραπείας βασίζεται περισσότερο στο συνολικό αριθμό δόσεων που έχουν χορηγηθεί και όχι μόνο στην διάρκεια της θεραπείας.

Το 9μηνο σχήμα ημερήσιας λήψης isoniazid αποτελείται από τουλάχιστον 270 ημερήσιες δόσεις και η χορήγησή τους μπορεί να αναπροσαρμοστεί και να ολοκληρωθεί σε 12 μήνες. Με αυτό το σχεδιασμό εάν οι διακοπές από τη θεραπεία ήταν ολιγοήμερες η θεραπεία θα συνεχίσει με στόχο την ολοκλήρωση των δόσεων.

Το 6μηνο σχήμα αποτελείται από τουλάχιστον 180 δόσεις οι οποίες δύναται να χορηγηθούν εντός 9 μηνών.¹³ Όταν η θεραπεία διακοπεί περισσότερο από 2 μήνες, πριν την επανέναρξη της ενδείκνυται η πλήρης διερεύνηση για αποκλεισμό ενεργού νόσου.

3.9 Κίνδυνος φυματίωσης σχετιζόμενος με τη λήψη ανταγωνιστών TNF-α

Οι ανταγωνιστές TNF-α υπάγονται στην κατηγορία των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών.

Στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου καταγράφεται ο αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση ενεργού PTB σε περιπτώσεις ασθενών με LTBI, ή και νέα ΜΤC λοίμωξη.

Για την αποφυγή των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών σε ασθενείς με LTBI ή με αρνητική την φυματινοαντίδραση Mantoux και που πρόκειται να λάβουν ως θεραπεία αντι-TNF-α συστήνονται τα ακόλουθα:

- Πριν την έναρξη θεραπείας με ανταγωνιστές TNF-α, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για την ύπαρξη τυχόν ενεργού PTB (ιστορικό, κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακα).
- Ασθενείς χωρίς κλινικά ενεργό PTB, θα πρέπει να ελέγχονται για LTBI (ιστορικό, εκτίμηση παραγόντων κινδύνου, κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακα, Mantoux).

Τα IGRA tests μπορεί να βοηθήσουν στον έλεγχο όπου είναι διαθέσιμα.

Ασθενείς χωρίς ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με ενεργό PTB, και με θετική Mantoux, εκλαμβάνονται ως LTBI περιστατικά.

- Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντι-TNF- α , Mantoux ≥ 5 mm εκλαμβάνεται ως θετική λόγω υποκείμενης νοσολογικής ή και φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής.
- Η ερμηνεία της Mantoux δεν πρέπει να επηρεάζεται από τυχόν προηγούμενο ιστορικό εμβολιασμού με BCG.
- Η έναρξη της θεραπείας με ανταγωνιστές TNF- α πριν την έναρξη της θεραπεία για ενεργό PTB ή LTBI, πρέπει να αποφεύγεται.
- Όπου είναι δυνατόν, η έναρξη της θεραπείας με ανταγωνιστές TNF- α καλό είναι να αναβάλλεται μέχρι την ολοκλήρωση τη θεραπείας LTBI ή ενεργού PTB.
- Ασθενείς με ή χωρίς LTBI ή ενεργό PTB που λαμβάνουν ανταγωνιστές TNF- α πιθανά να εκδηλώσουν ενεργό PTB, ακόμα και παρά τη λήψη θεραπείας για LTBI ή για ενεργό PTB.

3.10 Βιβλιογραφία

1. DW Connel, M. Berry, G. Cooke, OM. Kon. Update on Tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur Respir Rev* 2001; 20:120, 71-84
2. Vynnycky E, Fine PE. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 247–263.
3. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. 2006. London, RoyalCollege of Physicians.
4. Ministry of Health. Guidelines for tuberculosis control in New Zealand 2003. Wellington, Ministry of Health 2003.
5. Wilcke J, Poulson S, Askgaard D, et al. Tuberculosis in a cohort of Vietnamese refugees after arrival in Denmark 1979-82. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3): 219-224.
6. MacIntyre C, Plant A. Longitudinal incidence of tuberculosis in South-East Asian refugees after resettlement. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(4): 287-293.
7. Cohn DL, El-Sadr WM. Treatment of latent TB infection. In: Reichmann LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: A comprehensive international approach*. Third ed. New York: Informa Healthcare USA; 2006
8. Public Health Agency of Canada. *Canadian Tuberculosis Standards 6th Edition*. 2007. Canada, Public Health Agency of Canada.
9. Bureau of Tuberculosis Control NYC. *Clinical policies and protocols*. 4th edition. 2008. New York, USA, Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health and Mental Hygiene.
10. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization* 1982; 60:555-564.
11. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999; 3(10):847-850.
12. CDC. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR* 2011;60:1650-1653

13. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Critical Care Medicine* 2000; 161:5221-5247.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. 2008. Geneva, World Health Organization.
15. American Thoracic Society. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:935-952.
16. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Κλινική Διάγνωση - Εργαστηριακή Επιβεβαίωση Ενεργού TB

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ Αρχοντίδου Μαρία Αντιγόνη

4.1 Εισαγωγή

Ένα αποτελεσματικό και επιτυχημένο πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης στηρίζεται σε τρεις σημαντικούς πυλώνες:

- Στον εντοπισμό και την διαχείριση των επαφών
- Στην έγκαιρη και ακριβή διάγνωση
- Στην αποτελεσματική θεραπεία

Ο εντοπισμός και η διαχείριση των επαφών αφορά μια σύνθετη διαδικασία της οποίας κύριος συντονιστής είναι η Μονάδα Επιδημιολογικής Επιτήρησης Λοιμωδών Νοσημάτων.

Η Εθνική Επιτροπή Ελέγχου της Φυματίωσης αποτελεί τον συμβουλευτικό φορέα αλλά και εισηγητή των διαδικασιών και της μεθοδολογίας που η Επιδημιολογική Ομάδα Επιτήρησης καλείται να εφαρμόζει και να αναπροσαρμόζει με τα εκάστοτε επιδημιολογικά δεδομένα της φυματίωσης τόσο στην Κύπρο όσο και διεθνώς.

Η διάγνωση και η θεραπεία της φυματίωσης βασίζεται κατεξοχήν στους ειδικούς πνευμονολόγους, με την απαιτούμενη επιστημονική κατάρτιση και εμπειρία.

Η Πνευμονολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυτούς τους κεφαλαιώδους σημασίας πυλώνες της έγκαιρης και ακριβούς διάγνωσης καθώς και της αποτελεσματικής θεραπείας.

4.2. Κλινική Διάγνωση Φυματίωσης

Σε όλες τις ακόλουθες περιπτώσεις με επιμένουσα ύποπτη συμπτωματολογία, με υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από το MTC και ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης διενεργείται περαιτέρω κλινική, απεικονιστική και εργαστηριακή διερεύνηση:¹

- Ασθενείς με βήχα διάρκειας μεγαλύτερης των 3 εβδομάδων και τουλάχιστον ένα επιπλέον σύμπτωμα όπως πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια σωματικού βάρους ή αιμόπτυση

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου για φυματίωση* με ανεξήγητη συμπτωματολογία, που περιλαμβάνει αναπνευστικά συμπτώματα διάρκειας μεγαλύτερης των 3 εβδομάδων
- Ασθενείς με HIV λοίμωξη και ανεξήγητο βήχα και πυρετό
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου για φυματίωση* με αρχική διάγνωση την πνευμονία κοινότητας, που δεν βελτιώνονται μετά από επτά ημέρες κοινής αντιβιοτικής θεραπείας
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου για φυματίωση* με τυχαία ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος συμβατά με την νόσο, ακόμη και αν τα συμπτώματα είναι ελάχιστα ή απουσιάζουν.

* Οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου για PTB όταν παρουσιάζουν ένα από τα ακόλουθα:¹

1. Πρόσφατη έκθεση σε ενεργό και μεταδοτική PTB
2. Ιστορικό θετικής Mantoux
3. HIV λοίμωξη
4. Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών
5. Προέλευση από χώρα με ψηλή επίπτωση φυματίωσης ($\geq 40/100.000/\acute{\epsilon}\tau\omicron\varsigma$) και ηλικία ≤ 5 χρονών κατά την περίοδο μετανάστευσης
6. Εργασία ή διαμονή σε χώρο υψηλού συγχρωτισμού
7. Δύσκολη ή αδύνατη πρόσβαση για ιατρική εξέταση
8. Συνοσηρότητες ή άλλοι παράγοντες κινδύνου για φυματίωση,^{2,3} όπως σακχαρώδης διαβήτης, υποκείμενη κακοήθεια, AIDS, μεταμόσχευση οργάνου, νεφρική ανεπάρκεια αιμοκάθαρση, κακή διατροφή, υποσιτισμός, πυριτίαση, κá.

Η περαιτέρω διερεύνηση για την διάγνωση της φυματίωσης περιλαμβάνει:

- Την λήψη ενός καλού ιστορικού
- Την κλινική εξέταση
- Την αξιολόγηση και ερμηνεία της Mantoux
- Την αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων της CXR
- Τον βακτηριολογικό έλεγχο των κλινικών δειγμάτων

Η **λήψη του ιστορικού** παρέχει σημαντικές πληροφορίες που δυνατόν να ενισχύσουν την υποψία της ενεργού PTB. Το ιστορικό έκθεσης σε φυματίωση, παλαιά φυματίωση και θεραπεία, προηγούμενη θετική Mantoux, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή η ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή.

Η επιμένουσα **συμπτωματολογία** και κυρίως ο βήχας που αποτελεί και το συχνότερο σύμπτωμα (40-80%),^{4,5} ο πυρετός ή η δεκατική πυρετική κίνηση, οι νυκτερινές επιδρώσεις, η απώλεια του σωματικού βάρους και η αιμόπτυση (σε λιγότερο από το 25% των **περιπτώσεων**)^{6,7} επιβάλλει την περαιτέρω διερεύνηση για φυματίωση.

Η **φυσική εξέταση** μερικές φορές είναι αποκαλυπτική και δύναται να βοηθήσει την διερεύνηση και την διάγνωση. Διογκωμένοι λεμφαδένες, ηπατομεγαλία, αυχενική δυσκαμψία καθώς και σημειολογία υπέρ πλευριτικής και περικαρδιακής συλλογής δυνατών να κατευθύνουν σε περαιτέρω έλεγχο και να υποβοηθήσουν την διάγνωση.

Συνήθως ο **εργαστηριακός έλεγχος** ρουτίνας είναι φυσιολογικός.

Η αναιμία και η άνοδος των λευκών είναι τα συνήθη αιματολογικά ευρήματα ενώ έχει περιγραφεί σε μερικές περιπτώσεις υπό- Na^+ και υπέρ- Ca^{++} .

Όσον αφορά την **ερμηνεία της Mantoux** πρέπει να τονιστεί ότι αυτή εξατομικεύεται σύμφωνα με το ιστορικό έκθεσης, την τυχόν ύπαρξη ανοσοκαταστολής ή τη βαριά μορφή φυματίωσης.

Η εμπειρία τόσο στην διενέργεια όσο και στην αξιολόγηση της Mantoux είναι σημαντικός παράγοντας για την αποφυγή σφαλμάτων. Για την αξιολόγηση και ερμηνεία της Mantoux κατά περίπτωση γίνεται εκτενής αναφορά στο κεφάλαιο 2, ενότητα 3.

Ο **απεικονιστικός έλεγχος** αρχικά περιλαμβάνει την απλή **ακτινογραφία θώρακος**. Όλα τα άτομα με ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση πρέπει να υποβάλλονται σε μικροβιολογική εξέταση πτυέλων.⁸

Σε περίπτωση αρνητικής ευρημάτων CxR αλλά επί σοβαρής κλινικής υποψίας, επιμένουσας συμπτωματολογίας, ανοσοκαταστολής ή θετικού βακτηριολογικού ελέγχου πρέπει να επιδιώκεται εκτενέστερος απεικονιστικός έλεγχος με HRCT.

Η συμβολή της CxR στην διάγνωση της ενεργού PTB αναπτύσσεται στο κεφάλαιο 2, ενότητα 6 με εκτενή αναφορά στα απεικονιστικά ευρήματα συμβατά για ενεργό PTB. Η διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα των απεικονιστικών ευρημάτων της CxR στην διάγνωση της ενεργού PTB ξεπερνά το 70%.⁹

Πρέπει να σημειωθεί με έμφαση ότι όλες οι παραπάνω επιμέρους διαγνωστικές διαδικασίες υποκρύπτουν σφάλματα στα οποία μπορεί να περιπέσει ακόμα και ένας έμπειρος και εξειδικευμένος στη φυματίωση πνευμονολόγος.

Σοβαρά διαγνωστικά προβλήματα δημιουργούνται επίσης όταν η φυματίωση συνυπάρχει με άλλη υποκείμενη πνευμονική νόσο^{2,3} όπως κακοήθεια (βρογχογενής καρκίνος), πνευμονοκονίωση (πυριτίαση), πνευμονική σαρκοείδωση αλλά και με άλλες μη ειδικές λοιμώξεις.

4.3. Βακτηριολογικός Έλεγχος – Επιβεβαίωση της Φυματίωσης

Το Μικροβιολογικό εργαστήριο συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση, στον έλεγχο της θεραπείας, στην πρόληψη και στον περιορισμό μετάδοσης της φυματίωσης.

Ένα σύγχρονο μικροβιολογικό εργαστήριο θα πρέπει να διαθέτει όλα τα απαιτούμενα μέσα για απομόνωση και ταυτοποίηση του είδους του ΜΤC καθώς και για καθορισμό της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Η ταυτοποίηση του είδους του ΜΤC έχει συμβάλει σημαντικά στην μελέτη της επιδημιολογικής έκφρασης της φυματίωσης, καθώς και στην αξιολόγηση του ελέγχου μετάδοσής της.

Για τη λειτουργία ενός αποδοτικού εργαστηρίου εξυπακούεται η ύπαρξη ενός εξειδικευμένου και έμπειρου προσωπικού.¹¹

Εκτός από τις χρώσεις και καλλιέργειες των δειγμάτων που πρέπει να γίνονται σε διαπιστευμένα εργαστήρια για μικροβιολογικό έλεγχο της φυματίωσης πρέπει να τηρείται αυστηρό χρονοδιάγραμμα στην κοινοποίηση των αποτελεσμάτων.

Σε ολόκληρη την Κύπρο υπάρχει ένα μόνο διαπιστευμένο εργαστήριο αναφοράς στο Γ.Ν. Λευκωσίας.

Ο μικροβιολογικός έλεγχος των δειγμάτων είναι το σημαντικότερο διαγνωστικό εργαλείο για την διάγνωση και την έκβαση της θεραπείας.

Η ευαισθησία της μικροσκοπικής εξέτασης άμεσου παρασκευάσματος για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης AFB (Acid Fast Bacilli) παρουσιάζει ευρεία διακύμανση όσον αφορά την ευαισθησία και ειδικότητα και εξαρτάται κυρίως από την καταλληλότητα και τον αριθμό των δειγμάτων όσο και από το ίδιο το μικροβιολογικό εργαστήριο.

Η εντόπιση και έκταση της νόσου καθώς και το είδος του δείγματος για άμεση μικροσκοπική εξέταση έχει επίσης μεγάλη σημασία για την ευαισθησία της μεθόδου.

Ο αριθμός των δειγμάτων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της ευαισθησίας. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες η ευαισθησία της AFB από 82% για το πρώτο δείγμα αυξάνεται κατά 10-14% και 5-8% με το δεύτερο και τρίτο δείγμα αντίστοιχα.^{12,13}

Γενικά η AFB των πτυέλων σε ΡΤΒ παρουσιάζει ευαισθησία που κυμαίνεται από 50 έως 80% και φαίνεται να αυξάνεται εάν αποσταλούν 3 διαδοχικά πτύελα. Περισσότερα δείγματα δεν φαίνεται να επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την ευαισθησία της μεθόδου.

Σε διαπιστευμένα μικροβιολογικά εργαστήρια με ικανή εμπειρία η ευαισθησία της AFB ξεπερνά το 90% και η ειδικότητά της το 96% με δεδομένη βέβαια την καταλληλότητα και τον ικανό αριθμό δειγμάτων.¹⁴

Η καλλιέργεια για το MTB είναι πιο ευαίσθητη και ειδική από την AFB και αποτελεί το «gold standard» για τη διάγνωση της ενεργού φυματίωσης.

Η ευαισθησία της καλλιέργειας σύμφωνα με κάποιες μελέτες ξεπερνά το 80% ενώ η ειδικότητα της εξέτασης προσεγγίζει το 98%.¹⁵

Στον πιο κάτω πίνακα 4.3.1 παρουσιάζεται ενδεικτικά η σχέση της συγκέντρωσης των βακίλων με τα αποτελέσματα της AFB και την πιθανότητα θετικοποίησης της καλλιέργειας.^{12, 13}

Πίν. 4.3.1 Σχέση μεταξύ AFB και Καλλιέργειας δείγματος πτυέλων
Τροποποιημένο από «The Bacteriology of Mycobacteriosis» CDC 1976

Αποτέλεσμα	ZN stain	Fluorochrome		Συγκέντρωση Βακίλων/ml	Πιθανότητα Θετικής Καλλιέργειας
	X 1,000	X 250	X 450		
Αμφίβολο αποτέλεσμα	1-2/300F	1-2/30F	1-2/70F	5,000-10,000	50%
1+	1-9/100F	1-9/10F	2-18/50F	~ 30,000	80%
2+	1-9/10F	1-9/F	4-36/10F	~ 50,000	90%
3+	1-9/F	10-90/F	4-36/F	~ 100,000	96.2%
4+	> 9/F	>90/F	>36/F	~ 500,000	99.95%

4.3.1 Συλλογή κλινικών δειγμάτων

Όλα τα δείγματα θα πρέπει να συλλέγονται σε στείρα, πλαστικά και στεγανά δοχεία μιας χρήσης τα οποία να μην εκτίθενται σε ηλιακό φως. Γενικά, δεν είναι αναγκαία η χρήση συντηρητικής ουσίας ή άλλου υποστρώματος για τη συλλογή του δείγματος, ενώ τα επιχρίσματα δεν είναι ιδανικά για την άμεση οξεάντοχη χρώση.¹⁶

Τα δείγματα θα πρέπει να λαμβάνονται πριν την έναρξη της θεραπείας γιατί η λήψη αντιφυματικών φαρμάκων ακόμα και για λίγες μέρες δυνατόν να τα καταστήσει αρνητικά.

Σε τέτοια περίπτωση παρεμποδίζεται η μικροβιολογική επιβεβαίωση και εν συνεχεία δεν είναι δυνατόν να διευκρινισθεί η ευαισθησία στα φάρμακα και ο σχεδιασμός της θεραπείας.¹⁷

Τα δείγματα πρέπει να μεταφέρονται άμεσα στο εργαστήριο και εκεί πρέπει να ψύχονται μέχρι να υποστούν την κατάλληλη επεξεργασία.

Πτύελα

Έχει παρατηρηθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ βλεννοπυώδους έκκρισης και θετικού μικροβιολογικού αποτελέσματος¹⁸ και για αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται στην λήψη ενός κατάλληλου δείγματος πτυέλων.

Για να θεωρηθεί κατάλληλο ένα δείγμα πτυέλων απαιτείται ποσότητα 5-10ml^{16,19} και η συλλογή του να γίνεται τις πρώτες πρωινές ώρες πριν από το πρόγευμα. Απαιτούνται 3 δείγματα για μικροβιολογικό έλεγχο, ένα δείγμα ανά 24ωρο για 3 συνεχείς μέρες πριν την έναρξη της θεραπείας.

Τουλάχιστον το ένα εκ των τριών δειγμάτων των πτυέλων πρέπει να είναι πρωινό.

Αν έχει ήδη προηγηθεί έναρξη αντιφυματικής θεραπείας επιδιώκεται όπως η λήψη των δειγμάτων γίνεται τουλάχιστον την 1η εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας.^{17, 19, 20}

Η αποτυχία απομόνωσης του μυκοβακτηριδίου (MTC) από κατάλληλα δείγματα ασθενών με υποψία πνευμονικής φυματίωσης δεν αποκλείει τη διάγνωση ενεργού νόσου.

Στις περιπτώσεις που η κλινική υποψία είναι μεγάλη πριν θέσουμε σαν πιθανή διάγνωση τη φυματίωση με αρνητική καλλιέργεια (αρνητική βακτηριολογικά φυματίωση) συστήνεται η λήψη δειγμάτων πτυέλων μετά από διαδικασία πρόκλησης, γαστρικού υγρού, βρογχικών εκκρίσεων και μερικές φορές λήψη βιοψιών όπου είναι δυνατόν.²¹

Η διάγνωση βακτηριολογικά αρνητικής πνευμονικής φυματίωσης σε ασθενείς πρέπει να βασίζεται σε όλα τα παρακάτω κριτήρια:

- Αρνητική AFB σε τρία διαδοχικά δείγματα πτυέλων (τουλάχιστον ένα πρωινό δείγμα)
- Ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση
- Αποτυχία θεραπείας με κοινά αντιβιοτικά⁸

Οι fluoroquinolones είναι δραστικές έναντι του MTC και πρέπει να αποφεύγονται όταν επιδιώκεται η εξ αποκλεισμού διάγνωση της φυματίωσης (αποτυχία θεραπείας με κοινά αντιβιοτικά).

Σε περίπτωση που κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση φλουοοκινολόνη πρέπει να προηγείται η συλλογή των κλινικών δειγμάτων για AFB και καλλιέργεια.

Πρόκληση πτυέλων και βρογχοσκόπηση

Προηγείται εισπνοή για 10-15 λεπτά νεφελοποιημένου διαλύματος 15ml υπερτονίου NaCl 5-15% και ακολούθως λήψη δείγματος πτυέλων.

Για τους ασθενείς με ιστορικό Βρογχικού άσθματος ή Χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας συστήνεται να προηγείται βρογχοδιαστολή με SABA.

Οι βρογχικές εκκρίσεις, τα κυτταρικά συγκρίματα και οι ενδοβρογχικές ή διαβρογχικές βιοψίες μπορούν να αποτελέσουν δείγματα για μικροβιολογικό έλεγχο.

Έχει αποδειχθεί ότι τα πτύελα μετά από πρόκληση έχουν την ίδια²² ή και μεγαλύτερη ευαισθησία^{23,24} από τα δείγματα που λαμβάνονται με τη βρογχοσκόπηση.

Τόσο η διαδικασία πρόκλησης πτυέλων όσο και η βρογχοσκόπηση πρέπει να διεκπεραιώνονται σε δωμάτιο αρνητικής πίεσης με σύγχρονη λήψη προφυλακτικών μέτρων από το παρευρισκόμενο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό (προστατευτική μάσκα FFP3).

Τα πτύελα μετά από διαδικασία πρόκλησης στα παιδιά θεωρούνται αξιόπιστο και κατάλληλο δείγμα για μικροβιολογικό έλεγχο.²⁵ Όπου όμως είναι δυνατή, εύκολη και ασφαλής προτιμάται η λήψη γαστρικού υγρού.

Η βρογχοσκόπηση στα παιδιά με φυματίωση δεν αποτελεί εξέταση εκλογής αλλά σε επιλεγμένες περιπτώσεις δυνατό να βοηθήσει²⁶ στη συλλογή κατάλληλου δείγματος για μικροβιολογικό έλεγχο.

Γαστρικό υγρό

Η λήψη γαστρικού υγρού είναι δυνατό να απαιτηθεί για το μικροβιολογικό έλεγχο φυματίωσης ειδικά σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η παραγωγή πτυέλων μετά από διαδικασία πρόκλησης.

Συστήνεται όπως η λήψη του γαστρικού υγρού να γίνεται το πρωί πριν από το πρόγευμα.¹² Τα δείγματα αυτά θα πρέπει να υπόκεινται σε επεξεργασία μέσα σε 4 ώρες ή να ουδετεροποιηθούν με Na₂CO₃ ή άλλο ρυθμιστικό άλας με στόχο το pH να είναι ίσο με 7.0.

Για αυτούς τους λόγους προτείνεται η λήψη του γαστρικού υγρού από εξειδικευμένο προσωπικό.²⁷

Από μόνη της θετική AFB είναι αναξιόπιστη λόγω της μεγάλης συχνότητας ύπαρξης άτυπων NTM στο γαστρικό υγρό. Η καλλιέργεια MTC στο γαστρικό υγρό επιβεβαιώνει την διάγνωση θετικής βακτηριολογικά ενεργού PTB.

Ούρα

Τα ούρα αποτελούν ακατάλληλο δείγμα για τη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης. Η λήψη 3 δειγμάτων πρώτων πρωινών ούρων στο ενδιάμεσο της ούρησης σε ποσότητα 40-50ml μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της φυματίωσης νεφρών, κεχροειδούς φυματίωσης και σε φυματίωση σοβαρά ανοσοκατασταλμένων ασθενών.

Οι απλές χρώσεις ούρων συνήθως είναι αρνητικές και μπορεί να είναι δαπανηρές¹⁰ ή μπορεί να οδηγήσουν σε αναξιόπιστα αποτελέσματα λόγω της ύπαρξης άτυπων μυκοβακτηριδίων NTM τα οποία μπορεί να βρεθούν στην κατώτερη ουρήθρα.²⁰

Παρόλα αυτά, η αξία διενέργειας απλής χρώσης ούρων μπορεί να ενδυναμωθεί αν η εξέταση περιοριστεί σε ασθενείς οι οποίοι είναι σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι, σε ασθενείς ύποπτους για νεφρική φυματίωση ή κεχροειδή φυματίωση ή όταν παρατηρείται αιματουρία ή άσηπτη πυουρία.

Κόπρανα

Τα δείγματα κοπράνων χρησιμοποιούνται κυρίως για την εντόπιση *Mycobacterium avium complex* (MAC) από το γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς με HIV/AIDS, σε συνδυασμό με δείγματα από άλλες περιοχές. Η αξιολόγηση μπορεί επίσης να είναι δύσκολη λόγω της ύπαρξης στα κόπρανα οξεάντοχων σαπροφυτικών μικροβίων.²⁰

Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό θα πρέπει να εξετάζεται για πρωτεΐνη, γλυκόζη, αριθμό και τύπο λευκών αιμοσφαιρίων. Η λεμφοκυττάρωση με χαμηλή γλυκόζη και υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης χαρακτηρίζει την φυματιώδη μηνιγγίτιδα.

Η ιδανική ποσότητα ENY είναι 5-10ml^{10, 19, 28} με την προϋπόθεση ότι η λήψη αυτής της ποσότητας είναι ιατρικά ασφαλής στο συγκεκριμένο ασθενή.

Προτείνεται όπως τα δείγματα συλλέγονται πριν την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας. Η ευαισθησία ανάδειξης θετικής καλλιέργειας ανέρχεται μόλις στο 40% και για αυτό το λόγο όπου υπάρχει έντονη κλινική υποψία συστήνεται επανάληψη.

Αιμοκαλλιέργειες

Μέχρι και 63% των ασθενών με HIV/AIDS με ενεργό φυματίωση έχουν θετικές αιμοκαλλιέργειες για το MTC29. Σε ασθενείς HIV θετικούς, με υποψία φυματίωσης συστήνεται άμεσα η λήψη αιμοκαλλιεργειών.³⁰

Βιοψίες

Όταν οι μη επεμβατικές μέθοδοι αποτυγχάνουν στη διάγνωση, τότε προτείνεται η λήψη βιοψιών από πνεύμονα, περικάρδιο, λεμφαδένες, οστά, αρθρώσεις, έντερο, κ.τ.λ.¹⁰

Δείγματα τα οποία τοποθετούνται σε φορμαλδεΰδη δεν είναι κατάλληλα για απλή χρώση και καλλιέργεια.

Σε ασθενείς με αιματογενή διασπορά ή κεχροειδή φυματίωση, είναι χρήσιμες οι βιοψίες από μυελό των οστών, πνεύμονα και ήπαρ.¹⁰

Η λήψη βιοψίας προτιμάται σε σχέση με νεκρωτικό υλικό ή πύον γιατί το τελευταίο περιέχει λιπαρά οξέα τα οποία είναι τοξικά και παρεμποδίζουν την ανάπτυξη των μυκοβακτηριδίων.²⁰ Προτιμάται βιοψία από περιφερικά της τυρώδους περιοχής λόγω ύπαρξης περισσότερων βακίλων.¹⁹ Η βιοψία από τον υπεζωκότα δείχνει κοκκιωματώδη φλεγμονή σε περίπου 60% των ασθενών.¹⁰

Τα δείγματα ιστού από βιοψίες πρέπει να εμβαπτίζονται σε στείρο διάλυμα φυσιολογικού ορού.

Άλλα βιολογικά υγρά

Το πλευριτικό, περικαρδιακό, αρθρικό και περιτοναϊκό υγρό θα πρέπει να λαμβάνονται με άσηπτες συνθήκες και να μεταφέρονται άμεσα στο μικροβιολογικό εργαστήριο.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού η άμεση χρώση AFB σπάνια αναδεικνύεται θετική 0-1%³¹ και η ευαισθησία της μοριακής τεχνικής NAAT (nucleic acid amplification test) κυμαίνεται μόνο από 27% έως 32%.³²

Γενικά σε όλες τις περιπτώσεις που τίθεται η υποψία εξωπνευμονικής φυματίωσης, λαμβάνονται δείγματα για μικροσκοπική και ιστολογική εξέταση καθώς και για καλλιέργεια από την πιθανή προσβληθείσα περιοχή.⁸

Προτείνεται πάντα στοχευμένη λήψη δειγμάτων για τη διάγνωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης.³³

Στον πίνακα 4.3.2 παρουσιάζονται οι προτεινόμενες εξετάσεις για τη διάγνωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης.

Πίν. 4.3.2 Προτεινόμενες εξετάσεις για τη διάγνωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΒΙΟΨΙΑ	ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ		ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ	ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ ή ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ ΑΠΟ FNA
ΟΣΤΑ	CxR –CT scan-MRI	ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	ΒΙΟΨΙΑ – ΑΡΘΡΙΚΟ ΥΓΡΟ
ΓΕΣ	Ultrasound-CT abdomen	ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	ΒΙΟΨΙΑ – ΑΣΚΙΤΙΚΟ ΥΓΡΟ
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	Ενδοφλέβια πυελογραφία Ultrasound	ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	Πρωινά ούρα-Βιοψία ουροδόχου κύστης, επιδυιδίμιας κ.λ.π.
ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑ	CT Chest-U/S abdomen	Πνεύμονας Ήπαρ Μυελός των οστών	Βρογχικές εκκρίσεις Βιοψία ήπατος Οστεομυελική Καλλιέργειες αίματος
ΚΝΣ	CT scan-MRI	ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CFS)
ΔΕΡΜΑ		ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ
ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ	ECHO-MRI	Περικάρδιο	Περικαρδιακό υγρό
ΨΥΧΡΑ ΑΠΟΣΤΗΜΑΤΑ	Ultrasound	ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ	ΑΠΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

4.3.2 Επεξεργασία κλινικών δειγμάτων**Καταλληλότητα δειγμάτων**

Το έργο του μικροβιολογικού εργαστηρίου παρεμποδίζεται και καθυστερείται όταν αποστέλλεται για εξέταση ένα μικρό σε ποσότητα ή και ακατάλληλο δείγμα.

Η επεξεργασία ακατάλληλων δειγμάτων δυνατόν να αποβεί άσκοπη αλλά και χρονοβόρα.

Τα δείγματα για έλεγχο φυματίωσης δυνατόν να χαρακτηριστούν ακατάλληλα από το μικροβιολογικό εργαστήριο στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Ανεπαρκής ποσότητα δείγματος
- Υψηλή περιεκτικότητα σε βλέννα και σάλιο
- Στεγνό επίχρισμα
- Σπασμένο δοχείο συλλογής του δείγματος
- Καθυστερημένη μεταφορά του δείγματος στο εργαστήριο ή καθυστέρηση στην έναρξη επεξεργασίας του¹²
- Ακατάλληλο βιολογικό δείγμα για την αναφερόμενη πιθανή διάγνωση π.χ. δείγμα ούρων για διάγνωση πνευμονικής φυματίωσης

Εν κατακλείδι για την καταλληλότητα του δείγματος πρέπει να ισχύουν τα εξής:

- Λήψη του καταλληλότερου δείγματος ανάλογα με την εντόπιση της νόσου
- Εξασφάλιση της ποιότητας και ποσότητας του δείγματος
- Μεταφορά του δείγματος το συντομότερο δυνατό στο εργαστήριο

Επεξεργασία επιμόλυνσης δείγματος

Πολλά από τα δείγματα τα οποία αποστέλλονται για απομόνωση και ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου επιμολύνονται με φυσιολογική χλωρίδα, προερχόμενη από την περιοχή λήψης του δείγματος. Αυτό ισχύει κυρίως για τα δείγματα από το αναπνευστικό σύστημα και ουροποιητικό.

Το NaOH αποτελεί τον καταλληλότερο παράγοντα για την απολύμανση του δείγματος, ενώ γενικά επιμόλυνση της τάξης του 2-5% θεωρείται αποδεκτή.³⁵ Όταν είναι λιγότερη από 2% πιθανόν υποδηλώνει εκτεταμένη απολύμανση και πάνω από 5% υποδηλώνει πιθανόν υπερβολική ανάπτυξη φυσιολογικής χλωρίδας στα δείγματα τα οποία μπορεί να περιέχουν μυκοβακτηρίδια.¹⁰

Σε ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να παρατηρηθεί πρόβλημα αξιοπιστίας των δειγμάτων. Σε μεγάλο ποσοστό έως και 80% είναι δυνατόν να απομονωθεί *Pseudomonas aeruginosa* η οποία μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη του μυκοβακτηριδίου.³⁶

Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται αρχικά η απολύμανση με N-acetyl-L-cysteine/NaOH (NALC/NaOH). Τυχόν να απαιτηθεί και επανάληψη της απολύμανσης σε δείγματα που παραμένουν επιμολυσμένα με την ίδια ουσία, σε συνδυασμό με οξαλικόν οξύ H₂C₂O₄. Με τη μέθοδο αυτή έχει αποδειχθεί να υποβοηθείται η ανάπτυξη του μυκοβακτηριδίου σε πολύ επιμολυσμένα δείγματα.³⁷

4.3.3 Άμεση Μικροσκόπηση παρασκευάσματος κλινικού δείγματος για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια

Θετική AFB κατηγοριοποιεί το δείγμα σε πιθανόν για την διάγνωση ενεργού φυματίωσης.

Η χρώση ενός δείγματος με φθορισμό χρησιμοποιώντας auramine ή auramine-rhodamine προτιμάται σε σχέση με τη Ziehl-Neilson (ZN) γιατί είναι γρηγορότερη εξέταση και ευκολότερη στην ανάγνωση. Η χρώση Ziehl-Neilson είναι περισσότερο κατάλληλη για τον καθορισμό της μορφολογίας των βακίλλων σε θετικές καλλιέργειες.

Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την ευαισθησία των χρώσεων είναι πολλοί και περιλαμβάνουν τη τεχνική χρώσης, τη δύναμη φυγοκέντρησης, τη τεχνική απολύμανσης από επιμόλυνση λοιμωδών άλλων παραγόντων, την εμπειρία ανάγνωσης αποτελεσμάτων και τον επιπολασμό της νόσου στον εξεταζόμενο πληθυσμό.^{10, 38, 39}

Για τη μικροσκόπηση άμεσου παρασκευάσματος κλινικού δείγματος μετά από οξεάντοχη χρώση ισχύουν τα πιο κάτω σημαντικά:

- Τα αποτελέσματα πρέπει να είναι διαθέσιμα σε 24 ώρες
- Η μικροσκόπηση του δείγματος είτε με auramine είτε με ZN αποτελεί τον πιο εύκολο, πιο αποδοτικό και γρήγορο τρόπο εντόπισης μυκοβακτηριδίων
- Θετικό στην οξεάντοχη χρώση είναι και οι νεκροί b-Koch
- Η ευαισθησία της AFB πτυέλων σε PTB κυμαίνεται στο 50-80%¹⁰
- Η ευαισθησία της AFB σε μολυσματική και ιδιαίτερα μεταδοτική PTB ξεπερνά το 90%
- Ο ελάχιστος αριθμός b-Koch που απαιτείται για να αναδειχθεί θετική η AFB είναι 5000-10000/ml πτυέλων
- Η ευαισθησία της AFB ανέρχεται στο 80-82% για το πρώτο δείγμα και αυξάνεται επιπρόσθετα κατά 10-14% και 5-8% στο δεύτερο και τρίτο δείγμα αντίστοιχα¹²
- Η θετική AFB αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την έναρξη και παρακολούθηση της έκβασης της αντιφυματικής θεραπείας
- Η μικροσκόπηση με φθορισμό είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος και έχει την ίδια ειδικότητα με τη συμβατική AFB μικροσκόπηση⁴⁰
- Με το φθορισμό απαιτούνται τουλάχιστον 75 οπτικά πεδία (250x) ενώ με τη ZN τουλάχιστον 300 οπτικά πεδία (1000x) για μικροσκόπηση³⁸
- Η επανεξέταση των αρνητικών και αμφιβόλου αποτελέσματος AFB δειγμάτων με θετική καλλιέργεια, μειώνει δραματικά τα ψευδώς αρνητικά AFB αποτελέσματα του εργαστηρίου³⁸
- Τα καλύτερα αποτελέσματα για πτύελα λαμβάνονται όταν η χρώση auramine phenol εφαρμόζεται σε υγροποιημένο, συμπυκνωμένο δείγμα και εξετάζεται πριν τη διαδικασία απολύμανσης⁴¹
- Σε καλά εξειδικευμένα εργαστήρια και σε καλής ποιότητας δείγματα η ευαισθησία της AFB ανέρχεται στο 90% και η ειδικότητα της στο 96%³⁸

4.3.4 Καλλιέργεια – Ταυτοποίηση Μυκοβακτηριδίου

Η καλλιέργεια αποτελεί την πιο ευαίσθητη και ειδική εξέταση για την διάγνωση της φυματίωσης.⁴² Για την επιβεβαίωση ενεργού TB απαιτείται θετική καλλιέργεια για ΜΤC.

Απαιτείται η συγκέντρωση 10–100 ζώντων βακίλων ανά ml κλινικού δείγματος για να αναδειχθεί θετική η καλλιέργειά.¹²

Η θετική καλλιέργεια για ΜΤC παρέχει τη δυνατότητα για περαιτέρω έλεγχο της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Το ΜΤC αναπτύσσεται βραδέως και για την καλλιέργειά του απαιτείται η χρήση ειδικού υποστρώματος και ειδικών διαδικασιών ώστε να παρεμποδιστεί η τυχόν ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών που ενδέχεται να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη του ΜΤC.²⁰

Τα θρεπτικά υλικά με βάση το άγαρ, το αυγό, οι ζωμοί Middlebrook ή στερεά θρεπτικά υλικά, τα οποία θεωρούνται παραδοσιακά το υπόστρωμα καλλιέργειας του ΜΤ, ακόμα και το semi automated Bactec-460, έχουν αντικατασταθεί πρόσφατα με υγρά θρεπτικά υλικά (CAMLiC) όπως το Bactec MGIT-960, MB/BacT Alert 3D, και VersaTREK systems.

Οι τελευταίες τεχνικές αποτελούν το “gold standard” για την επώαση και ταυτοποίηση του ΜΤC παρόλο που συνήθως απαιτούν τουλάχιστον δύο εβδομάδες.

Τόσο η μέθοδος Bactec-460TB όπως και οι άλλες μέθοδοι και το CAMLiC έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και η επιλογή του θρεπτικού υλικού που χρησιμοποιείται βασίζεται σε πολλούς παράγοντες. Γενικά για καλλιέργεια του ΜΤC συστήνεται ο συνδυασμός υγρού και στερεού θρεπτικού υλικού.⁴³⁻⁴⁵

Οι ψευδώς θετικές καλλιέργειες ανέρχονται σε ποσοστό 3% και κατά κύριο λόγο οφείλονται σε επιμόλυνση εντός του εργαστηρίου.⁴⁶

Η ταυτοποίηση του ΜΤ που επώαζεται στην καλλιέργεια αποτελεί προϋπόθεση για την διάγνωση της ενεργού TB. Για την ταυτοποίηση χρησιμοποιούνται οι κάτωθι μέθοδοι:

- **Φαινοτυπικές μέθοδοι:**

Η μορφολογία του κάθε οργανισμού και των αποικιών του, όπως και άλλα χαρακτηριστικά της ανάπτυξης του είναι χρήσιμα για μια πρώτη ταυτοποίηση ενός οξεάντοχου βακίλλου. Οι αποικίες των βακίλων φυματίωσης σε στερεά θρεπτικά υλικά, περιγράφονται σαν τραχείς, σκληρές, κιτρινωπές, οι οποίες δεν γαλακτοποιούνται εύκολα, για τη δημιουργία επιχρισμάτων. Τα ΜΤC σχηματίζουν σε υγρό θρεπτικό υλικό χορδές δίκην σερπαντίνας και παρατηρούνται εύκολα με χρώση ΖΝ.²⁰

- **Μοριακές τεχνικές NAA (Nucleic acid amplification):**

Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στην ανίχνευση με υβριδισμό της ειδικής αλληλουχίας των νουκλεϊνικών οξέων του μυκοβακτηριδιακού γονιδιώματος. Η ευαισθησία αυξάνεται αν προηγηθεί πολλαπλασιασμός (amplification) της ειδικής αλληλουχίας των υπό ανίχνευση νουκλεϊνικών οξέων. Οι μοριακές αυτές τεχνικές προσφέρουν δυνατότητα άμεσης ανίχνευσης DNA ή RNA του MTC στο κλινικό δείγμα. Για την ταυτοποίηση του MTC έχουν προταθεί διάφορα τμήματα του DNA και RNA σαν στόχοι πολλαπλασιασμού και για την απομόνωση του μυκοβακτηριδιακού γονιδιώματος υπάρχουν πολλές τεχνικές. Οι μοριακές τεχνικές για το MTC εφαρμόζονται κατά κύριο λόγο σε κλινικά δείγματα πτυέλων.

- ο **Τεχνικές Probe:**

Οι μέθοδοι όπως το AccuProbe το οποίο εστιάζεται στο ριβοσωμιακό RNA γονίδιο, μπορεί να αναγνωρίσει τα μυκοβακτηρίδια του MTC, και διάφορα NTM όπως τα *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.avium complex/MAC*, *M.gordoniae*, *M.kansasii*.

Η τεχνική είναι σχετικά απλή και διαθέσιμη σε διάστημα ωρών. Η ειδικότητα είναι 100% αλλά η ευαισθησία ποικίλλει ανάλογα με τα προς αναγνώριση μυκοβακτηρίδια.¹²

- ο **Polymerase Chain Reaction PCR - τεχνικές Reverse Hybridization:**

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης – τεχνικές ανάστροφης υβριδοποίησης
Επιτρέπει γρήγορη ταυτοποίηση του είδους του MT.

Το 1993, ο Telenti τροποποίησε την τεχνική PCR (Restriction Endonuclease Analysis) μεταγενέστερα γνωστή ως PRA μέθοδος-με αποτέλεσμα τη γρήγορη ταυτοποίηση του είδους του μυκοβακτηριδίου.

Οι τεχνικές Reverse Hybridization μπορεί να ολοκληρωθούν σε δύο εργάσιμες μέρες και επιτρέπουν την πλήρη ταυτοποίηση των περισσότερων μυκοβακτηριδίων. Αυτές οι μέθοδοι είναι διαθέσιμες στις ΗΠΑ μετά από έγκριση από το FDA.

- ο **Αλληλουχία DNA:**

Ο έλεγχος αλληλουχίας του DNA αποτελεί μεγάλο όφελος στη ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων και οφείλεται στη βραδεία τους ανάπτυξη. Η τεχνική απαιτεί ακριβό εξοπλισμό και συνήθως χρησιμοποιείται σε εργαστήρια αναφοράς.

Η PCR αναδεικνύεται θετική ακόμα και όταν η συγκέντρωση του MTB είναι 1-10 οργανισμοί ανά ml κλινικού δείγματος. Υπενθυμίζεται ότι για την καλλιέργεια και AFB απαιτείται ελάχιστη συγκέντρωση 10-100 και 5000-10000 οργανισμών ανά ml κλινικού δείγματος αντίστοιχα.

Νεώτερες μοριακές τεχνικές NAAT (Nucleic acid amplification tests) μπορούν να ανιχνεύσουν και να ταυτοποιήσουν το MTC μέσα σε 24 ώρες με ευαισθησία που ξεπερνά το 95% και ειδικότητα που προσεγγίζει το 100%.

Πρέπει όμως να ληφθεί ότι οι τεχνικές αυτές είναι χρήσιμες μόνο στην διάγνωση για γρήγορη και έγκαιρη έναρξη της θεραπείας και δεν προσφέρονται για παρακολούθηση της έκβασης.⁴⁷⁻⁵¹

4.3.5 Νεώτερες Μοριακές τεχνικές NAA – Ταυτοποίηση Μυκοβακτηριδίου

Παρόλο που ο ακρογωνιαίος λίθος για τη βακτηριολογική διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης παραμένει η καλλιέργεια του MTC η οποία μας παρέχει τόσο τη ταυτοποίηση όσο και την ευαισθησία στα αντί-φυματικά φάρμακα, έχουν εγκριθεί από το FDA νεώτερες μοριακές τεχνικές για αναγνώριση του MTC όπως :

- **AMTD (Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test)**
- **AMTB (Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test)**
- **Xpert-TB/RIF**, νεώτερη μοριακή τεχνική η οποία ανιχνεύει κατευθείαν σε κλινικό δείγμα τόσο το MTC όσο και την τυχόν ανθεκτικότητα στη rifampicin.

Η χρήση των μοριακών τεχνικών και ειδικά της Xpert-TB/RIF σε κλινικό δείγμα με AFB θετική μπορεί να επιβεβαιώσει ότι τα οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια αφορούν MTC και όχι NTM.

Παρόλο που οι μοριακές τεχνικές χρησιμοποιούνται σε θετικά AFB δείγματα πτυέλων, σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος της μοριακής τεχνικής σε αρνητικό AFB δείγμα πρέπει να εκλαμβάνεται ως MTC λοίμωξη (πολύ υψηλή ειδικότητα).

Πρέπει όμως να τονιστεί ότι αρνητικό αποτέλεσμα της μοριακής τεχνικής δεν αποκλείει τη νόσο και πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με την κλινική υποψία και άλλες εξετάσεις (ευαισθησία όχι τόσο ψηλή όσο η ειδικότητα).

Επίσημες οδηγίες του CDC συστήνουν όπως σε κάθε ασθενή με υποψία φυματίωσης αλλά χωρίς επιβεβαίωση της διάγνωσης να χρησιμοποιείται νεώτερη μοριακή τεχνική τουλάχιστον σε ένα δείγμα πτυέλων. Η εξέταση αυτή δυνατόν να τροποποιήσει την θεραπευτική αντιμετώπιση καθώς και τον σχεδιασμό του ελέγχου των επαφών.⁵²

Η συλλογή των κλινικών δειγμάτων για επεξεργασία, απολύμανση, οξεάντοχη χρώση και άμεση μικροσκόπηση (AFB) καθώς και επώαση σε θρεπτικό υλικό για ανίχνευση και ταυτοποίηση του MTC, δεν πρέπει να καθυστερεί αναμένοντας τα αποτελέσματα των NAA tests.

Αναφέρονται πιο κάτω οι κατευθυντήριες οδηγίες από το US CDC και την ATS για την χρήση και ερμηνεία των NAA tests (Nucleic acid amplification tests) του 2009⁵³ (Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis).

- Επιδιώκεται όπως το κλινικό δείγμα το οποίο θα υποβληθεί σε NAA tests να είναι επαρκές σε ποσότητα και για τις τρεις εξετάσεις, AFB, καλλιέργεια, NAA test
- Τα αποτελέσματα των NAA tests πρέπει να αξιολογούνται μαζί με το αποτέλεσμα AFB
- Εάν αμφότερα τα αποτελέσματα AFB και NAA tests είναι θετικά πρέπει να χορηγείται άμεσα αντιφυματική θεραπεία. Η ευαισθησία των NAA tests που έτυχαν έγκρισης από το FDA ξεπερνά το 95%
- Εάν το αποτέλεσμα των NAA tests είναι θετικό ενώ η AFB αρνητική η απόφαση για έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας στηρίζεται στην αξιολόγηση των κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων εν αναμονή των καλλιέργειών. Δυνατόν να επαναληφθούν τα NAA tests σε 2ο κλινικό δείγμα και εάν είναι εκ νέου θετικά ο ασθενής υποβάλλεται σε αντιφυματική θεραπεία
- Εάν το αποτέλεσμα των NAA tests είναι αρνητικό ενώ η AFB θετική, επαναλαμβάνονται τα NAA tests σε 2ο κλινικό δείγμα γιατί ειδικά σε δείγματα πτυέλων αποβαίνουν ψευδώς αρνητικά σε ποσοστό 3-7% (ύπαρξη αναστολέων της διαδικασίας ενίσχυσης της ακολουθίας του DNA ή RNA). Σε περίπτωση που και τα νέα NAA tests σε 2ο κλινικό δείγμα είναι αρνητικά ενώ η AFB παραμένει θετική πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να υπάρχει μόλυνση από NTM.
- Εάν τα αποτελέσματα τόσο των NAA tests όσο και της AFB είναι αρνητικά δεν δύναται να αποκλεισθεί η διάγνωση ενεργού TB. Τα διαθέσιμα προς το παρόν NAA tests δεν μπορούν να αποκλείσουν την διάγνωση ενεργού TB αφού η ευαισθησία της μεθόδου επί αρνητικής AFB και θετικής καλλιέργειας είναι χαμηλή και κυμαίνεται από 50 έως 80%

Στον πίνακα 4.3.3 συνοψίζεται η συνεκτίμηση των αποτελεσμάτων της AFB με αυτά των NAA tests για τη διάγνωση της φυματίωσης.

Πίν. 4.3.3: Συνεκτίμηση αποτελεσμάτων NAA tests με αυτά της AFB για τη διάγνωση της Φυματίωσης

AFB	NAA test	Κλινική υποψία	Σχόλια
Θετική	Θετική	Υψηλή ή χαμηλή	Ενεργός TB >95%
Αρνητική	Αρνητική	Υψηλή ή χαμηλή	Δεν αποκλείεται η ενεργός TB
Αρνητική	Θετική (σε 2 κλινικά δείγματα)	Υψηλή	Υποψία TB ~98% Έναρξη αντιφυματικής και επανεκτίμηση με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας
Αρνητική	Θετική (σε 2 κλινικά δείγματα)	Χαμηλή	Ενεργός TB < 50% Παλαιά TB ή επιμόλυνση
Θετική	Αρνητική (έλεγχος παρουσίας αναστολέων) 3-7%	Υψηλή	Ενεργός TB ~10% ή NTM ~90% Έναρξη αντιφυματικής και επανεκτίμηση με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας
Θετική	Αρνητική (έλεγχος παρουσίας αναστολέων) 3-7%	Χαμηλή	Συχνά NTM. Δεν αποκλείεται TB Έναρξη αντιφυματικής και επανεκτίμηση με τα αποτελέσματα της καλλιέργειας

4.3.6 Έλεγχος ευαισθησίας για το MTC

Το CDC συστήνει όπως τα εργαστήρια φυματίωσης ενημερώνουν για τα αποτελέσματα ευαισθησίας στα πρωτεύοντα φάρμακα για το MTC, μέσα σε τρεις με τέσσερις εβδομάδες από τη μέρα λήψης του δείγματος. Ιδανικά, τα αποτελέσματα ευαισθησίας θα πρέπει να είναι διαθέσιμα σε 7 με 14 μέρες μετά την απομόνωση του μυκοβακτηριδίου.

Τα tests ευαισθησίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε περίπτωση αποτυχίας ανταπόκρισης στη θεραπεία ή όταν οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές μετά από 2 μήνες θεραπείας. Ο έλεγχος της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα μπορεί να αποκαλύψει ανθεκτικές μορφές φυματίωσης MDR-XDR-TB.

Η νεώτερη μοριακή τεχνική Xpert-TB/RIF η οποία χρησιμοποιείται και στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αναφοράς του Γ.Ν. Λευκωσίας, ταυτοποιεί κατευθείαν από το κλινικό δείγμα τόσο το είδος του MTC όσο και την τυχόν ανθεκτικότητα του στη rifampicin (R).

4.4. Συμπεράσματα

Η διάγνωση βασίζεται στην προσεκτική λήψη του ιστορικού, στην τυχόν υπάρχουσα έκθεση σε μεταδοτική φυματίωση, στην κλινική εξέταση, στην διαπίστωση της φυσικής μόλυνσης με MTC χρησιμοποιώντας την δερματική φυματινοαντίδραση Mantoux ή τα IGRAs tests, την ακτινογραφία θώρακος και τον βακτηριολογικό έλεγχο των πτυέλων.

Ο αρνητικός βακτηριολογικός έλεγχος μπορεί να μη στηρίζει την διάγνωση της φυματίωσης αλλά συγχρόνως δεν την αποκλείει. Νεώτερες μοριακές τεχνικές είναι δυνατόν να ταυτοποιήσουν το είδος του MT και με γονιδιακό έλεγχο ευαισθησίας να μας πληροφορήσουν για την ύπαρξη ή μη ανθεκτικότητας στην isoniazid και στη rifampicin.

Στις περιπτώσεις όπου ο μικροβιολογικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός ο ιατρός καλείται να αποφασίσει για την κλινική διάγνωση της φυματίωσης και την έναρξη αντιφυματικής θεραπείας.

Η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβίωσης για αποκλεισμό άλλης μη ειδικής μικροβιακής λοίμωξης δυνατόν να βοηθήσει στην ενίσχυση της κλινικής διάγνωσης της φυματίωσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις όμως δεν πρέπει να επιλέγονται αντιβιοτικά τα οποία έχουν γνωστή αντιφυματική δράση όπως οι fluoroquinolones.

Αντίθετα σε άλλες περιπτώσεις είναι δυνατόν ο κλινικός ιατρός να προσεγγίσει την διάγνωση χρησιμοποιώντας το θεραπευτικό κριτήριο ανταπόκρισης στην αντιφυματική θεραπεία.

4.5 Βιβλιογραφία

1. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC and the Infectious Diseases Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005; 54 (No. RR-12):1-81.
2. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 pt 2):S221–S247.
3. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340(5):367–373.
4. Friedman LN, Selwyn PA. Pulmonary tuberculosis: primary, reactivation, HIV related, and non-HIV related. In: Friedman LN, ed. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*. Boca Raton: CRC Press, 1994.
5. Samb B, Henzel D, Daley CL, et al. Methods for diagnosing tuberculosis among inpatients in eastern Africa whose sputum smears are negative. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1):25–30.
6. Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA* 2000; 283(5):639–645.
7. Hopewell PC. A clinical view of tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(4): 641–653.
8. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. *International Standards for Tuberculosis Care*. 2006. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance.
9. Long R, Ellis E. Introducing the sixth edition of the Canadian Tuberculosis Standards. *Can Respir J* 2007; 14(6): 327–328.
10. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Critical Care Medicine* 2000; 161:1376-1395.
11. Barnes PF, Cave MD. Molecular epidemiology of tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(12):1149-1156. (112) Drobniewski FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3:141-147.
12. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. American Society for Microbiology; 2007.

13. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Organization and management Part 1. WHO/TB/98.258. 1998. World Health Organization.
14. Lipsky BA, Gates J, Tenover FC, Plorde JJ. Factors affecting the clinical value of microscopy for acidfastbacilli. Review of Infectious Diseases 1984; 6(2):214-222.
15. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας 2012.
16. Kaufman SHE, Hahn H. Mycobacteria and TB. Basel, Switzerland: Karger; 2003.
17. Schlossberg D. Tuberculosis. Clinical Topics in Infectious Disease. Second edition ed. Springer-Verlag; 1988.
18. Kuszniierz GF, Latini OA, Sequeira MD. Quality assessment of smear microscopy for acid-fast bacilli in the Argentine tuberculosis laboratory network, 1983-2001. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2004; 8(10): 1234-1241.
19. Health Protection Agency. Investigation of specimens for Mycobacterium species. National Standard Method BSOP 40 Issue 1. 1-28. 2006.
20. Collins CH, Grange JM, Yates MD. Tuberculosis mycobacteriology. Organization and practice. 2nd ed. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing Ltd; 1997.
21. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-662.
22. Conde MB, Soares SLM, Mello FCQ, Almeida LL, Reingold AL, Daley CL et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. American Journal of Critical Care Medicine 2000; 162: 2238-2240.
23. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 57: 1010-1014.
24. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clinical Infectious Diseases 2007; 44: 1415-1420.
25. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and

- young children: a prospective study. *The Lancet* 2005; 365 (January 8th-14th): 9454.
26. Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerging Infectious Diseases* 1995; 1(4): 115-123.
 27. Pomputius W, Rost P, Dennehy H, Carter EJ. Standardisation of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1997;16: 222-226.
 28. Thwaites GE, Hing Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculosis meningitis. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42(1): 378-379.
 29. Bouza E, Martin-Scapa C, Bernaldo de Quiros JC, Martinez-Hernandez D, Menarguez J, Gomez-Rodrigo J et al. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. *European Journal of Clinical Microbiology of Infectious Disease* 1988; 7(6): 7875-7878.
 30. Kilby JM, Marques MB, Jaye DL, Tabereaux PB, Reddy VB, Waites KB. The yield of bone marrow biopsy and culture compared with blood culture in the evaluation of HIV-infected patients for mycobacterial and fungal infections. *American Journal of Medicine* 1998; 104(2): 123-128.
 31. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000;118: 1355-1364.
 32. Mitarai S, Shishido MS, Kurashima A, Tamura A, Nagai H. Comparative study of amplicor Mycobacterium PCR and conventional methods for the diagnosis of pleuritis caused by ycobacterial infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000;4(9): 871-876.
 33. Centers for Disease Control and Prevention. Use of fluorochrome staining for detecting acid-fast mycobacteria. 2004. Atlanta USA, Centers for Disease Control and Prevention.
 34. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. 2006. London, Royal College of Physicians.
 35. Tokars JI, Rudnick JR, Kroc K, Manangan L, Pugliese G, Huebner RE et al. US hospital mycobacteriology laboratories: status and comparison with state public health department laboratories. *Journal of Clinical Microbiology* 1996;34(3): 680-685.

36. Whittier S, Olivier K, Gilligan P, Knowles M, Della-Latta P. Proficiency testing of clinical microbiology laboratories using modified decontamination procedures for detection of non-tuberculous mycobacteria in sputum samples from cystic fibrosis patients. The non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis study group. *Journal of Clinical Microbiology* 1997;35: 2706-2708.
37. Bange FC, Bottger EC. Improved decontamination method for recovering mycobacteria from patients with cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Microbiology of Infectious Disease* 2002; 21(7): 546-548.
38. Somoskovi A, Hotaling JE, Fitzgerald M, O'Donnell D, Parson LM, Salfinger M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast bacilli. *Chest* 2001;120: 250-257.
39. Wright PW, Wallace RJ, Wright NW, Brown BA, Griffith DE. Sensitivity of fluorescence microscopy for detection of *Mycobacterium tuberculosis* versus non-tuberculous mycobacteria. *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36(4):1046-1049.
40. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *The Lancet* 2006; 6:570-581.
41. Murray SJ, Barrett A, Magee JG, Freeman R. Optimisation of acid fast smears for the direct detection of mycobacteria in clinical samples. *Journal of Clinical Pathology* 2003; 56:613-615.
42. Tortoli E, Cichero P, Chirillo MG, Gismondo MR, Bobo L, Gesu G et al. Multicenter comparison of ESP culture system II with BACTEC 460TB and Lowenstein-Jensen medium for recovery of mycobacteria from different clinical specimens, including blood. *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36(5):1378-1381.
43. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42(5):2321-2325.
44. Pfyffer GE, Welscher HM, Kissling P, Cieslak C, Casal MJ, Gutierrez J et al. Comparison of the mycobacteria growth indicator tube (MGIT) with radiometric and solid culture for recovery of acid fast bacilli. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(2):364-368.
45. Roggenkamp A, Hornef MW, Masch A, Aigner B, Autenrieth IB, Heesemann J. Comparison of MB/ BacT and BACTEC 460 TB systems for recovery of mycobacteria in a routine diagnostic laboratory. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37(11):3711-3721.

46. Burman WJ, Reves RR. Review of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis* and recommendations for avoiding unnecessary treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:1390-1395.
47. Rantakokko-Jalava K, Marjamaki M, Marttila H, Makela L, Valtonen V, Viljanen MK. *Mycobacterium tuberculosis* assay is valuable with respiratory specimens, but provides little help in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Ann Med* 2001; 33(1):55-62.
48. Cloud JL, Shutt C, Aldous W, Woods G. Evaluation of a modified Gen-Probe amplified direct test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11):5341-5344.
49. Portillo-Gomez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extrapulmonary *Mycobacterium tuberculosis* by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(4):361-370.
50. Rajo MC, Perez Del Molina ML, Lado Lado FL, Lopez MJ, Prieto E, Pardo F. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by ligase chain reaction amplification. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(1):14-16.
51. Woods GL, Bergmann JS, Williams-Bouyer N. Clinical Evaluation of the Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in select nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39(2):747-749.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009; 58(1):7-10.
53. Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis) *MMWR CDC*: January 2009 / 58(01); 7-10.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Θεραπεία ενεργού TB

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ Ροζάνα Γιώτα

5.1 Εισαγωγή

Οι κυριότεροι λόγοι για την αποτυχία ελέγχου της φυματίωσης αλλά και για την έξαρσή της την τελευταία δεκαετία είναι:

- Η αδυναμία ή δυσκολία πρόσβασης στην θεραπεία για όλους τους ασθενείς (κυρίως στις φτωχές χώρες)
- Η αδυναμία συμμόρφωσης εκ μέρους των ασθενών για απρόσκοπτη λήψη και ολοκλήρωση της θεραπείας
- Τα σφάλματα που πιθανόν γίνονται στο σχεδιασμό και στη διάρκεια της αντιφυματικής θεραπείας
- Η συνλοίμωξη HIV-TB
- Η εμφάνιση ανθεκτικότητας του MTC στα ήδη εφαρμοσμένα από πενήνταετίας θεραπευτικά σχήματα

Η δυσκολία για πρόσβαση σε θεραπεία και η αδυναμία για αποτελεσματική θεραπεία των περιστατικών MDR-XDR-TB αποτελούν τον κύριο λόγο για την έξαρση της πανδημίας της φυματίωσης. Η αύξηση των ανθεκτικών περιστατικών MDR-XDR-TB συσχετίζεται με την μέση ετήσια αύξηση της επίπτωσης της νόσου κατά 2.7% που παρατηρείται στην Γεωγραφική Ευρώπη από το 2004.^{1,2}

Είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί ότι το 2010 ποσοστό μόνο 16% των ασθενών με MDR-TB έλαβαν φαρμακευτική αγωγή.³

Ακόμα όμως και για τις περιπτώσεις που υποβάλλονται σε θεραπεία η έκβαση δεν είναι πάντα επιτυχής, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι τοξικά και δαπανηρά και πολλές φορές δεν υπάρχει η κατάλληλη εμπειρία στην χρήση τους.

Η αναποτελεσματική θεραπεία δεν επηρεάζει δυσμενώς μόνο την έκβαση αλλά αποτελεί σημαντική αιτία αποτυχίας του επιδημιολογικού ελέγχου της φυματίωσης.

Στην Κύπρο σύμφωνα με τους τροποποιητικούς κανονισμούς του περί λοιμοκαθάρσεως νόμου του 1932, κάθε περίπτωση φυματίωσης (ύποπτη, πιθανή ή επιβεβαιωμένη) πρέπει να δηλώνεται στην ομάδα επιδημιολογικής επιτήρησης.

Η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση. Η ανάπτυξη στρατηγικής για βελτίωση της συμμόρφωσης στη θεραπεία εκ μέρους των ασθενών αποτελεί μέρος της ευθύνης της εθνικής επιτροπής φυματίωσης και κρίνεται ως επιβεβλημένη.

Για λόγους εξασφάλισης της όσο το δυνατόν καλύτερης συμμόρφωσης αλλά κυρίως για εφαρμογή της προτεινόμενης αλλά και επιβαλλόμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στρατηγικής για άμεση επιβλεπόμενη θεραπεία (DOTS), οι μεταδοτικοί ασθενείς νοσηλεύονται στο νοσοκομείο Κυπερούντας μέχρι την συμπλήρωση της αρχικής φάσης θεραπείας ή τουλάχιστον μέχρι να καταστούν θεωρητικά μη μεταδοτικοί (τουλάχιστον αρνητική AFB πτυέλων).

Η αρχική φάση θεραπείας στις περισσότερες περιπτώσεις διαρκεί δύο μήνες. Η νοσηλεία των ασθενών παρατείνεται όπου κρίνεται αναγκαίο πέραν του διμήνου, για διασφάλιση αν όχι της εξάλειψης τουλάχιστον της μείωσης της μεταδοτικότητας σε μεγάλο βαθμό.

Ο αρνητικός βακτηριολογικός έλεγχος των κλινικών δειγμάτων είναι αυτός που σηματοδοτεί αλλά και επιτρέπει τη συνέχιση και συμπλήρωση της θεραπείας του ασθενούς σε εξωτερική βάση.

Ο έλεγχος ευαισθησίας είναι επίσης σημαντικό να είναι γνωστός πριν την απόφαση εξόδου του ασθενούς ούτως ώστε να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος για την συμπλήρωση της θεραπείας του ασθενούς.

Είναι προτιμότερο να υπάρχουν αρνητικές καλλιέργειες τριών διαδοχικών κλινικών δειγμάτων για ασφαλέστερη μείωση της μεταδοτικότητας.

Οι αρνητικές AFB χρώσεις τριών διαδοχικών κλινικών δειγμάτων επαρκούν ώστε να θεωρηθεί ο ασθενής μη μεταδοτικός με δεδομένο ότι η περίπτωση δεν αφορά ανθεκτική μορφή φυματίωσης (MDR ή XDR-TB) και έχει συμπληρωθεί η αρχική φάση θεραπείας.

Στην Κύπρο η άμεση επίβλεψη της θεραπείας των ασθενών με φυματίωση (DOTS) γίνεται κατά την νοσηλεία των ασθενών στο νοσοκομείο Κυπερούντας. Την ευθύνη της παρακολούθησης των ασθενών κατά την διάρκεια νοσηλείας τους καθώς και της θεραπείας και της ανταπόκρισης σε αυτήν έχει έμπειρος πνευμονολόγος της Πνευμονολογικής κλινικής του Γ.Ν. Λευκωσίας.

5.2 Θεμελιώδεις αρχές για τη θεραπεία της φυματίωσης

Τις θεμελιώδεις αρχές στην θεραπεία της φυματίωσης (πνευμονική και εξωπνευμονική μορφή) αποτελούν η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού των αντιφυματικών φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν και ο ορθός σχεδιασμός της διάρκειας θεραπείας.

Στόχοι της αντιφυματικής αγωγής είναι η ίαση των πασχόντων, η αποφυγή της δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών και ο επιδημιολογικός έλεγχος της μετάδοσης της νόσου.⁴

Η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού των αντιφυματικών φαρμάκων για να είναι αποτελεσματική η θεραπεία εξαρτάται από:

- Τα ειδικά χαρακτηριστικά του MT
- Την βιολογική συμπεριφορά των διαφόρων υποπληθυσμών του MT μέσα στις φυματικές αλλοιώσεις
- Την δραστικότητα κάθε αντιφυματικού φαρμάκου στους διάφορους υποπληθυσμούς του MT

5.2.1 Ειδικά χαρακτηριστικά του MT

Τα μυκοβακτηρίδια είναι λεπτά, μη σπορογόνα, Gram θετικά αερόβια βακτηρίδια. Για την ανίχνευση των μυκοβακτηριδίων χρησιμοποιείται η ειδική οξεάντοχη χρώση Ziehl-Neelsen. Η ιδιότητα των MT να μην αποχρωματίζονται με την οξινομένη αλκοόλη και να παραμένουν χρωματισμένα με την φαινικόυχο φουξίνη οφείλεται στον αυξημένο αριθμό μυκολικών οξέων τόσο του κυτταρικού τοιχώματος όσο και του κυτταροπλάσματός τους.

Χαρακτηριστικές βιοχημικές ιδιότητες του MT είναι η παραγωγή νιασίνης, η αναγωγή των νιτρικών, η παραγωγή της πυραζιναμιδάσης. Οι αποικίες του MT στο θρεπτικό υλικό Lowenstein-Jensen (L-J) είναι ξηρές, ανώμαλες με θηλές και το χρώμα τους άσπρο ως κιτρινωπό.

Η εγκατάσταση του MT και ο πολλαπλασιασμός του εξαρτάται από την μερική πίεση οξυγόνου pO_2 στο περιβάλλον. Ως αερόβιος μικροοργανισμός αναπτύσσεται και πολλαπλασιάζεται στα φυματιώδη σπήλαια όπου η pO_2 είναι ψηλή σε αντίθεση με άλλες φυματιώδεις αλλοιώσεις όπου επικρατεί η τυροειδοποίηση και η pO_2 είναι χαμηλή.

Ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού του MT είναι 20 ώρες για αυτό και τα αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται άπαξ ημερησίως αλλά και η διάρκεια θεραπείας πρέπει να είναι μεγάλη.

Η εύκολη ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα επιβάλλει τη χορήγηση συνδυασμού αντιφυματικών φαρμάκων

5.2.2 Βιολογική συμπεριφορά των διαφόρων υποπληθυσμών του MT στις φυματιώδεις αλλοιώσεις

Οι διάφοροι υποπληθυσμοί διακρίνονται σε τέσσερεις κύριες κατηγορίες:

- α) Ο εξωκυττάριος πληθυσμός που αναπτύσσεται ταχέως και συνεχώς μέσα στα σπήλαια όπου επικρατεί ουδέτερο pH και ψηλή pO₂ και ανέρχεται σε 10⁷⁻⁹ βακίλλους.
- β) Ο ενδοκυττάριος πληθυσμός που αναπτύσσεται σε όξινο pH και ανέρχεται σε 10⁴⁻⁵ βακίλλους.
- γ) Ο εξωκυττάριος πληθυσμός που αναπτύσσεται μέσα σε τυρώδεις ή ινώδεις αλλοιώσεις όπου επικρατεί ουδέτερο μεν pH αλλά λόγω της μειωμένης pO₂ η ανάπτυξη είναι βραδεία ή και διαλείπουσα και συνήθως αριθμεί λιγότερο από 10⁵ βακίλλους.
- δ) Ο αδρανής (dormant) πληθυσμός μέσα σε ινώδεις ή αποπιτανωμένους ιστούς που αριθμεί μικρό αριθμό βακίλλων και δεν επηρεάζεται από τα αντιφυματικά φάρμακα και τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του ξενιστή.

5.2.3 Δραστικότητα αντιφυματικών φαρμάκων στους διάφορους υποπληθυσμούς του MT

Η δραστικότητα των αντιφυματικών φαρμάκων καθορίζεται σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των υποπληθυσμών όπως έχουν προαναφερθεί.

Πιν. 5.1 Δράση των πρωτευόντων αντιφυματικών φαρμάκων έναντι του MT

ISONIAZID INH	Βακτηριοκτόνος δράση τόσο στον εξωκυττάριο όσο και στον ενδοκυττάριο πληθυσμό των MT
RIFAMPICIN RIF	Βακτηριοκτόνος δράση τόσο στον εξωκυττάριο όσο και στον ενδοκυττάριο πληθυσμό των MT Αποστειρωτική δράση κατά του βραδέως πολλαπλασιαζόμενου πληθυσμού (τυρώδεις και ινώδεις αλλοιώσεις)
PYRAZINAMID PZA	Βακτηριοκτόνος κυρίως κατά του βραδέως πολλαπλασιαζόμενου πληθυσμού (τυρώδεις και ινώδεις αλλοιώσεις) Αποστειρωτική επίσης δράση δρώντας συνεργικά με την INH και RIF
ETHAMBUTOL ETH	Η δράση της εξαρτάται από την δοσολογία της Σε δόση 25 mg/Kg/d έχει βακτηριοκτόνο δράση τόσο στον εξωκυττάριο όσο και ενδοκυττάριο πληθυσμό. Σε δόση 15 mg/Kg/d έχει βακτηριοστατική κυρίως δράση
STREPTOMYCIN SM	Όπως και τα άλλα ενέσιμα φάρμακα είναι βακτηριοκτόνα μόνο σε εξωκυττάριους πληθυσμούς και ιδιαίτερα σε ενδοκοιλοτικούς

Η (H) είναι το πιο δραστικό φάρμακο έναντι του ταχέως πολλαπλασιαζόμενου πληθυσμού των MT και ακολουθούν κατά σειρά δραστικότητας η (R), η (SM) και η (E). Η PZA ειδικά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας έχει ασθενέστερη βακτηριοκτόνο δράση διότι δεν δρα στον ταχέως πολλαπλασιαζόμενο πληθυσμό των MT.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ανάπτυξη ανθεκτικότητας αποτρέπεται κυρίως από τα φάρμακα που δρουν βακτηριοκτόνα στον ταχέως πολλαπλασιαζόμενο πληθυσμό των MT. Έτσι ο συνδυασμός (H) και (R) μαζί με άλλα αντιφυματικά είναι αποτελεσματικός για την αποφυγή της δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών του MT.

Αντίθετα η PZA δεν φαίνεται να είναι εξίσου δραστική στην αποφυγή της ανάπτυξης ανθεκτικότητας όταν δεν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τα πρωτεύοντα αντιφυματικά (H) και (R).

Η (E) και (SM) θεωρούνται δυνητικά δραστικά φάρμακα για την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικότητας των MT.

Όσον αφορά την αποστειρωτική δράση των αντιφυματικών τα πιο αποτελεσματικά είναι η (R) και η (P) και ακολουθούν η (H) και η (SM). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αποστειρωτική δράση της (P) ασκείται μόνο κατά τη διάρκεια του 1ου διμήνου θεραπείας σε αντίθεση με αυτή της (R) η οποία συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια θεραπείας.

Σε περιπτώσεις MDR-TB όταν για οποιοδήποτε λόγο δεν μπορεί να χορηγηθεί η (R) μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί (P) καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται σύμφωνα με την δυνατότητα χορήγησης του κατάλληλου συνδυασμού από τα προαναφερθέντα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Η μείωση της μεταδοτικότητας σε μολυσματικό ασθενή σχετίζεται με την επιτυχία της αρχικής φάσης θεραπείας κατά την οποία επιδιώκεται να φονευθεί ο ταχέως πολλαπλασιαζόμενος πληθυσμός των MT.

Η αποτυχία της θεραπείας όμως και η υποτροπή σχετίζονται με την αδυναμία εκρίζωσης των άλλων υποπληθυσμών του MT κυρίως του βραδέως πολλαπλασιαζόμενου πληθυσμού του MT. Αυτό συνήθως συμβαίνει όταν ο συνδυασμός δεν περιλαμβάνει αποστειρωτικά αντιφυματικά φάρμακα.

Στον πίνακα 5.2 παρατίθεται η ταξινόμηση των αντιφυματικών φαρμάκων η συνήθης και μέγιστη ημερήσια δόση καθώς και η δραστικότητα έναντι του MTC.

Πίν. 5.2 Ταξινόμηση και δραστικότητα αντιφυματικών φαρμάκων

Τροποποιημένο από WHO Guidelines For The Programmatic Management Of Drug-Resistant Tuberculosis Emergency Update 2008

Αντιφυματικό φάρμακο	Δραστικότητα έναντι MTC	Συνήθης ημερήσια δόση	Μέγιστη ημερήσια δόση (max dose)
1st Group: FIRST LINE ORAL ANTITUBERCULOSIS DRUGS			
Isoniazid (H)	Βακτηριοκτόνο	4–6 mg/kg	300 mg
Rifampicin (R)	Βακτηριοκτόνο	10 mg/kg daily	600 mg
Pyrazinamide (Z)	Βακτηριοκτόνο	20-25 mg/kg	2000 mg 2500 mg
Ethambutol (E)	Βακτηριοστατικό	15-25 mg/kg	1600– 2000 mg
Rifabutin (Rfb)	Βακτηριοκτόνο	5 mg/kg	300 mg
2nd Group: INJECTABLE ANTITUBERCULOSIS DRUGS			
Streptomycin (S)	Βακτηριοκτόνο	15 mg/kg	1000 mg
Kanamycin (Km)	Βακτηριοκτόνο	15 mg/kg	1000 mg
Amicacin (Am)	Βακτηριοκτόνο	15 mg/kg	1000 mg
Capreomycin (Cm)	Βακτηριοκτόνο	15 mg/kg	1000 mg
3rd Group: FLUOROQUINOLONES			
Ofloxacin (Ofx)	Βακτηριοκτόνο	7.5-15 mg/kg	800–1000 mg
Levofloxacin (Lfx)	Βακτηριοκτόνο	7.5–10 mg/kg	750–1000 mg
Moxifloxacin (Mfx)	Βακτηριοκτόνο	7.5–10 mg/kg	400 mg
4th Group: SECOND LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS			
Ethionamid (Eto)	Ασθενώς Βακτηριοκτόνο	15–20 mg/kg 250 mg bid or tid	750-1000 mg
Protionamid (Pto)	Βακτηριοκτόνο	10–20 mg/kg	750-1000 mg
Cycloserine (Cs)	Βακτηριοστατικό	10–15 mg/kg 250 mg bid or tid	750-1000 mg
Terizidone (Trd)	Βακτηριοστατικό	15–20 mg/kg daily	900 mg
P-aminosalicylic acid (PAS)	Βακτηριοστατικό	150 mg/kg devided	8-12 gr

5th Group: THIRD LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS		
Clofazimine (Cfz)	In vitro πιθανώς Βακτηριοκτόνο	Συνήθης δόση 100 -300 mg daily. Από μερικούς συστήνεται έναρξη με 300 mg/daily και μείωση σε 100 mg/daily μετά από 4-6 εβδομάδες
Linezolid (Lzd)	In vitro πιθανώς Βακτηριοκτόνο	Συνήθης δόση 600 mg daily. Από μερικούς συστήνεται έναρξη με 600 mg bid και μείωση σε 600 mg daily μετά από 4-6 εβδομάδες (μείωση των παρενεργειών)
Amoxicillin/Clavulanate (Amx/Clv)	Πιθανώς Βακτηριοκτόνο	Συνήθης δόση 875/125 mg bid ή 500/125 mg tid (δεν έχει διευκρινιστεί η δόση)
Thioacetazoen (Thz)	Βακτηριοστατικό	Συνήθης δόση 150 mg daily
Imipenem/Cilastatin (Imp/Cln)	In vitro πιθανώς Βακτηριοκτόνο	Συνήθης δόση 500-1000 mg qid
Clarithromycin (Clr)	Πιθανή συνεργική δράση με άλλα αντιφυματικά	Συνήθης δόση 500 mg daily
High dose Isoniazid (High-dose H)	Βακτηριοκτόνο	16–20 mg/kg daily

Η δοσολογία των αντιφυματικών φαρμάκων είναι προτιμότερο να αναπροσαρμόζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (Πίν. 5.3)

Πίν. 5.3: Προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με το Σωματικό Βάρος

(Τροποποιημένο από: WHO Guidelines For The Programmatic Management Of Drug-Resistant Tuberculosis Emergency Update 2008)

Αντιφυματικό φάρμακο	ΣΒ <33kg	ΣΒ: 33-50kg	ΣΒ: 51-70kg	ΣΒ >70kg (max dose)
1st Group: FIRST LINE ORAL ANTITUBERCULOSIS DRUGS				
Isoniazid (H) (100,300 mg)	4-6 mg/kg daily	200-300 mg daily	300 mg daily	300 mg daily
Rifampicin (R) (150,300mg)	10-20 mg/kg daily	450-600 mg daily	600 mg daily	600 mg daily
Ethambutol (E) (100,400mg)	25 mg/kg daily	800-1200 mg daily	1200-1600 mg daily	1600-2000 mg daily
Pyrazinamide (Z) (500mg)	30-40 mg/kg daily	1000-1750 mg daily	1750-2000 mg daily	2000 mg 2500 mg daily
2nd Group: INJECTABLE ANTITUBERCULOSIS DRUGS				
Streptomycin (S) (1gr vial)	15-20 mg/kg daily	500-750 mg daily	1000 mg daily	1000 mg daily
Kanamycin (Km) (1gr vial)	15-20 mg/kg daily	500-750 mg daily	1000 mg daily	1000 mg daily
Amicacin (Am) (1gr vial)	15-20 mg/kg daily	500-750 mg daily	1000 mg daily	1000 mg daily
Capreomycin (Cm)	15-20 mg/kg daily	500-750 mg daily	1000 mg daily	1000 mg daily
3rd Group: FLUOROQUINOLONES				
Ofloxacin (Ofx) (200,300,400 mg)	15-20 mg/kg daily	800 mg daily	800 mg daily	800-1000 mg daily
Levofloxacin (Lfx) (250, 500mg)	7.5-10 mg/kg daily	750 mg daily	750 mg daily	750-1000 mg daily
Moxifloxacin (Mfx)	7.5-10 mg/kg daily	400 mg daily	400 mg daily	400 mg daily

4th Group: SECOND LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS				
Ethionamid (Eto) (250 mg)	15–20 mg/kg daily	500 mg daily	750 mg daily	750-1000 mg daily
Protionamid (Pto) (250mg)	15–20 mg/kg daily	500 mg daily	750 mg daily	750-1000 mg daily
Cycloserine (Cs) (250MG)	15–20 mg/kg daily	500 mg daily	750 mg daily	750-1000 mg daily
Terizidone (Trd) (300mg)	15–20 mg/kg daily	600 mg daily	600 mg daily	900 mg daily
P-aminosalicylic acid (PAS) (4gr sachets)	150 mg/kg daily	8gr daily	8gr daily	8-12 gr daily

5.3 Θεραπευτικά σχήματα – Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας τόσο της PTB όσο και της εξωπνευμονικής TB διακρίνεται σε δύο φάσεις:

- Αρχική φάση θεραπείας -1ο δίμηνο ή 8 πρώτες εβδομάδες θεραπείας- 56 συνολικά ημερήσιες δόσεις
- Φάση συμπλήρωσης ή ολοκλήρωσης της θεραπείας – διαρκεί τουλάχιστον 4 μήνες ή 18 εβδομάδες -126 συνολικά ημερήσιες δόσεις

Σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO και την στρατηγική DOTS ο συνδυασμός αλλά και ο σχεδιασμός της διάρκειας της φυματίωσης δύναται να κατηγοριοποιηθεί σε 4 κύριες κατηγορίες (Πίν. 5.4).

Πίν. 5.4 Θεραπευτικά σχήματα κατά κατηγορία

TB ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	TB ΝΟΣΟΣ	Αρχική Φάση Ημερήσια χορήγηση Διάρκεια	Συμπλήρωση θεραπείας
I	Πρόσφατη νόσος (AFB +) Πρόσφατη νόσος (AFB -) με εκτεταμένη παρεγχυματική βλάβη, συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη Σοβαρή εξωπνευμονική TB	2HRZE	4HR ή 6HE
II	Προηγούμενη θεραπεία (AFB +) Υποτροπή Διακοπή Αποτυχία θεραπείας	2SHRZE/1HRZE	5HRE
III	Πρόσφατη νόσος (AFB-) μη εκτεταμένη νόσος* Πρόσφατη μη σοβαρή εξωπνευμονική TB*	2HRZ ή 2HRZE	4HR ή 6HE
IV	Χρόνια TB (AFB +) μετά από επιβλεπόμενη (DOTS) επαναθεραπεία Υποψία MDR TB	Χρήση δευτερευόντων αντιφυματικών Οδηγίες WHO/DOTS	Μακρά διάρκεια θεραπείας
* Περιορισμένη παρεγχυματική προσβολή , μικρή υπεζωκοτική συλλογή, Tbc λεμφαδένων, αρθρώσεων, δέρματος , οστών αλλά όχι σπονδυλικής στήλης.WHO/DOTS			

Στον πιο κάτω πίνακα 5.5 σημειώνεται η δοσολογία για τα «first line» αντιφυματικά φάρμακα σε παιδιά (C) και σε ενήλικες (A)

Πίν. 5.5 Δοσολογία αντιφυματικών «first line» σε παιδιά (C) και σε ενήλικες (A)

Primary Drugs	Daily dose	3 times a week (max)	2 times a week (max)
Isoniazid	C: 5-10mg/kg A: 5mg/kg (300mg)	C: 20mg/kg A: 10 (8-12) mg/kg (900mg)	C: 20mg/kg A: 15 (13-17)mg/kg (900mg)
Rifampicin	C: 10-20mg/kg A: 10 (8-12)mg/kg (600mg)	C: 10-20mg/kg A: 10 (8-12) mg/kg (900mg)	C: 10-20mg/kg A: 10 (8-12)mg/kg (900mg)
Pyrazinamide	C: 25 (20-30)mg/kg A: 25 (20-30)mg/kg (2gr)	C: 35 (30-40)mg/kg A: 35 (30-40)mg/kg (3g)	C: 50 (40-60)mg/kg A: 50 (40-60)mg/kg (3,5g)
Ethambutol	C: 20 (15-25)mg/kg (1,5g) A: 20 (15-25)mg/kg (2g)	C: 30 (25-35)mg/kg A: 30 (25-35) mg/kg (2g)	C: 40-50mg/kg (2,5gr) A: 45 (40-50)mg/kg (3,6mg)
Streptomycin	C: 15-30mg/kg A: 15mg/kg (1g)	C: 15mg/kg A: 15mg/kg (1g)	C: 15mg/kg A: 15mg/kg (1g)

Η διαλείπουσα χορήγηση της αντιφυματικής θεραπείας δεν συστήνεται παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις για να διασφαλιστεί η συνεργασία εκ μέρους του ασθενούς ή να διευκολυνθεί η επίβλεψη χορήγησης των αντιφυματικών φαρμάκων.

Σε αυτές τις περιπτώσεις επιδιώκεται η διαλείπουσα επιβλεπόμενη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής μόνο στη φάση συμπλήρωσης της θεραπείας [2HRZE/4(HR)3]. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί το θεραπευτικό σχήμα με διαλείπουσα επιβλεπόμενη χορήγηση και στις δύο φάσεις θεραπείας [2(HRZE) /4(HR)] παρόλο που όπως ήδη έχει τονιστεί πρέπει να αποφεύγεται.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO για την διαλείπουσα χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας ο ασθενής πρέπει να είναι HIV οροαρνητικός και να μην υπόκειται σε κίνδυνο HIV μόλυνσης.

Κατά την αρχική φάση θεραπείας των 8 πρώτων εβδομάδων (56 συνολικά δόσεις) χορηγείται ο ενδεδειγμένος συνδυασμός αντιφυματικών φαρμάκων όπως φαίνεται στον πίνακα με τα θεραπευτικά σχήματα σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO και τη στρατηγική DOTS.

Τα φάρμακα χορηγούνται άπαξ ημερησίως μέχρι την ταυτοποίηση του ΜΤ και της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα. Όταν τα αποτελέσματα ευαισθησίας είναι διαθέσιμα τότε η θεραπεία συνεχίζεται ή τροποποιείται βάσει των αποτελεσμάτων.

Όταν το στέλεχος αποδειχθεί να ανήκει στο ΜΤC και είναι ευαίσθητο στα χορηγούμενα αντί-φυματικά τότε μετά το 1ο δίμηνο ακολουθεί η φάση συμπλήρωσης της θεραπείας.

Η φάση συμπλήρωσης ή ολοκλήρωσης της θεραπείας διαρκεί συνήθως 4 μήνες (18 εβδομάδες-126 δόσεις) με τη χορήγηση του συνδυασμού HR στις ίδιες ημερήσιες εφάπαξ δόσεις.

Στις περιπτώσεις που η νόσος χαρακτηριστεί ως εκτεταμένη (σπηλαιώδης φυματίωση) ή μετά από την αρχική φάση θεραπείας ο βακτηριολογικός έλεγχος των πτυέλων εξακολουθεί να παραμένει θετικός τότε η φάση συμπλήρωσης της θεραπείας διαρκεί 7 μήνες (26 εβδομάδες-182 συνολικά δόσεις).

Η θεραπεία συνολικής διάρκειας 6 μηνών είναι συνήθως αποτελεσματική για την ΡΤΒ αλλά υπάρχουν κλινικές μελέτες σύμφωνα με τις οποίες επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών ωφελούνται από παράταση της θεραπείας.⁵⁻⁸

Γενικά παράταση της θεραπείας στους 9 μήνες ενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Ασθενείς με σπηλαιώδη ΡΤΒ με πλήρη ευαισθησία στα αντιφυματικά φάρμακα και στους οποίους οι καλλιέργειες πτυέλων παραμένουν θετικές μετά την αρχική φάση θεραπείας
- Ασθενείς στους οποίους οι καλλιέργειες πτυέλων παραμένουν θετικές μετά την αρχική φάση θεραπείας ανεξαρτήτως των ακτινολογικών ευρημάτων στην CxR
- Ασθενείς των οποίων η θεραπεία δεν περιλάμβανε Pyrazinamide στην πρώτη φάση ή ασθενείς με ανθεκτικότητα στην Pyrazinamide
- Ασθενείς οι οποίοι στην αρχική φάση αντί της ημερήσιας χορήγησης HRZE λαμβάνουν εναλλακτικά διαλείπουσα χορήγηση 3 φορές εβδομαδιαίως και έχουν θετική καλλιέργεια πτυέλων μετά από δύο μήνες θεραπείας.⁵

Στα παιδιά λόγω του μικρού φορτίου μυκοβακτηριδίων, την δυσανεξία στις μεγάλες ποσότητες φαρμάκων και του κινδύνου τοξικότητας της ethambutol, είναι συχνά αποδεκτή η θεραπεία με τρία φάρμακα (HRZ).

Εάν όμως υπάρχουν υποψίες ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα, υπάρχει προσβολή του ΚΝΣ ή πρόκειται για έφηβους, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το θεραπευτικό σχήμα με τέσσερα αντιφυματικά φάρμακα (HRZE).

5.4 Βασικές αρχές χορήγησης της αντιφυματικής θεραπείας:¹⁴

- Όταν πρόκειται για ΡΤΒ πρέπει να αποστέλλονται τρία δείγματα πτυέλων για AFB (ή αντίστοιχου υλικού σε περιπτώσεις εξωπνευμονικής φυματίωσης), ταυτοποίηση και συμβατικό έλεγχο ευαισθησίας με μια νεώτερη μοριακή τεχνική Xpert TB/RIF, καλλιέργειες σε υγρό και στερεό θρεπτικό υλικό.
- Εάν οι ασθενείς αδυνατούν να αποβάλουν πτύελα υποβάλλονται σε πρόκληση πτυέλων με εισπνοή 10-15ml υπέρτονου NaCl 15%. Σε ασθενείς με Βρογχικό Άσθμα ή Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια προηγείται βρογχοδιαστολή με β_2 – διεγέρτη.
- Αν η AFB πτυέλων ή οι μοριακές τεχνικές AMDT, Xpert TB/RIF^{9,10} αποβούν αρνητικές τότε πρέπει να αποστέλλονται για βακτηριολογικό έλεγχο γαστρικό υγρό ή και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL).
- Επί θετικής AFB πτυέλων επιβάλλεται και μοριακός έλεγχος ευαισθησίας σε (H) και σε (R).¹¹ Το μικροβιολογικό εργαστήριο του Γ.Ν. Λευκωσίας παρέχει το Xpert TB/RIF με έλεγχο ευαισθησίας μόνο στη (R).
- Κατόπιν όλων των ανωτέρω γίνεται διάκριση της ΡΤΒ σε βακτηριολογικά θετική ή αρνητική περίπτωση. Όταν πρόκειται για αρνητική βακτηριολογικά ΡΤΒ θα πρέπει να συνυπάρχουν σοβαρή κλινική υποψία με ακτινολογικά ευρήματα ύποπτα για ΡΤΒ.¹²
- Αν και ο μοριακός έλεγχος γίνεται μόνο επί θετικής AFB πτυέλων σε εξαιρετικά ισχυρή υποψία ανθεκτικότητας μπορεί να γίνει και σε αρνητικά για AFB πτύελα ή και σε άλλα κλινικά δείγματα εκτός του αναπνευστικού.¹³
- Εάν προηγήθηκε λήψη θεραπείας ο μοριακός έλεγχος για ευαισθησία κρίνεται απαραίτητος για τον σχεδιασμό κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος μέχρι να είναι διαθέσιμη η ευαισθησία του ΜΤ από την καλλιέργεια.
- Σε περίπτωση ελέγχου υλικού βιοψίας για φυματίωση αυτό δεν πρέπει να εμβαπτίζεται σε φορμόλη.
- Όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα η isoniazid (H), η rifampicin (R), η pyrazinamide (Z), και η ethambutol (E), πρέπει να χορηγούνται άπαξ ημερησίως επειδή ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού του ΜΤ είναι 20 ώρες, με άδειο στομάχι ή 2 ώρες μετά το φαγητό ή την λήψη αντιόξινων αλουμινίου.
- Για καλύτερη συνεργασία εκ μέρους του ασθενούς αλλά και ανεκτικότητας των φαρμάκων η κλινική μας προτείνει την χορήγηση (H) και (R) μαζί σε άπαξ δόση 1 ώρα πριν το πρόγευμα και την Z και E μαζί σε άπαξ δόση 2 ώρες μετά το πρόγευμα.

- Οι διαιρούμενες δόσεις των πρωτευόντων αντιφυματικών συστήνεται να αποφεύγονται.
- Η (R) επιταχύνει τον μεταβολισμό πολλών άλλων φαρμάκων των οποίων απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας τους.
- Απαγορεύεται να προστίθεται ένα μόνο αντιφυματικό φάρμακο σε αποτυχημένο συνδυασμό αντιφυματικής θεραπείας.
- Τα διαλείποντα θεραπευτικά σχήματα χορηγούνται μόνον υπό άμεση επιβλεπόμενη θεραπεία.
- Η isoniazid ανταγωνίζεται την pyridoxyl phosphate για το ένζυμο apotryptophanase και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα ανεπάρκειας της βιταμίνης pyridoxine (βιταμίνης B6). Έτσι η ταυτόχρονη χορήγηση pyridoxine μπορεί να απαιτηθεί για αποφυγή ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας.

Η συνήθης ημερήσια δόση της pyridoxine B6 είναι 10-25 mg. Εναλλακτικά η βιταμίνη B6 μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 50mg 2 φορές την εβδομάδα. Εάν εμφανισθεί περιφερική νευροπάθεια χορηγείται σε ημερήσια δόση 50-75mg.¹⁵

Γενικά σε θεραπεία με isoniazid συστήνεται η χορήγηση pyridoxine 10mg ημερησίως στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Άτομα προχωρημένης ηλικίας
- Έγκυες γυναίκες
- Παιδιά μόνο με κακή διατροφή και με κίνδυνο ανεπάρκειας pyridoxine ή που εκδηλώνουν παραισθησίες
- Νεογνά υπό θεραπεία με isoniazid ή νεογνά που θηλάζουν και των οποίων οι μητέρες λαμβάνουν isoniazid
- Άτομα με προϋπάρχουσα περιφερική νευροπάθεια, διαβήτη, χρόνια νεφρική ή ηπατική νόσο, κακοήθεια, αλκοολισμό, υποσιτισμό, ανοσοκαταστολή ή HIV λοίμωξη^{5,15}
- Σε περίπτωση λήψης cycloserine ή terizidone σε θεραπεία MDR ή XDR-TB η προτεινόμενη ημερήσια δόση της B6 είναι 50 mg για κάθε 250 mg cycloserine (ή terizidone) που χορηγείται.
- Κατά αντίστροφο τρόπο η pyridoxine αδρανοποιεί την isoniazid (1mg προς 1mg) και χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων από 10-15 mg ημερησίως οδηγούν ουσιαστικά σε υποθεραπευτικά επίπεδα isoniazid και αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας σε αυτήν.¹⁴
- Η χορήγηση στεροειδών σε ανάλογη δόση 35-40 mg prednisone συστήνεται κυρίως σε εξωπνευμονική σοβαρή και εκτεταμένη μορφή φυματίωσης και σε απειλητική για τη ζωή εικόνα αιματογενούς διασποράς.

Περιπτώσεις στις οποίες συστήνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών:

- Γενικευμένη φυματίωση
- Κεγχροειδής φυματίωση
- Φυματιώδης μηνιγγίτιδα, περικαρδίτιδα, πλευρίτιδα
- Φυματίωση επινεφριδίων
- Φυματίωση οφθαλμών
- Πυλαία λεμφαδενοπάθεια με συνοδό ατελεκτασία (κατεξοχήν στα παιδιά)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση στα αντιφυματικά φάρμακα

Στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα η προσθήκη κορτικοστεροειδών συνιστάται σε όλες τις περιπτώσεις και ιδιαίτερα σε νόσο σταδίου II-III. Σε παιδιά με ΣΒ < 25Kg χορηγείται dexamethazone 8mg ημερησίως ενώ σε παιδιά με ΣΒ > 25Kg και σε ενήλικες 12mg ημερησίως για 3 εβδομάδες και ακολουθεί σταδιακή μείωση και διακοπή.

Στη φυματιώδη περικαρδίτιδα συστήνεται η έναρξη prednisone 60mg ημερησίως για 4 εβδομάδες και συνέχιση με prednisone 30mg για άλλες 4 εβδομάδες. Ακολουθως γίνεται σταδιακή μείωση και διακοπή.

Στην αμφοτερόπλευρη φυματιώδη πλευρίτιδα ή στην ταχέως αναπαραγόμενη, η προσθήκη prednisone φαίνεται ότι συμβάλλει στην ταχύτερη απορρόφηση του πλευρικού υγρού. Συνιστώμενη δόση 40mg ημερησίως για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια γίνεται σταδιακή μείωση και διακοπή.^{14,16}

5.5 Βασικές αρχές παρακολούθησης των ασθενών και ελέγχου της ανταπόκρισης στην Θεραπεία:

- Αρχική εκτίμηση FBC, LFT, UN, Creat, K⁺, Na⁺, Glucose, UA, ανοσολογικός έλεγχος για HIV, HBV, HCV και οφθαλμιατρική εξέταση για μέτρηση της οπτικής οξύτητας και ανίχνευση τυχόν αχρωματοψίας.
- Μηνιαίος έλεγχος δειγμάτων AFB και καλλιέργειες έως ότου δύο συνεχόμενες καλλιέργειες αποβούν αρνητικές για MT. Στο 80% των ασθενών οι καλλιέργειες αρνητικοποιούνται το πρώτο δίμηνο και στο 95% των ασθενών το πρώτο τρίμηνο.⁶
- Αφού αρνητικοποιηθούν οι καλλιέργειες δεν απαιτείται μηνιαίος μικροβιολογικός επανέλεγχος δειγμάτων.⁵
- Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους υποβάλλονται εβδομαδιαία σε κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Ελέγχονται κυρίως για δυσανεξία στα φάρμακα

ή για τυχόν άλλες παρενέργειες. Επίσης υποβάλλονται μηνιαία σε οφθαλμιατρική εξέταση και καταγράφεται οποιαδήποτε μεταβολή του σωματικού βάρους.

Ο εργαστηριακός έλεγχος αφορά όπως και στην αρχική εκτίμηση FBC, LFT, UN, Creat, K+, Na+, Glucose, UA.

- Ο έλεγχος με CxR γίνεται με την λήξη της αρχικής φάσης θεραπείας μετά από το πρώτο δίμηνο, ακολούθως στους τρεις μήνες από την έναρξη θεραπείας και αμέσως μετά από την ολοκλήρωσή της.
- Σε περίπτωση φαρμακευτικών παρενεργειών ή δυσανεξίας πριν από οιαδήποτε τροποποίηση και διακοπή αντιφυματικού φαρμάκου πρέπει να εξετάζετε η προσθήκη συμπτωματικής θεραπείας ή και η χορήγηση των αντιφυματικών μετά από ελαφρύ γεύμα.
- Η θεραπεία σε ασθενείς με κίνδυνο αποτυχίας, υποτροπής ή αναζωπύρωσης της νόσου όπως επί εκτεταμένης και σπηλαιώδους PTB, παραμονής θετικών καλλιέργειών μετά από την αρχική φάση θεραπείας, φαρμακευτικής δυσανεξίας, αδυναμίας συμμόρφωσης και ΣΒ μικρότερο του ιδανικού κατά 10% πρέπει να παρατείνεται στους 9 μήνες.^{17,18}
- Αιματογενείς μορφές φυματίωσης όπως η φυματίωση του ΚΝΣ, των οστών και των αρθρώσεων, η φυματιώδης μηνιγγίτιδα και λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου πρέπει να υποβάλλονται σε 12μηνιαία θεραπεία.^{11,12}
- Σε θετική καλλιέργεια μετά από 3μηνιαία θεραπεία ή σε μη ικανοποιητική κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση απαιτείται έλεγχος της συμμόρφωσης του ασθενούς στη λήψη των αντιφυματικών και επανάληψη του ελέγχου ευαισθησίας.¹⁹
- Η επιτροπή Euro-TB ορίζει ως αποτυχία της θεραπείας την παραμονή θετικής άμεσης χρώσης ή θετικής καλλιέργειας ή επαναθετικοποίησή τους μετά τον 5ο μήνα θεραπείας.¹⁰
- Η ολοκλήρωση της θεραπείας καθορίζεται από το συνολικό αριθμό δόσεων και την πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία και όχι από τον αρχικό σχεδιασμό της διάρκειας σε μήνες.
- Στην πνευμονολογική κλινική του Γ.Ν. Λευκωσίας Οι ασθενείς ελέγχονται στο τέλος της θεραπείας, στον 1ο χρόνο από την έναρξη και ακολούθως ανά έτος για την επόμενη τριετία με βακτηριολογικό και απεικονιστικό έλεγχο.

5.6 Παρενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων:

Παρόλο που οι παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων είναι σχετικά σπάνιες, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πριν την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας για τυχόν εμφάνιση τέτοιων παρενεργειών.

Πίν. 5.6 Συνήθεις παρενέργειες και ενοχοποιούμενα αντιφυματικά φάρμακα

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ενοχοποιούμενα φάρμακα		
ΓΕΣ (ναυτία, ανορεξία, έμετος, κοιλιακό άλγος)	<ul style="list-style-type: none"> Ethionamide Clofazimine 	<ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolones Rifabutin 	<ul style="list-style-type: none"> PAS Aminoglycosides
Κεφαλαλγία	<ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolones Ethambutol 	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazid Ethinamide 	<ul style="list-style-type: none"> Cycloserine
Δερματικά εξανθήματα	<ul style="list-style-type: none"> Clofazimine Isoniazid 	<ul style="list-style-type: none"> Cycloserine Rifabutin 	<ul style="list-style-type: none"> Ethionamide Ethambutol
Φωτοευαισθησία	<ul style="list-style-type: none"> Clofazimine 	<ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolones 	
Νεφροτοξικότητα	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglycosides Capreomycin 	<ul style="list-style-type: none"> Ethambutol 	<ul style="list-style-type: none"> Cycloserine
Ηπατοτοξικότητα	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazid PAS 	<ul style="list-style-type: none"> Rifabutin Fluoroquinolones 	<ul style="list-style-type: none"> Ethionamide Rifampicin Pyrazinamide
Διαταραχές συμπεριφοράς	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazid Ethionamide 	<ul style="list-style-type: none"> Cycloserine Fluoroquinolones 	
Μυοσκελετικό σύστημα Αρθρώσεις	<ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolones Rifampicin 	<ul style="list-style-type: none"> Pyrazinamide Isoniazid (ANA) 	<ul style="list-style-type: none"> Rifabutin
Διαταραχές όρασης Αχρωματοψία	<ul style="list-style-type: none"> Ethambutol Isoniazid (high dose) 	<ul style="list-style-type: none"> Rifabutin Linezolid 	<ul style="list-style-type: none"> Clofazimine
Ωτοτοξικότητα	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglycosides 	<ul style="list-style-type: none"> Capreomycin 	
Ζάλη	<ul style="list-style-type: none"> Cycloserine Aminoglycosides Capreomycin 	<ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolones 	
Περιφερική Νευροπάθεια	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazid 	<ul style="list-style-type: none"> Ethionamide 	<ul style="list-style-type: none"> Cycloserine
Υποθυρεοειδισμός	<ul style="list-style-type: none"> Ethionamide 	<ul style="list-style-type: none"> PAS 	
ΥποΚ+, ΥποMg++	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglycosides 	<ul style="list-style-type: none"> Capreomycin 	

Τα σημειούμενα με μαύρο χρώμα φάρμακα εμφανίζουν συχνότερα την προαναφερόμενη παρενέργεια

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι η rifampicin είναι δυνατόν να προκαλέσει αιματολογικές διαταραχές με συχνότερη την θρομβοπενία η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με την εμφάνιση πετεχειώδους εξανθήματος. Η linezolid, αν και σπάνια (0,4-1%) μπορεί επίσης να επιφέρει βαριά καταστολή του μυελού με επηρεασμό όλων των σειρών.

- **Ηπατοτοξικότητα:**

Κατεχοχρήνη ηπατοτοξικά φάρμακα είναι η isoniazid, η rifampicin και η pyrazinamide.

Η ηπατοτοξικότητα εκδηλώνεται αρχικά με συμπτώματα όπως ναυτία, ανορεξία, εμέτους και κοιλιακό άλγος τα οποία είναι συνήθη και σε απλή γαστρεντερική δυσανεξία.

Η σοβαρότητα της συμπτωματολογίας, η εμφάνιση ικτέρου και διαρροϊκών κενώσεων και η άνοδος των ALT, AST πέραν του τριπλάσιου των φυσιολογικών τιμών επιβάλλει την διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία επίσης διακόπτεται όταν η άνοδος των ALT, AST είναι πέραν του πενταπλάσιου των φυσιολογικών τιμών ακόμα και επί απουσίας συμπτωμάτων. Η ύπαρξη υπέρχολερυθριναιμίας επιβάλλει την διακοπή της θεραπείας ακόμα και όταν η άνοδος των ALT, AST είναι πέραν του διπλασίου των φυσιολογικών τιμών.

Ο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος αλλά και η κλινική εικόνα του ασθενούς καθορίζουν τις αποφάσεις για την διακοπή ή συνέχιση της αντιφυματικής θεραπείας.

Σε περίπτωση διακοπής της αντιφυματικής θεραπείας και επανόδου των ALT, AST εντός φυσιολογικών επιπέδων ή τουλάχιστον κάτω του διπλασίου αυτών, επιχειρείται σταδιακή επαναχορήγηση της αντιφυματικής με ένα φάρμακο ανά εβδομάδα.

- **Δερματικό εξάνθημα:**

Αποτελεί τη συνηθέστερη παρενέργεια στην λήψη των αντιφυματικών φαρμάκων. Εάν δεν είναι γενικευμένο και συνοδεύεται από κνησμό αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με την χορήγηση αντισταμινικών φαρμάκων χωρίς διακοπή της αντιφυματικής θεραπείας.

Εάν πρόκειται για γενικευμένο και σοβαρό εξάνθημα τότε διακόπτεται η αντιφυματική θεραπεία και μετά την υποχώρησή του επιχειρείται σταδιακή ανά 2-3 μέρες απευαισθητοποίηση στα αντιφυματικά φάρμακα.

Πίν. 5.7 Δόσεις αντιφυματικών για απευαισθητοποίηση

Αντιφυματικό φάρμακο	1η μέρα	2η μέρα	3η μέρα
INH	100mg	200mg	300mg
RIF	150mg	300mg	600mg
PZA	500mg	1000mg	25-30mg/Kg
EMB	400mg	800mg	15-25mg/Kg
SM	125mg	500mg	15mg/Kg

Συστήνεται η χορήγηση των υπαρχόντων σκευασμάτων των αντιφυματικών φαρμάκων να γίνεται χωρίς να μοιράζονται τα δισκία για την αυστηρή τήρηση και μόνο της δοσολογίας. Για αυτό ακριβώς το λόγο στη διαδικασία απευαισθητοποίησης συστήνονται οι ανωτέρω δοσολογίες των αντιφυματικών σύμφωνα με την δύναμη των δισκίων που διατίθενται στα φαρμακεία των δημόσιων νοσηλευτηρίων.

- **Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων**

Στον πίνακα 5.8 παρουσιάζονται οι κυριότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντιφυματικών και άλλων συνχορηγούμενων φαρμάκων.

Πίν. 5.8 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ αντιφυματικών και άλλων συνχορηγούμενων φαρμάκων

Αντιφυματικό φάρμακο Isoniazid (H)	Συνχορηγούμενο φάρμακο Phenytoin Sodium, Carbamazepine, Warfarin, Diazepam	Αλληλεπίδραση Αύξηση της συγκέντρωσης των συν-χορηγούμενων φαρμάκων
	Prednisolone	Αύξηση της συγκέντρωσης της Isoniazid (H)
	Antacids	Μείωση της συγκέντρωσης της Isoniazid (H)
Rifampicin (R)	Warfarin, Corticosteroids, Estrogens, Antiarrhythmics, digoxin, Theophylline	Μείωση της συγκέντρωσης συν-χορηγούμενων φαρμάκων
Pyrazinamide (Z)	Probenicid	Αύξηση της συγκέντρωσης της Pyrazinamide (Z)
Ethambutol (E)	Aluminum hydroxide	Μείωση της συγκέντρωσης της Ethambutol (E)
Streptomycin (S)		Συνεργική δράση με άλλα νεφροτοξικά ή ωτοτοξικά φάρμακα

5.7 Αντιφυματική θεραπεία σε ειδικές περιπτώσεις

5.7.1 Εγκυμοσύνη

Τόσο η έγκυος όσο και το έμβρυο κινδυνεύουν περισσότερο από την καθυστέρηση έναρξης της αντιφυματικής θεραπείας παρά από την τοξικότητα των αντιφυματικών φαρμάκων. Τα περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα θεωρούνται ασφαλή για την έγκυο γυναίκα και το έμβρυο.

Από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα εξαιρείται η streptomycin (Sm) που είναι ωτοτοξική για το έμβρυο και η pyrazinamide (Z) λόγω πιθανής τερατογόνου δράσης.

Η pyrazinamide (Z) με προϋπόθεση την ευαισθησία σε αυτήν και σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις περιπτώσεις όπου υπάρχει πιθανή ή επιβεβαιωμένη ανθεκτικότητα σε άλλα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Επίσης σύμφωνα με το CDC χρησιμοποιείται στις οροθετικές HIV έγκυες γυναίκες.

Η streptomycin (Sm) όπως και οι άλλες aminoglycosides δεν πρέπει να χορηγούνται λόγω της τοξικής τους δράσης στο ακουστικό νεύρο του εμβρύου.

Η capreomycin και οι fluoroquinolones δεν πρέπει να χορηγούνται λόγω τερατογόνου δράσης.

Σε όλες τις έγκυες ή λεχώνες που λαμβάνουν isoniazid συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση pyridoxine B₆ 25mg ημερησίως.

Λόγω μη συμπερίληψης της pyrazinamide (Z) στο θεραπευτικό σχήμα συστήνεται θεραπεία για 9 μήνες με το σχήμα 9HRE.

Οι συγκεντρώσεις των ανωτέρω αντιφυματικών στο μητρικό γάλα όπως και οι παρενέργειές τους στο βρέφος είναι μηδαμινές. Το βρέφος πρέπει να τίθεται άμεσα σε θεραπεία για LTBI, να απομακρύνεται από την μητέρα έως ότου αυτή καταστεί μη μεταδοτική (αρνητικοποίηση καλλιιεργειών), και ακολούθως να εμβολιάζεται με BCG εάν η Mantoux παραμένει αρνητική μετά το 1ο τρίμηνο.

Εάν η μητέρα έχει συμπληρώσει την αρχική φάση θεραπείας και κατέστη μη μεταδοτική (αρνητικοποίηση καλλιιεργειών) δεν αποθαρρύνεται ο θηλασμός του βρέφους.^{14,16}

5.7.2 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια:

Η αποβολή των (H) , (R) , (Z) πραγματοποιείται σχεδόν εξ ολοκλήρου δια της χολής. Δια του ουροποιητικού αποβάλλονται η (Sm), η (E) και τα προϊόντα του μεταβολισμού της (Z).

Σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με $EGFR \leq 30\text{ml/min}$ καθώς και σε αιμοκάθαρση τα πρωτεύοντα φάρμακα (H), (R) και η moxifloxacin, η ethionamide, η lizemolide και η clofazimine χορηγούνται καθημερινά στην προβλεπόμενη δόση για το ΣΒ του ασθενούς.

Τα πρωτεύοντα (E) και η (Z) χορηγούνται στην προβλεπόμενη για το ΣΒ δόση 3 φορές εβδομαδιαίως.

Οι aminoglycosides και η capreomycin χορηγούνται σε δόση 12-15mg/kg 2 με 3 φορές εβδομαδιαίως.

Η cycloserin χορηγείται είτε καθημερινά σε δόση 250mg ή 3 φορές την εβδομάδα σε δόση 500mg. Το PAS χορηγείται καθημερινά σε δόση 4gr x 2.

Η δόση της imipenem/cilastatin αναπροσαρμόζεται σε 500mg x 3 όταν η Clear Cr \approx 20-40 ml/min και σε 500mg x 2 όταν η Clear Cr $<$ 20ml/min.

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν (H) θα πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά pyridoxine 25mg/day.

Σε ασθενή ο οποίος υποβάλλεται σε αιμοδιάλυση τα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται άπαξ μετά από την συνεδρία της αιμοδιάλυσης.

Οι προτεινόμενοι συνδυασμοί για τη θεραπεία της ενεργού PTB είναι:

1. **2 HRZ / 6 HR *****

2. **2 HRZ^{3E3} / 4 HR** Η pyrazinamide (Z) και η ethambutol (E) χορηγούνται 3 φορές την εβδομάδα σε δόσεις (Z):25mg/kg και (E): 15mg/kg.^{14, 16}

Στον πίνακα 5.9 παρατίθεται η συνιστώμενη δόση των αντιφυματικών σε ενήλικες με νεφρική ανεπάρκεια και σε ενήλικες που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS.

Πίν. 5.9 Συνιστώμενη τροποποίηση δόσης αντιφυματικών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς σε Αιμοδιάλυση

Τροποποιημένο από WHO Guidelines For The Programmatic Management Of Drug-Resistant Tuberculosis Emergency Update 2008

Φάρμακο	Τροποποίηση της δόσης	Συνιστώμενη δόση σε Clear. Creat. <30ml/min ή σε αιμοδιάλυση
Isoniazid	Όχι	300 mg od or 900 mg 3 times/week
Rifampicin	Όχι	600 mg od or 600 mg 3 times/week
Pyrazinamide	Ναι	25–35 mg/kg/dose 3 times/week (not daily)
Ethambutol	Ναι	15–25 mg/kg/dose 3 times/week (not daily)
Levofloxacin	Ναι	750–1000 mg/dose 3 times/week (not daily)
Cycloserine	Ναι	250 mg once daily, or 500 mg/dose 3 times/week*
Ethionamide	Όχι	250–500 mg/dose daily
PAS	Όχι	4 gm/dose bid
Streptomycin	Ναι	12–15 mg/kg/dose 2–3 times/week (not daily)
Capreomycin	Ναι	12–15 mg/kg/dose 2–3 times/week (not daily)
Kanamycin	Ναι	12–15 mg/kg/dose 2–3 times/week (not daily)
Amicacin	Ναι	12–15 mg/kg/dose 2–3 times/week (not daily)

- Ο έλεγχος της συγκέντρωσης των αντιφυματικών θα αποτελούσε το gold standard αλλά προς το παρόν δεν γίνεται από το μικροβιολογικό εργαστήριο του Γ.Ν. Λευκωσίας
- Σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση ακολουθούνται οι οδηγίες όπως και στην αιμοδιάλυση
- Όλα τα φάρμακα χορηγούνται άπαξ αμέσως μετά την συνεδρία της αιμοδιάλυσης
- Σε παχύσαρκους ασθενείς η δοσολογία των aminoglycosides, pyrazinamide και ethambutol προσαρμόζεται σύμφωνα με το ιδανικό βάρος σώματος

5.7.3 Σοβαρή ηπατική νόσος:

Η χορήγηση αντιφυματικής φαρμακευτικής αγωγής δεν αντεδεικνύεται σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης οξείας ηπατίτιδας ή με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.

Βασικές αρχές που διέπουν την επιλογή του συνδυασμού της θεραπείας και της απρόσκοπτης συνέχισής της είναι:

- Τα ηπατοτοξικά φάρμακα είναι κυρίως : (H), (R), (Z)
- Η άνοδος της χολερυθρίνης και η εμφάνιση ίκτερου συσχετίζεται κυρίως με την (R)
- Εάν διαπιστωθεί φαρμακευτική ηπατίτιδα, τριπλασιασμός ALT, AST με συμπτώματα ή πενταπλασιασμός χωρίς συμπτώματα, η αντιφυματική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι να επανέλθουν στα πριν την έναρξη της θεραπείας επίπεδα. Ακολούθως επαναχορηγούνται τα φάρμακα με τη σειρά, μέχρι να εντοπισθεί το υπεύθυνο φάρμακο το οποίο και διακόπτεται οριστικά. Συνήθως η επανέναρξη γίνεται με την (R) ενώ η (Z) πρέπει να αποφεύγεται.
- Εάν διαπιστωθεί ίκτερος ή επιδείνωση προϋπάρχουσας ικτερικής χροιάς, η αντιφυματική αγωγή επίσης θα πρέπει να διακόπτεται.
- Σε προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία και αύξηση των ALT, AST λιγότερο όμως από το τριπλάσιο επιδιώκεται έναρξη αντιφυματικής με ένα ηπατοτοξικό φάρμακο.

Τα προτεινόμενα σχήματα σε ηπατική νόσο και φυματίωση κατά την αρχική φάση της θεραπείας είναι:

1. Με 2 ηπατοτοξικά: **2HRES/6 HR** ή **2HRE/7HR** (με δεδομένη την ευαισθησία στην INH)
ή
6-9 RZE (σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην INH)
2. Με 1 ηπατοτοξικό: Προτιμάται η (R) ως λιγότερο ηπατοτοξικό
3RE Lfx Am (or Cm)/9RE Lfx

Εάν όμως υπάρχει υπερχολερυθριναιμία προτιμάται η (H)
2 HES/10HE
3. Σε σοβαρή ηπατική νόσο όταν δεν χορηγείται κανένα από τα πρωτεύοντα (H), (R), (Z) και συστήνεται το ακόλουθο σχήμα:^{14,16}
6E Lfx Cs Am (or Cm)/12-18E Lfx Cs

5.7.4 Έλλειψη G-6PD:

Τα προτεινόμενα σχήματα θεραπείας σε έλλειψη G-6PD είναι:

1. **6-9 RZE** ή
2. **2RZE/10RE**

Σε έλλειψη του ενζύμου G-6PD η isoniazid (H) οι φλουοοquinolones και τα ενέσιμα αντιφυματικά (streptomycin, ampicillin, kanamycin, capreomycin) πρέπει να αποφεύγονται λόγω σοβαρής αιμόλυσης που μπορεί να παρατηρηθεί.¹⁴

5.7.5 Ca ουροδόχου κύστεως/BCG:

Συνήθως μετά από θεραπευτική έγχυση BCG σε καρκίνο της ουροδόχου κύστης μπορεί να απομονωθεί και να ταυτοποιηθεί *M. Bovis* το οποίο εξορισμού θεωρείται ανθεκτικό στην pyrazinamid (Z). Το προτεινόμενο σχήμα θεραπείας είναι:¹⁴

2HRE/7HR (με δεδομένη την ευαισθησία στην INH)

5.7.6 Συνλοίμωση HIV-TBC

Ενώ οι αρχές που διέπουν τη θεραπεία της ενεργού φυματίωσης στους οροθετικούς HIV ασθενείς είναι σε γενικές γραμμές ίδιες με αυτές που ακολουθούνται στους οροαρνητικούς HIV ασθενείς πρέπει να επισημανθούν τα εξής:

- Η συχνά άτυπη εμφάνιση της ενεργού TB στους οροθετικούς HIV ασθενείς, με άτυπα απεικονιστικά ευρήματα και έλλειψη συμπτωμάτων
- Η αυξημένη επίπτωση εξωπνευμονικής φυματίωσης στους οροθετικούς HIV ασθενείς

Το θεραπευτικό σχήμα 2HRZE/7HR υπό την προϋπόθεση ότι το απομονωθέν στέλεχος του MT είναι ευαίσθητο σε όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα συστήνεται ως το θεραπευτικό σχήμα επιλογής.

Η συνολική διάρκεια θεραπείας πρέπει να είναι 9 μήνες ή να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιέργειών των δειγμάτων.

Βασικά η θεραπεία στους οροθετικούς HIV ασθενείς ακολουθεί τους ίδιους κανόνες όπως και στους οροαρνητικούς HIV ασθενείς.

Ο κίνδυνος υποτροπής της φυματίωσης πιστεύεται ότι μπορεί να είναι ο ίδιος σε οροθετικούς και μη οροθετικούς HIV ασθενείς οι οποίοι έλαβαν για τουλάχιστον έξι μήνες rifampicin (R).

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η αντιρετροϊκή θεραπεία HAART μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής της φυματίωσης.²⁰⁻²²

Παρόλο που ο συνδυασμός αντιφυματικής και αντιρετροϊκής θεραπείας βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με συνλοίμωση HIV-TBC, είναι προτιμότερο λόγω της ποικίλης αλληλεπίδρασης των αντιφυματικών με τα αντιρετροϊκά φάρμακα και εφόσον η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει να ολοκληρώνεται η αρχική φάση της αντιφυματικής θεραπείας και στη συνέχεια να προστίθεται η αντιρετροϊκή αγωγή.

Το βέβαιο είναι ότι σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να καθυστερήσει η έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας ενώ για την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας δεν υπάρχει ομοφωνία.

Η έναρξη της αντιφυματικής αγωγής αποφασίζεται σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC (2011) και εξατομικεύεται σε κάθε περίπτωση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο εξέλιξης της HIV λοίμωξης, τις συνέπειες της τυχόν διακοπής της αντιρετροϊκής θεραπείας λόγω τοξικότητας, παρενεργειών και φαρμακευτικών αλληλοεπιδράσεων.

Αποτελεί σημαντική καταγραφή διάφορων μελετών ότι σε ασθενείς με συνλοίμωξη HIV-TB οι θάνατοι λόγω της TB είναι πιο συχνοί κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αντιφυματικής αγωγής, ενώ οι θάνατοι λόγω της εξέλιξης HIV λοίμωξης επισυμβαίνουν αργότερα.²³⁻²⁵

Πίν. 5.10 Συστάσεις για την χορήγηση της HAART

	Κατευθυντήριες οδηγίες του CDC 2011
CD4 cells/μL*	Έναρξη της αντί-ρετροϊκής θεραπείας HAART
CD4 < 200	Εξατομίκευση του περιστατικού Πιθανή έναρξη σε 2-4 εβδομάδες
CD4 ≈ 200-500	Πιθανή έναρξη σε 2-4 εβδομάδες ή και μετά τη συμπλήρωση της αρχικής φάσης της αντί-φυματικής θεραπείας σε 8 εβδομάδες
CD4 > 500	Πιθανή έναρξη σε 8 εβδομάδες

* Η μέτρηση των CD4 γίνεται κάθε 6-8 εβδομάδες και αναλόγως αναπροσαρμόζεται το χρονοδιάγραμμα έναρξης της HAART

Η έναρξη της HAART μέσα σε δύο έως τέσσερις εβδομάδες αντιφυματικής αγωγής έχει συνδεθεί με μείωση της εξέλιξης της HIV μόλυνσης (CDC σταδιοποίηση) αλλά με μεγάλη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών και παράδοξων αντιδράσεων.

Με την καθυστέρηση της χορήγησης της HAART κατά τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής η εμφάνιση και η σοβαρότητα του συνδρόμου IRIS μειώνεται. Εν κατακλείδι η επιλογή της χρονικής στιγμής για έναρξη της HAART πρέπει να βασίζεται στην αρχική ανταπόκριση στην αντιφυματική θεραπεία, στη σοβαρότητα της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ασθενούς και στις τυχόν φαρμακευτικές παρενέργειες.²⁶

Η αντιφυματική θεραπεία θα πρέπει να τροποποιείται μόνο όταν ο ασθενής έχει αναπτύξει δυσανεξία ή σοβαρή τοξικότητα από τα αντιρετροϊκά.

Επίσης η ανάπτυξη γονοτυπικής ανθεκτικότητας σε ορισμένα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι δυνατόν να περιορίσει το συνδυασμό της HAART σε φάρμακα τα οποία έχουν αλληλεπίδραση με τα αντιφυματικά φάρμακα.

Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να υποχρεώσουν την επέκταση της διάρκειας της αντιφυματικής αγωγής.²⁷

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ rifampicin (R) και αντιρετροϊκών φαρμάκων είναι συχνές και δύνανται να περιπλέξουν την θεραπεία της συνλοίμωξης TB/HIV.^{27,28}

Η rifampicin προάγει ένα ένζυμο στο ηπατικό κυτόχρωμα P-450 (CYP) το οποίο εμπλέκεται στον μεταβολισμό των αναστολέων της πρωτεάσης (PIs) και των μη-νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTI).

Η rifampicin μπορεί να επιταχύνει την κάθαρση των PIs και των NNRTI που μεταβολίζονται στο ήπαρ, με αποτέλεσμα τα υποθεραπευτικά επίπεδα των φαρμάκων.

Σημαντικές κλινικές φαρμακευτικές αλληλοεπιδράσεις μπορεί να γίνουν εμφανείς μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας όταν το επαγωγικό αποτέλεσμα μεγιστοποιείται και δυνατόν να επιμένουν για δύο εβδομάδες μετά την απόσυρση της rifampicin από το θεραπευτικό σχήμα.

Επιπλέον, η rifampicin μπορεί να ενισχύσει την δραστηριότητα η οποία καταλήγει στην απομάκρυνση των PIs από τον οργανισμό.

Ανεξάρτητα από αυτές τις αλληλοεπιδράσεις, η rifampicin κανονικά δεν θα πρέπει να αποκλείεται από την κλασική θεραπεία της TB/HIV συνλοίμωξης.

5.7.7 Σύνδρομο IRIS

Το σύνδρομο **IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)** γνωστό και ως παράδοξη επιδείνωση της φυματίωσης χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση νέων κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων σε ασθενή υπό κατάλληλη αντί-φυματική θεραπεία.

Το σύνδρομο IRIS αποτελεί φλεγμονώδη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα αντιγόνα του MT και παρατηρείται μετά την αρχική βελτίωση των υπό θεραπεία ασθενών με TB, AIDS ή και των ασθενών με συν-λοίμωξη HIV/TB.²⁹

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου κυμαίνεται μεταξύ 11-45% και είναι συχνότερο σε ασθενείς με έξωπνευμονική TB, αιματογενή διασπορά και μειωμένα CD4.³⁰

Συνήθως εκδηλώνεται με εμφάνιση τραχηλικής λεμφαδενίτιδας ή λεμφαδενίτιδας μεσοθωρακίου, νέα διηθήματα στο πνευμονικό παρέγχυμα με ή χωρίς πυρετική κίνηση.

Η διάρκεια κυμαίνεται από λίγες μέρες έως και εβδομάδες και σε μερικές περιπτώσεις παρατηρούνται πολλαπλές υποτροπές.

Η διάγνωση στηρίζεται κατά κύριο λόγο στον αποκλεισμό τυχόν αναζωπύρωσης της φυματίωσης και η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση prednisone 20-50mg για 2 εβδομάδες και ακολούθως σταδιακή μείωση και διακοπή.¹⁴

5.8 Αντιφυματική θεραπεία βακτηριολογικά αρνητικής PTB και εξωπνευμονικής TB

Σε ποσοστό έως και **20%** των περιπτώσεων PTB δεν υπάρχει βακτηριολογική επιβεβαίωση με θετικοποίηση των καλλιεργείων.

Η αποτυχία της απομόνωσης και ταυτοποίησης του MT οφείλεται κατεξοχήν σε ακατάλληλο δείγμα προς εξέταση όσον αφορά την συλλογή ή την ποσότητα του δείγματος ή ακόμα και στην απουσία ικανού αριθμού βακίλλων στο υπό εξέταση δείγμα.

Σύμφωνα με τον ορισμό της WHO το 2013 η **κλινική διάγνωση της φυματίωσης ή η διάγνωση της βακτηριολογικά αρνητικής φυματίωσης** (PTB ή εξωπνευμονικής TB) ορίζεται:

- Όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια για τον ορισμό της βακτηριολογικά επιβεβαιωμένης περίπτωσης δηλαδή όταν δεν υπάρχει απομόνωση και ταυτοποίηση του MT
- Όταν αποφασίζεται με κλινικά και άλλα κριτήρια ή έναρξη αντιφυματικής θεραπείας

Η διάγνωση της βακτηριολογικά αρνητικής εξωπνευμονικής TB πολλές φορές ενισχύεται από το υλικό βιοψίας αλλά χωρίς όμως να επιβεβαιώνεται με απομόνωση και ταυτοποίηση του MT.

5.8.1 Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την βακτηριολογικά αρνητική PTB

1. 2HRZE και εάν δεν υπάρχει κλινική ή και απεικονιστική βελτίωση σε 2 μήνες συνέχιση με 2HR (θεραπεία παλαιάς PTB)
2. Εάν υπάρχει κλινική ή και απεικονιστική βελτίωση μετά την λήψη 2HRZE συνέχιση με 4HR εάν σύμφωνα με το ιστορικό της πιθανής έκθεσης δεν υπάρχουν πληροφορίες για πιθανή ανθεκτικότητα.
Σε αντίθετη περίπτωση συστήνεται συνέχιση με 4HRE

5.8.2 Αντιφυματική θεραπεία σε παλαιά PTB

Όταν υπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα στην CxR συμβατά με παλαιά φυματίωση και θετική Mantoux ή θετική δοκιμασία interferone (QuantiFERON-T.spotTB) φαίνεται να υπάρχει ψηλός κίνδυνος αναζωπύρωσης της φυματίωσης.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα είναι **2HRZE/2HR**. Μετά την αρχική φάση θεραπείας 2HRZE εάν δεν υπάρχει οποιαδήποτε κλινική ή και απεικονιστική ανταπόκριση τότε η θεραπεία συμπληρώνεται με 2HR.

Προϋπόθεση για το ανωτέρω θεραπευτικό σχήμα είναι να μην υπήρξε κατά την έναρξη ή ακολούθως μετά βακτηριολογική επιβεβαίωση. Σε τέτοια περίπτωση θεωρείται ενεργός PTB και η θεραπεία συμπληρώνεται με 4HR.

5.8.3 Αντιφυματική θεραπεία σε εξωπνευμονική TB

Η θεραπεία εκλογής για τις περιπτώσεις βακτηριολογικά θετικής εξωπνευμονικής TB αλλά και για τις περιπτώσεις που ενισχύονται κλινικά, απεικονιστικά και παθολογοανατομικά χωρίς όμως βακτηριολογική επιβεβαίωση είναι ίδια με αυτήν της θεραπείας για την PTB τόσο για οροθετικούς όσο και για οροαρνητικούς HIV ασθενείς. Ο βακτηριολογικός έλεγχος για ανταπόκριση στην θεραπεία είναι συχνά περιορισμένος λόγω της δυσκολίας συλλογής του κλινικού δείγματος.

Συνήθεις εντοπίσεις της εξωπνευμονικής TB είναι ο υπεζωκότας, το ΚΝΣ, το λεμφικό σύστημα (φυματιώδης λεμφαδενίτιδα), το καρδιαγγειακό σύστημα (φυματιώδης περικαρδίτιδα), το ΓΕΣ (φυματιώδης περιτονίτιδα, οισοφαγίτιδα, φυματίωση λεπτού εντέρου, φυματίωση ήπατος), το ουροποιογεννητικό σύστημα (φυματιώδης επιδιδυμίτιδα, φυματίωση ουροδόχου κύστης), το ερειστικό σύστημα (φυματίωση οστών, αρθρώσεων), το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, το καλυπτήριο σύστημα, οι ενδοκρινείς αδένες (φυματίωση επινεφριδίων).

Προϋπόθεση για το συνήθη συνδυασμό αποτελεί η απουσία ιστορικού φυματίωσης και προηγούμενης λήψης αντιφυματικής θεραπείας.

Θεραπευτικό σχήμα επιλογής:

2HRZE/4HR εκτός αν είναι δεδομένη ή υπάρχουν ενδείξεις για ανθεκτικότητα στα ανωτέρω πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Η διάρκεια θεραπείας καθορίζεται από την ανατομική εντόπιση της νόσου και παρουσιάζεται στο πίνακα 5.11.

Πίν. 5.11 Διάρκεια θεραπείας σύμφωνα με την ανατομική εντόπιση της νόσου

Εντόπιση TB	Διάρκεια Θεραπείας (σε μήνες)	Χορήγηση κορτικοστεροειδών
Λεμφαδένες	6	-
Οστά και αρθρώσεις	6-9	-
Πλευρίτιδα	6	±
Περικαρδίτιδα	6	+
ΚΝΣ/μηνιγγίτιδα	9-12	+
Γενικευμένη νόσος	6	±
Ουροποιογεννητικό	6	-
Περιτόναιο	6	-

Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από την ανατομική εντόπιση της νόσου αλλά και την ανταπόκριση. Σε περιπτώσεις που η εξωπνευμονική εστία αφορά το CNS τότε η διάρκεια θεραπείας επιμηκύνεται σε 9-12 μήνες και συστήνεται η χορήγηση corticosteroids.

Σε περιπτώσεις TB σπονδυλικής στήλης τότε η θεραπεία μπορεί να διαρκέσει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα 18-24 μήνες.

5.9 Συνέχιση αντιφυματικής θεραπείας σε περίπτωση διακοπής

Ο επανασχεδιασμός της θεραπείας ή και επανέναρξη της θεραπείας εξαρτάται από την φάση θεραπείας στην οποία γίνεται η διακοπή καθώς και από τη διάρκειά της.

- 1. Αρχική φάση θεραπείας:** Όταν η διακοπή της θεραπείας είναι μεγαλύτερη από 14 μέρες η επανέναρξη γίνεται από την αρχή ενώ σε μικρότερη διακοπή η θεραπεία συνεχίζεται απρόσκοπτα
- 2. Φάση συμπλήρωσης θεραπείας:**
 - Αν έχει συμπληρωθεί πέραν του 80% της προβλεπόμενης θεραπείας και η περίπτωση αφορούσε βακτηριολογικά αρνητική ΡΤΒ η θεραπεία τερματίζεται.
 - Αν έχει συμπληρωθεί πέραν του 80% της προβλεπόμενης θεραπείας και η περίπτωση αφορούσε βακτηριολογικά θετική ΡΤΒ η θεραπεία συνεχίζεται για συμπλήρωση της προβλεπόμενης διάρκειας θεραπείας.

- Αν έχει συμπληρωθεί μικρότερου του 80% της προβλεπόμενης θεραπείας και η διάρκεια διακοπής είναι μικρότερη των 3 μηνών η θεραπεία συνεχίζεται για συμπλήρωση της προβλεπόμενης διάρκειας θεραπείας.
- Αν έχει συμπληρωθεί λιγότερο του 80% της προβλεπόμενης θεραπείας και η διάρκεια διακοπής είναι μεγαλύτερη των 3 μηνών η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από την αρχή δηλαδή από την αρχική φάση θεραπείας.

5.10 Αντιφυματική θεραπεία σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας

Όταν οι καλλιέργειες αποβαίνουν θετικές μετά από 4 μήνες απρόσκοπτης θεραπείας θεωρείται βέβαιη η αποτυχία της θεραπείας.

Τα αίτια της αποτυχίας της θεραπείας είναι κατεξοχήν η μη συμμόρφωση του ασθενούς στην αδιάλειπτη λήψη της αντιφυματικής θεραπείας, η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα, το ιατρικό λάθος στον σχεδιασμό του θεραπευτικού σχήματος, η δυσσαπορρόφηση των αντιφυματικών φαρμάκων και ή αναμόλυνση με νέο ανθεκτικό στέλεχος.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικότητας αυξάνεται όταν ο ασθενής προέρχεται από χώρα με ψηλή επίπτωση φυματίωσης, όταν δεν συνεργάζεται για την αδιάλειπτη λήψη της αντιφυματικής θεραπείας ή όταν έχει ήδη υποβληθεί στο παρελθόν σε αντιφυματική θεραπεία.

Σε περίπτωση που οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές παρά την συμπλήρωση της αρχικής φάσης θεραπείας η πιθανότητα ύπαρξης ή και ανάπτυξης ανθεκτικότητας είναι μεγάλη και πρέπει να διενεργείται νέος έλεγχος ευαισθησίας όπως και επανασχεδιασμός του θεραπευτικού σχήματος και της διάρκειάς του.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO 2008, σε περιπτώσεις αλλεργίας, δυσανεξίας αλλά και ανθεκτικότητας σε πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα προτείνεται επανασχεδιασμός του θεραπευτικού σχήματος και επιμήκυνση της διάρκειας θεραπείας όπως παρατίθενται στον επόμενο πίνακα.

Πιν. 5.12 Επανασχεδιασμός θεραπείας σε περιπτώσεις αλλεργίας – δυσανεξίας – ανθεκτικότητας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (Δεν αφορά περιπτώσεις MDR-XDR-TBC) WHO 2008

Αλλεργία – Δυσανεξία Ανθεκτικότητα	Θεραπευτικ σχήμα Αρχική φάση/ Φάση συμπλήρωσης	Ελάχιστη διάρκεια σε μήνες	Σχόλια
H (\pm SM)	6-9RZE	6-9m	Σε εκτεταμένη νόσο μπορεί να προστεθεί και Fql
H + Z	6-12RE Fql	6-12m	Σε εκτεταμένη νόσο μπορεί να απαιτηθεί επιμήκυνση της θεραπείας
H + E	9-12RZ Fql	9-12m	Σε εκτεταμένη νόσο μπορεί να απαιτηθεί επιμήκυνση της θεραπείας
R	2HZE Fql/ 10-16HE Fql	12-18m	Σε εκτεταμένη νόσο μπορεί να χορηγηθεί και ένα ενέσιμο (Sm, Am, Km, Cm)
R + E (\pm SM)	2-3HZ Fql (\pm Am, Km or Cm)/ 15-16HZ Fql	18m	Σε εκτεταμένη νόσο το ενέσιμο (\pm Am, Km or Cm) μπορεί να χορηγηθεί για 6 μήνες
R + Z (\pm SM)	2-3HE Fql (\pm Am, Km or Cm)/ 15-16HE Fql	18m	Σε εκτεταμένη νόσο το ενέσιμο (\pm Am, Km or Cm) μπορεί να χορηγηθεί για 6 μήνες
H +E +Z (\pm SM)	2-3R Fql (Eto, Cs) (\pm Am, Km or Cm)/ 15-16R Fql (Eto, Cs)	18m	Σε εκτεταμένη νόσο το ενέσιμο (\pm Am, Km or Cm) μπορεί να χορηγηθεί για 6μήνες
Z	2HRE/7HR	9m	Συνήθως η ανθεκτικότητα στην (Z) αφορά M.Bovis

Η χορήγηση των Fluoroquinolones και δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων δεν ενδείκνυται εάν δεν είναι γνωστός ο έλεγχος ευαισθησίας.

5.11 Αντιφυματική θεραπεία σε περίπτωση αναζωπύρωσης

Ως αναζωπύρωση ορίζεται η θετικοποίηση των καλλιιεργειών, ή η υποτροπή με κλινική ή και ακτινολογική επιδείνωση, αφού είχε προηγηθεί ολοκλήρωση της αντιφυματικής θεραπείας επιτυχώς με αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών (WHO 2013).

Συνήθως η αναζωπύρωση εμφανίζεται σε διάστημα 6-12 μηνών από την συμπλήρωση της θεραπείας.

1. Με δεδομένη την ευαισθησία σε όλα γίνεται επανέναρξη της θεραπείας με **2HRZE/10HR**, νέος έλεγχος ευαισθησίας και συμπλήρωση συνολικής 12μηνιαίας θεραπείας τουλάχιστον
2. Σε περίπτωση που δεν είναι γνωστή η προηγούμενη θεραπεία και ευαισθησία γίνεται έναρξη με **HRZES** μέχρι τον έλεγχο ευαισθησίας

5.12 Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία

Η συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία απαιτείται πλέον σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπως σε παραμονή μεγάλου σπηλαιίου μετά από λήψη αντιφυματικής θεραπείας για περισσότερο από 3 μήνες και παρά την κλινική ανταπόκριση.

Σε τέτοιες περιπτώσεις και δεδομένου ότι η ευαισθησία αφορά μόνο 2-3 δευτερεύοντα φάρμακα τα οποία δεν δύνανται να αποστειρώσουν τον ασθενή σχεδιάζεται η χειρουργική εξαίρεση εάν και εφόσον η προβλεπόμενη μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία δεν είναι απαγορευτική.

5.13 Αντιφυματική θεραπεία πολυανθεκτικής και υπερανθεκτικής φυματίωσης

Η εμφάνιση M/XDR-TB στις χώρες της γεωγραφικής Ευρώπης οφείλεται κατεξοχήν στη μετανάστευση πληθυσμών από ανατολικές χώρες, κατά κύριο λόγο της πρώην Σοβιετικής Ένωσης.

Οι αιτίες ανάπτυξης M/XDR-TB αφορούν κυρίως ιατρικά σφάλματα στη θεραπεία, ανεπαρκή διάθεση των αντιφυματικών φαρμάκων και έλλειψη συνεργασίας εκ μέρους του ασθενούς.

Η ανθεκτικότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.

Πρωτοπαθής ανθεκτικότητα (αντοχή μεταξύ νέων περιπτώσεων drug resistance among new cases) ορίζεται η ανθεκτικότητα που εμφανίζεται σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιφυματική θεραπεία.

Δευτεροπαθής η επίκτητη ανθεκτικότητα (αντοχή μεταξύ προηγουμένως θεραπευμένων περιπτώσεων drug resistance among previously treated cases) ορίζεται η ανθεκτικότητα η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν.

Η πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικής φυματίωσης αυξάνεται όταν ο ασθενής έλαβε ανεπαρκή θεραπεία πέραν των 15 ημερών και όταν η καλλιέργεια εξακολουθεί να είναι θετική μετά από 2μηνο θεραπείας.

Ως **μονοανθεκτικότητα** ορίζεται η ύπαρξη ανθεκτικότητας σε ένα οποιοδήποτε από τα 5 πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol, streptomycin) και ως **σύνθετη ανθεκτικότητα** η ανθεκτικότητα σε 2 ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα εκτός του συνδυασμού isoniazide/rifampicin.

Η εμφάνιση της ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα οφείλεται σε χρωμοσωμιακές ή και γονιδιακές μεταλλάξεις. Η μέση συχνότητα των μεταλλάξεων του MT διαφέρει για κάθε αντιφυματικό φάρμακο και η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικότητας σε 2 συγχρόνως αντιφυματικά φάρμακα σε ένα δεδομένο πληθυσμό MT καθίσταται περισσότερο σπάνια.

Σε περίπτωση θεραπευτικής αποτυχίας ή υποτροπής, ή ακόμα σε κλινική ή και ακτινολογική επιδείνωση θα πρέπει πάντοτε να διενεργείται εκ νέου έλεγχος ευαισθησίας.

Επίσης σε περίπτωση που ο ασθενής προέρχεται από χώρα με ψηλή επίπτωση ανθεκτικής φυματίωσης ή είχε επαφή με ανθεκτική φυματίωση θα πρέπει πάντα να ενισχύεται η υποψία για ύπαρξη ανθεκτικότητας.

Πίν. 5.13 Γονιδιακές μεταλλάξεις και ανθεκτικότητα αντιφυματικών φαρμάκων

Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*

Anti-tuberculosis drug	Gene mutated	% of mutations	Product of that gene
Isoniazid	katG	40–60%	Catalase-peroxidase (activates INH)
Isoniazid – ethionamide	inhA	15– 43%	Reductase analog (Mycolic acid synthesis)
Isoniazid	ahpC	10%	Hydroperoxidase reductase
Isoniazid	kasA	unknown	Carrier protein synthase
Rifampin	rpoB	>96%	Subunit of RNA polymerase
Pyrazinamide	pncA	72–97%	Pyrazinamidase
Ethambutol	embB	47–65%	Arabinosyltransferase
Streptomycin	rpsL	70%	Ribosomal protein S12
Streptomycin	rrs	70%	16S rRNA
Fluoroquinolones	gyrA	75–94%	DNA gyrase A subunit

Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*

Οι μοριακές τεχνικές μπορούν σε σύντομο χρονικό διάστημα να ανιχνεύσουν τυχόν υπάρχουσα ανθεκτικότητα. Στο μικροβιολογικό εργαστήριο του Γ.Ν. Λευκωσίας χρησιμοποιείται η μοριακή τεχνική Xpert-TB/RIF η οποία ανιχνεύει την ύπαρξη ανθεκτικότητας στην rifampicin.

Η επιβεβαίωση της ύπαρξης ή μη ανθεκτικότητας στα υπόλοιπα πρωτεύοντα όπως και σε άλλα αντιφυματικά φάρμακα γίνεται μετά από την καλλιέργεια του ΜΤC σε συνεργασία του εργαστηρίου μας με μικροβιολογικό εργαστήριο της Γερμανίας.

Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η ύπαρξη τυχόν διασταυρούμενης ανθεκτικότητας η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή ενός αποτελεσματικού θεραπευτικού σχήματος.

Πίν. 5.14 Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα

Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*

Φάρμακο	Διασταυρούμενη Ανθεκτικότητα	Φάρμακο	Διασταυρούμενη Ανθεκτικότητα
Isoniazid (H)	Ethionamide (Eto)	Capreomycin (Cm)	
Rifampicin (R)	Rifamycins (Rf)	Fluoroquinolone (Ffx)	Fluoroquinolone (Ffx)
Ethambutol (E)	/	Cycloserine (Cs)	/
Pyrazinamide (Z)	/	PAS	/
Streptomycin (Sm)	/	Ethionamide (Eto)	Isoniazid (H)
Amicacin (Am)	Kanamycin (Km)	Clofazimine (Cfz)	/
Kanamycin (Km)	Amicacin (Am)		

5.13.1 Πολυανθεκτική Φυματίωση MDR-TB (Multiple drug resistant)

Πολυανθεκτική Φυματίωση MDR-TB ορίζεται η περίπτωση όπου υπάρχει επιβεβαιωμένη ανθεκτικότητα του MTC τουλάχιστον στον συνδυασμό πρωτευόντων, isoniazide (H) και rifampicin (R).

Οι βασικές αρχές οι οποίες διέπουν τον σχεδιασμό του θεραπευτικού σχήματος για την θεραπεία της MDR-TB παρατίθενται στον πίνακα 5.15.

Πίν. 5.15 Βασικές αρχές στον σχεδιασμό του θεραπευτικού σχήματος για MDR-TB

Treatment of tuberculosis Guidelines Fourth edition 2010

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emer-1. gency update 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402)

Βασικές αρχές	Σχόλια
<p>1. Χρήση τουλάχιστον 4 αντιφυματικών τα οποία να θεωρούνται ότι είναι δραστικά</p>	<p>Τα αντιφυματικά φάρμακα είναι περισσότερο αποτελεσματικά όταν:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υπάρχει επιβεβαιωμένη ευαισθησία • Δεν γίνεται συχνή χρήση των εν λόγω φαρμάκων • Δεν προγήθηκε λήψη και δεν υπήρξε αποτυχία θεραπείας με τα εν λόγω φάρμακα
<p>2. Αποφυγή αντιφυματικών που δυνατόν να υπάρξει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα</p>	<p>Τα περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα παρουσιάζουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με αντιφυματικά τόσο της ίδιας όσο και άλλων κατηγοριών</p>
<p>3. Περιορισμός αντιφυματικών που δεν θεωρούνται ασφαλή</p>	<p>Εξατομίκευση της περίπτωσης όταν υπάρχει υποκείμενη σοβαρή νόσος όπως νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρές παρενέργειες σε αντιφυματικό φάρμακο</p>
<p>4. Χρήση αντιφυματικών των κατηγοριών 1-5 με ιεράρχηση την αποτελεσματικότητας</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Χρήση οποιονδήποτε αντιφυματικών από την 1η κατηγορία που να θεωρούνται δραστικά • Χρήση οποιουδήποτε δραστικού ενέσιμου αντιφυματικού από την 2η κατηγορία • Χρήση μιας FqI (3η κατηγορία) • Χρήση από τα εναπομείναντα αντιφυματικά της 4ης κατηγορίας για να συμπληρωθεί θεραπευτικός συνδυασμός με τουλάχιστον 4 δραστικά αντιφυματικά φάρμακα • Για συνδυασμό με λιγότερα από 4 δραστικά φάρμακα πρέπει να προστίθενται αντιφυματικά από την 5η κατηγορία. • Ο συνολικός αριθμός των αντιφυματικών εξαρτάται από τη βεβαιότητα της δραστικότητάς τους

- Οι ασθενείς πρέπει να νοσηλεύονται μέχρι να καταστεί αρνητικός ο βακτηριολογικός έλεγχος. Η στρατηγική DOT εφαρμόζεται αυστηρά
- Όταν ο έλεγχος ευαισθησίας ολοκληρωθεί τότε γίνεται ανασχεδιασμός του θεραπευτικού σχήματος με την προσθήκη των αντιφυματικών με αποδεδειγμένη ευαισθησία και διακοπή αυτών με αποδεδειγμένη ανθεκτικότητα
- Η προσθήκη ενός μόνο αντιφυματικού στον επανασχεδιασμό του συνδυασμού της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται αυστηρώς
- Αν και ο στόχος είναι το θεραπευτικό σχήμα να περιέχει το λιγότερο 4 δραστικά αντιφυματικά φάρμακα εκ των οποίων το ένα να είναι ενέσιμο, για την αρχική φάση θεραπείας επιδιώκεται συνδυασμός περισσότερων αντιφυματικών
- Η αρχική φάση της θεραπείας όπως και η διάρκεια χορήγησης του ενέσιμου αντιφυματικού (2ης κατηγορίας) επιμηκύνεται σε 6 μήνες. Η χορήγηση του ενέσιμου αντιφυματικού (2ης κατηγορίας) επιμηκύνεται τουλάχιστον για άλλους 4 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων
- Η διαλείπουσα εβδομαδιαία χορήγηση αντενδείκνυται για θεραπεία της MDR-TB
- Η διαλείπουσα χορήγηση μπορεί να αφορά μόνο το ενέσιμο φάρμακο (2ης κατηγορίας) μετά την αρχική φάση θεραπείας
- Επιβάλλεται μηνιαίος βακτηριολογικός έλεγχος των πτυέλων μέχρι την αρνητικοποίηση τους ενώ μετά από αυτήν ο έλεγχος για τυχόν αναζωπύρωση γίνεται ανά τρίμηνο
- Αν το θεραπευτικό σχήμα απαιτεί ανασχεδιασμό λόγω παρενεργειών ή αποτυχίας τότε επιδιώκεται η προσθήκη πάντα περισσότερων του ενός αντιφυματικών φαρμάκων
- Η συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία επιδιώκεται αν είναι εφικτό να γίνεται αφού οι καλλιέργειες καταστούν αρνητικές
- Επιτυχής συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία δεν επιτρέπει την μείωση της διάρκειας της αντιφυματικής θεραπείας
- Η συμπληρωματική εκλεκτική χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται επίσης όταν οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές μετά από 4-6 μήνες αντιφυματικής θεραπείας
- Προϋποθέσεις για συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία είναι η εντοπισμένη νόσος με παραμονή μεγάλου σπηλαίου, η αναπνευστική από λειτουργικής άποψης επάρκεια, και όταν η ευαισθησία στα αντιφυματικά περιορίζεται σε 2 ή 3 φάρμακα

- Συνολικά απαιτούνται 18-24 μήνες συνέχισης της θεραπείας μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων
- Οι ασθενείς μετά το τέλος της θεραπείας υποβάλλονται σε εξαμηνιαίο έλεγχο για τα πρώτα δύο χρόνια, και ακολούθως παρακολουθούνται ανα διετία

Στον πιο κάτω πίνακα παρατίθενται προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με την υπάρχουσα πολυανθεκτικότητα.

Πίν. 5.16 Προτεινόμενη θεραπεία σε MDR-TBC

Τροποποιημένο από Drug-Resistant Tuberculosis. A survival guide for clinicians. California Department of Health Services 2004
WHO Guidelines For The Programmatic Management Of Drug-Resistant Tuberculosis Emergency Update 2008

Ανθεκτικότητα	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια σε m μετά την αρνητικοποίηση	Σχόλια
H, R (± SM)	Z, E, FqI + injectable agent ± another second line drug	18-24m	Η επιμήκυνση της διάρκειας θεραπείας μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής
H, R (± SM) + E or Z	FqI + (E or Z) +injectable agent + 2 other second line drugs	24m	Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί συνδυασμένη χειρουργική θεραπεία. Εάν η ανθεκτικότητα στην (H) είναι χαμηλή μπορεί να χρησιμοποιηθούν ψηλές δόσεις (H)
H, R, E, Z (± SM)	FqI, injectable agent, + 3 second-line drugs	24m	"
H, R, E, Z + FqI	3 second-line drugs +injectable agent +consider third-line agent	24m	"
H, R, E, Z + injectables	FqI +3 other second-line drugs ± additional third line drug	24m	"

Η χρήση «second line» αντιφυματικών συνήθως συνοδεύεται από παρενέργειες. Τα περισσότερα φάρμακα με εξαίρεση την cycloserine, την ethionamide και το PAS χορηγούνται εξαρχής στην μέγιστη ενδεικνυόμενη δόση. Για τα τελευταία προτιμάται πολλές φορές η σταδιακή αύξηση στη μέγιστη ενδεικνυόμενη δόση σε διάστημα δύο εβδομάδων. Η τακτική αυτή γνωστή ως «**drug rumping**» γίνεται περισσότερο ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς ενώ ταυτόχρονα παρέχεται η δυνατότητα ελέγχου των παρενεργειών.

Για την cycloserine, την ethionamide και το PAS ακολουθείται συνήθως η τακτική της σταδιακής αύξησης εντός δύο εβδομάδων ως εξής:

«drug rumping»

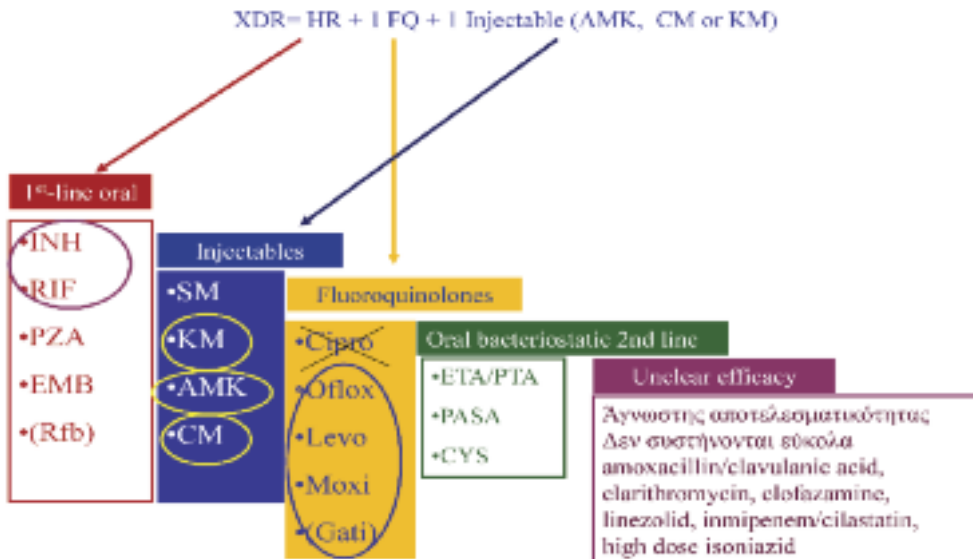
Cycloserine: 250mg qd – 250mg bid – 250mg qam/500mg qhs

Ethionamide: 250mg qd – 250mg bid – 250mg qam/500mg qhs

PAS: 2gr bid – 2gr qam/4gr qhs – 4gr bid

5.13.2 Υπερανθεκτική Φυματίωση XDR-TB (Extensively drug resistant)

Επιβεβαιωμένη ανθεκτικότητα του MTC στον συνδυασμό isoniazide (H) και rifampicin (R) και επιπλέον ανθεκτικότητα στις φлуороquinolones και σε ένα από τα ενέσιμα αντιφυματικά capreomycin, ampicacin, ή kanamycin.¹⁶



Σε περιπτώσεις ΧDR-TB το θεραπευτικό σχήμα σχεδιάζεται σύμφωνα με τις ίδιες για την MDR-TB προαναφερθείσες βασικές αρχές. Σε αυτές τις περιπτώσεις καθίσταται εμφανές ότι η χρήση αντιφυματικών φαρμάκων της 5ης κατηγορίας είναι αναπόφευκτη.

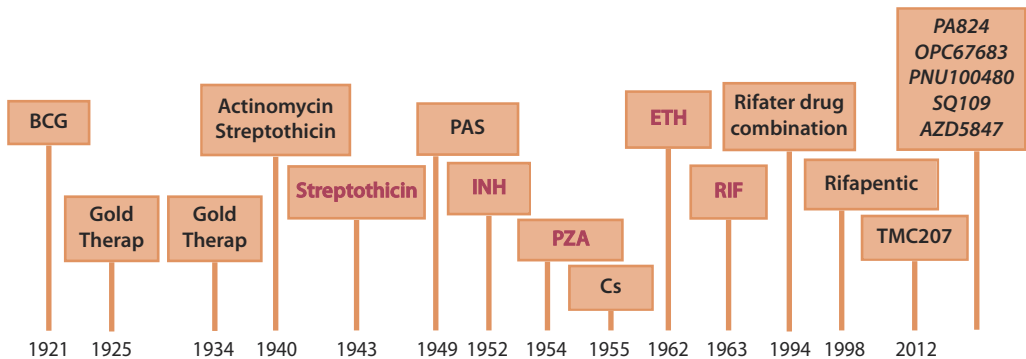
Πρέπει να τονιστεί ότι στις γυναίκες με MDR-ΧDR-TB πρέπει να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη.

Η χορήγηση αντισυλληπτικών αντενδείκνυται λόγω αλληλεπιδράσεων με τα αντιφυματικά φάρμακα. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης η έναρξη της θεραπείας επιδιώκεται να γίνεται μετά το πρώτο τρίμηνο αν αυτό είναι εφικτό και δεν απειλείται η ζωή της ασθενούς.

Ο κίνδυνος τερατογένεσης είναι μεγάλος στο πρώτο τρίμηνο καθώς και ο κίνδυνος αιματογενούς διασποράς. Λαμβάνοντας υπόψη τα ποσοστά επιτυχίας έκβασης της αντιφυματικής θεραπείας σε οροαρνητικές HIV ασθενείς τα οποία κυμαίνονται από 50-60%,²⁹ θα πρέπει να συζητείται σοβαρά το ενδεχόμενο διακοπής της κύησης.

Για σχεδόν 50 χρόνια η διάρκεια της θεραπείας της φυματίωσης είναι 6 έως 9 μήνες και στηρίζεται στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Η έξαρση της πανδημίας λόγω εμφάνισης πολυανθεκτικών μορφών φυματίωσης καθιστά επιτακτική την ανάγκη εισαγωγής νέων αντιφυματικών φαρμάκων. Υπενθυμίζεται ότι τελευταία το 1998 ενεγράφη ως αντιφυματικό φάρμακο η rifampetina και το 2012 το TMC207. Διάφορα άλλα φάρμακα όπως OPC-67683, PA824, SQ109, PNU-100480 και AZD5847 δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες.

Πιο κάτω απεικονίζεται διαγραμματικά το χρονοδιάγραμμα ανακάλυψης των αντιφυματικών φαρμάκων.¹⁶



5.14 Ενδοноσοκομειακή και εξωноσοκομειακή Διαχείριση

Στην Κύπρο εφαρμόζεται με επιτυχία τις τελευταίες δεκαετίες η υπό άμεση επίβλεψη (DOTS) αρχική φάση θεραπείας με την νοσηλεία των ασθενών στο Σανατόριο Κυπερούντας.

Η νοσηλεία των ασθενών δυνατόν να παραταθεί πέραν των δύο μηνών της αρχικής φάσης θεραπείας εάν κριθεί απαραίτητη η επιμήκυνση της, ή μέχρι την βακτηριολογική αρνητικοποίηση των ασθενών.

Υπό αυτήν την έννοια εφαρμόζεται ενδοноσοκομειακά η επιβλεπόμενη θεραπεία (DOTS) η οποία συστήνεται από την WHO.

Η αύξηση των παράνομων αλλοδαπών αλλά και των κοινοτικών μεταναστών από χώρες με ψηλή επίπτωση φυματίωσης, καθώς και η εμφάνιση πολύ-ανθεκτικών μορφών συνιστούν κίνδυνο για την εξάπλωση της φυματίωσης στην Κύπρο.

Για αυτό το λόγο η συνέχιση της νοσηλείας όλων των ασθενών κατά την αρχική φάση θεραπείας τους στο Σανατόριο Κυπερούντας αποτελεί επιτακτική ανάγκη για μείωση του κινδύνου μετάδοσης της νόσου.

Οι συνθήκες νοσηλείας στο «Σανατόριο» Κυπερούντας προς το σκοπό αυτό πρέπει να βελτιωθούν όπως πρέπει να επανασχεδιασθεί η επέκταση του «Σανατορίου» ή η δημιουργία νέας Φυματιολογικής-Πνευμονολογικής κλινικής για κάλυψη των ολοένα αυξανόμενων αναγκών λόγω της αυξημένης επίπτωσης της φυματίωσης τα τελευταία χρόνια.

Να σημειωθεί ότι η εμφάνιση ανθεκτικών μορφών φυματίωσης σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO επιβάλλει την δημιουργία μονόκλιων δωματίων νοσηλείας αρνητικής πίεσης. Με αυτό τον τρόπο όχι μόνο προστατεύεται το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό αλλά και αποφεύγεται η μόλυνση των ασθενών με νέα ανθεκτικά στελέχη ΜΤ.

Όλες οι περιπτώσεις MDR-TB και XDR-TB απαιτείται να νοσηλεύονται σε μονόκλινα δωμάτια αρνητικής πίεσης.

Αντίθετα περιπτώσεις PTB βακτηριολογικά αρνητικές όπως και περιπτώσεις εξωπνευμονικής φυματίωσης δύνανται να τύχουν περαιτέρω διαγνωστικής προσπέλασης και εξωноσοκομειακής θεραπείας.

Η συμπλήρωση της αντιφυματικής θεραπείας εξωноσοκομειακά είναι κεφαλαιώδους σημασίας. Ο ιατρός δε πρέπει να συνταγογραφεί άπλα την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή αλλά πρέπει να είναι ικανός να εκτιμά και να παρακολουθεί τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία.²⁵

Είναι απαραίτητο οι ασθενείς να λαμβάνουν την αντιφυματική αγωγή τους αδιάλειπτα. Η μη συστηματική λήψη της θεραπείας ή και η διακοπή της μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της νόσου, σε μόλυνση επαφών και σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας.

Η μη συστηματική λήψη της φαρμακευτικής αγωγής ή η πρόωγη διακοπή της αγωγής αποτελεί άλλωστε τον σημαντικότερο λόγο αποτυχίας της θεραπείας.³²

5.15 Βακτηριολογική παρακολούθηση

Η βακτηριολογική παρακολούθηση ενός ασθενούς με φυματίωση είναι πολύ σημαντική.

Η βακτηριολογική αρνητικοποίηση των δειγμάτων υποδηλώνει μείωση της μεταδοτικότητας ή εξάλειψή της και μπορεί να αποτελεί κριτήριο για την διακοπή της απομόνωσης του ασθενούς.

Το χρονικό διάστημα θεραπείας που απαιτείται για να καταστεί ο ασθενής μη μολυσματικός εξαρτάται κυρίως από την αποτελεσματικότητα της θεραπείας καθώς και την έκταση και σοβαρότητα της νόσου.

Η ανθεκτικότητα σε αντιφυματικά φάρμακα είναι δυνατόν να διατηρήσει την μεταδοτικότητα επί μακρόν έως ότου επανασχεδιαστεί και χορηγηθεί για ικανό χρονικό διάστημα αποτελεσματική θεραπεία.¹⁹

Θετική άμεση χρώση μετά από αποτελεσματική θεραπεία δεν υποδηλώνει απαραίτητα θεραπευτική αποτυχία και παραμονή της μεταδοτικότητας. Επίσης επιμένουσα θετική άμεση χρώση στο τέλος της θεραπείας όταν δεν πρόκειται για MDR-TB ή XDR-TB δεν αποτελεί απαραίτητα θεραπευτική αποτυχία.^{33,34}

Το 63% με 73% των ασθενών με θεραπεία πέραν των 12 εβδομάδων και επιμένουσες θετικές χρώσεις έχουν αρνητικές καλλιέργειες. Με την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αποστέλλονται δείγματα πτυέλων για χρώση και καλλιέργεια σε μηνιαία βάση. Η μηνιαία εξέταση δεν καθίσταται πλέον αναγκαία όταν σε περιπτώσεις με ευαισθησία στην isoniazid και στην rifampicin υπάρξει αρνητικοποίηση των καλλιεργειών (π.χ. δύο αρνητικές καλλιέργειες με διαφορά λήψης του δείγματος τις 2-4 εβδομάδες).³¹

Όταν ένας ασθενής παρουσιάζει ανθεκτικότητα στην isoniazid ή/και στη rifampicin θα πρέπει να γίνονται μηνιαία καλλιέργειες πτυέλων μέχρι το τέλος της θεραπείας.³¹

Σε περιπτώσεις με θετικές καλλιέργειες μετά από δύο ή περισσότερους μήνες θεραπείας συστήνεται η επανάληψη του βακτηριολογικού ελέγχου για την ταυτοποίηση του MT και του test ευαισθησίας. Πιθανώς σε τέτοιες περιπτώσεις να απαιτηθεί ο επανασχεδιασμός της θεραπείας.

5.16 Βιβλιογραφία

1. D.W.Connel, M.Berry, G. Cooke and O.M.Kon. Update on Tuberculosis:TB in the early 21st century. *Eur Respir Rev* 2001; 20:120, 71-84
2. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Surveillance Report: Tuberculosis Surveillance in Europe 2008. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.
3. TB Drug Portfolio. Available at: www.tballiance.org/new/portfolio.php
4. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards 6th Edition. 2007. Canada, Public Health Agency of Canada.
5. Bureau of Tuberculosis Control NYC. Clinical policies and protocols. 4th edition. 2008. New York, USA, Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health and Mental Hygiene.
6. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603-662.
7. Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary TB in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 360:28-34.
8. Blumberg MH, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Journal of American Medical Association* 2005; 293:2776-2784.
9. www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/index.html
10. www.nejm.org/doi/pdf/10.105b/NEJMoa0907847
11. WHO, Treatment of tuberculosis: Guidelines, fourth edition
12. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία Β' τόμος, σ. 1593-1869, Β' έκδοση, Πασχαλίδης 2005
13. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006,174: 935-952
14. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας 2012, σελ 38

15. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. 2006. London, Royal College of Physicians.
16. ΚΕΕΛΠΝΟ Οδηγίες για την αντιμετώπιση της φυματίωσης σελ. 13-14.
17. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 935-952.
18. California Department of Health Services/California Tuberculosis Controllers Association Joint Guidelines, Guidelines for the treatment of Active Tuberculosis Disease. Available at: www.ctca.org/guidelines/IIA1treatmentactivetb.pdf.
19. American Thoracic Society/Centres for Disease Control and Prevention/ Infections Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003, 167:603-62.
20. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:2059-2064.
21. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 148:1292-1297.
22. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schecter GF. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:543-546.
23. Churchyard GJ, Kleinschmidt I, Corbett EL, Murray J, Smit J, De Cock KM. Factors associated with an increased case-fatality rate in HIV-infected and non-infected South African gold miners with pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000; 4:705-712.
24. Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, Godfrey-Fausset P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *American Journal of Critical Care Medicine* 1999; 159:733-740.
25. Nunn P, Brindle R, Carpenter L, Odhiambo J, Wasunna K, Newnham R et al. Cohort of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya: analysis of early (6-month) mortality. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 146:849-854.

26. Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV infected adults and adolescents. Morbidity and Mortality Weekly Report 2004; 53(RR-15):1-112.
27. Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection 2005. London, British HIV Association.
28. World Health Organization: Stop TB Department, Department of HIV/AIDS, Department of Child and Adolescent Health and Development. TB/HIV. A clinical manual. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
29. Breen et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. Thorax 2004, 59: 704-707.
30. Michailidis C. et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. Antiviral Therapy 2005, 10: 417-422
31. World Health Organization. The Stop TB Strategy: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. WHO/HTM/TB/2006.368, 1-24. 2006.
32. Ormerod LP, Horsfield N, Green RM. Tuberculosis treatment outcome monitoring:Blackburn 1988- 2000. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6:662-665.
33. Drug-Resistant Tuberculosis. A survival guide for clinicians. California Department of Health Services 2004. Available at:http://health.state.tn.us/Downloads/TB_FJC-SurvivalGuide.pdf.
34. Treatment of Tuberculosis Guidelines. World Health Organization 2010. 4th edition. ISBN: 9789241547833.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Εμβολιασμός BCG

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

Δρ Γεωργίου Μαρία

Το αντιφυματικό εμβόλιο των Albert Calmette (1863-1933) και Camille Guerin (1872 - 1961) παρασκευάστηκε στο ινστιτούτο Pasteur στην Γαλλία το 1908 και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1921. Αποτελείται από εξασθενημένο αλλά ζωντανό στέλεχος του M.Bovis και είναι το μοναδικό εμβόλιο κατά της φυματίωσης.

Το BCG θεωρείται γενικά ασφαλές ενώ πολύ σπάνια κατά την εφαρμογή του αναφέρεται έντονη τοπική αντίδραση και επιχώρια λεμφαδενίτιδα.

Κατά την δεκαετία 1950 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ενθάρρυνε την εκτεταμένη χρήση του εμβολίου BCG με αποτέλεσμα σήμερα στις περιοχές με υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από MTC και σύμφωνα με WHO-EPI το 85% των παιδιών κάτω του ενός έτους να εμβολιάζεται.¹

Τα προγράμματα εμβολιασμού BCG διαφέρουν ωστόσο σε εθνικό και σε διεθνές επίπεδο, λόγω της σημαντικής διαφοράς της επίπτωσης της φυματίωσης μεταξύ των χωρών αλλά και της διαφορετικής άποψης των ειδικών κυρίως για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.²

6.1 Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου εκτιμάται γενικά με το ποσοστό εμφάνισης ανοσίας και της μείωσης της νοσηρότητας στον πληθυσμό που έχει εμβολιαστεί.³

Η αποτελεσματικότητα του BCG στην προφύλαξη των ενηλίκων φαίνεται να παρουσιάζει ευρεία διακύμανση γιατί εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως:

- Ηλικία, Θρέψη
- Πιθανή προηγηθείσα φυσική μόλυνση
- Ποικίλλουσα αντιγονικότητα στελεχών του M.Bovis που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του εμβολίου
- Γονιδιακές διαφορές μεταξύ των στελεχών του M.Bovis και στελεχών του MTC
- Προγράμματα εμβολιασμού

Παρά την ευρεία εφαρμογή του BCG σε παγκόσμια κλίμακα δεν επιτεύχθηκε πλήρης επιδημιολογικός έλεγχος της φυματίωσης.

Σε αναδρομικές μελέτες φαίνεται ότι ενώ η αποτελεσματικότητά του BCG ποικίλει, η προφύλαξη που παρέχεται ιδίως στο παιδικό πληθυσμό από σοβαρές μορφές φυματίωσης όπως η φυματιώδης μηνιγγίτιδα και η κεχροειδής φυματίωση είναι σημαντική. Η αποτελεσματικότητά του BCG για αυτές τις μορφές φυματίωσης φαίνεται να διαρκεί περίπου 15 χρόνια.^{4,5}

Ειδικότερα σε μια εκτενή μετά ανάλυση, η συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολίου BCG εκτιμήθηκε στο 50% για την πνευμονική φυματίωση, στο 64% για την προφύλαξη από TB μηνιγγίτιδα και στο 71% για αποτροπή της θανατηφόρας έκβασης της φυματίωσης.⁶

Γενικά και λαμβάνοντας υπόψη πολλές άλλες μετά αναλύσεις η αποτελεσματικότητά του BCG προσεγγίζει το 80%⁴ και η διάρκεια της προφυλακτικής του δράσης τα 15-20 χρόνια.⁷

6.2. Κριτήρια για διακοπή του εμβολιασμού με BCG

Το 1994 η διεθνής ένωση κατά τη φυματίωση και των νόσων του πνεύμονα IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) θέσπισε τα κριτήρια που απαιτούνται για τη διακοπή του προγράμματος εμβολιασμού σε χώρες με χαμηλό επιπολασμό φυματίωσης.⁸

Για να ισχύουν τα κριτήρια της διακοπής του εμβολιασμού BCG σε μία χώρα, πρέπει να υπάρχει καλά οργανωμένο πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης και αξιόπιστο σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης τουλάχιστον για τα προηγούμενα 5 χρόνια.

Η διακοπή του εμβολιασμού BCG είναι εφικτή όταν ισχύει ένα οποιοδήποτε από τα πιο κάτω επιδημιολογικά κριτήρια:

- Μέση ετήσια συχνότητα δήλωσης περιπτώσεων PTB με θετική AFB $\leq 5/105$ /έτος κατά τη διάρκεια των 3 προηγούμενων ετών ή
- Μέση ετήσια συχνότητα δήλωσης TB μηνιγγίτιδας σε παιδιά κάτω των 5 ετών $\leq 1/10\ 106$ γενικού πληθυσμού/έτος κατά τη διάρκεια των 5 προηγούμενων ετών ή
- Μέσος ετήσιος κίνδυνος* μόλυνσης από φυματίωση ($<0.1\%$ υπαγορεύει τη διακοπή του εμβολιασμού BCG)

* Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης αντιστοιχεί στην ποσοστιαία αναλογία των ατόμων που προβλέπεται ότι θα μολυνθούν από το MTC κατά τη διάρκεια ενός έτους. Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης $0,1\%$ αντιστοιχεί σε ετήσια επίπτωση 5-6 νέων περιπτώσεων με θετική AFB ανά 105 πληθυσμού ή σε ετήσια επίπτωση 10 νέων περιπτώσεων ανά 105 πληθυσμού.

Εκτός από τα ανωτέρω κριτήρια υπάρχουν επιπρόσθετοι λόγοι οι οποίοι δυνατόν να επηρεάσουν τη διαφοροποίηση ή την διακοπή ενός καθολικού προγράμματος εμβολιασμού όπως:

- Το κόστος
- Οι παρενέργειες του εμβολίου
- Επιδημιολογικά δεδομένα για διάφορες πληθυσμιακές ομάδες υψηλού κινδύνου (πολλές φορές υιοθετείται εμβολιασμός μόνο για αυτές τις ομάδες ενώ διακόπτεται το καθολικό πρόγραμμα εμβολιασμού).⁹

6.3 Δόση και οδός χορήγησης

Το BCG μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια από ζώντες οργανισμούς, αλλά αν δεν χορηγηθούν ταυτόχρονα πρέπει να μεσολαβήσει χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων. Μπορεί να δοθεί επίσης ταυτόχρονα με αδρανοποιημένα εμβόλια.

Στα νεογνά δεν πρέπει να χορηγείται άλλο εμβόλιο στο ίδιο χέρι που έγινε το BCG για τουλάχιστον 3 μήνες λόγω του κινδύνου τοπικής λεμφαδενίτιδας.

Το BCG χορηγείται με ενδοδερμική ένεση στο μέσον του δελτοειδή μυ. Σε βρέφη κάτω των 12 μηνών η δόση είναι 0,05 ml ενώ σε παιδιά άνω των 12 μηνών και σε ενήλικες 0,1 ml. **Η συγκέντρωση σε αποικίες εξασθενημένων στελεχών του *M. Bovis* ανέρχεται για την δόση των ενηλίκων 0,1 ml (0,1 mg BCG) σε 8×10^5 έως 32×10^5 CFU (colony forming units) και για την παιδιατρική δόση 0,05 ανασυσταθέντος εμβολίου (0,05mg BCG) σε 4×10^5 έως 16×10^5 CFU.**

Παρόλο που η προστασία που προσφέρει το εμβόλιο μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι οι επαναλαμβανόμενοι εμβολιασμοί προσφέρουν επιπρόσθετα σημαντική προστασία. Γενικά δεν συστήνεται η επανάληψη του εμβολίου.

6.4 Ενδείξεις εμβολιασμού

Ο εμβολιασμός BCG ενδείκνυται επιλεκτικά σε ομάδες που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για μόλυνση και πιθανή νόσηση:

1. Νεογνά
2. Παιδιά ηλικίας 1-15 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί (π.χ. χωρίς χαρακτηριστική ουλή ή χωρίς σαφές ιστορικό εμβολιασμού)
 - Σε παιδιά ηλικίας 3 έως 6 ετών που δεν διαβιούν σε περιβάλλον αυξημένου κινδύνου δεν απαιτείται η διενέργεια Mantoux πριν τον εμβολιασμό
 - Σε παιδιά που διαβιούν σε περιβάλλον αυξημένου κινδύνου απαιτείται η διενέργεια Mantoux πριν τον εμβολιασμό.¹⁰

3. Μετανάστες κάτω των 16 ετών οι οποίοι δεν εμβολιάστηκαν, με Mantoux αρνητική και οι οποίοι γεννήθηκαν ή έζησαν για τουλάχιστον 3 μήνες σε χώρα με υψηλή επίπτωση φυματίωσης $>40/10^5$ πληθυσμού.
4. Μετανάστες 16-35 ετών οι οποίοι δεν εμβολιάστηκαν, με Mantoux αρνητική από αφρικανική χώρα ή χώρα με επίπτωση φυματίωσης $>500/100000$.¹¹
5. Παιδιά κάτω των 5 ετών σε επαφή με μεταδοτική PTB με αρνητική Mantoux μετά την πάροδο της προαλλεργικής περιόδου πρέπει να εμβολιάζονται.
6. Ομάδες αυξημένου κινδύνου όπως άτομα που ταξιδεύουν λόγω δυσκολίας εναλλακτικών μέτρων ελέγχου και παρακολούθησης των επαφών.
7. Άτομα κάτω των 16 ετών τα οποία δεν έχουν εμβολιαστεί, με Mantoux αρνητική και τα οποία σκοπεύουν να εργαστούν ή να ζήσουν περισσότερο από ένα έτος σε χώρα με υψηλή επίπτωση φυματίωσης.¹²
8. Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί, με Mantoux αρνητική και οι οποίοι έρχονται σε επαφή με ασθενείς ή με κλινικά δείγματα σε εργαστήρια πρέπει να εμβολιάζονται ανεξαρτήτως ηλικίας.
9. Άτομα κάτω των 35 ετών τα οποία δεν έχουν εμβολιαστεί, με Mantoux αρνητική και τα οποία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα από το γενικό πληθυσμό να έρθουν σε επαφή με άτομα με μεταδοτική φυματίωση.¹¹

Όλες οι ανωτέρω ομάδες όπως και κάθε περιστατικό εξατομικεύονται σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας όπου διαβιούν, της χώρας προέλευσης, τον κίνδυνο μόλυνσης από το MT στο άμεσο ή ευρύτερο περιβάλλον.

6.5 Αντενδείξεις

Το εμβόλιο BCG αντενδείκνυται γενικά σε κάθε περίπτωση πιθανής προηγηθείσας μόλυνσης ή νόσησης και σε κάθε περίπτωση υποκείμενης νοσολογικής ή φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής:

1. Νεογνά των οποίων το ενδοοικογενειακό περιβάλλον έχει ύποπτη ή επιβεβαιωμένη TB
2. Ιστορικό παλαιάς TB
3. Συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία
4. Ιστορικό λεμφώματος, αιματολογικής κακοήθειας ή έλλειψη γ - σφαιρίνης
5. Οικογενειακό ιστορικό πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας πχ. κληρονομούμενη σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)
6. HIV λοίμωξη
7. Πυρετό $>38^\circ \text{C}$

8. Γενικευμένη φλεγμονώδη δερματίτιδα. Το έκζεμα δεν είναι αντένδειξη εάν επιλεχθεί περιοχή για τον εμβολιασμό χωρίς δερματικές βλάβες.
9. Εγκυμοσύνη - Ο θηλασμός όμως δεν αποτελεί αντένδειξη για εμβολιασμό
10. Θετική Mantoux ή θετικά IGRA tests
11. Επιβεβαιωμένη αναφυλακτική αντίδραση σε συστατικά του εμβολίου
12. Πρόσφατο εμβολιασμό τις τελευταίες 4 εβδομάδες με άλλα εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών ή βακτηρίων

6.6 Τοπική αντίδραση – Παρενέργειες εμβολίου BCG

Αρχικά στο σημείο της ενδοδερμικής ένεσης του BCG εμφανίζεται σκληρία η οποία ακολουθώντας σε 2-3 εβδομάδες εξελίσσεται σε φυσαλίδα. Στο στάδιο αυτό δυνατόν να παρουσιαστεί επιχώρια λεμφαδενίτιδα. Η εξέλκωση της στοιχειώδους δερματικής βλάβης είναι συνήθης ενώ για την υποχώρησή της μπορεί να απαιτηθούν μερικές εβδομάδες έως και μερικοί μήνες και συνήθως εγκαταλείπεται ουλή.

Η εξέλκωση πρέπει να παραμένει στεγνή και να μην εκτίθεται σε τριβή. Δεν κρίνεται απαραίτητο να προστατεύεται κατά τη διάρκεια του μπάνιου αλλά κατά την κολύμβηση πρέπει να προστατεύεται με επικάλυψη.

Σοβαρές παρενέργειες από την ένεση όπως εκτεταμένη εξέλκωση, απόστημα και χηλοειδές είναι σπάνιες και οφείλονται συνήθως σε λάθος τεχνική χορήγησης του εμβολίου, αυξημένη δόση ή σε εμβολιασμό ατόμων με προϋπάρχουσα μόλυνση από ΜΤC.

Πρέπει να τονιστεί ότι δεν δύναται να διενεργηθεί έλεγχος για την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού και η ενδοδερμική φυματινοαντίδραση προς το σκοπό αυτό δεν συστήνεται.

Παρενέργειες

- Τοπικές:
 - Ερεθισμός, πόνος και εξέλκωση.
 - Επιχώρια λεμφαδενίτιδα η οποία δυνατόν να διατηρηθεί και να οδηγήσει σε δημιουργία αποστήματος, συριγγοποίηση και αυτόματη παροχέτευση. Η λυκοειδής αντίδραση είναι επίσης πιθανή τοπική επιπλοκή.⁷
- Γενικές:
 - Κεφαλαλγία, πυρετός, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια η οποία μπορεί να συμβεί σπάνια σε λιγότερο από 1 ανά 1500 εμβολιασμούς.
 - Η αναφυλακτική αντίδραση από συστατικά του BCG είναι σπάνια όπως και η διασπορά του M.Bovis, περίπου 2 ανά 10⁶ άτομα, ειδικά σε άτομα με σοβαρή βλάβη στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Αντιμετώπιση των παρενεργειών:

Οι τοπικές επιπλοκές συμβαίνουν στο 1-2% των εμβολιασμών. Οι περισσότεροι ειδικοί δεν συστήνουν οποιαδήποτε θεραπεία της δερματικής βλάβης ή της χρόνιας πυώδους λεμφαδενίτιδας επειδή τις περισσότερες φορές ακολουθεί ίαση.

Η ίαση της πυώδους λεμφαδενίτιδας μπορεί να επισπευτεί με αναρρόφηση με μεγάλη βελόνα.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την ενστάλαξη τοπικών αντιφυματικών ή τη συστηματική θεραπεία σε ασθενή με επιμένουσα σοβαρή βλάβη.

6.7 Εμβολιασμός BCG και Mantoux

Ο εμβολιασμός BCG αντεδείκνυται σε άτομα με θετική Mantoux ή/και θετικά IGRA tests.

Το εμβόλιο BCG μπορεί να χορηγηθεί έως και 3 μήνες μετά από πρόσφατη αρνητική Mantoux.

Γενικά η Mantoux είναι απαραίτητη πριν από τον εμβολιασμό με BCG στις πιο κάτω περιπτώσεις:

1. Παιδιά που ζουν σε περιβάλλον υψηλού κινδύνου
2. Νεογνά και παιδιά κάτω των 6 ετών με ιστορικό παραμονής άνω του μήνα σε χώρα με ψηλή επίπτωση φυματίωσης $\geq 40/100000$
3. Άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με άτομο με ενεργό φυματίωση
4. Ιστορικό φυματίωσης σε ενδοοικογενειακό περιβάλλον τα τελευταία 5 έτη

6.8 BCG – Προσδοκίες από νέο αντιφυματικό εμβόλιο

Παρόλο που το εμβόλιο των Calmette και Guerin έχει χρησιμοποιηθεί τον τελευταίο αιώνα περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο εμβόλιο δεν φαίνεται να ανταποκρίθηκε στις προσδοκίες για επιδημιολογικό έλεγχο της TB.

Η αποτελεσματικότητα του BCG παρουσιάζει ευρεία διακύμανση η οποία δεν φαίνεται να ξεπερνά το 60% στον ενήλικα πληθυσμό.^{4,5,6} Η προστασία όμως που παρέχει στο παιδικό πληθυσμό από σοβαρές μορφές φυματίωσης όπως η φυματιώδης μηνιγγίτιδα ανέρχεται σε ποσοστό μέχρι 75-86%. Παρόλο που το BCG είναι φτηνό υπολογίζεται ότι είναι διαθέσιμο μόνο στο 20% του στοχευόμενου και υψηλού κινδύνου για φυματίωση πληθυσμού.

Όπως για κάθε λοιμώδη νόσο η πρόληψη με εμβολιασμό φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική και οικονομική μέθοδος για επιδημιολογικό έλεγχο και εκρίζωση της νόσου.

Την τελευταία δεκαετία υπάρχει ενδιαφέρον και καταβάλλεται προσπάθεια από την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα για την παρασκευή ενός νέου και περισσότερο αποτελεσματικού αντιφυματικού εμβολίου.

Ενώ υπάρχει ακόμα αδυναμία κατανόησης του μηχανισμού ανοσοπροστασίας που παρέχει ο εμβολιασμός σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες η εμφάνιση των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης MDR-XDR-TB τις τελευταίες δεκαετίες αποτελεί σημαντικό λόγο για την παρασκευή ενός νέου αποτελεσματικού εμβολίου.

Το κόστος θεραπείας μιας MDR-TB που συχνά απαιτεί διάρκεια θεραπείας πέραν των 2 χρόνων είναι 200 φορές υψηλότερο από αυτό μιας ευαίσθητης στα αντιφυματικά φάρμακα TB.

Οι διάφορες στρατηγικές που υιοθετούνται για τον επιδημιολογικό έλεγχο της φυματίωσης, η ανάγκη ανακάλυψης νέων αντιφυματικών και ελέγχου της αποτελεσματικότητάς τους σε δαπανηρές κλινικές μελέτες, το ολοένα αυξανόμενο κόστος θεραπείας των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης MDR-XDR-TB, υπερβαίνουν σε κόστος την παρασκευή και εφαρμογή ενός νέου αποτελεσματικού εμβολίου.

Η παρασκευή ενός νέου αντιφυματικού εμβολίου θεωρείται εφικτή καθώς ο έλεγχος της φυματίωσης αποτελεί επιτακτική ανάγκη, το κόστος θεραπείας αυξάνεται συνεχώς λόγω των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης, και η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας και της τεχνολογίας παρέχει τεράστιες δυνατότητες σε σύγκριση με τις δυνατότητες παρασκευής του BCG πριν 100 χρόνια.^{13,14}

6.9 Βιβλιογραφία

1. National Immunisation Advisory Committee of the Royal College of Physicians of Ireland. Immunisation guidelines. 2007. Royal College of Physicians of Ireland, Dublin.
2. Fine PEM, Rodrigues LC. Mycobacterial diseases modern vaccines: Lancet review. *Lancet* 1990.
3. Fine PEM. Bacille Calmette-Guerin vaccines: a rough guide. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 20(4):982-991.
4. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F. The efficacy of BCG vaccination in newborns and infants in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published data. *Paediatrics* 1995; 96:29-35.
5. Fine PEM. Variation in the protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 346:1339-1345.
6. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of TB: metaanalysis of the published literature. *Journal of the American Medical Association* 1994; 271:698-702.
7. National Advisory Committee on Immunisation. Statement on BCG. *Canada Communicable Disease Report* 2004; 30:1-12.
8. Kritski AL, Marques MJO, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis in close contacts of patients with multi-drug resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 1996; 153:331-335.
9. National Public Health Institute Finland. Evaluation of Finnish Newborn BCG Programme. 2001. Finland.
10. Bothamley GH, Cooper E, Shingadia D, Mellanby A. Tuberculin testing before BCG vaccination. *British Medical Journal* 2003; 327:243-244.
11. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. 2006. London, Royal College of Physicians.
12. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006

13. The Need for New Vaccines. Available at: <http://aeras.org/pages/need-for-new-vaccines>
14. Development of New Vaccines for Tuberculosis Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET) 1998.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Θεραπεία Πνευμονικής λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια NTM

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

7.1. Εισαγωγή

Η ανακάλυψη των άτυπων μυκοβακτηριδίων NTM έγινε μετά την ανακάλυψη του *M. Tuberculosis* το 1882 από τον Robert Koch και η ταξινόμησή τους βασίζεται στα *in vitro* χαρακτηριστικά τους.

Όλα τα μυκοβακτηρίδια τα οποία δεν ανήκουν στο *M. Tuberculosis complex* αλλά ούτε και στο *M. Leprae* φέρονται ως άτυπα μυκοβακτηρίδια NTM.

Τα NTM αναφέρονται στην βιβλιογραφία και ως περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια (*environmental mycobacteria EM*) προφανώς γιατί ευδοκούν στο περιβάλλον και γιατί το ίδιο το περιβάλλον αποτελεί την συνήθη πηγή μόλυνσης για τον άνθρωπο.

Παρόλο που με τη βοήθεια των μοριακών τεχνικών έχουν ήδη ταυτοποιηθεί περισσότερα από 130 είδη άτυπων μυκοβακτηριδίων, υπολογίζεται ότι πέραν του 30% των NTM που ανευρίσκονται στο έδαφος, στο νερό και στον αέρα, δεν έχει ακόμα ταυτοποιηθεί.¹

Τα NTM σπάνια είναι παθογόνα για τον άνθρωπο. Από πρόσφατες μελέτες με την βοήθεια μοριακών τεχνικών φαίνεται ότι η μετάδοση είναι πολύ σπάνια από άνθρωπο σε άνθρωπο ενώ τα είδη που μολύνουν τον άνθρωπο είναι διαφορετικά από αυτά που μολύνουν τα ζώα.

Η κύρια πηγή μόλυνσης από NTM είναι το περιβάλλον και οι τρόποι μετάδοσης είναι με την εισπνοή (μόλυνση του αναπνευστικού επιθηλίου των ανώτερων και κατώτερων αεροφόρων οδών), με την κατάποση (μεταφορά δια της στοματικής οδού και μόλυνση της εντερικής βλέννας του τελικού ειλεού και ακολούθως μεταφορά μέσω των επιθηλιακών κυττάρων), και με απευθείας ενοφθαλμισμό με μολυσμένο νερό ή σκόνη.

Λόγω της σπάνιας αν όχι αδύνατης μετάδοσης της λοίμωξης NTM από άνθρωπο σε άνθρωπο αφενός δεν θεωρείται πρόβλημα για την δημόσια υγεία και αφετέρου τυχόν λανθάνουσα λοίμωξη από NTM δεν απαιτεί θεραπεία.²

Τα δυνητικώς παθογόνα για τον άνθρωπο NTM μπορεί να προκαλέσουν εκτός από πνευμονική νόσο (*MAC* και *M. Kansasii*) η οποία αποτελεί και την συνηθέστερη κλινική έκφραση NTM λοίμωξης,³⁻⁶ πνευμονία εξ υπερευαισθησίας, τραχηλική λεμφαδενίτιδα (*MAC*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*) άλλες εξωπνευμονικές εντοπίσεις (δέρμα,

οστά, αρθρώσεις κα) καθώς και γενικευμένη NTM λοίμωξη (τόσο σε οροθετικά όσο και σε αρνητικά HIV άτομα - MAC, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, and *M. haemophilum*).

Μερικοί από τους παράγοντες που φαίνεται να προδιαθέτουν για λοίμωξη από δυνητικώς παθογόνα NTM είναι η μεγάλη ηλικία, το θερμό κλίμα, το περιβάλλον, η υποκείμενη πνευμονική νόσος, η HIV λοίμωξη, η υποκείμενη κακοήθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η κατάχρηση αλκοόλ.⁷ Διάφορα επαγγέλματα όπως οι μεταλλωρύχοι, οι συγκολλητές, οι εργάτες σε αμμοβολή και οι ελαιοχρωματιστές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πνευμονικής λοίμωξης από NTM.

Η υποκείμενη πνευμονική νόσος, η ανοσολογική ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας και η HIV λοίμωξη αναφέρονται σαν οι πλέον σημαντικοί παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν για NTM λοίμωξη.

Τα είδη των NTM με κλινική σημασία διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τον χρόνο που απαιτείται να αναπτυχθούν σε ειδικά θρεπτικά υλικά *in vitro*, στα βραδέως και στα ταχέως αναπτυσσόμενα. Επίσης διακρίνονται σε τέσσερις διαφορετικές ομάδες ανάλογα της παραγωγής χρωστικής (ταξινόμηση κατά Ruynon).

Ανεξάρτητα όμως της ταξινόμησης σύμφωνα με τα *in vitro* χαρακτηριστικά τους μεγαλύτερη σημασία έχει η ταξινόμηση με κριτήριο την παθογόνο δράση τους στον άνθρωπο.

Στον πίνακα 7.1 επιχειρείται η ταξινόμηση των κυριότερων NTM με κριτήριο την παθογόνο δράση τους στον άνθρωπο.

Πίν. 7.1 Ταξινόμηση NTM με κριτήριο την παθογόνο δράση τους στον άνθρωπο*

* Τροποποιημένο από Wolinsky 1978- *Manual of Clinical Microbiology 8th edition 2003*

Παθογόνα Δυνητικώς παθογόνα	Σπάνια παθογόνα ή μη παθογόνα	Νεότερα είδη με πολύ μικρό αριθμό κλινικών περιπτώσεων
Βραδέως αναπτυσσόμενα	Βραδέως αναπτυσσόμενα	Βραδέως αναπτυσσόμενα
M. avium complex** M. kansasii** M. scrofulaceum M. ulcerans M. marinum M. simiae M. szulgai* M. xenopi* M. haemophilum M. genovese M. malmoense**	M. gordonae M. gastri M. terrae complex M. flavescens M. asiaticum M. celatum* M. shimodei	M. bohenicum M. branderi M. conspicuum M. interjectum M. intermedium M. triplex M. tusciae
Ταχέως αναπτυσσόμενα	Ταχέως αναπτυσσόμενα	Ταχέως αναπτυσσόμενα
M. Fortuitum** M. chelonae M. abscessus** M. mucogenicum	M. smegmatis M. senegalence M. vaccae M. parafortuim complex	M. alvei M. goodi M. immunogenicum M. septicum

** τα συχνότερα παθογόνα για τον άνθρωπο

* και ** συχνότερα αναφερόμενα ως αίτιο πνευμονικής προσβολής

7.2. Πνευμονική λοίμωξη από NTM (Άτυπη Πνευμονική Νόσος)

Το είδος NTM το οποίο απομονώνεται σε περίπτωση πνευμονικής νόσου διαφέρει ανάλογα με την χώρα και την γεωγραφική περιοχή.⁸

Ως συχνότερα υπεύθυνα NTM για πνευμονική νόσο αναφέρονται εκτός από το *M. Avium complex* (*M. Avium*, *M. Intracellulare*)^{8,9} τα *M. Kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. Szulgai*, *M. Malmoense*, *M. Celatum* *M.* και *Xenopi*.

Στις περισσότερες περιπτώσεις πνευμονικής λοίμωξης από NTM κυρίως από MAC υπάρχει σοβαρή υποκείμενη πνευμονική νόσος όπως βρογχιεκτασίες, σιλίκωση, πνευμονοκονίωση, αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ρικνωτικές και άλλες αλλοιώσεις από παλαιά TB.⁹

Ο επιπολασμός των NTM σε ασθενείς με κυστική ίνωση συσχετίζεται με την ηλικία (αύξηση επιπολασμού αυξανόμενης της ηλικίας) και ανέρχεται στο 13% των ασθενών με συχνότερα το MAC (76%) και το *M. Kansasii* (18%).¹⁰

Οι ασθενείς με κυστική ίνωση σε περιόδους παροξύνσεων και όταν δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία που υποβάλλονται πρέπει να ελέγχονται για τυχόν λοίμωξη από NTM.

Το MAC απομονώνεται επίσης συχνότερα σε βρογχιεκτασιακούς ασθενείς που δεν πάσχουν από κυστική ίνωση ενώ σε μη βρογχιεκτασιακούς ασθενείς απομονώνονται συχνότερα τα *M. Kansasii* και *M. Xenopi*.¹¹

Είναι αξιοσημείωτο ότι τα τελευταία χρόνια καταγράφεται ολοένα αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής λοίμωξης κυρίως από MAC σε αρνητικά HIV άτομα και χωρίς την ύπαρξη υποκείμενης πνευμονικής νόσου.^{9,12,13,14}

Τα συμπτώματα της πνευμονικής λοίμωξης από NTM δεν είναι ειδικά και δεν διαφέρουν από αυτά της PTB ενώ εάν υπάρχει υποκείμενη πνευμονική νόσος π.χ. βρογχιεκτασίες δυνατόν να αποδοθούν σε παρόξυσή τους.

Συνηθέστερα συμπτώματα είναι ο παραγωγικός βήχας με βλεννοπυώδη απόχρεμψη, τα αιμόφυρτα πτύελα ή αιμόπτυση, η απώλεια σωματικού βάρους, η αδυναμία και κόπωση, οι νυκτερινές εφιδρώσεις, η δεκαδική πυρετική κίνηση ή και πυρετός κ.

Τα απεικονιστικά ευρήματα στην CXR επίσης δεν είναι ειδικά για την διάγνωση της πνευμονικής λοίμωξης από NTM παρόλο που υπάρχουν κάποιες διαφορές με την PTB. Η άτυπη πνευμονική νόσος είναι δυνατόν να εμφανιστεί ως πύκνωση ή ακόμα και ως μονήρες οζίδιο. Τα MAC συσχετίζονται με διάσπαρτες βρογχιεκτασίες συνήθως στον μέσο λοβό και στην γλωσσίδα¹⁵ (Lady Windermere syndrome) ενώ το *M. Kansasii* με απεικονιστικά ευρήματα περισσότερο όμοια με αυτά της PTB. Η ύπαρξη κοιλοτήτων στους άνω λοβούς όπως στην PTB ανευρίσκεται στο 90% των περιπτώσεων πνευμονικής λοίμωξης από *M. Kansasii* ενώ μόλις στο 50% των περιπτώσεων από MAC.⁷ Η εμφάνιση πλευριτικής συλλογής σε πνευμονική λοίμωξη από NTM είναι ασυνήθης.

7.3. Διαγνωστικά κριτήρια άτυπης πνευμονικής νόσου

Η διαγνωστική προσπέλαση κάθε ύποπτης περίπτωσης πνευμονικής λοίμωξης από NTM απαιτεί α) απεικονιστικό έλεγχο με CXR και επί απουσίας κοιλοτήτων έλεγχο με HRCT β) τρία ή περισσότερα δείγματα πτυέλων για AFB και καλλιέργεια και γ) τον αποκλεισμό άλλης πιθανής διάγνωσης και κυρίως ενεργού PTB.

Η American Thoracic Society και η Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) έχουν θεσπίσει κριτήρια για την διάγνωση της άτυπης πνευμονικής νόσου τα οποία

αφορούν περισσότερο τις λοιμώξεις από MAC, *M.kansasii*, και *M.abscessus* αλλά εφαρμόζονται και στις πνευμονικές λοιμώξεις από άλλα NTM.^{2,7}

Τα κλινικά και τα απεικονιστικά κριτήρια καθώς και η μικροβιολογική επιβεβαίωση είναι εξίσου σημαντικά και πρέπει να συνυπάρχουν για να τεθεί η διάγνωση της πνευμονικής λοίμωξης από NTM.²

Κριτήρια διάγνωσης NTM πνευμονικής νόσου ATS/IDSA 20072:

- Συμβατή συμπτωματολογία κατώτερου αναπνευστικού σε συνδυασμό με απεικονιστικά ευρήματα είτε από την CXR είτε από HRCT (RG:A1)
 - Βήχας, πυρετός, απώλεια βάρους- καταβολή δυνάμεων, αιμόπτυση, δύσπνοια και ενδεχόμενα επιδείνωση κλινικής εικόνας τυχόν υπάρχουσας υποκείμενης πνευμονικής νόσου
 - CXR: διηθήματα, μονήρη ή πολλαπλά οζίδια ή όζοι με ή χωρίς την ύπαρξη κοιλοτήτων το τελευταίο 2μηνο
 - HRCT: εστιακές διάσπαρτες βρογχιεκτασιακές αλλοιώσεις με ή χωρίς πολλαπλά οζίδια και
- αποκλεισμός άλλων διαγνώσεων όπως PTB , μυκητιάσεις, κακοήθειες παρόλο που πρέπει να σημειωθεί ότι δυνατόν οι ανωτέρω διαγνώσεις να συνυπάρχουν με NTM πνευμονική νόσο (R/G:A1) και
- Μικροβιολογική επιβεβαίωση
 - Θετικές καλλιέργειες τουλάχιστον δύο δειγμάτων πτυέλων (RG:AII). Επί αρνητικών καλλιεργειών συστήνεται επανάληψη (RG:AIII) ή
 - Θετική καλλιέργεια ενός τουλάχιστον δείγματος βρογχικών εκκρίσεων ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (RG:CIII) ή
 - Συμβατή ιστολογική εξέταση ή θετική AFB βιοψιών (TBBs ή EBBs) και
 - Θετική καλλιέργεια για NTM στο υλικό βιοψίας (RG:AII) ή
 - Θετική καλλιέργεια για NTM βρογχικών εκκρίσεων ή πτυέλων (RG:AII)

Όταν η πνευμονική λοίμωξη από NTM απαντάται σπάνια ή υπάρχει υποψία επιμόλυνσης του δείγματος πρέπει να ζητείται η άποψη ειδικού.

Επίσης σε υποψία άτυπης πνευμονικής νόσου όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια οι ασθενείς πρέπει να τίθενται σε παρακολούθηση έως ότου επιβεβαιωθεί ή αποκλειστεί η διάγνωση.

Σε οροθετικούς HIV ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με PTB υπό θεραπεία η απομόνωση σε αναπνευστικό δείγμα NTM είναι αμφίβολης κλινικής σημασίας και πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση με την βοήθεια έμπειρου ειδικού σε λοιμώξεις από NTM.

Η διάγνωση της πνευμονικής λοίμωξης από NTM δεν υπαγορεύει απαραίτητα και την θεραπεία δεδομένου ότι αυτή βασίζεται στην κλινική εμπειρία.²

Η απόφαση πρέπει να ληφθεί αφού συνεκτιμηθούν τα κλινικά, και απεικονιστικά κριτήρια καθώς και η μικροβιολογική επιβεβαίωση της νόσου, η δυνητικός λοιμογόνος δύναμη του απομονωθέντος NTM, το όφελος από την μακρά διάρκεια της θεραπείας και οι πιθανές παρενέργειες από την τοξικότητα των φαρμάκων. Η έναρξη ή όχι της θεραπείας εξαρτάται επίσης από την γενική κατάσταση του ασθενούς, την ανοσολογική επάρκεια καθώς και από την σοβαρότητα της υποκείμενης πνευμονικής νόσου. Για την κλινική σημασία της απομόνωσης NTM (εκτός του MAC) σε ένα και μοναδικό βρογχοσκοπικό δείγμα απαιτείται η άποψη ειδικού ενώ αν αφορά δείγμα πτυέλων δεν λαμβάνεται υπόψη. Γενικά μία και μόνο θετική καλλιέργεια αναπνευστικού δείγματος δεν θεωρείται επαρκής για την διάγνωση πνευμονικής λοίμωξης από NTM.²

Αντίθετα όταν πληρούνται τα κριτήρια διάγνωσης, η έκταση της νόσου καθώς και η κλινική της έκφραση όσον αφορά την σοβαρότητα αλλά και εξέλιξη της νόσου έχουν βαρύνουσα σημασία στην απόφαση για έναρξη ή όχι θεραπείας.

7.4. Θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης από NTM

Δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ της *in vitro* ευαισθησίας και της κλινικής αποτελεσματικότητας των αντιφυματικών φαρμάκων στην θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης από NTM.

Σύμφωνα με τηνATS ο έλεγχος ευαισθησίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αξιολογείται μόνο στις περιπτώσεις που απομονώνονται *M.Kansasii*, *M.Xenopi*, *M.Malmoence*.

Φαίνεται ότι τα περισσότερα από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα έχουν *in vitro* έως και 100 φορές ασθενέστερη δράση στο MAC από ότι στο MTC. Παρόλα αυτά ο συνδυασμός των αντιφυματικών φαίνεται να είναι σε μερικές περιπτώσεις πάνω από 60% αποτελεσματικός.

Ενώ ο ρόλος των αντιφυματικών φαρμάκων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί η εισαγωγή των *clarithromycin* και *azithromycin* απετέλεσε σημαντική πρόοδο στην θεραπεία της «άτυπης πνευμονικής νόσου». Η χρήση ωστόσο των *macrolides* πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά και ποτέ ως μονοθεραπεία.

Για την εξεύρεση του ιδανικού θεραπευτικού σχήματος απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες.

Πιο κάτω αναφέρονται οι προτεινόμενοι συνδυασμοί θεραπείας για MAC και *M.Kansasii* τα συχνότερα υπεύθυνα NTM για την «άτυπη πνευμονική νόσο».

Θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης από MAC (*M. Avium*, *M. Intracellulare*)**Περιορισμένη «μικροοζώδης βρογχιεκτασική πνευμονική νόσος» (AII)**

- *Clarithromycin* (1000 mg thrice weekly) or *azithromycin* (500 mg thrice weekly) +
- *Rifampin* (600 mg thrice weekly) or *rifabutin* (300 mg thrice weekly) +
- *Ethambutol* (25 mg/kg thrice weekly)

Εκτεταμένη «μικροοζώδης βρογχιεκτασική πνευμονική νόσος ή με κοιλότητες» (BII)

- *Clarithromycin* (500* - 1000 mg od) or *azithromycin* (250 mg od) +
- *Rifampin* (450*- 600 mg od) or *rifabutin* (150* - 300 mg od) +
- *Ethambutol* (15 mg/kg daily) ±
- Streptomycin ή Amicacin (2-3 μήνες, δόση ανάλογα με την ηλικία, βάρος) (* συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ΣΒ < 50 Kg)

Ο πρωταρχικός θεραπευτικός στόχος πρέπει να είναι 12 μήνες με αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων για αυτό και πρέπει κατά τη διάρκεια θεραπείας των ασθενών να συλλέγονται δείγματα πτυέλων για AFB και καλλιέργειες (R/G:AII).

Οι macrolides δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικότητας (macrolide-resistant MAC) (R/G:AII).

Η *clarithromycin* ή η *azithromycin* σε συνδυασμό με ένα αντιφυματικό όπως η *ethambutol* μπορεί να είναι αποτελεσματική για περιορισμένη μικροοζιδιακή βρογχιεκτασική πνευμονική νόσο αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην «άτυπη νόσο με κοιλότητες» για αποφυγή του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικότητας (R/G:AII).

Σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην *clarithromycin* η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος όπως και η διάρκεια της θεραπείας καθίσταται τόσο δύσκολη όσο αυτή της MDR-TB.¹⁶

Θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης από *M. kansasii*

- *Isoniazid* (5mg/kg max dose: 300 mg od)
- *Rifampin* (10mg/Kg max dose: 600 mg od)
- *Ethambutol* (15 mg/kg od δεν συστήνεται πλέον η χορήγηση 25mg/kg για την αρχική φάση)
- Pyridoxine (50mg od)

Η διάρκεια θεραπείας επίσης πρέπει να παρατείνεται 12 μήνες από την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών ενώ σε περιπτώσεις με ανθεκτικότητα στην rifampin συστήνεται συνδυασμός τουλάχιστον 3 φαρμάκων συμπεριλαμβάνοντας την clarithromycin ή azithromycin, την moxifloxacin, την ethambutol, την sulfamethoxazole, ή streptomycin (A,II).

Η θεραπεία σε περίπτωση πνευμονικής λοίμωξης από άλλα NTM όπως M.Abscessus, M.Chelonae, M.Fortuitum, M.Gordonaе, M.Mucogenicum, M.Simiae αποδεικνύεται πραγματικά δύσκολη και θα πρέπει να βασίζεται στις βασικές αρχές θεραπείας με τρία τουλάχιστον αντιφυματικά φάρμακα ενώ ο ρόλος των macrolides και fluoroquinolones είναι σημαντικός.

Η επιλογή της συμπληρωματικής χειρουργικής θεραπείας μπορεί να έχει θέση σε επιλεγμένες περιπτώσεις ενώ θα πρέπει να προηγείται για ικανό διάστημα χορήγησης θεραπείας και να γίνεται πάντοτε προεγχειρητική εκτίμηση.

Γενικά η θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης από NTM στηρίζεται σε γενικές αρχές οι οποίες συνοψίζονται στις εξής:

- Απαιτείται ο συνδυασμός αυστηρών κριτηρίων για την διάγνωση της νόσου (ATS/IDSA 2007)
- Δεν απαιτείται θεραπεία σε κάθε περίπτωση επιβεβαίωσης της πνευμονικής λοίμωξης από NTM
- Όλα τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν την rifampin και ethambutol ενώ η isoniazid στις περισσότερες περιπτώσεις δεν έχει θέση
- Η isoniazid έχει θέση σε περιπτώσεις πνευμονικής λοίμωξης από M.Kansasii και M.Xenopi
- Η μονοθεραπεία με η clarithromycin αν και έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία αντενδείκνυται για αποφυγή του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής
- Το θεραπευτικό σχήμα επιλέγεται σύμφωνα με το υπεύθυνο NTM και την τυχόν προηγούμενη θεραπεία
- Θεραπευτικός στόχος είναι η παράταση της θεραπείας τουλάχιστον 12 μήνες με αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων
- Συνήθως η θεραπεία συνεχίζεται για 18-24 μήνες με 3 ή 4 φάρμακα
- Δυνατόν για αρκετό χρονικό διάστημα να υπάρχει εναλλαγή θετικών και αρνητικών καλλιιεργειών χωρίς αυτό απαραίτητα να πρέπει να εκληφθεί ως θεραπευτική αποτυχία
- Εάν δεν παρατηρείται κλινική και ακτινολογική βελτίωση και εξακολουθεί να απομονώνεται το NTM προστίθενται 2 νέα φάρμακα κατά προτίμηση μετά από έλεγχο ευαισθησίας in vitro
- Σε περίπτωση επιδείνωσης γίνεται χρήση αντιφυματικών φαρμάκων 2ης γραμμής

7.5 Βιβλιογραφία:

1. Todd P Primm, Christie A Lucero, Joseph O Falkinhan III. Health Impacts of Environmental Mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 98-106.
2. Griffith, DE, Aksamit, T, Brown-Elliott, BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367.
3. Ahrens PS, Giese B, Klausen J, Inglis NF. Two markers, IS90I-IS902 and p40 identified by PCR and by using monoclonal antibodies in *Mycobacterium avium* strains. *J Clin Microbiol* 1995;33: 1049–1053.
4. Guerrero C, Bernasconi C, Burki D, Bodmer T, Telenti A. A novel insertion element from *Mycobacterium avium*. IS124.5 is a specific target for analysis of strain relatedness. *J Clin Microbiol* 1995;33: 304–307.
5. Tanaka E, Kimoto T, Matsumoto H, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Nagai S, Shimadzu M, Ishibatake H, Murayama T, Amitani R. Familial pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1643–1647.
6. Falkinham, JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol. Rev* 1996;9: 177-215.
7. Juzar AI. Nontuberculous Mycobacterial Infection: Focus on Pulmonary Disease; *JCOM* September 2009; Vol. 16, No. 9:431-439.
8. Sandra M. Arend, Dick van Soolingen, Tom H.M. Ottenhoff. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria; *Curr Opin Pulm Med* 15:201–208.2009.
9. M.T. Henry, L. Inamdar, D. O'Riordain, M. Schweiger, J.P. Watson. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004; 23: 741–746.
10. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Handler A, Wilson RW, Schechter MS, et al.; Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828–834.
11. M Wickremasinghe, L J Ozerovitch, G Davies, T Wodehouse, M V Chadwick, S Abdallah, P Shah and R Wilson. Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax* 2005;60:1045-1051.

12. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* Complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863–868.
13. Iseman MD. *Mycobacterium avium* complex and the normal host: the other side of the coin. *N Engl J Med* 1989; 321: 896–898.
14. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium* intracellulare pulmonary infections in HIV-negative patients without pre-existing lung disease. *Chest* 1999; 115: 1033–1040.
15. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere Syndrome. *Chest* 1992;101:1605–1609.
16. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, Nelson K, Caccitolo J, Alvarez J, Shepherd S, et al. Clarithromycin resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 928–934.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Νέα αντιφυματικά φάρμακα – Συνταγολόγιο

Δρ Γεωργιάδης Γεώργιος

8.1. Εισαγωγή

Οι αρχαιότερες μαρτυρίες για την Φυματίωση δεν αφορούν μόνο τον αρχαίο ελληνικό πληθυσμό.

Αυτές οι μαρτυρίες ανάγονται πέραν της προϊστορικής περιόδου ωσάν να αναδύονται από τον μύθο του Ησίοδου για το μοιραίο κληροδότημα των ασθενειών στην ανθρωπότητα. Αυτό όλο το κληροδότημα σε ένα πιθάρι, δώρο όλων των θεών στον Επιμηθέα που μετέφερε η Πανδώρα.¹

Οι απόπειρες των σημαντικότερων αρχαίων δυτικών πολιτισμών Ελληνικού και Ρωμαϊκού για να κατανοήσουν τα αίτια των ασθενειών, ποτέ δεν ξεπέρασαν το επίπεδο του μυθικού και ηθικολογικού αφηγήματος.

Στο κατώφλι του 21ου αιώνα η ανθρωπότητα με την αλματώδη πρόοδο της μοριακής βιολογίας μπορεί όχι μόνο να κατανοήσει αλλά και να θεραπεύσει τον άνθρωπο από το «κληροδότημα των ασθενειών».

Η ιστορία των λοιμωδών νοσημάτων με την απίστευτη ποικιλία των μικροβίων και τη βιολογική τους πλαστικότητα, την γενετική αντίσταση που ο άνθρωπος βίαια κατάφερε να αναπτύξει στους μικροοργανισμούς, με τον ανταγωνισμό και την σύνδεση των διαφόρων λοιμωδών νόσων μεταξύ τους, με την ολοένα αύξηση της πληθυσμιακής πυκνότητας αλλά και με τις αλυσιδωτές μεταλλάξεις στις μικροβιακές δεξαμενές θα λέγαμε ότι προσλαμβάνει επικές διαστάσεις.

Η φυματίωση αποτελούσε θανατηφόρο λοιμώδη νόσο κατά την αρχαιότητα, κυριότερη λοιμώδη αιτία θανάτου για τον 20ο αιώνα και φαίνεται εξακολουθεί να κρατά τα σκήπτρα αυτά στο κατώφλι του 21ου αιώνα.

Παρά την ύπαρξη αποτελεσματικών και χαμηλού κόστους αντιφυματικών φαρμάκων τα τελευταία 40 χρόνια (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol) η φυματίωση εξακολουθεί να παρουσιάζει αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε παγκόσμια κλίμακα.

Η διάρκεια θεραπείας εξακολουθεί να είναι μεγάλη, στις συνήθεις περιπτώσεις 6 έως 9 μήνες και οι παρενέργειες των φαρμάκων συχνές και μερικές φορές σοβαρές. Η ολοένα αυξανόμενη ανθεκτικότητα του ΜΤ τα τελευταία 25 χρόνια και η εμφάνιση των πολυανθεκτικών μορφών φυματίωσης MDR-XDR-TB δεν συνοδεύτηκε από την

αναμενόμενη εμφάνιση νέων αποτελεσματικών αντιφυματικών φαρμάκων. Η θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις ξεπερνά τους 24 και 30 μήνες και πολλές φορές αποδεικνύεται αναποτελεσματική. Παρόλο που κάθε χρόνο περίπου 250,000 παιδιά εμφανίζουν ενεργό TB τα περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα δεν διατίθενται σε παιδιατρικά σκευάσματα και μόλις πρόσφατα μετά από πληρέστερη κατανόηση του μεταβολισμού των φαρμάκων αρχίζει να αναθεωρείται η παιδιατρική δοσολογία για τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Όλα τα παραπάνω αποτελούν έναυσμα στην προσπάθεια ανακάλυψης νέων αντιφυματικών φαρμάκων για την θεραπεία της φυματίωσης. Νέα δοσολογικά σχήματα των ήδη υπάρχοντων αντιφυματικών φαρμάκων και νέα αντιφυματικά φάρμακα τα οποία θα επέτρεπαν ταυτόχρονα τη δραστική μείωση της διάρκειας της θεραπείας βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές.²

8.2. Νέα αντιφυματικά φάρμακα:

Μερικά από τα χαρακτηριστικά τα οποία πρέπει να διαθέτουν τα νέα αντιφυματικά φάρμακα συνοψίζονται στα πιο κάτω:³

- Να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά
- Ο συνδυασμός τους με τα ήδη υπάρχοντα αντιφυματικά να είναι περισσότερο αποτελεσματικός και να επιτρέπει την μείωση διάρκειας της θεραπείας
- Να είναι αποτελεσματικά σε πολυανθεκτικές μορφές φυματίωσης MDR-XDR-TB
- Να είναι αποτελεσματικά σε λαθροβιούντα μυκοβακτηρίδια για την θεραπεία της LTBI
- Να είναι συμβατά με την χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας χωρίς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα
- Να μην ανταγωνίζονται άλλα αντιφυματικά φάρμακα

Μερικά από τα φάρμακα τα οποία ήδη ελέγχονται σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III, είναι αντιμικροβιακά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την θεραπεία άλλων λοιμώξεων όπως fluoroquinolones, rifamycins, oxazolidinones και riminophenazines.

Κάποια φάρμακα τα οποία φάνηκαν αρχικά να είναι δραστικά έναντι του MT, ελέγχονται ήδη σε κλινικές φάσεις ως δυνητικά νέα αντιφυματικά φάρμακα.

Μεταξύ αυτών είναι bedaquiline TCM207 που εγκρίθηκε πρόσφατα από τον US-FDA για θεραπεία της MDR-TB σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά, οι nitroimidazoles PA-824 και OPC67683 (delamanid), και το SQ109.

Μερικά άλλα φάρμακα έχουν προς το παρόν ελεγχθεί μόνο σε προκλινικές μελέτες όπως η nitroimidazole TBA-354, η fluoroquinolone DC-159a, η dipiperidine SQ609,

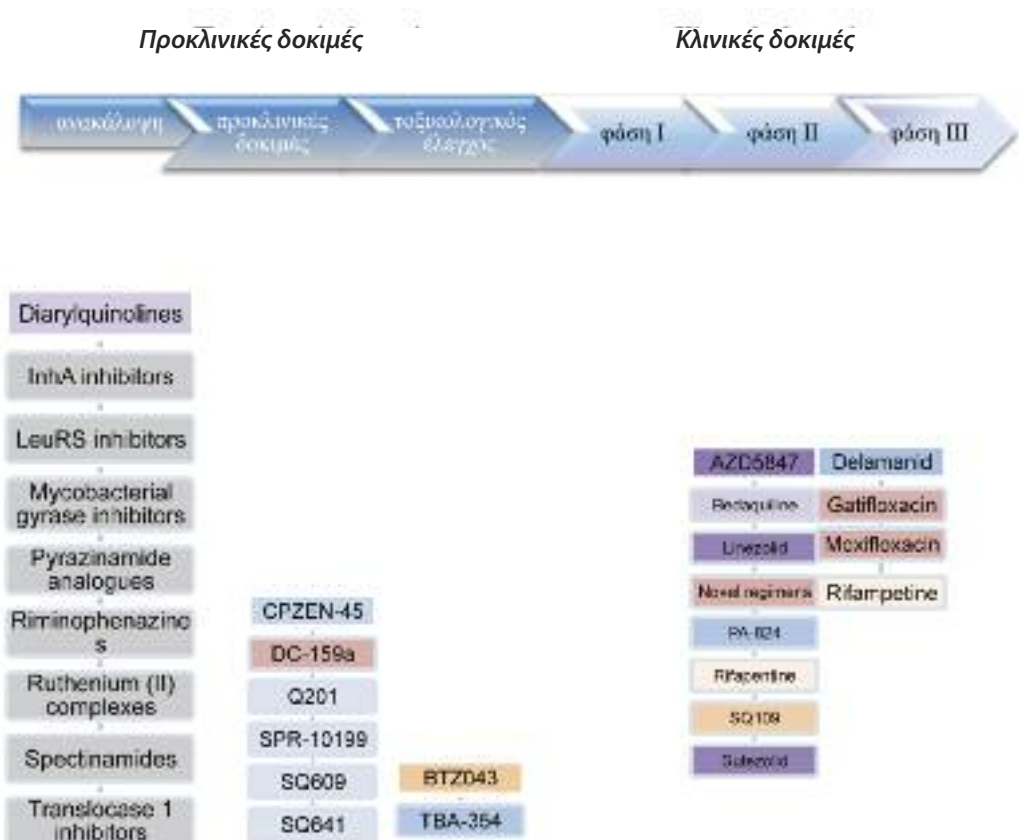
η capuramycin SQ641, η benzothiazone BTZ043 και το caprazene nucleoside CPZEN-45.

Στον πίνακα 8.1 εμφανίζονται διαγραμματικά τα νέα και παλαιότερα αντιφυματικά φάρμακα και η φάση ελέγχου στην οποία βρίσκονται.³

Στη συνέχεια αναφέρονται συνοπτικά οι κατηγορίες των νέων αντιφυματικών φαρμάκων, κύριοι εκπρόσωποι των κατηγοριών αυτών, σημαντικά χαρακτηριστικά τους, η φάση κλινικής μελέτης στην οποία βρίσκονται καθώς και η θεραπευτική προσδοκία για το καθένα από αυτά.

Τα φάρμακα αυτά καθώς δεν έχουν ακόμα έγκριση δεν αναπτύσσονται λεπτομερώς ούτε εμπεριέχονται στο συνταγολόγιο το οποίο ακολουθεί και το οποίο συμπεριλαμβάνει τα εγκεκριμένα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ευαίσθητων αλλά και ανθεκτικών μορφών MDR-XDR-TB.

Πίν. 8.1 Φάσεις ελέγχου νέων αντιφυματικών φαρμάκων



Fluoroquinolones:

Οι fluoroquinolones είναι φάρμακα δεύτερης επιλογής τα οποία ήδη έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της MDR-TB. Το ενδιαφέρον για τις fluoroquinolones έχει αναζωπυρωθεί μετά την διαπίστωση ότι μπορούν σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά να μειώσουν την διάρκεια της θεραπείας.⁴

Ο έλεγχος για τις gatifloxacin (αντικατάσταση της ethambutol) και moxifloxacin (αντικατάσταση της ethambutol ή της isoniazid) βρίσκεται στη φάση III κλινικών μελετών. Τα αποτελέσματα κάποιων κλινικών μελετών αναμένονται στο τέλος του 2013.

(Control regimen: 2RHZE / 4RH -Test regimens: 2RHZM / 2RHM, 2RMZE / 2RM)

Rifamycins:

Παρά το γεγονός ότι η rifampicin (R) αποτελεί για περισσότερο από 40 χρόνια το κυριότερο φάρμακο στη θεραπεία της TB, φαίνεται ότι η ιδανική θεραπευτική της δόση δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.⁵ Η rifapentine νεότερο φάρμακο της ίδιας ομάδας διαθέτει τον ίδιο μηχανισμό δράσης με την rifampicin αλλά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Αυτή η ιδιότητα δυνατόν να συμβάλει στην μείωση της διάρκειας θεραπείας. Υπό εξέλιξη βρίσκονται κλινικές δοκιμές στη φάση II με υψηλές δόσεις rifampicin ή rifapentine για μείωση της διάρκειας θεραπείας.

Αμφότερες οι rifamycins που προαναφέρθηκαν μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα 450 στο ήπαρ και ως εκ τούτου παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όπως τα αντιρετροϊκά (ειδικά με protease inhibitors) καθώς και με άλλα νεότερα αντιφυματικά όπως το bedaquiline TNC207.⁶

Clofazimine:

Η Clofazimine είναι φάρμακο το οποίο χρησιμοποιήθηκε εναντίον της λέπρας και το οποίο φαίνεται να μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της MDR-TB.⁷

Oxazolidinones:

Νέα κατηγορία φαρμάκων της οποίας ο μηχανισμός δράσης στηρίζεται στην αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης του ΜΤ.

Κύριος εκπρόσωπος της ομάδας αυτής είναι η **Linezolid** η οποία ανήκει στη κατηγορία τρίτης επιλογής αντιφυματικών φαρμάκων για τη θεραπεία πολυανθεκτικών περιπτώσεων MDR-XDR-TB.

Νεότερη και ανάλογη της Linezolid είναι η **Sutezolid** (PNU-100480) η οποία φαίνεται να είναι περισσότερο δραστική και ελέγχεται ήδη στη φάση II κλινικών μελετών.⁸

Σημαντικό πλεονέκτημά της Sutezolid είναι οι λιγότερο σοβαρές παρενέργειες που

παρουσιάζει συγκριτικά με την Linezolid. Η συνεργική δράση που έχει με νέα αντιφυματικά φάρμακα όπως με TMC207 και λιγότερο με SQ109 είναι ενθαρρυντική για σχεδιασμό και εισαγωγή νέων συνδυασμών θεραπείας.⁹

Meropenem - Clavulanate:

Και τα δύο φάρμακα έχουν εγκριθεί και χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά με κάποια επιτυχία στην θεραπεία ανθεκτικών μορφών MDR-XDR-TB. Παρόλα αυτά ο χρόνος ημίσειας ζωής της meropenem είναι ιδιαίτερα βραχύς και δεν αποτελεί φάρμακο επιλογής για τη θεραπεία της φυματίωσης. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για διασαφήνιση του ρόλου που μπορεί να διαδραματίσει.

Bedaquiline:

Η bedaquiline (TMC207) εγκρίθηκε το 2012 από το US FDA για θεραπεία πολυανθεκτικών μορφών MDR-TB σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα. Δυνατόν επίσης να συμβάλει στη μείωση της διάρκειας της θεραπείας.¹⁰ Η δράση της στηρίζεται στην αναστολή της ATP συνθετάσης και ως εκ τούτου στην μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της ATP η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την επιβίωση όσο και για τον πολλαπλασιασμό των βακίλων.¹¹

Κλινικά φαίνεται να είναι ευάλωτοι στο φάρμακο τόσο οι πολλαπλασιαζόμενοι πληθυσμοί του MT όσο και οι λαθροβιούντες βακίλοι. Η αθροιστική συγκέντρωση του φαρμάκου στους ιστούς αποτελεί μειονέκτημα λόγω εμφάνισης παρενεργειών. Δυσνητικά μπορεί να προκαλέσει παράταση QT και αρρυθμίες.¹² Παρουσιάζει συνεργική δράση με pyrazinamide και δεν αναφέρεται διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλα αντιφυματικά φάρμακα.

Nitroimidazoles:

Είναι γνωστό ότι η metrodinazole έχει βακτηριοκτόνο δράση έναντι του MT in vitro σε συνθήκες υποξίας. Οι δύο καινούριες nitroimidazoles η PA 824 και η OPC67683 (delamanid) βρίσκονται στις φάσεις II και III κλινικών δοκιμών αντίστοιχα για τη θεραπεία τη MDR-TB. Η δράση του OPC67683 (delamanid) οφείλεται κατεξοχήν σε αναστολή της σύνθεσης του μυκολικού οξέος. Μέρος της βακτηριοκτόνου ιδιότητάς του πιθανώς οφείλεται στην παραγωγή NO και είναι δραστικό τόσο στον εξωκυττάριο όσο και στον ενδοκυττάριο πληθυσμό του MT.³

SQ109 (Sequella)

Η SQ109 είναι ανάλογο της ethambutol αλλά 10 φορές περισσότερο δραστικό από αυτήν σε προκλινικές μελέτες.¹³

Φαίνεται να έχει συνεργική δράση με την isoniazid, rifampicin και TMC207 και να είναι δραστικό έναντι ανθεκτικών στελεχών MT στην ethambutol.¹⁴

Benzothiazinones:

Οι benzothiazinones δυνητικά αποτελούν τα πλέον δραστικά φάρμακα εναντίον του ΜΤ. Το ΒΤΖ043 φαίνεται να είναι δραστικό τόσο σε ευαίσθητες όσο και σε πολυανθεκτικές ΜDR-ΧDR-TB μορφές φυματίωσης.¹⁵

Το πιο αξιοσημείωτο είναι ότι δεν παρουσιάζει ανταγωνιστική δράση με άλλα αντιφυματικά φάρμακα (rifampicin, isoniazid, ethambutol, bedaquiline, PA 824, moxifloxacin, meropenem-clavulanate, SQ 109).

Με τα ανωτέρω φάρμακα παρουσιάζει αθροιστική ενώ με το TMC207 συνεργική δράση.¹⁶

8.3. Ταξινόμηση Αντιφυματικών Φαρμάκων:

Τα αντιφυματικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται τόσο για την θεραπεία των ευαίσθητων αλλά και των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης ταξινομούνται σύμφωνα με την δραστικότητα, την αποτελεσματικότητα και την εμπειρία στην χρήση τους σε 5 κατηγορίες.¹⁷ Στο συνταγολόγιο του συγγράμματος το ενέσιμο και δεύτερης γραμμής αντιφυματικό streptomycin εντάσσεται και αναπτύσσεται στην ενότητα των πρωτεύοντων αντιφυματικών φαρμάκων. Επίσης σε αυτό έχουν συμπεριληφθεί τα νεώτερα αντιφυματικά φάρμακα τα οποία έτυχαν πρόσφατης έγκρισης από το US FDA (US Food and Drug Administration) το 2012.

Πιν. 8.2 Ταξινόμηση αντιφυματικών φαρμάκων

First-line anti-TB drugs:
Group 1. Oral: isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), rifapentine (P/Rpt) or rifabutin (Rfb)
Second-line anti-TB drugs:
Group 2. Injectable aminoglycosides: streptomycin (S/Stm), kanamycin (Km), amikacin (Amk). Injectable polypeptides: capreomycin (Cm), viomycin (Vim)
Group 3. Oral and injectable fluoroquinolones: ciprofloxacin (Cfx), levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), ofloxacin (Ofx), gatifloxacin (Gfx)
Group 4. Oral: para-aminosalicylic acid (Pas), cycloserine (Dcs), terizidone (Trd), ethionamide (Eto), prothionamide (Pto), thioacetazone (Thz), linezolid (Lzd)
Third-line anti-TB drugs:
Group 5. Clofazimine (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicillin plus clavulanate (Amx/Clv), imipenem plus cilastatin (Ipm/Cln), clarithromycin (Clr)

8.4 Συνταγολόγιο

Στο συνταγολόγιο καταγράφεται μεταξύ άλλων για κάθε αντιφυματικό φάρμακο ο τρόπος δράσης έναντι του ΜΤΒ, η συνιστώμενη καθώς και η μέγιστη ημερήσια δόση, η φαρμακοκινητική του φαρμάκου και οι παρενέργειες του.

Αναλύεται λεπτομερώς η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε σοβαρές περιπτώσεις όπως σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια καθώς και σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης.

Επίσης συμπεριλαμβάνονται οδηγίες λήψης του αντιφυματικού για τους ασθενείς, εκτιμάται το κόστος της διαθέσιμης μορφής του φαρμάκου καθώς και το μηνιαίο κόστος θεραπείας για κάθε αντιφυματικό φάρμακο.

* Α: Ενήλικες, C: Παιδιά

Isoniazid(Z)	
Κατηγορία	Isonicotinic acid hydrazide (INH)
Εμπορικό όνομα	Dianicotyl, Rifinah (σε συνδυασμό με rifampicin)
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνος στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο πληθυσμό. Δρά επίσης στον ταχέως πολλαπλασιαζόμενο πληθυσμό. Βακτηριοστατικό στον σχετικά αδρανή πληθυσμό του ΜΤ. Επηρεάζεται η σύνθεση του mycolic acid του κυτταρικού τοιχώματος.
Ημερήσια δόση	A: 5 mg/Kg/day (pos or iv); max daily dose 300 mg; (high dose INH 900-1500mg twice or thrice weekly) C: 10-15 mg/Kg/day (pos or iv); max daily dose 300mg; (20-30mg/Kg/dose twice or thrice weekly) Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (συστήνεται χορήγηση Β6)
Οδός -Τρόπος χορήγησης Διαθέσιμη μορφή	pos or iv Tablets INH 100mg, INH/RIF:100/150mg, INH/RIF:150/300mg INH oral suspension 50mg/5ml INH solution for injection 100mg/ml
Φύλαξη Φαρμακοκινητική	Θερμοκρασία δωματίου Μέγιστη συγκέντρωση 2 hrs μετά από την στόματος χορήγηση Αδρανοποιείται στο ήπαρ με ακετυλίωση και αφυδρανοποίηση Αποβάλλεται στα ούρα (95% σε 24 ώρες). Peak levels: 3-5mcg/ml
Απορρόφηση	Καλή απορρόφηση σε άδειο στομάχι, μείωση έως και 50% της μέγιστης συγκέντρωσης αν ληφθεί με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά
Διέλευση CSF	Διέρχεται μόλις το 20% της συγκέντρωσης της στο πλάσμα Σε μηνιγγίτιδα διέρχεται σε επίπεδα ίδια με αυτά του πλάσματος
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Ασφαλής χορήγηση (συστήνεται χορήγηση Β6 στην έγκυο, όπως και στο βρέφος που θηλάζει) Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (συστήνεται χορήγηση Β6) Ηπατική νόσος: Προσοχή στο monitoring της ηπατικής λειτουργίας Δυνατόν να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων αντιεπιληπτικών φαρμάκων όπως της phenytoin και carbamazepine

Παρενέργειες	Φαρμακευτική ηπατίτιδα Περιφερική νευροπάθεια Αντιδράσεις υπερευαισθησίας Άλλες παρενέργειες όπως οπτική νευρίτιδα, αρθραλγίες, φαρμακευτικός λύκος, διάρροιες, κράμπες
Αντενδείξεις χορήγησης	Ασθενείς με ισχυρή ανθεκτικότητα στην INH
Παρακολούθηση	F/U ηπατικής λειτουργίας θεραπευτικά επίπεδα INH πρέπει να ελέγχονται μόνο σε ασθενείς με πιθανή δυσασπορρόφηση ή σε αποτυχία της θεραπείας
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. INH 100mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	0.03€ 2.7€
Κόστος ανά tabl Rifinah (100/150)	0.28€
Κόστος ανά tabl Rifinah (150/300)	0.15€
Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ 75kg (tabl 150/300)	9€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Να μην λαμβάνεται με πλούσιο σε λιπαρά γεύμα. Αν υπάρχει δυσανεξία να λαμβάνεται με ελαφρό χωρίς λιπαρά γεύμα.</p> <p>Να αποφεύγεται η λήψη αντιόξινων για μία ώρα τουλάχιστον μετά την χορήγηση της INH.</p> <p>Πρέπει να είναι γνωστό αν λαμβάνεται οποιαδήποτε αντιεπιληπτική θεραπεία</p> <p>Πρέπει να αναφέρονται οποιαδήποτε συμπτώματα αναφυλαξίας.</p> <p>Να ελέγχεται η αναγκαιότητα συνχορήγησης Β6</p> <p>Η άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό επιβάλλεται σε επιμένουσα συμπτωματολογία:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Απώλεια όρεξης, αδυναμία, κόπωση • Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι • Αίσθημα αιμωδίας δακτύλων άκρων χειρών ή ποδών • Διαταραχή όρασης, άλγος στους οφθαλμούς • Ικτερική χροιά δέρματος, υπέρχρωση ούρων

Rifampicin (R) – Rifampin	
Κατηγορία	Rifamycin
Εμπορικό όνομα	Rifadin, Rifinah (σε συνδυασμό με isoniazid)
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνος στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο πληθυσμό του ΜΤ. Αποστειρωτική δράση κατά του βραδέως πολλαπλασιασμένου πληθυσμού ΜΤ Αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες rifamycins
Ημερήσια δόση	A: 10mg/Kg/dose (pos or iv); max daily dose 600mg C: 10-20 mg/Kg/dose (pos or iv); up to 600mg Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos or iv
Διαθέσιμη μορφή	Capsules 150mg and 300mg; Lyophilized powder of injection:600mg/vial
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου για Capsules και powder Powder suspended in N/S or D/X διατηρείται για 24hrs
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση 1-4ώρες μετά από την στόματος χορήγηση. Peak levels:8-24mcg/ml
Απορρόφηση	Συνήθως γρήγορη απορρόφηση σε άδειο στομάχι. Καθυστερήση απορρόφησης εάν ληφθεί με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά
Διέλευση CSF	Διέρχεται μόλις το 20% της συγκέντρωσης της στο πλάσμα
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Ασφαλής χορήγηση Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης Ηπατική νόσος: Προσοχή στο monitoring της ηπατικής λειτουργίας Συνχορηγούμενα φάρμακα: Δυνατόν να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης κυρίως σε λήψη αντιρετροϊκών φαρμάκων
Παρενέργειες	Πορτοκαλόχρους χρώση των βιολογικών υγρών Εξάνθημα, κνησμός, γαστρεντερικές διαταραχές, Flu like syndrome, Ηπατοτοξικότητα, Αιματολογικές διαταραχές (θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία)
Αντενδείξεις χορήγησης	Σε αλλεργία, σε σοβαρές αλληλεπιδράσεις με συνχορηγούμενα φάρμακα

Παρακολούθηση	F/U ηπατικής λειτουργίας
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. Rifampicin 300mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	0.14€ 8.4€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Να μην λαμβάνεται με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Αν υπάρχει δυσανεξία να λαμβάνεται με ελαφρό χωρίς λιπαρά γεύμα. Αναμενόμενη πορτοκαλόχρους χρώση των βιολογικών υγρών, όπως ούρων, δακρύων, σπέρματος. Οι φακοί επαφής δυνατόν να χρωματιστούν. Αποφυγή χρήσης αντισυλληπτικών των οποίων δυνατόν να μειωθεί ή αποτελεσματικότητα. Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επιμένουσας απώλειας όρεξης, κόπωσης • Κοιλιακού άλγους, ναυτίας, έμετων • Πυρετού, ρίγους

Pyrazinamide (Z)	
Κατηγορία	Συνθετικό παράγωγο nicotinamide
Εμπορικό όνομα	Pyrazinamid
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνος δράση κατά του βραδέως πολλαπλασιασμένου πληθυσμού ΜΤ. Άγνωστος μηχανισμός δράσης
Ημερήσια δόση	A: 20-30mg/Kg/day (max dose:2 grams) Νεφρική ανεπάρκεια: 30-40mg/kg/dose thrice weekly C: 20-40mg/Kg/day
Οδός -Τρόπος χορήγησης	ros μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Tablets 500mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση 1-4hrs μετά από του στόματος χορήγηση. Peak levels:20-40mcg/ml Ανιχνεύεται κατά τη διάρκεια όλου του 24ωρου στα ούρα
Απορρόφηση	Καλή απορρόφηση από το γαστρεντερικό
Διέλευση CSF	Καλή διέλευση. Ίδιες συγκεντρώσεις με αυτές του πλάσματος
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Συστήνεται να αποφεύγεται η χορήγησή της λόγω πιθανής τερατογόνου δράσης αλλά χρησιμοποιείται σε MDR-XDR TB με δεδομένη την ευαισθησία Νεφρική ανεπάρκεια: 30-40mg/kg/dose thrice weekly Ηπατική νόσος: Προσοχή στο monitoring της ηπατικής λειτουργίας. Παχυσαρκία: η δόση υπολογίζεται σύμφωνα με το ιδανικό βάρος σώματος
Παρενέργειες	Υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα, αρθραλγίες Εξάνθημα, φωτοευαισθησία Ηπατοτοξικότητα στο 1%, γαστρεντερικές διαταραχές
Αντενδείξεις χορήγησης	Αλλεργία, σοβαρή ουρική αρθρίτιδα
Παρακολούθηση	F/U ηπατικής λειτουργίας, UA, εμφάνισης αρθραλγιών
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 500mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	0.16€ 9.2€

Οδηγίες για τους ασθενείς

Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό

Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση :

- Εξανθήματος, σοβαρού κνησμού
- Αρθραλγιών ή οίδημα αρθρώσεων
- Ικτερικής χροιάς δέρματος, επιπεφυκώτων, υπέρχρωσης ούρων
- Ναυτίας, έμετων
- Απώλειας όρεξης, αδυναμίας, κόπωσης

Ethambutol (E)	
Κατηγορία	Αδιευκρίνιστη
Εμπορικό όνομα	Myambutol
Δραστικότητα έναντι MTB	Σε δόση 25mg/Kg/day βακτηριοκτόνος στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο πληθυσμό MT Σε δόση 15mg/Kg/day βακτηριοστατική κυρίως δράση Δραστικότητα έναντι της ανάπτυξης ανθεκτικότητας
Ημερήσια δόση	A: 15-25mg/Kg/day (max dose 1,6 - 2 grams) Οι ψηλές δόσεις χρησιμοποιούνται στην αρχική φάση θεραπείας. Στην φάση συμπλήρωσης επιδιώκεται η χαμηλή δόση για αποφυγή της τοξικής δράσης της (E) Νεφρική ανεπάρκεια: 25-35mg/kg/dose thrice weekly (2grams). Πιθανώς να απαιτηθεί monitoring της συγκέντρωσής της στο πλάσμα C: 15-25mg/Kg/day (max dose 1,6 grams)
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Tablets 400mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση 2-3hrs μετά από του στόματος χορήγηση. Peak levels:2-6mcg/ml
Απορρόφηση	80% ανεξάρτητα της λήψης τροφής
Διέλευση CSF Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Διέλευση επί φλεγμονής των μηνίγγων χωρίς όμως αποτελεσματικότητα στην θεραπεία της φυματιώδους μηνιγγίτιδας Κύηση/Γαλουχία: Ασφαλής χορήγηση Νεφρική ανεπάρκεια: 25-35mg/kg/dose thrice weekly (2grams). Πιθανώς να απαιτηθεί monitoring της συγκέντρωσής της στο πλάσμα Ηπατική νόσος: Ασφαλής Παχυσαρκία: η δόση υπολογίζεται σύμφωνα με το ιδανικό βάρος σώματος
Παρενέργειες	Οπισθοβολβική νευρίτιδα (Δοσοεξαρτώμενη) Συχνότερη εμφάνιση επί νεφρικής ανεπάρκειας
Αντενδείξεις χορήγησης	Προϋπάρχουσα οπτική νευρίτιδα, ανωμαλίες όρασης
Παρακολούθηση	Μηνιαία οφθαλμιατρική εξέταση. Ιδιαίτερη προσοχή σε περίπτωση χρήσης ψηλών δόσεων και επί νεφρικής ανεπάρκειας
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 400mg	0.51€

Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	61.2€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή</p> <p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση:</p> <ul style="list-style-type: none">• Εμφάνισης οποιασδήποτε διαταραχής όρασης• Οιδήματος προσώπου• Εξανθήματος, κνησμού, δύσπνοιας• Αισθήματος αιμωδίας ή καύσου δακτύλων άκρων χειρών ή ποδών• Αρθραλγιών• Πυρετού, ρίγους• Ναυτίας, έμετων, κοιλιακού άλγος• Κεφαλαλγίας, ζάλης

Streptomycin (S)	
Κατηγορία	Aminoglycoside
Εμπορικό όνομα	Streptomycin sulfate
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνος. Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης. Δραστικότητα έναντι της ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Χωρίς σημαντική διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες aminoglycosides
Ημερήσια δόση	A: 15mg/Kg/day 5-7 days weekly(max dose 1 gram) Διαλείπουσα χορήγηση: 15mg/Kg/dose thrice weekly Για τη διαλείπουσα χορήγηση χρησιμοποιείται από μερικούς η δόση 25mg/Kg/dose thrice weekly A >59 ετών: 10mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 750 mg) Αν απαιτηθεί συνέχιση μετά την αρχική φάση συστήνεται η δόση 10mg/Kg/dose thrice weekly Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly C: 15mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 1gram) Διαλείπουσα χορήγηση: 20-40mg/Kg/dose thrice weekly
Οδός -Τρόπος χορήγησης	im or iv
Διαθέσιμη μορφή	Vial for injection 1gram
Φύλαξη	20-25°C, προστασία από το φώς
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση 1-2hrs μετά από im χορήγηση χορήγηση. Για τη συνήθη δόση 15mg/Kg/day Peak levels: 35-45mcg/ml Trough levels: <5mg/ml
Απορρόφηση	Σε im χορήγηση δυνατόν να μειωθεί η απορρόφηση εάν χρησιμοποιείται κατ επανάληψη η ίδια περιοχή
Διέλευση CSF	Διέρχεται μόνον σε φλεγμονή των μηνίγγων
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αντενδείκνυται γιατί έχει συνδεθεί με συγγενή κώφωση/Δύναται να χορηγηθεί στο θηλασμό Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly Ηπατική νόσος: Δεν φαίνεται να επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις της (Sm) (εκτός σε περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης και ασκίτη). Απαιτείται Προσοχή. Σε σοβαρή ηπατική νόσο δυνατόν να παρουσιαστεί ηπατονεφρικό σύνδρομο. Παχυσαρκία: η δόση προσαρμόζεται σύμφωνα με το Βάρος : Ideal BW + 40% Excess BW

Παρενέργειες	<p>Νεφροτοξικότητα: Λιγότερο νεφροτοξική από την Amicacin</p> <p>Ωτοτοξικότητα: Αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας και της διάρκειας χρήσης της (Sm)</p> <p>Τοξικότητα αιθουσαίου νεύρου Τοπικό άλγος και ερεθισμός στο σημείο ένεσης Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπό K+, υπό Mg++</p>
Αντενδείξεις χορήγησης	Κύηση, Υπερευαισθησία στις aminoglycosides, Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, σε διαταραχή ακουστικού και αιθουσαίου νεύρου
Παρακολούθηση	Μηνιαίο Monitoring νεφρικής λειτουργίας (συχνότερος χος επί νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας) Μηνιαίος ακουολογικός έλεγχος και έλεγχος αιθουσαίου ν. Πιθανός συχνός έλεγχος της συγκέντρωσης (Sm) Έλεγχος Peak and Trough level σε νεφρική ανεπάρκεια
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά vial 1gr Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	14.69€ 440.7€
Οδηγίες για τους ασθενείς	Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης: <ul style="list-style-type: none"> • Οποιασδήποτε διαταραχής ακοής, ή ζάλης, απώλειας της ισορροπίας • Εξανθήματος ή οιδήματος προσώπου • Εξανθήματος, κνησμού, δύσπνοιας • Μυϊκής αδυναμίας, κράμπας • Μείωσης της ούρησης, ολιγουρίας • Υδαρών ή αιματηρών κενώσεων • Ερεθισμού ή τοπικού άλγους στο σημείο ένεσης

Rifambutin (Rfb)	
Κατηγορία	Rifamycin
Εμπορικό όνομα	Mycobutin
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνο. Ίδιος μηχανισμός δράσης με Rifampicin. Αναστολή της RNA polymerase. Ανθεκτικά στην Rifampicin στελέχη MT είναι ευαίσθητα στην Rifambutin
Ημερήσια δόση	A: 5mg/Kg/day (max dose 300 mg – μερικές φορές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ψηλότερες δόσεις 450 mg) Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης C: Δεν έχει ακόμα καθοριστεί 5-10 mg/Kg/day Για παιδιά < 1 έτους συστήνονται μεγαλύτερες δόσεις Προσοχή σε διαταραχές όρασης οι οποίες δύσκολα ελέγχονται
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Capsule 150mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση 2-4hrs μετά από του στόματος χορήγηση. Peak levels:0,3 – 0,9mcg/ml Απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν οι συγκεντρώσεις < 0,2 ή > 1,0 mcg/ml
Απορρόφηση	Καλή απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα
Διέλευση CSF	Διέρχεται μόνον σε φλεγμονή των μηνίγγων
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Εγκυμοσύνη/Θηλασμός: Ανεπαρκή δεδομένα για ασφαλή χορήγηση στην κύηση και στο θηλασμό Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης Ηπατική νόσος: Απαιτείται monitoring της ηπατικής λειτουργίας. Προσοχή στην συν χορήγηση HAART
Παρενέργειες	Λευκοπενία (δοσοεξαρτώμενη), θρομβοπενία Εξάνθημα και υπέρχρωση δέρματος (μπρούτζος) Επιπεφυκίτιδα, Ηπατοτοξικότητα, Αρθραλγίες, Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
Αντενδείξεις χορήγησης	Υπερευαισθησία. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γνωστή ανθεκτικότητα στην Rifampicin εκτός και αν επιβεβαιώνεται εργαστηριακά ευαίσθητα στην Rifambutin
Παρακολούθηση	Monitoring ηπατικής λειτουργίας, αιματολογικός έλεγχος, έλεγχος όρασης

Κόστος χορήγησης	//
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Λαμβάνεται με ή χωρίς γεύμα. Αναμενόμενη πορτοκαλόχρους χρώση των βιολογικών υγρών, όπως ούρων, δακρύων, σπέρματος. Οι φακοί επαφής δυνατόν να χρωματιστούν. Αποφυγή χρήσης αντισυλληπτικών των οποίων δυνατόν να μειωθεί ή αποτελεσματικότητα.</p> <p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none">• Άλγους οφθαλμών, διαταραχών όρασης, φωτοευαισθησίας• Flu like syndrome• Αρθραλγιών, οιδήματος αρθρώσεων• Κοιλιακού άλγους, ναυτίας, έμετων• Απώλειας όρεξης, αδυναμίας• Πυρετού, ρίγους

Amikacin (Am)	
Κατηγορία	Aminoglycoside
Εμπορικό όνομα	Amikacin/Briklin/Amikin
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνος. Αναστολή πρωτεϊνικής σύνθεσης. Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με Kanamycin αλλά όχι με Streptomycin
Ημερήσια δόση	A: 15mg/Kg/day 5-7 days weekly(max dose 1 gram) Διαλείπουσα χορήγηση: 15mg/Kg/dose thrice weekly Για την διαλείπουσα χορήγηση χρησιμοποιείται από μερικούς η δόση 25mg/Kg/dose thrice weekly A >59 ετών: 10mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 750 mg). Αν απαιτηθεί συνέχιση μετά την αρχική φάση συστήνεται η δόση 10mg/Kg/dose thrice weekly Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly C: 15-30mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 1gram). Αν απαιτηθεί συνέχιση μετά την αρχική φάση συστήνεται η διαλείπουσα χορήγηση 15- 30mg/Kg/d thrice weekly
Οδός -Τρόπος χορήγησης	im or iv, περισσότερο επώδυνη η ένεση από αυτήν της (Sm)
Διαθέσιμη μορφή	Vials 2, 3 or 4 ml (250mg/ml). Vial 2ml (50mg/ml) Για iv χορήγηση σε ενήλικες παρασκευή 100 ml διαλύματος με ανάμιξη D5W ή NS 0.9% Για παιδιά παρασκευή διαλύματος με ανάμιξη D5W ή NS 0.9% για επίτευξη συγκέντρωσης 5mg/ml
Φύλαξη	Τα vials διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου. Τα διαλυμένα παρασκευάσματα διατηρούνται για 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Διάρκεια έγχυσης για iv χορήγηση: A: 60 min C: 1-2 hrs Μέγιστη συγκέντρωση 30-60min μετά από iv χορήγηση. Για τη συνήθη δόση 15mg/Kg/day Peak levels: 35-45mcg/ml
Απορρόφηση	Σε im χορήγηση δυνατόν να μειωθεί η απορρόφηση εάν χρησιμοποιείται κατ επανάληψη η ίδια περιοχή
Διέλευση CSF	Διέρχεται μόνον σε φλεγμονή των μηνίγγων
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αντενδείκνυται γιατί έχει συνδεθεί με συγγενή κώφωση σε χορήγηση (S) και (Km) Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly Ηπατική νόσος: Δεν φαίνεται να επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις της (S) (εκτός σε περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης και ασκίτη).

	<p>Απαιτείται Προσοχή. Σε σοβαρή ηπατική νόσο δυνατόν να παρουσιαστεί ηπατονεφρικό σύνδρομο.</p> <p>Παχυσαρκία: η δόση προσαρμόζεται σύμφωνα με το Βάρος : Ideal BW + 40% Excess BW</p>
Παρενέργειες	<p>Νεφροτοξικότητα: Περίπου 9% του πληθυσμού. Περισσότερο νεφροτοξική από την Streptomycin.</p> <p>Ότοτοξικότητα: Αυξάνεται αυξανόμενη της ηλικίας και της διάρκειας χρήσης της (Am)</p> <p>Τοξικότητα αιθουσαίου νεύρου Τοπικό άλγος και ερεθισμός στο σημείο ένεσης Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπό K+, υπό Mg++</p>
Αντενδείξεις χορήγησης	Κύηση, Υπερευαίσθησία στις aminoglycosides, Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, σε διαταραχή ακουστικού και αιθουσαίου νεύρου
Παρακολούθηση	Μηνιαίο Monitoring νεφρικής λειτουργίας (συχνότερος έλεγχος επί νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας) Μηνιαίος ακουολογικός έλεγχος και έλεγχος αιθουσαίου ν. Πιθανός συχνός έλεγχος της συγκέντρωσης (Am), ιδίως σε νεφρική ανεπάρκεια
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά vial 1gr Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	1.18€ 35.4€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οποιασδήποτε διαταραχής της ακοής, ή ζάλης, απώλειας της ισορροπίας • Εξανθήματος, οιδήματος προσώπου • Εξανθήματος, κνησμού, δύσπνοιας • Μυϊκής αδυναμίας, κράμπας • Μείωσης της ούρησης, ολιγουρίας • Υδαρών ή αιματηρών κενώσεων • Ερεθισμού ή τοπικού άλγους στο σημείο ένεσης

Kanamycin (Km)	
Κατηγορία	Aminoglycoside
Εμπορικό όνομα	Kantrex
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνος. Αναστολή πρωτεϊνικής σύνθεσης. Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με Amicacin αλλά όχι με Streptomycin
Ημερήσια δόση	A: 15mg/Kg/day 5-7 days weekly(max dose 1 gram) Διαλείπουσα χορήγηση:15mg/Kg/dose thrice weekly Για τη διαλείπουσα χορήγηση χρησιμοποιείται από μερικούς η δόση 25mg/Kg/dose thrice weekly A >59 ετών: 10mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 750 mg). Αν απαιτηθεί συνέχιση μετά την αρχική φάση συστήνεται η δόση 10mg/Kg/dose thrice weekly Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly C: 15-30mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 1gram). Αν απαιτηθεί συνέχιση μετά την αρχική φάση συστήνεται η διαλείπουσα χορήγηση 15- 30mg/Kg/d thrice weekly
Οδός -Τρόπος χορήγησης	im or iv
Διαθέσιμη μορφή	Vials 2ml (250mg/ml) or 3ml (1gram) Για παιδιά vial 75mg Για ενήλικες παρασκευή 100ml διαλύματος με ανάμιξη του vial με D5W ή NS 0.9% Για παιδιά παρασκευή διαλύματος με ανάμιξη D5W ή NS 0.9% για επίτευξη συγκέντρωσης 5mg/ml
Φύλαξη	Διατήρηση σε θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Διάρκεια έγχυσης για iv χορήγηση: A: 60 min C: 1-2 hrs Μέγιστη συγκέντρωση 30-60min μετά από την iv χορήγηση. Για τη συνήθη δόση 15mg/Kg/day Peak levels: 35-45mcg/ml
Απορρόφηση	Σε im χορήγηση απορρόφηση 40-80% της δόσης
Διέλευση CSF	Ελάχιστη διέλευση, καλύτερη σε φλεγμονή των μηνίγγων
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Για την εγκυμοσύνη αντενδείκνυται ενώ σε θηλασμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly Ηπατική νόσος: Δεν φαίνεται να επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις της (Km) (εκτός σε περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης και ασκίτη). Απαιτείται Προσοχή. Σε σοβαρή ηπατική νόσο δυνατόν να παρουσιαστεί ηπατονεφρικό σύνδρομο.

Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Παχυσαρκία: η δόση προσαρμόζεται σύμφωνα με το Βάρος: Ideal BW + 40% Excess BW Αύξηση του κινδύνου ωτοτοξικότητας σε συν χορήγηση με διουρητικά της αγκύλης
Παρενέργειες	Νεφροτοξικότητα: Περισσότερο νεφροτοξική από την Streptomycin. Ωτοτοξικότητα: Αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας και της διάρκειας χρήσης της (Km) Τοξικότητα αιθουσαίου νεύρου, ενδεχομένως ηπιότερη των άλλων aminoglycosides
Αντενδείξεις χορήγησης	Κύηση, Υπερευαισθησία στις aminoglycosides, Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, σε διαταραχή ακουστικού και αιθουσαίου νεύρου
Παρακολούθηση	Μηνιαίο Monitoring νεφρικής λειτουργίας (συχνότερος έλεγχος επί νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας) Μηνιαίος ακουολογικός έλεγχος και έλεγχος αιθουσαίου ν. Πιθανός συχνός έλεγχος της συγκέντρωσης (Km), ιδίως σε νεφρική ανεπάρκεια
Κόστος χορήγησης	//
Οδηγίες για τους ασθενείς	Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης: <ul style="list-style-type: none"> • Οποιασδήποτε διαταραχής ακοής, ή ζάλης, απώλειας της ισορροπίας • Εξανθήματος ή οιδήματος προσώπου • Εξανθήματος, κνησμού, δύσπνοιας • Μυϊκής αδυναμίας, κράμπας • Μείωσης της ούρησης, ολιγουρίας • Υδαρών ή αιματηρών κενώσεων • Ερεθισμού ή τοπικού άλγους στο σημείο ένεσης

Capreomycin (Cm)	
Κατηγορία	Cyclic peptide
Εμπορικό όνομα	Capastat
Δραστικότητα έναντι MTB	Ισχυρή βακτηριοκτόνος δράση. Αναστολή πρωτεϊνικής σύνθεσης. Δεν εμφανίζει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με aminoglycosides
Ημερήσια δόση	A: 15mg/Kg/day 5-7 days weekly(max dose 1 gram) Διαλείπουσα χορήγηση:15mg/Kg/dose thrice weekly Για τη διαλείπουσα χορήγηση χρησιμοποιείται από μερικούς η δόση 25mg/Kg/dose thrice weekly A >59 ετών: 10mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 750 mg). Αν απαιτηθεί συνέχιση μετά την αρχική φάση συστήνεται η δόση 10mg/Kg/dose thrice weekly Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly C: 15-30mg/Kg/day 5-7 days weekly (max dose 1gram). Αν απαιτηθεί συνέχιση μετά την αρχική φάση συστήνεται η διαλείπουσα χορήγηση 15- 30mg/Kg/d thrice weekly
Οδός -Τρόπος χορήγησης	iv or im
Διαθέσιμη μορφή	Vials 1 gram. Ανάμιξη με 2ml τουλάχιστον NS ή water for injection για iv ή im χορήγηση
Φύλαξη	Μετά την Παρασκευή του διαλύματος διατηρείται έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση 30-60min μετά από την iv χορήγηση. Για τη συνήθη δόση 15mg/Kg/day Peak levels: 35-45mcg/ml
Απορρόφηση	Μείωση της απορρόφησης σε im χορήγηση εάν χρησιμοποιείται το ίδιο σημείο ένεσης
Διέλευση CSF	Δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Για την εγκυμοσύνη αντενδείκνυται ενώ σε θηλασμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί Νεφρική ανεπάρκεια: 12-15mg/kg/dose thrice weekly Ηπατική νόσος: Δεν φαίνεται να επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις της (Km) (εκτός σε περιπτώσεις αλκοολικής κίρρωσης και ασκίτη). Απαιτείται Προσοχή. Σε σοβαρή ηπατική νόσο δυνατόν να παρουσιαστεί ηπατονεφρικό σύνδρομο. Παχυσαρκία: η δόση προσαρμόζεται σύμφωνα με το Βάρος: Ideal BW + 40% Excess BW

<p>Παρενέργειες</p>	<p>Όμοιες με αυτές των aminoglycosides Νεφροτοξικότητα: 20-25% εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, μείωση της Clear Creat και υπό K⁺, υπό Mg⁺⁺ Ότοτοξικότητα: Αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας και σε προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια Τοξικότητα αιθουσαίου νεύρου, ενδεχομένως ηπιότερη των άλλων aminoglycosides Τοπικό άλγος και ερεθισμός στο σημείο ένεσης Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπό K⁺, υπό Mg⁺⁺ Ηπατοτοξικότητα σε συν χορήγηση με άλλα αντιφυματικά φάρμακα</p>
<p>Αντενδείξεις χορήγησης</p>	<p>Κύηση, Υπερευαισθησία στην (Cm) Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια, σε διαταραχή ακουστικού και αιθουσαίου νεύρου Οι περισσότεροι ειδικοί δεν συστήνουν την χορήγησή της αν έχει παρατηρηθεί τοξικότητα αιθουσαίου από χορήγηση aminoglycosides</p>
<p>Παρακολούθηση</p>	<p>Μηνιαίο Monitoring νεφρικής λειτουργίας (συχνότερος έλεγχος επί νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας) Μηνιαίος ακουσολογικός έλεγχος και έλεγχος αιθουσαίου ν. Πιθανός συχνός έλεγχος της συγκέντρωσης (Cm), ιδίως σε νεφρική ανεπάρκεια</p>
<p>Κόστος χορήγησης 2013 Ανά vial 1gr Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg</p>	<p>41.064€ 1231.92€</p>
<p>Οδηγίες για τους ασθενείς</p>	<p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οποιασδήποτε διαταραχής ακοής, ή ζάλης, απώλειας της ισορροπίας • Εξανθήματος ή οιδήματος προσώπου • Εξανθήματος, κνησμού, δύσπνοιας • Μυϊκής αδυναμίας, κράμπα • Μείωσης της ούρησης, ολιγουρίας • Αιμορραγικής διάθεσης, εγχυμώσεων

Levofloxacin (Lfx)	
Κατηγορία	Fluoroquinolone
Εμπορικό όνομα	Tavanic
Δραστικότητα έναντι MTB	Ισχυρό βακτηριοκτόνο. Αναστολή της σύνθεσης DNA gyrase. Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες Fluoroquinolones
Ημερήσια δόση	A: 500-1000mg/day pos or iv. Συνήθης δόση 750mg/d. Για ενήλικες < 45,5Kg 750mg/day Νεφρική ανεπάρκεια: Creat Clear <50ml/min προσαρμογή της δόσης 12-15mg/kg/dose thrice weekly 750-1000mg/dose thrice weekly C: 10mg/Kg/day pos or iv Για μικρότερα παιδιά 15-20mg/kg/day
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos or iv
Διαθέσιμη μορφή	Tablet 250 mg, 500mg Vial 500mg/100ml
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη απορρόφηση 1-2 hr μετά pos χορήγηση Μέγιστη συγκέντρωση 2 hr μετά pos χορήγηση Peak levels: 8-12mcg/ml
Απορρόφηση	Εξαιρετική απορρόφηση. Πρέπει να χορηγείται μακράν, τουλάχιστον 2 hrs από την λήψη γαλακτομικών, αντιόξινων ή άλλων φαρμάκων που περιέχουν δισθενή κατιόντα
Διέλευση CSF	Η συγκέντρωση στο CSF ανέρχεται μόνον στο 16-20% αυτής του πλάσματος
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αποφεύγεται λόγω πιθανής αρθροπάθειας Νεφρική ανεπάρκεια: Προσαρμογή της δόσης Ηπατική νόσος: Φαίνεται να μην επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις της (Lfx) και να είναι ασφαλής ακόμα και σε σοβαρή ηπατοπάθεια
Παρενέργειες	Τυμπανισμός, Κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, αϋπνία, τρόμος Σπάνια ρήξη τένοντα Αρθραλγίες (συμπτωματική θεραπεία) Καρδιογραφικές αλλοιώσεις – παράταση QT

Αντενδείξεις χορήγησης	Κύηση, υπερευαισθησία στις Fluoroquinolones παράταση QT
Παρακολούθηση	Συμπτωματική
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 500mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	0.88€ 52.8€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Αποφυγή καφέ και αναψυκτικών κατά την λήψη. Πρέπει να χορηγείται μακράν, τουλάχιστον 2 hrs από την λήψη γαλακτομικών, αντιόξινων, βιταμινούχων σκευασμάτων ή άλλων φαρμάκων που περιέχουν δισθενή κατιόντα. Φωτοευαισθησία. Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Άρθραλγιών, μυαλγιών, τενοντίτιδας • Εξανθήματος, κνησμού, εμφάνισης φουσαλίδων δύσπνοιας • Διαρροϊκών κενώσεων • Ικτερικής χρώσης δέρματος, επιπεφυκότων • Ανησυχίας, σύγχυσης, ζάλης

Moxifloxacin (Mfx)	
Κατηγορία	Fluoroquinolone
Εμπορικό όνομα	Avelox, Octegra
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνο. Αναστολή της σύνθεσης DNA gyrase. Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με άλλες Fluoroquinolones
Ημερήσια δόση	A: 400mg/day pos or iv. C: Για έφηβους μόνον/ ωρίμανση εριστικού συστήματος 400mg/day pos or iv Δεν έχει καθοριστεί η δόση για μικρά παιδιά
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos or iv
Διαθέσιμη μορφή	Tablets 400mg Υδατικό διάλυμα (400mg/250ml) για iv χορήγηση
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου, να αποφεύγεται η φύλαξη σε ψυγείο
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη απορρόφηση 1-3 hr μετά pos χορήγηση Μέγιστη συγκέντρωση 2 hr μετά pos χορήγηση Peak levels: 2,5-4,5mcg/ml μετά από 10ήμερη χορήγηση
Απορρόφηση	Καλή απορρόφηση. Πρέπει να χορηγείται μακράν, τουλάχιστον 2 hrs από την λήψη γαλακτομικών, αντιόξινων ή άλλων φαρμάκων που περιέχουν δισθενή κατιόντα
Διέλευση CSF	Καλή διέλευση σε μελέτες με πειραματόζωα
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αποφεύγεται λόγω πιθανής αρθροπάθειας Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν μεταβάλλεται η απέκκριση του φαρμάκου. Δεν απαιτείται προσαρμογή. Έλλειψη δεδομένων στην αιμοδιάλυση Ηπατική νόσος: Σπάνια συνδέεται με ηπατοτοξικότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ήπια ή μέσης βαρύτητας ηπατοπάθειας
Παρενέργειες	Κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, Σπάνια ρήξη τένοντα Αρθραλγίες (συμπτωματική θεραπεία) Σπάνια ηπατοτοξικότητα Καρδιογραφικές αλλοιώσεις – παράταση QT
Αντενδείξεις χορήγησης	Κύηση, υπερευαισθησία στις Fluoroquinolones παράταση QT
Παρακολούθηση	Συμπτωματική

Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 400mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	3.77€ 113.1€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Πρέπει να χορηγείται μακράν, τουλάχιστον 2 hrs από την λήψη γαλακτομικών , αντιόξινων, βιταμινούχων σκευασμάτων ή άλλων φαρμάκων που περιέχουν δισθενή κατίοντα.</p> <p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none">• Άρθραλγιών, μυαλγιών, τενοντίτιδας• Ρήξης τένοντα (σπάνια)• Εξανθήματος, κνησμού, εμφάνισης φυσαλίδων δύσπνοιας• Διάρροϊκών κενώσεων• Ικτερικής χρώσης δέρματος, επιπεφυκότων• Ανησυχίας, σύγχυσης, ζάλης

Ofloxacin (Ofx)	
Κατηγορία	Fluoroquinolone
Εμπορικό όνομα	Tarivid, Cilox
Δραστικότητα έναντι MTB	Αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης, μεταγραφής DNA, κυτταρικής υποδιαίρεσης και πολλαπλασιασμού. Συμπεριλαμβάνεται στις οδηγίες της WHO για τη θεραπεία MDR-TB αλλά δεν είναι επίσημα εγκεκριμένο ως αντιφυματικό φάρμακο
Ημερήσια δόση	A: 800mg pos once daily (max dose 800-1000mg) για ενήλικες > 71kg Χορήγηση στην αρχική φάση θεραπείας (6 μήνες) και ακολούθως στην φάση συμπλήρωσης θεραπείας (12-18 μήνες) Νεφρική ανεπάρκεια: Clear Creat: 30ml/min προσαρμογή δόσης σε 600-800mg thrice weekly C: 15-20mg/Kg pos once daily (max dose 800mg) Απαιτούνται περαιτέρω εργασίες για την διευκρίνιση της ασφάλειας χορήγησης στα παιδιά
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos
Διαθέσιμη μορφή	Tablets: 200,400mg
Φύλαξη	Διατηρείται σε θερμοκρασία < 25°C μακριά από υγρασία, φως, ήλιο
Φαρμακοκινητική	/
Απορρόφηση	Καλή απορρόφηση. Πρέπει να χορηγείται μακράν, τουλάχιστον 2 hrs από την λήψη γαλακτομικών, αντιόξινων ή άλλων φαρμάκων που περιέχουν δισθενή κατιόντα
Διέλευση CSF	/
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αποφεύγεται η χορήγησή της (Ofx) Νεφρική ανεπάρκεια: Clear Creat: 30ml/min προσαρμογή δόσης σε 600-800mg thrice weekly Ηπατική νόσος: Σπάνια συνδέεται με ηπατοτοξικότητα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ήπια ή μέσης βαρύτητας ηπατοπάθειας
Παρενέργειες	Κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, Σπάνια ρήξη τένοντα Αρθραλγίες (συμπτωματική θεραπεία) Σπάνια ηπατοτοξικότητα Καρδιογραφικές αλλοιώσεις – παράταση QT

Αντενδείξεις χορήγησης	Κύηση, υπερευαισθησία στις Fluoroquinolones παράταση QT
Παρακολούθηση	Συμπτωματική
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 200mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	0.044€ 5.28€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Πρέπει να χορηγείται μακράν, τουλάχιστον 2 hrs από την λήψη γαλακτομικών , αντιόξινων, βιταμινούχων σκευασμάτων ή άλλων φαρμάκων που περιέχουν δισθενή κατιόντα.</p> <p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Άρθραλγιών, μυαλγιών, τενοντίτιδας • Ρήξης τένοντα (σπάνια) • Εξανθήματος, κνησμού, εμφάνισης φυσαλίδων • Οιδήματος γλώσσας, λάρυγγα, δύσπνοιας • Φωτοευαισθησίας • Ναυτίας, έμετων, διάρροιας • Ικτερικής χρώσης δέρματος, επιπεφυκότων • Ανησυχίας, σύγχυσης, ζάλης • Μεταβολής καρδιακού ρυθμού

Para-aminosalicylic acid (PAS)	
Κατηγορία	Salicylic acid- anti-folate
Εμπορικό όνομα	Paser
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριστατικό
Ημερήσια δόση	A: 8-12 grams/day divided 2-3 times per day Νεφρική ανεπάρκεια: Αντενδείκνυται σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια C: 200-300mg/kg/day divided 2-4 times per day
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos
Διαθέσιμη μορφή	Packet 4 grams
Φύλαξη	Πρέπει να φυλάσσεται και να διατηρείται σε ψυγείο
Φαρμακοκινητική	Καθυστέρηση στην επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης 1-6 hrs μετά την λήψη του PAS Peak level: 20-40mg/ml
Απορρόφηση	Μερική απορρόφηση, συνήθως 60-65% Μερικές φορές απαιτείται αύξηση της δόσης για επίτευξη θεραπευτικής συγκέντρωσης
Διέλευση CSF	Μειωμένη διέλευση, καλύτερη σε φλεγμονή των μηνίγγων
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα, δεν συστήνεται η χορήγησή του PAS Νεφρική ανεπάρκεια: Αντενδείκνυται σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια Ηπατική νόσος: Ηπατοτοξικότητα σε 0,5%. Χορήγηση με προσεκτική παρακολούθηση
Παρενέργειες	Γαστρεντερικές διαταραχές Σπάνια ηπατοτοξικότητα. Σπάνια διαταραχές πήκτικότητας Συnergική δράση με ethionamide για αναστρέψιμο υποθυρεοειδισμό. Απαιτείται θεραπεία υποκατάστασης
Αντενδείξεις χορήγησης	Αλλεργία στην aspirin
Παρακολούθηση	Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και λειτουργίας θυρεοειδούς. Αιματολογικός έλεγχος και έλεγχος ηλεκτρολυτών
Κόστος χορήγησης Packet 4gr Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	3,35 € 315 €

Οδηγίες για τους ασθενείς

Δεν συστήνεται το μάσημα των κόκκων. Προτιμάται να αναδεύονται σε όξινους χυμούς ή να αναμειγνύονται σε γιαούρτι. Γενικά μπορεί να ληφθούν με τροφή.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές και η διάρροια συνήθως βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου.

Επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:

- Εξανθήματος, κνησμού, ουρτίκαρίας
- Έντονων κοιλιακών αλγών, ναυτίας, έμετων
- Ανεξήγητης κόπωσης ή απώλεια όρεξης
- Αιμορραγίας, μέλαινας κένωσης

Cycloserine (Cs)	
Κατηγορία	Ανάλογο της D-Alanine
Εμπορικό όνομα	Cycloserine
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριστατικό. Αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος του MT
Ημερήσια δόση	A: 10-15mg/Kgr/day. Συνήθως 250mg pos bid. Μπορεί να αυξηθεί σε 250mg tid ή 250mg qam και 500mg qhs εάν η μέγιστη συγκέντρωση Peak level < 35mcg/ml Νεφρική ανεπάρκεια: Απεκκρίνεται από τα νεφρά και απαιτείται προσαρμογή 250mg once daily or 500mg thrice weekly C: 10-20mg/kg/day divided in 2 times (max daily dose 1 gram) Vitamin B6: Επιβάλλεται η λήψη B6. A: 100-300 B6 (50mg B6για κάθε 250mg Cycloserine) C: Δόση B6 ανάλογη του σωματικού τους βάρους
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Capsule 250mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη απορρόφηση συνήθως σε 2hrs από την λήψη (μπορεί να απαιτηθούν έως και 4 hrs) Peak level: 20-35mcg/ml μεγαλύτερες συγκεντρώσεις συσχετίζονται με τοξικότητα του CNS
Απορρόφηση	Παρατηρείται μείωση της απορρόφησης με την λήψη τροφής (προτιμότερο να λαμβάνεται με άδειο στομάχι). Δεν επηρεάζεται σημαντικά από αντιόξινα και όξινο χυμούς.
Διέλευση CSF	Ικανή διέλευση. Συγκεντρώσεις όμοιες με αυτές του πλάσματος.
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά δεδομένα, αλλά δεν έχει στοιχειοθετηθεί τερατογόνος δράση. Συστήνεται μόνον σε περιπτώσεις μη ύπαρξης καλύτερης επιλογής/Δεν αντενδείκνυται στη γαλουχία. Το βρέφος πρέπει να λαμβάνει B6 Νεφρική ανεπάρκεια: Απεκκρίνεται από τα νεφρά και απαιτείται προσαρμογή 250mg once daily or 500mg thrice weekly Ηπατική νόσος: Δεν αναφέρεται ηπατοτοξικότητα Η συν χορήγηση με ethionamide αυξάνει την τοξική δράση της cycloserine

<p>Παρενέργειες</p>	<p>Τοξικότητα CNS, συνήθως όταν η μέγιστη συγκέντρωση > 20-35mcg/ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> • αδυναμία συγκέντρωσης, λήθαργος • σπασμοί, κατάθλιψη, ψύχωση, τάση αυτοκτονίας <p>Δυνατόν επίσης να παρατηρηθούν:</p> <ul style="list-style-type: none"> • περιφερική νευροπάθεια • δερματικές αλλοιώσεις-λύση-Stevens Johnson
<p>Αντενδείξεις χορήγησης</p> <p>Παρακολούθηση</p>	<p>Σοβαρή νόσος CNS, όπως επιληπτική νόσος, ψυχωσική διαταραχή, αλκοολισμός</p> <p>Παρακολούθηση μέγιστης συγκέντρωσης μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας.</p> <p>Πρέπει Peak level < 35mcg/ml</p> <p>Αύξηση της δόσης όταν Peak level < 15mcg/ml Μείωση της δόσης όταν Peak level > 40mcg/ml</p> <p>Η επανέλεγχος Peak level γίνεται μετά από 3-4ds</p>
<p>Κόστος χορήγησης 2013</p> <p>Ανά tabl. 250mg</p> <p>Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg</p>	<p>5.15€</p> <p>463.5€</p>
<p>Οδηγίες για τους ασθενείς</p>	<p>Πρέπει να λαμβάνεται εάν είναι δυνατόν με άδειο στομάχι, με αντιόξινα ή χυμό.</p> <p>Εάν δεν είναι εφικτό τουλάχιστον πρέπει να αποφεύγεται μεγάλο και λιπαρό γεύμα. Αποφυγή αλκοόλ.</p> <p>Πρέπει να συνηγορηγείται πάντα ψηλή δόση VitB6</p> <p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σπασμών, τρόμου, ή προβλήματος στην ομιλία • Κατάθλιψης, τάση αυτοκτονίας • Εκνευρισμού, σύγχυσης, επιθετικής συμπεριφοράς • Εξανθήματος, ουρτικάριας • Κεφαλαλγίας

Terizidone (Trd)	
Κατηγορία	Ανάλογο της D-Alanine. It is obtained by combining two molecules of Cycloserine
Εμπορικό όνομα	Terivalidin
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοστατικό δεύτερης γραμμής. Αναστολή πρωτεϊνικής σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος. Χρησιμοποιείται σταθερά σε συνδυασμό για την θεραπεία MDR-TB στη Νότιο Αφρική
Ημερήσια δόση	A: 15-20mg/Kg/daily (max dose 1000mg) C: 10-20mg/Kg/daily (max dose 1000mg) Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στα παιδιά Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν χορηγείται όταν Clear Creat \ 30 ml/min Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν χορηγείται
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Tablet: 250mg Δύσκολη η διάθεση του φαρμάκου. Παγκόσμια υπάρχει μόνο μία διαπιστευμένη πηγή παρασκευής και διάθεσης του φαρμάκου
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	/
Απορρόφηση	/
Διέλευση CSF	/
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Ελάχιστες μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν χορηγείται όταν Clear Creat \ 30 ml/min Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν χορηγείται
Παρενέργειες	Ναυτία, έμετοι, εξάνθημα Νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές <ul style="list-style-type: none"> • Σοβαρή κατάθλιψη, διέγερση, κρίσεις πανικού, ψύχωση • Παρανοϊκές ιδέες, διαταραχές ομιλίας • Σπασμοί • Τάση αυτοκτονίας Θεωρείται λιγότερο τοξική από cycloserine παρόλα αυτά απαιτείται προσοχή όταν αναφέρονται έντονες παρενέργειες με προηγούμενη λήψη cycloserine

Αντενδείξεις χορήγησης	Επιληψία, σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση
Παρακολούθηση	Συμπτωματική
Κόστος χορήγησης	//
Οδηγίες για τους ασθενείς	Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης: <ul style="list-style-type: none">• Σοβαρής κατάθλιψης, διέγερσης, κρίσεων πανικού, ψύχωσης• Παρανοϊκών ιδεών, διαταραχών ομιλίας• Σπασμών• Τάση αυτοκτονίας

Ethionamide (Eto)	
Κατηγορία	Thioamides. Antileprosy agent Παράγωγο του thioisonicotinic acid
Εμπορικό όνομα	Trecator-SC
Δραστικότητα έναντι MTB Ημερήσια δόση	Ασθενώς βακτηριοκτόνο. Αναστέλλει την σύνθεση του mycolic acid A: 15-20mg/Kg/day (max dose 1 gram daily) Συνήθης δόση 500-750mg once daily ή 2 διαιρούμενες δόσεις C: 15-20mg/Kg/day συνήθως σε 2 ή 3 διαιρούμενες δόσεις (max dose 1 gram daily). Μερικές φορές απαιτείται έναρξη με μικρότερη δόση και σταδιακή αύξηση Vitamin B6: Επιβάλλεται η λήψη B6 A: τουλάχιστον B6 100mg daily (απαιτείται μεγαλύτερη δόση εάν συν χορηγείται cycloserine) C: Η δόση της B6 είναι ανάλογος του BW
Οδός -Τρόπος χορήγησης	Pos μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Coated tablet 250mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου. Προστασία από το φως
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση συνήθως σε 2-3hrs από τη χορήγηση Peak levels: 1-5mcg/ml
Απορρόφηση	Πλήρης απορρόφηση
Διέλευση CSF	Ίδιες συγκεντρώσεις με αυτές του πλάσματος
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αντενδείκνυται. Υπάρχουν αναφορές για τερατογόνο δράση/Δεν αντενδείκνυται στη γαλουχία. Το βρέφος πρέπει να λαμβάνει B6 Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή Ηπατική νόσος: Ηπατοτοξικότητα παρόμοια με αυτήν της isoniazid Η συν χορήγηση με cycloserine αυξάνει την τοξική δράση της ethionamide
Παρενέργειες	Γαστρεντερικές διαταραχές, ανορεξία, μεταλλική γεύση Ηπιότερη συμπτωματολογία εάν η χορήγηση συνδυάζεται με λήψη τροφής Ηπατοτοξικότητα Ενδοκρινικές διαταραχές: <ul style="list-style-type: none"> • Γυναικομαστία, αλωπεκία, ακμή, ανικανότητα • Διαταραχές εμμήνου ρύσης • Αναστρέψιμος υπόθυρεοειδισμός Νευροτοξικότητα

<p>Αντενδείξεις χορήγησης Παρακολούθηση</p>	<p>Ευαισθησία στην ethionamide Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και λειτουργίας θυρεοειδούς. Έλεγχος θεραπευτικών συγκεντρώσεων επί ύπαρξης υπόνοιας δυσαπορρόφησης</p>
<p>Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 250mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg</p>	<p>5.46€ 655.2€</p>
<p>Οδηγίες για τους ασθενείς</p>	<p>Είναι προτιμότερη η σύγχρονη λήψη τροφής Είναι απαραίτητη η λήψη ψηλών δόσεων Β6 Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχών όρασης, θάμβου όρασης, αδυναμίας διάκρισης χρωμάτων • Αιμωδίας, μυρμηγκιών, άλγους άνω ή κάτω άκρων • Μώλωπων, εκχυμώσεων, αιμορραγίας • Διαταραχών προσωπικότητας, κατάθλιψης, σύγχυσης, επιθετικότητας • Ικτερικής χροιάς δέρματος ή επιπεφυκώτων • Υπέρχρωσης ούρων • Ναυτίας, έμετων • Κεφαλαλγίας, ζάλης • Οιδήματος, διόγκωσης μαστών(γυναικομαστία στους άντρες)

Protionamide (Pto)	
Κατηγορία	Thioamides. Antileprosy agent Παράγωγο του thioisonicotinic acid
Εμπορικό όνομα	Ektebin, Peteha
Δραστικότητα έναντι MTB	Ασθενώς βακτηριοκτόνο
Ημερήσια δόση	A: 5-10mg/Kg/day Συνήθης δόση 250-375mg once daily ή 2 διαιρούμενες δόσεις C: 5mg/Kg/day συνήθως σε 2 ή 3 διαιρούμενες δόσεις. Vitamin B6: Επιβάλλεται η λήψη B6 A: τουλάχιστον B6 100mg daily (απαιτείται μεγαλύτερη δόση εάν συν χορηγείται cycloserine) C: Η δόση της B6 είναι ανάλογος του BW
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos μόνο
Διαθέσιμη μορφή	Tablets: 125, 250mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου. Προστασία από το φως
Φαρμακοκινητική	Χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα 2-4hrs. Οι μεταβολίτες αποβάλλονται σχεδόν εξολοκλήρου στα ούρα
Απορρόφηση	Ικανοποιητική απορρόφηση και συγκέντρωση σε όλους τους ιστούς
Διέλευση CSF	
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	//
Παρενέργειες	Φαρμακευτική ηπατίτιδα Γαστρεντερικές διαταραχές Αλλεργικές αντιδράσεις, εξάνθημα, ακμή Κεφαλαλγία, ζάλη, ναυτία, υπόταση, έμετοι, σπασμοί Αλωπεκία Περιφερική νευροπάθεια
Αντενδείξεις χορήγησης	Υπερευαισθησία, κύηση, ηπατική ανεπάρκεια
Παρακολούθηση	//
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 250mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	2.27€ 136.2€
Οδηγίες για τους ασθενείς	//

Clofazimine (Cfz)	
Κατηγορία	Iminophenazine
Εμπορικό όνομα	Lamprene
Δραστικότητα έναντι MTB	Χωρίς επαρκή δεδομένα για in vivo δραστικότητα. In vitro παρατηρείται δραστηριότητα έναντι του ΜΤ. Επιλογή μόνο σε ΧDR-TB με περιορισμένη την επιλογή θεραπευτικού σχήματος
Ημερήσια δόση	A: 100-300mg/daily pos Έχει χρησιμοποιηθεί: 300mg/day για 2 μήνες συνέχεια με 100mg/day C: Περιορισμένη εμπειρία Έχει χρησιμοποιηθεί: 1mg/Kg/day Νεφρική ανεπάρκεια/αιμοδιάλυση: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Capsules 50-100mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου
Φαρμακοκινητική	Peak levels:0,5-2,0mcg/ml μετά από 2-3 hrs από τη χορήγηση Όταν χορηγηθεί με τροφή η μέγιστη συγκέντρωση παρατηρείται μετά από 4-8hrs
Απορρόφηση	Ανέρχεται σε 46-60% της δόσης
Διέλευση CSF	Περιορισμένα δεδομένα για την διέλευση CSF
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αντενδείκνυται (αναφορές για νεογικό θάνατο)/Δεν συστήνεται (αναφορές για υπέρχρωση δέρματος του βρέφους) Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή Ηπατική νόσος: Μεταβολίζεται στο ήπαρ προσαρμογή της δόσης σε ηπατική ανεπάρκεια
Παρενέργειες	Ροδόχρους-ερυθρά υπέρχρωση δέρματος, επιπεφυκώτων, κερατοειδούς, βιολογικών υγρών Γαστρεντερικές διαταραχές Φωτοευαισθησία Αμφιβλησροειδοπάθεια, ξηρότητα δέρματος, εξάνθημα, κνησμός, κοιλιακό άλγος, αποφρακτικός ειλεός, αιμορραγία
Αντενδείξεις χορήγησης	Αλλεργία στην (Cfz)
Παρακολούθηση	Συμπτωματική παρακολούθηση

<p>Κόστος χορήγησης Ανά caps 50mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg αρχική φάση θεραπείας συμπλήρωση θεραπείας</p>	<p>1,74€ 313,2€ 104,4€</p>
<p>Οδηγίες για τους ασθενείς</p>	<p>Λήψη με τροφή για αποφυγή γαστρεντερικής δυσανεξίας και για καλύτερη απορρόφηση Δυνατόν να παρουσιαστεί υπέρχρωση (ροδόχρους, ερυθρά, καφεοειδής, μέλαινα) δέρματος και βιολογικών υγρών. Παρέχεται με την διακοπή του φαρμάκου αλλά δυνατόν να απαιτηθεί μεγάλο χρονικό διάστημα Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αίμα στα κόπρανα, μέλαινα κένωση, διάρροια • Ικτερική χροιά δέρματος ή και επιπεφυκότων • Σοβαρή ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, κράμπες, αίσθημα καύσους • Συμπτώματα κατάθλιψης ή τάσεις αυτοκτονίας

Linezolid (Lzd)	
Κατηγορία	Oxazolidinones
Εμπορικό όνομα	Zyvox, Zyvoxid
Δραστικότητα έναντι MTB	In vitro δραστηριότητα, περιορισμένη κλινική εμπειρία, αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης
Ημερήσια δόση	A: 600mg bid or 600mg once daily C: 10mg/Kg/dose every 8 hours Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos or iv
Διαθέσιμη μορφή	Coated Tablets: 400, 600mg Intravenous solution 2mg/ml; 100, 200 or 300mg bags Oral powder for suspension: 100mg/5ml 240ml bottle
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου. Το παρασκευασθέν διάλυμα για pos χορήγηση διατηρείται για 21 μέρες. Το διάλυμα για iv χορήγηση πρέπει να μην μπαίνει στο ψυγείο και να προστατεύεται από το φώς
Φαρμακοκινητική	H iv χορήγηση γίνεται σε 30-120min H μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται 1-1,5hours μετά από την pos χορήγηση και 0,5hours μετά από την iv χορήγηση Peak levels: 12-24mcg/ml Trough levels:2-9mcg/ml
Απορρόφηση	Σχεδόν πλήρης απορρόφηση
Διέλευση CSF	H συγκεντρώσεις στο CSF ανέρχονται περίπου στο 1/3 αυτών του πλάσματος σε πειραματόζωα. Έχει χρησιμοποιηθεί για θεραπεία μηνιγγίτιδας σε ανθρώπους
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αντενδείκνυται λόγω περιορισμένων δεδομένων Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή, αλλά οι μεταβολίτες του φαρμάκου δυνατόν να συναθροιστούν Ηπατική νόσος: Σπάνια συσχετίζεται με άνοδο των τρανσαμινασών
Παρενέργειες	Μυελοκαταστολή Διάρροια, ναυτία Οπτική και περιφερική νευρίτιδα (σπάνια)
Αντενδείξεις χορήγησης	Υπερευαισθησία στις oxazolidinones
Παρακολούθηση	Εβδομαδιαίος αιματολογικός έλεγχος στην αρχική φάση θεραπείας και μετά μηνιαίος. Έλεγχος σε σχέση με την συνάρτηση με την συμπτωματολογία

Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 600mg Ανά vial Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ (tabl.600mg): 75kg	58.81€ 57.32€ 1764.3€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Η λήψη του φαρμάκου μπορεί να γίνει με ή χωρίς την λήψη τροφή.</p> <p>Η σύγχρονη λήψη τροφής δυνατόν να μειώσει τις γαστρεντερικές διαταραχές και δυσανεξία.</p> <p>Συστήνεται αποφυγή ωστόσο λήψης τροφής ή ροφημάτων που περιέχουν tyramine (παλαιό τυρί, ξηρό κρέας, σόγια sauce, βαρελίσια μπίρα, κόκκινο κρασί).</p> <p>Προσοχή εάν λαμβάνονται άλλα φάρμακα, κυρίως αντικαταθλιπτικά.</p> <p>Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αίμα στα κόπρανα, μέλαινα κένωση, διάρροια • Εκχυμώσεις, αιμορραγία • Αδυναμία, κόπωση • Κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι

Amoxicillin/Clavulanate (Amx/Clv)	
Κατηγορία	Penicillin/beta-lactam inhibitor
Εμπορικό όνομα	Augmentin, Moxiclav
Δραστικότητα έναντι MTB	Περιορισμένα δεδομένα, και διχογνωμία. Πιθανώς αρχικά βακτηριοκτόνος δραστικότητα έναντι MT
Ημερήσια δόση	A: 1000/250mg tid C: 80mg/Kg/day tid η δόση υπολογίζεται με βάση την amoxicillin Νεφρική ανεπάρκεια/Αιμοδιάλυση: Clear Creat 10-30ml/min 1000mg as amoxicillin bid Clear Creat <10ml/min 1000mg as amoxicillin qod Αιμοδιάλυση: 1000mg as amoxicillin qod και μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιάλυσης
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos. Αν χρειαστεί παρεντερική χορήγηση beta-lactam προτιμάται η χορήγηση imipenem/cilastatin
Διαθέσιμη μορφή	Tablets: 500/125mg Chew tablets: 125 or 250mg as amoxicillin Suspension: 125/5ml or 250mg/5ml as amoxicillin
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου. Η παρασκευή του από του στόματος διαλύματος πρέπει να διατηρείται μόνον στο ψυγείο και μόνο για 10 μέρες
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση μετά από 60-90min Serum levels: 7,1 mcg/ml of amoxicillin μετά από δόση 500mg amoxicillin
Απορρόφηση	Καλή απορρόφηση. Γίνεται καλύτερη ανεκτή εάν συνοδεύεται από μικρή ποσότητα τροφής
Διέλευση CSF	Μόνο το 5% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα διέρχεται το CSF
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Πιθανώς ασφαλής στην κύηση/ Μπορεί να χορηγηθεί στη γαλουχία Νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται προσαρμογή ως άνω καθώς απεκκρίνεται από τα νεφρά και απομακρύνεται κατά την αιμοδιάλυση Ηπατική νόσος: Το clavulanate μεταβολίζεται στο ήπαρ για αυτό και απαιτείται προσοχή σε ηπατική ανεπάρκεια. Συσχετίζεται με φαρμακευτική ηπατίτιδα

Παρενέργειες	Αναφυλαξία, άμεση υπερευαισθησία ή καθυστερημένη Διάρροια (<i>Clostridium difficile</i>), κοιλιακό άλγος και δυσφορία Ναυτία, έμετοι, ουρτικάρια, εξάνθημα (ερύθημα, Stevens Johnson, τοξική επιδερμόλυση) Στοματική και κολπική καντιτίαση, Ηπατίτιδα, άνοδος τρανσαμινασών Σπάνιες άλλες παρενέργειες έχουν αναφερθεί από όλα τα συστήματα
Αντενδείξεις χορήγησης	Αλλεργία στις Penicillin, υπερευαισθησία ή και αναφυλαξία σε beta-lactame Ιστορικό ηπατοτοξικότητας σε amoxicillin/clavulanate
Παρακολούθηση	Παρακολούθηση σύμφωνα με την εκδήλωση συμπτωμάτων
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 500/125 mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	0.12€ 21.6€
Οδηγίες για τους ασθενείς	Καλύτερη ανεκτή λήψη εάν συνδυαστεί με λήψη τροφής Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης: <ul style="list-style-type: none"> • Εξανθήματος, οιδήματος προσώπου, κεφαλαλγίας, ναυτίας, έμετων • Δύσπνοιας • Επιμένουσας και σοβαρής διάρροιας

Thioacetazone (Thz) (Thiacetazone, thiosemicarbazone, benzothiozane, amiothizone)	
Κατηγορία	Thiosemicarbazones
Εμπορικό όνομα	Thiozid, Citazon
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοστατικό. Ελαχίστη δραστικότητα έναντι του MT
Ημερήσια δόση	Χρησιμοποιείται σπάνια σε συνδυασμό με πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα όπως (H), (R), ως υποκατάστατο της (E) ή για θεραπεία XDR-TB παρόλο που δεν έχει διασαφηνιστεί ο θεραπευτικός της ρόλος. Κατεξοχήν διαθέσιμο σε χώρες με περιορισμό στη χρήση συνήθων αντιφυματικών φαρμάκων όπως Ασία, Λατινική Αμερική, Αφρική. A: 150/300 mg (Thz/H) pos once daily C: έως 10 Kg 25/50 mg (Thz/H) pos once daily 10 – 20 Kg 50/100 mg (Thz/H) pos once daily 20 – 30 Kg 100/200 mg (Thz/H) pos once daily 30 – 40 Kg 200/250 mg (Thz/H) pos once daily
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos μόνον
Διαθέσιμη μορφή	Tablets: (Thz) σε συνδυασμό με (H): Για ενήλικες: 150/300mg Για παιδιά: 25/50, 50/100, 100/200, 200/250 mg
Φύλαξη	/
Φαρμακοκινητική	/
Απορρόφηση	/
Διέλευση CSF	/
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Ανεπαρκή δεδομένα στην κλινική χρήση της (Thz). Αν απαιτηθεί χορήγησή της σε κύηση συστήνεται μόνο σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες
Παρενέργειες	Ναυτία, έμετοι, διάρροια, απώλεια της όρεξης Εξάνθημα, αρθραλγίες, μυαλγίες Ασθάθεια, ανισορροπία, Μυρμηγκιές, καυσalgία άκρων χειρών και ποδών Ικτερική χροιά δέρματος, υπέρχρωση ούρων (φαρμακευτική ηπατίτιδα συνήθως σε ασθενείς > 50 ετών) Αποφολιδωτική δερματίτιδα Αιματολογικές διαταραχές (θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία)

Αντενδείξεις χορήγησης	Υπερευαισθησία HIVασθενείς (εμφάνιση Stevens Johnson)
Παρακολούθηση	Συμπτωματική. Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας εάν απαιτηθεί
Κόστος χορήγησης 2013 30-μέρες σε ασθενή με BW:75kg	Μειωμένο κόστος //
Οδηγίες για τους ασθενείς	Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών
Παρατηρήσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Περαιτέρω μελέτες για διευκρίνιση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της (Thz)σε MDR-XDR-TB. • Η χρήση της είναι αμφιλεγόμενη λόγω των σοβαρών παρενεργειών της κυρίως σε HIV ασθενείς • Το χαμηλό κόστος αποτελεί αιτία επιλογής της σε αναπτυσσόμενες χώρες στις οποίες δεν υπάρχει δυνατότητα για υψηλού κόστους αντιφυματική αγωγή. • Η μείωση του κόστους άλλων αντιφυματικών φαρμάκων όπως της (E) θα μειώσει την ανάγκη χρήσης τοξικών φαρμάκων όπως η (Thz)

Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln)	
Κατηγορία	Beta-lactam-Carbamenem
Εμπορικό όνομα	Tienam
Δραστικότητα έναντι MTB	In vitro, πολύ μικρή κλινική εμπειρία
Ημερήσια δόση	A: 500-1000mg iv qid C: Προτιμάται η Meropenem 20-40mg/Kg/dose iv tid (max daily dose 2 grams) Νεφρική ανεπάρκεια/Αιμοδιάλυση: Απαιτείται προσαρμογή της δόσης Clear Creat: 20-40ml/min 500mg tid Clear Creat: < 20/min 500mg bid
Οδός -Τρόπος χορήγησης	iv or im (η ενδομυϊκή χορήγηση im δεν συστήνεται σε δόσεις μεγαλύτερες από 1,5grams/day για αυτό για τη θεραπεία της XDR-TB συστήνεται η iv χορήγηση)
Διαθέσιμη μορφή	Lypholized powder 1:1 imipenem:cilastatin Vials: 250, 500, 1000mg
Φύλαξη	Θερμοκρασία δωματίου. Όταν παρασκευαστεί το υπό χορήγηση διάλυμα διατηρείται μόνο 4 hrs σε θερμοκρασία δωματίου και 24 hrs σε ψυγείο
Φαρμακοκινητική	Μέγιστη συγκέντρωση αμέσως μετά από την iv χορήγηση και 1hr μετά την im χορήγηση Peak levels: 35-60mcg/ml μετά από χορήγηση 1gram
Απορρόφηση	Δεν απορροφάται από του στόματος
Διέλευση CSF	Καλή διέλευση αλλά τα παιδιά που θεραπεύονται για φυματιώδη μηνιγγίτιδα με imipenem παρουσιάζουν σε μεγάλο ποσοστό σπασμούς (για αυτό και προτιμάται η meropenem για τα παιδιά)
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Δεν ενδείκνυται η χορήγηση της, ανεπαρκείς οι πληροφορίες Νεφρική ανεπάρκεια: Απαιτείται προσαρμογή ως άνω καθώς απεκκρίνεται από τα νεφρά και απομακρύνεται κατά την αιμοδιάλυση. Μετά από κάθε συνεδρία αιμοδιάλυσης χορηγείται η θεραπευτική δόση της Imipenem/Cilastatin Ηπατική νόσος: Αύξηση τρανσαμινασών σε ποσοστό 6% χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί οριστική ηπατική βλάβη
Παρενέργειες	Διάρροια, ναυτία, έμετοι Σπασμοί (κυρίως επί προσβολής -φλεγμονής του CNS)
Αντενδείξεις χορήγησης	Υπερευαισθησία στις Carbapenem

Παρακολούθηση	Παρακολούθηση σύμφωνα με την εκδήλωση συμπτωμάτων
Κόστος χορήγησης 2013 Ανά vial 500 gr Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	5.04€ 604.8€
Οδηγίες για τους ασθενείς	Προσοχή εάν λαμβάνεται συγχρόνως ganciclovir ή υπάρχει αλλεργία στις penicillins ή cephalosporins Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης: <ul style="list-style-type: none">• Ταχυκαρδίας ή καρδιακής αρρυθμίας• Σπασμών• Σοβαρής επιμένουσας διάρροιας (υδαρής ή αιματηρή)• Εξανθήματος, ουρτικάριας, κνησμού• Οιδήματος προσώπου, λάρυγγα, χειλέων• Συριγμού ή εμφάνισης δύσπνοιας• Επιμένουσας σοβαρής διάρροιας

Clarithromycin (Clr)	
Κατηγορία	Macrolide
Εμπορικό όνομα	Klaricid, Claripen, Klerimed
Δραστικότητα έναντι MTB	Έλλειψη δραστικότητας. Πιθανή συνεργική σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα. Αναστολή πρωτεϊνικής σύνθεσης.
Ημερήσια δόση	A: 500mg pos bid Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρίνιση της αποτελεσματικότητας της (Clr) σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα στη θεραπεία MDR-XDR-TB C: Δεν παρέχονται πληροφορίες, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για διευκρίνιση της ασφάλειας χορήγησης σε παιδιά
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos
Διαθέσιμη μορφή	Tablets: 250, 500mg Oral suspension 125mg/5ml (Bottle 50ml)
Φύλαξη	Σε θερμοκρασία χαμηλότερη από 25° C, μακράν υγρασίας
Φαρμακοκινητική	/
Απορρόφηση	Καλή απορρόφηση. Συστήνεται η λήψη των δισκίων πριν ή μετά τη λήψη τροφής
Διέλευση CSF	/
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	Κύηση/Γαλουχία: Αντενδείκνυται Νεφρική ανεπάρκεια: Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια Clear Creat <30ml/min απαιτείται προσαρμογή της δόσης 500mg once daily ή 250mg bid Ηπατική νόσος: Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή τα δόσης. Προσοχή κατά την χορήγηση με έλεγχο των τρανσαμινασών
Παρενέργειες	Εξάνθημα, ερυθρότητα, οίδημα προσώπου Δύσπνοια Σοβαρή διάρροια με πρόσμιξη βλέννας ή αίματος Ικτερική χροιά δέρματος, επιπεφυκώτων Υπέρχρωση ούρων
Αντενδείξεις χορήγησης	Αλλεργία ή υπερευαισθησία στο φάρμακο
Παρακολούθηση	Παρακολούθηση συμπτωμάτων. Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας

Κόστος χορήγησης 2013 Ανά tabl. 500mg Μηνιαίο κόστος για ασθενή με ΣΒ: 75kg	0.17€ 10.2€
Οδηγίες για τους ασθενείς	<p>Πρέπει να λαμβάνεται πριν ή μετά τη λήψη τροφής. Άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης:</p> <ul style="list-style-type: none">• Αλλαγής γεύσης, χρώματος γλώσσας• Ναυτίας, εμέτων, διάρροιας• Κεφαλαλγίας, ζάλης, εμβοών ή απώλειας ακοής(αναστρέψιμη)• Στοματικής καντιτίασης, στοματίτιδας, γλωσσίτιδας• Αρθραλγιών, μυαλγιών

Diarylquinoline TMC207 (Betaquinoline, R207910 or "J" compound)	
Κατηγορία	Diarylquinoline
Εμπορικό όνομα	Sirturo
Δραστικότητα έναντι MTB	Βακτηριοκτόνο in vitro. Αδρανοποίηση της ATP συνθετάσης και ως εκ τούτου αναστολής παραγωγής ATP από το βακτηρίδιο. Δυνητικά δραστικό τόσο σε ευαίσθητα όσο και σε ανθεκτικά στελέχη MT
Ημερήσια δόση	
Οδός -Τρόπος χορήγησης	pos
Διαθέσιμη μορφή	Tablet: 200, 400mg
Φύλαξη	/
Φαρμακοκινητική	Θεραπευτική συγκέντρωση κατά τη διάρκεια χορήγησης 600 ng/ml
Απορρόφηση	
Διέλευση CSF	
Χορήγηση σε ειδικές περιπτώσεις	
Παρενέργειες	Ναυτία (συχνότερη), έμετοι, κοιλιακά άλγη, διάρροια Κώφωση Αρθραλγίες, οστικά άλγη, μυαλγίες Υπερουρικαιμία Εξάνθημα Άτυπη θωρακαλγία
Αντενδείξεις χορήγησης	/
Παρακολούθηση	Συμπτωματική
Κόστος χορήγησης	//
Παρατηρήσεις	Νέο δυνητικά δραστικό αντιφυματικό φάρμακο μιας νέας κατηγορίας μετά από σχεδόν 60 χρόνια Το φάρμακο έτυχε έγκρισης στις 28/11/2012 από τον FDA για την θεραπεία MDR-TB Απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για διευκρίνιση της αποτελεσματικότητας του, τις τυχόν αλληλεπιδράσεις με τα αντι-ρετροϊκά φάρμακα, την ασφάλεια του σε ειδικές περιπτώσεις χορήγησης

8.5 Βιβλιογραφία:

1. Grmek MD. Les maladies a l'aube de la civilization occidentale. Payot 1983
2. Susan Swindells, New drugs to treat tuberculosis. F1000 Medicine Reports 2012, 4:12 (doi:10.3410/M4-12)
3. Alimuddin Z, Payam N, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens; Nature reviews/Drug discovery 2013. Vol. 12
4. Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn, AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. Lancet 2010. 375: 2100–2109
5. Van Ingen J et al. Why do we use 600 mg of rifampicin in tuberculosis treatment? Clin. Infect. Dis. 2011. e194–e199
6. Andries, K. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. Science 2005. 307: 223–227
7. Dey, T. et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J. Antimicrob. Chemother 2013. 68: 284–293.
8. Wallis, R. S. et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU 100480 for tuberculosis. Antimicrob. Agents Chemother 2010. 55: 567–574
9. Wallis, R. S. et al. Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDRTB containing PNU 100480 (sutezolid), TMC207, PA 824, SQ109, and pyrazinamide. PLoS ONE 2012. e30479.
10. Susan Swindells. New drugs to treat tuberculosis. F1000 Medicine Reports 2012, 4:12 (doi:10.3410/M4-12)
11. Andries, K. et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. Science 2005. 307: 223–227
12. Cohen, J. Infectious disease. Approval of novel TB drug celebrated — with restraint. Science 2013. 339: 130
13. Nikonenko BV, Protopopova M, Samala R, Einck L, Nacy CA: Drug therapy of experimental tuberculosis (TB): improved outcome by combining SQ109, a new diamine antibiotic, with existing TB drugs. Antimicrob Agents Chemother 2007. 51:1563-5.

14. Chen P, Gearhart J, Protopopova M, Einck L, Nacy CA: Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with frontline antitubercular drugs in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2006. 58:332-7.
15. Pasca, M. R. et al. Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in four European hospitals are uniformly susceptible to benzothiazinones. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010. 54: 1616–1618
16. Lechartier, B., Hartkoorn, R. C. & Cole, S. T. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2012 56: 5790–5793
17. World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis Guidelines* 4th edn (WHO, 2010).

