

# ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2014

Οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες συντάχθηκαν από τους:

Γαρυφαλλιά Συρίδου, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος και

Μαρίζα Τσολιά, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ε.Κ.Π.Α, Υπεύθυνη Αντιφυματικού Ιατρείου & Διευθύντρια Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής «Γ.Ν.Π. Π&Α Κυριακού»

και εγκρίθηκαν από τους:

2

Ομάδα Εργασίας για τη Φυματίωση- ΚΕΕΛΠΝΟ	ΔΣ Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικών Λοιμώξεων
Τζένη Κουρέα – Κρεμαστινού, τ. Πρόεδρος Δ.Σ. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ (2011-2015)	Μ. Θεοδωρίδου, Πρόεδρος, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ε.Κ.Π.Α
Ε. Βογιατζάκης, Δ. Παπαβέντσης, Σ. Καράμπελα Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων (ΕΚΑΜ), ΝΝΘΑ Σωτηρία	Γ. Συρογιαννόπουλος, Αντιπρόεδρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Παν/μιο Θεσσαλίας
Α. Γεωργιάδης, Ιατρός Ε.Κ.ΕΠ.Υ., Υπουργείο Υγείας	Μ. Τσολιά, Γραμματέας, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Διευθύντρια Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκ. Παίδων Π. και Α. Κυριακού
Σ. Γεωργούλας, Ιατρός Νοσοκομείου Κρατουμένων Κορυδαλλού, Υπ. Δικαιοσύνης Διαφάνειας & Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων, Γεν. Δ/ση Σωφρονιστικής Πολιτικής	Ε. Ροηλίδης, Ταμίας, Καθηγητής Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας Α.Π.Θ., Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., ΓΝΘ Ιπποκράτειο
Αικ. Εξάρχου, Ιατρός Εργασίας Δ/σης Υγειονομικού Ελληνικής Αστυνομίας	Β. Παπαευσταθίου, Μέλος, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Διευθύντρια Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α., ΓΝΑ Αττικών
Φ. Καλύβα, Κ. Τσαλίκογλου Ιατροί Δημόσιας Υγείας, Δ/ση Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας	Ε. Γαλανάκης, Μέλος, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Παιδιατρικής, Διευθυντής Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Κρήτης
Θ. Γεωργακοπούλου, Ο. Καλκούνη, Θ. Λύτρας, ΚΕΕΛΠΝΟ, Τμ. Επιδημιολογικής Επιτήρησης & Παρέμβασης	Ι. Καβαλιώτης, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Α. Μπάκα, Α. Μπαλάσκα Σ. Τσικριά, Χ. Μπότση ΚΕΕΛΠΝΟ, Γρ. Επιστημονικών Συνεργατών	
Χ. Χατζηχριστοδούλου, Καθηγητής Επιδημιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Παν/μιο Θεσσαλίας	
Γ. Μαργαρίτη, τ. Δ/ντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Γ.Ο.Ν.Α. «Άγιοι Ανάργυροι»	
Μ. Τσολιά, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Διευθύντρια Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκ. Παίδων Π. και Α. Κυριακού	
Α. Παπαβασιλείου, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Διευθυντής, Αντιφυματικό Τμήμα, ΝΝΘΑ Σωτηρία	
Ε. Πετρούλακη, Παθολόγος Μονάδων Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ)	

ΓΛΩΣΣΑΡΙ	
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome/ Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας
ALP	Αλκαλική φωσφατάση
ALT	Πυροσταφυλική τρανσαμινάση
Am	Αμικασίνη
AMTDXpert	Μοριακή μέθοδος ανίχνευσης RNA μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης με τη μέθοδο Amplification Mycobacterium Tuberculosis Direct test
Amx/Clv	Αμοξικιλίνη/ Κλαβουλανικό Οξύ
ART	Antiretroviral therapy/ Αντιρετροϊκή αγωγή
AST	Οξαλοξική τρανσαμινάση
BACTEC	τεχνική ανίχνευσης ευαισθησίας αντιμυκοβακτηριδιακών φαρμάκων
BAL	Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
BCG	Εμβόλιο κατά της φυματίωσης Calmette - Guerin
CCR5	Chemokine receptor type 5/ CCR5 υποδοχέας χυμοκινών τύπου 5 της επιφάνειας των CD4 λεμφοκυττάρων
CDC	Center for Disease Control and Prevention/ αναφέρεται στο Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ
CD <sub>4</sub>	CD <sub>4</sub> T-λεμφοκύτταρα
Cfz	Κλοφαζιμίνη
Cs	Κυκλοσερίνη
DNA	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
DOT	Άμεσα επιβλεπόμενη θεραπεία
E/ETH	Εθαμβουτόλη
Eto	Εθειοναμίδη
G6PD	Ένζυμο αφυδρογονάση της φωσφορικής-6-γλυκόζης
H/INH	Ισονιαζίδη
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy/ Υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή αγωγή
HIV	Ιός Ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου
HRZE	Τετραπλό σχήμα θεραπείας TB: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη
IGRAs	Interferon Gamma Release Essays/ μέθοδοι ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης
IL-6	Interleukin-6/ Ιντερλευκίνη-6
Ipm/Cln	Ιμιπενέμη/ Σιλαστατίνη
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome/ Σύνδρομο φλεγμονώδους ανοσοαποκατάστασης

<b>Kg</b>	Kilogram/ Κιλό
<b>Km</b>	Καναμυκίνη
<b>Lzd</b>	Λινεζολίδη
<b>MDR-TB</b>	Πολυανθεκτική Φυματίωση
<b>Mfx</b>	Μοξιφλοξασίνη
<b>NAA-AMTD test</b>	Nucleic Acid Amplification- Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct test
<b>NNRTIs</b>	Non Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitors/ Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης
<b>PAS</b>	Παρα-αμινο-σαλικυλικό οξύ
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction / Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
<b>PIs</b>	Protease Inhibitors / Αναστολείς πρωτεάσης
<b>Pto</b>	Προθειοναμίδη
<b>PZA/PRZ/Z</b>	Πυραζιναμίδη
<b>R/RIF</b>	ΡΙφαμπικίνη
<b>Rfb</b>	ΡΙφαμπουτίνη
<b>RNA</b>	ΡΙβονουκλεϊκό οξύ
<b>S / SM</b>	Στρεπτομυκίνη
<b>TB</b>	Φυματίωση
<b>Tdz</b>	Θειοριδαζίνη
<b>Thz</b>	Θειακεταζόνη
<b>TNF- a</b>	Tumor Necrosis Factor-a / Παράγοντας νέκρωσης όγκων- α
<b>Trd</b>	Τεριζιδόνη
<b>TST</b>	Tuberculin Skin Testing/ Φυματινοαντίδραση Mantoux
<b>TU</b>	Μονάδες φυματίνης
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>XDR-TB</b>	Εκτεταμένα Ανθεκτική Φυματίωση
<b>γGT</b>	γ-γλουταμική τρανσπεπτιδάση
<b>ENY</b>	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
<b>Z/PRZ/PZA</b>	Πυραζιναμίδη
<b>ΚΝΣ</b>	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
<b>ΠΟΥ</b>	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
<b>ΧΑΠ</b>	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

## Περιεχόμενα

I.	Εισαγωγή .....	6
II.	Βασικές αρχές και κατηγορίες αντιφυματικών φαρμάκων .....	6
III.	Θεραπευτικά σχήματα .....	7
III.1.	Πνευμονική φυματίωση με αρνητικά πτύελα .....	8
III.2.	Πνευμονική φυματίωση με θετικά πτύελα ή/και εκτεταμένη νόσος .....	9
III.3.	Εξωπνευμονική φυματίωση .....	9
IV.	Φυματίωση και HIV στα παιδιά .....	9
V.	Θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης (LTBI) .....	9
VI.	Αντιμετώπιση παιδιών που έχουν εκτεθεί σε ενήλικο με πνευμονική φυματίωση .....	10
VII.	Θεραπεία ανθεκτικής φυματίωσης .....	11
VIII.	Τα αντιφυματικά φάρμακα .....	13
VIII.1.	Χρήση κορτικοστεροειδών .....	13
VIII.2.	Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων και αντιμετώπιση .....	14
IX.	Παρακολούθηση ασθενών .....	16
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	16

## I. Εισαγωγή

Η φυματίωση στον παιδικό πληθυσμό εξακολουθεί και στις μέρες μας να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Πρόσφατα, υπολογίστηκε ότι ποσοστό περίπου 6% του συνόλου των κρουσμάτων φυματίωσης παγκόσμια αφορά σε παιδιά. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) εκτιμά ότι το 2012 νόσησαν 450.000 παιδιά από φυματίωση, από τα οποία 74.000 απεβίωσαν. Η υποδήλωση της παιδικής φυματίωσης οδηγεί σε υποεκτίμηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας της νόσου στον παιδιατρικό πληθυσμό, καθώς τα προγράμματα επιδημιολογικής επιτήρησης στόχευαν κυρίως στην καταγραφή των περιπτώσεων ενηλίκων ασθενών με θετικές καλλιέργειες πτυέλων.

Η φυματίωση της παιδικής ηλικίας παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από τη νόσο των ενηλίκων και θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι τα παιδιά δεν είναι «μικροί ενήλικες» όσον αφορά το συγκεκριμένο νόσημα. Τα βρέφη και μικρά παιδιά με λανθάνουσα φυματίωση αναπτύσσουν συχνότερα ενεργό νόσο και μάλιστα σοβαρές μορφές αυτής, όπως είναι η κεχροειδής φυματίωση και η φυματιώδης μηνιγγίτιδα. Η συχνότερη εκδήλωση πνευμονικής φυματίωσης στα παιδιά είναι η πυλαία αδενίτιδα με ή χωρίς παρεγχυματική βλάβη, ενώ η δημιουργία σπηλαιίου είναι εξαιρετικά σπάνια στην παιδική ηλικία. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, η φυματίωση στα παιδιά χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό μυκοβακτηριδίων, γεγονός που καθιστά τη μικροβιολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης δύσκολη, με αποτέλεσμα να μην είναι τις περισσότερες φορές διαθέσιμη και η ευαισθησία στα αντιφυματικά φάρμακα. Τέλος, ο μεταβολισμός και η φαρμακοκινητική των αντιφυματικών φαρμάκων διαφέρει στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Είναι γεγονός ότι η εκρίζωση της νόσου αποτελεί στόχο Οργανισμών δημόσιας υγείας σε διεθνές και ευρωπαϊκό επίπεδο, όπως ο Π.Ο.Υ. (Stop TB Strategy) και το ECDC (Framework Action Plan to fight TB). Στόχος του Π.Ο.Υ. είναι το 2015 να έχει μειωθεί ο επιπολασμός της φυματίωσης καθώς και ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με τη νόσο κατά 50% συγκριτικά με τους αντίστοιχους αριθμούς το 1990. Ένας ακόμη στόχος είναι να εξαλειφθεί η φυματίωση ως πρόβλημα της δημόσιας υγείας έως το 2050. Για να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών με ενεργό αλλά και λανθάνουσα φυματίωση.

## II. Βασικές αρχές και κατηγορίες αντιφυματικών φαρμάκων

Η θεραπεία της φυματίωσης βασίζεται σε συνδυασμό φαρμάκων, με απώτερο στόχο την εξουδετέρωση τόσο των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων (εξωκυτάρια και εντός κοιλοτήτων) όσο και των βραδέως αναπτυσσόμενων μυκοβακτηριδίων (περιοχές με νέκρωση και όξινο pH), αλλά και του πληθυσμού σε λανθάνουσα κατάσταση που λαθροβιεί εντός των μακροφάγων του πνεύμονα. Με βάση τα παραπάνω, η αντιφυματική αγωγή θα πρέπει να ελατώνει ταχέως το μυκοβακτηριδιακό φορτίο, να αποστειρώνει τους ιστούς από λαθροβιούντα μυκοβακτηρίδια και να παρεμποδίζει την ανάπτυξη ανοχής.

Οι βασικές αρχές της αντιφυματικής αγωγής στα παιδιά είναι ίδιες με αυτές των ενηλίκων. Για την αποτελεσματική θεραπεία απαιτείται συνδυασμός αντιβιοτικών που να είναι δραστικά έναντι των διαφόρων υπο-πληθυσμών του *M. tuberculosis*. Ο μεγαλύτερος υπο-πληθυσμός είναι αυτός των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων εξωκυτάρων μικροοργανισμών, όπως αυτοί που βρίσκονται μέσα σε σπήλαια ή σε εκτεταμένες πνευμονικές βλάβες. Τα βακτηριοκτόνα φάρμακα που στοχεύουν στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα μυκοβακτηρίδια είναι απαραίτητα για

την γρήγορη μείωση του μικροβιακού φορτίου, με αποτέλεσμα την κλινική βελτίωση, τον περιορισμό της νόσου και τη διακοπή της μετάδοσης.

Η ισονιαζίδη (INH) και η ριφαμπικίνη (RIF) ανήκουν στα πρώτης γραμμής βακτηριοκτόνα που είναι δραστικά έναντι των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων μυκοβακτηριδίων, με την INH να εμφανίζει την ταχύτερη πρώιμη βακτηριοκτόνο δράση (σημαντική ελάττωση του μικροβιακού πληθυσμού κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας). Η εθαμβουτόλη (ETH) έχει επίσης βακτηριοκτόνο δράση, κυρίως όμως στις υψηλότερες δόσεις (25mg/kg). Τα φάρμακα με αποστειρωτική δράση έχουν στόχο τους υπο-πληθυσμούς που πολλαπλασιάζονται βραδέως και είναι μεταβολικά λιγότερο ενεργοί (συχνά στο όξινο περιβάλλον περιοχών με νέκρωση), καθώς και αυτούς που χαρακτηρίζονται από διαλείπουσες περιόδους πολλαπλασιασμού εναλλασσόμενες με περιόδους λαθροβίωσης (dormancy). Η RIF και η πυραζιναμίδη (PZA) είναι σημαντικά φάρμακα πρώτης γραμμής με αποστειρωτική δράση. Η PZA είναι δραστική έναντι των βραδέως πολλαπλασιαζόμενων μυκοβακτηριδίων με βακτηριοκτόνο δράση, αλλά δεν δρα έναντι αυτών που πολλαπλασιάζονται ταχέως.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) προτείνει την ταξινόμηση των αντιφυματικών ως ακολούθως, βάσει της οποίας γίνονται οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1. Ταξινόμηση αντιφυματικών φαρμάκων, ΠΟΥ<sup>2</sup>**

1 <sup>η</sup> ομάδα Πρωτεύοντα από του στόματος	2 <sup>η</sup> ομάδα Ενέσιμα	3 <sup>η</sup> ομάδα Φθοριοκινολόνες	4 <sup>η</sup> ομάδα Δευτερεύοντα από του στόματος	5 <sup>η</sup> ομάδα Φάρμακα 3 <sup>ης</sup> γραμμής άγνωστης αποτελεσματικότητας
Ισονιαζίδη	Αμικασίνη	Μοξιφλοξασίνη	Εθειοναμίδη (ή Προθειοναμίδη)	Ισονιαζίδη σε υψηλή δόση Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό
Ριφαμπικίνη	Καναμυκίνη	Λεβοφλοξασίνη	Κυκλοσερίνη (ή Τεριζιδόνη)	Λινεζολίδα
Πυραζιναμίδη	Καπρεομυκίνη	Οφλοξασίνη**	PAS	Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη
Εθαμβουτόλη	Στρεπτομυκίνη*			Κλοφαζιμίνη Θειοακεταζόνη

\* Η στρεπτομυκίνη δεν χρησιμοποιείται πια σήμερα. \*\*Από τις κινολόνες προτιμώνται σήμερα οι αναπνευστικές κινολόνες: μοξιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη ως πιο δραστικές.

### III. Θεραπευτικά σχήματα

Οι αναθεωρημένες από τον Π.Ο.Υ. οδηγίες αντιμετώπισης της παιδικής TB λαμβάνουν υπόψη διάφορες παραμέτρους ως προς την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Αυτές είναι η πιθανότητα αντοχής στα πρωτεύοντα αντιφυματικά, η σοβαρότητα/έκταση της πνευμονικής νόσου, η τυχόν εξωπνευμονική εντόπιση και ιδιαίτερα η φυματιώδης μηνιγγίτιδα ή η οστεοαρθρίτιδα, η πιθανή ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV και η θετική

χρώση των πτυέλων για οξείαντοχα, διότι το εύρημα αυτό συσχετίζεται με μεγαλύτερο μικροβιακό φορτίο (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα στην παιδική TB (αναθεωρημένες συστάσεις του Π.Ο.Υ., 2010)<sup>2</sup>**

8

ΤB διάγνωση	Αρχική φάση θεραπείας	Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας
Περιορισμένη πνευμονική TB (πτύελα αρνητικά) ή Ήπια εξωπνευμονική TB	2 μήνες INH+RIF+PZA <sup>1</sup>	4 μήνες INH+RIF
Εκτεταμένη πνευμονική TB ή TB με θετικά πτύελα ή σοβαρή εξωπνευμονική TB (όχι μηνιγγίτιδα)	2 μήνες INH+RIF+PZA+ETH	4 μήνες INH+RIF
TB & HIV	2 μήνες INH+RIF+PZA+ETH	4 μήνες INH+RIF
TB μηνιγγίτιδα ή οστεοαρθρίτιδα	2 μήνες INH+RIF+PZA+ETH <sup>2</sup>	10 μήνες INH+RIF <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Σε περίπτωση που υπάρχουν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ύπαρξη ανοχής στην ισονιαζίδη προστίθεται εθαμβουτόλη. Η SM δεν θεωρείται πλέον 1ης επιλογής φάρμακο στη θεραπεία της φυματίωσης. <sup>2</sup> Αντί εθαμβουτόλης (ETH) ορισμένοι προτιμούν την εθειοναμίδη (Eto) ή μια αμινογλυκοσίδη. <sup>3</sup> Πολλοί ειδικοί θεωρούν ότι η συνολική θεραπεία για TB μηνιγγίτιδα μπορεί να διαρκέσει 9-10 μήνες.

### III.1. Πνευμονική φυματίωση με αρνητικά πτύελα

Η νόσος αυτή αποτελεί τη συχνότερη μορφή της φυματίωσης στον παιδικό πληθυσμό. Μια 6μηνη θεραπευτική αγωγή με INH, RIF, PZA για τους πρώτους 2 μήνες και INH, RIF για τους υπόλοιπους 4 συστήνεται για τη θεραπεία της πνευμονικής νόσου-πυλαίας λεμφαδενίτιδας στα νεογνά, τα παιδιά και τους εφήβους. Το ίδιο σχήμα συστήνεται και για περιορισμένη εξωπνευμονική φυματίωση (π.χ. περιφερική TB λεμφαδενίτιδα). Εάν υπάρχει υποψία ανοχής στην ισονιαζίδη, όπως προέλευση από χώρα/περιοχή με υψηλή συχνότητα ανοχής ή άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο, χορηγείται από την αρχή και τέταρτο φάρμακο, και συγκεκριμένα η εθαμβουτόλη. Ασθενείς με HIV λοίμωξη πρέπει να λαμβάνουν πάντα θεραπεία με 4 φάρμακα.

Τα φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί, εφ' άπαξ ημερησίως. Η λήψη τροφής εμποδίζει την απορρόφηση των φαρμάκων και για το λόγο αυτό συστήνεται να λαμβάνονται 1 ώρα πριν ή δυο ώρες μετά το γεύμα. Τα δισκία διαλύονται σε νερό, δεδομένου ότι το λίπος εμποδίζει την απορρόφηση της INH, ενώ η υψηλή συγκέντρωση σακχάρων επίσης πρέπει να αποφεύγεται. Εάν τα φάρμακα δεν μπορούν να ληφθούν με άδειο στομάχι, συνιστάται η χορήγησή τους με γιαούρτι ή άλλη τροφή χαμηλή σε λίπος και ζάχαρη.



### III.2. Πνευμονική φυματίωση με θετικά πτύελα ή/και εκτεταμένη νόσος

Σε αυτήν την περίπτωση το αρχικό δίμηνο σχήμα περιλαμβάνει οπωσδήποτε και 4<sup>ο</sup> φάρμακο, όπως η εθαμβουτόλη (ΕΤΗ). Εάν μετά τη συμπλήρωση του πρώτου διμήνου ο ασθενής συνεχίζει να έχει θετικές καλλιέργειες, παρατείνεται η δεύτερη φάση της θεραπείας μέχρι 7 μήνες.

### III.3. Εξωπνευμονική φυματίωση

Οι περισσότερες μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης μπορούν να θεραπευτούν με 6μηνα σχήματα με εξαίρεση τη φυματίωση του ΚΝΣ, των οστών και την κεχροειδή φυματίωση, όπου η διάρκεια θεραπείας είναι 9-12 μήνες. Στον πίνακα 2 αναγράφεται το αναθεωρημένο σχήμα αντιμετώπισης της εξωπνευμονικής ΤΒ. Ειδικά όσον αφορά τη μηνιγγίτιδα, στο αρχικό τετραπλό σχήμα στη θέση της ΕΤΗ ορισμένοι χορηγούν αμινογλυκοσίδη (π.χ. αμικασίνη), καθώς η ΕΤΗ δεν διέρχεται επαρκώς τον αιματοεγκεφαλικό (ΑΕ) φραγμό, εκτός και αν υπάρχει συνοδός φλεγμονή των μηνίγγων. Άλλοι ειδικοί προτείνουν την εθειοναμίδη (Ετο) ως το 4<sup>ο</sup> φάρμακο στην αρχική φάση θεραπείας λόγω της καλύτερης διαπερατότητας στον ΑΕ φραγμό. Συμπληρωματικά χορηγούνται κορτικοστεροειδή για 4-6 εβδομάδες (βλ. παρακάτω).

## IV. Φυματίωση και HIV στα παιδιά

Στα παιδιά με HIV, η διάγνωση και θεραπεία της ΤΒ είναι άμεσης προτεραιότητας, καθώς οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία με αυξημένη θνητότητα λόγω συχνών ταυτόχρονων λοιμώξεων με άλλα παθογόνα, φτωχότερη απορρόφηση/διείσδυση των φαρμάκων στους ιστούς, κακή συμμόρφωση στη θεραπεία-χρόνιοι ασθενείς, σοβαρή ανοσοκαταστολή και συχνά σοβαρή υποθρεψία.

Σε παιδιά με HIV, φαίνεται ότι το 6μηνο σχήμα (Πίνακας 2) έχει καλά αποτελέσματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως σοβαρής ανοσοκαταστολής ή εκτεταμένης νόσου, το σχήμα παρατείνεται στους 9 μήνες. Οπωσδήποτε, στο αρχικό δίμηνο σχήμα προστίθεται πάντα και 4<sup>ο</sup> φάρμακο (ΕΤΗ), ενώ η ίδια τακτική ακολουθείται και στην αντιμετώπιση ΤΒ σε παιδιά που προέρχονται από χώρες υψηλής HIV ενδημικότητας (επιπολασμός HIV μεταξύ ενήλικων εγκύων  $\geq 1\%$  ή ανάμεσα σε ασθενείς με  $TB \geq 5\%$ ). Όσον αφορά το ερώτημα ποια θεραπεία προηγείται, φαίνεται πως συνήθως η θεραπεία της ΤΒ πρέπει να προηγείται της HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) κατά 2-8 εβδομάδες.

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη υπό θεραπεία αποφεύγεται η χορήγηση ριφαμπικίνης λόγω της αλληλεπίδρασης με τα αντι-ρετροϊκά φάρμακα, και αντ' αυτής χορηγείται ριφαμπουτίνη.

## V. Θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης (LTBI)

Η θεραπεία της λανθάνουσας ΤΒ (LTBI) στα παιδιά είναι πρωταρχικής σημασίας, γιατί όχι μόνο εξαλείφει τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού ΤΒ στα ίδια τα παιδιά, αλλά και διότι μειώνει τον αριθμό των μελλοντικών ενηλίκων που θα νοσήσουν με ενεργό ΤΒ και θα μεταδώσουν τη λοίμωξη σε άλλους. Τα συνιστώμενα σχήματα για τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης φαίνονται στον Πίνακα 3.

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) συστήνει τη χορήγηση μόνο ΙΝΗ για 9 μήνες. Το σχήμα αυτό έχει μελετηθεί πολύ καλά και η αποτελεσματικότητά του ξεπερνά το 90% όταν η συμμόρφωση είναι ικανοποιητική. Όμως, είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί καλή συμμόρφωση του ασθενούς (λήψη  $>80\%$  του συνόλου δόσεων) σε

ένα τόσο μακροχρόνιο θεραπευτικό σχήμα. Η 6-μηνη χορήγηση INH έχει χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το 9-μηνο σχήμα, όμως η συμμόρφωση είναι καλύτερη λόγω της βραχύτερης διάρκειας της θεραπείας. Για το λόγο αυτό, άλλες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν 6-μηνη χορήγηση INH (οδηγίες WHO καθώς και National Institute for Health and Care Excellence, NICE-UK)

Εξάλλου, μεγάλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που έγινε στο Αντιφυματικό Ιατρείο του Νοσ. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» κατά την περίοδο 1995-2005, επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης 3μηνου σχήματος INH+RIF. Στο Ηνωμένο Βασίλειο οι κατευθυντήριες οδηγίες NICE επίσης συστήνουν τη χορήγηση 3μηνης διπλής αγωγής (ή 6μηνο σχήμα με INH). Σε παιδιά που έχουν προσβληθεί από μυκοβακτηρίδιο ανθεκτικό στην INH συστήνεται η χορήγηση RIF για ένα 6μηνο.

Η χορήγηση 12 συνολικά εβδομαδιαίων δόσεων INH και ριφαπεντίνης έχει μελετηθεί πρόσφατα σε άτομα >12 ετών και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης. Ο συνδυασμός αυτός είναι ένα από τα συνιστώμενα σήμερα σχήματα στις Η.Π.Α. για τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης σε εφήβους ≥12 ετών και ενήλικους. Το σχήμα αυτό χορηγείται μόνον εάν υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης της θεραπείας υπό την επίβλεψη ιατρονοσηλευτικού προσωπικού (Directly Observed Treatment, DOT), κάτι που δεν είναι εφικτό στη χώρα μας.

## VI. Αντιμετώπιση παιδιών που έχουν εκτεθεί σε ενήλικο με πνευμονική φυματίωση

Όλα τα παιδιά που έχουν έρθει σε στενή επαφή με ενήλικο ασθενή που πάσχει από ενεργό TB πρέπει αρχικά να αξιολογούνται με λήψη λεπτομερούς ιστορικού, κλινική εξέταση, δοκιμασία Mantoux ή/και ανοσοδιαγνωστική μέθοδο (IGRA), καθώς και α/α θώρακος.

Σε όλα τα ανοσοκατεσταλμένα παιδιά και στα παιδιά ηλικίας <4 ετών χορηγείται χημειοπροφύλαξη με INH μόλις αποκλειστεί το ενδεχόμενο της ενεργού TB, ακόμη και εάν η αρχική Mantoux/ IGRA είναι αρνητική. Χημειοπροφύλαξη χορηγείται διότι τα παιδιά μικρής ηλικίας (<4 ετών), όπως και τα ανοσοκατεσταλμένα παιδιά, εάν μολυνθούν από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν, και μάλιστα να εκδηλώσουν σοβαρές μορφές της νόσου προτού διαπιστωθεί η θετικοποίηση της φυματινοαντίδρασης.

Ο έλεγχος με Mantoux ή/και ανοσοδιαγνωστική μέθοδο (IGRA) πρέπει να επαναληφθεί μετά 8-10 εβδομάδες από την τελευταία επαφή με την πηγή μόλυνσης, και επί αρνητικών αποτελεσμάτων γίνεται διακοπή της αγωγής. Εάν η επαναληπτική Mantoux /IGRA θετικοποιηθεί, συστήνεται να ολοκληρωθεί η αγωγή για λανθάνουσα TB (Πίνακας 3).

Εξαιτίας του χαμηλού σχετικά κινδύνου για εξέλιξη σε νόσο μετά από επαφή στα παιδιά >4 ετών με αρνητική Mantoux, συνιστάται εξέταση και παρακολούθηση με Mantoux/ IGRA και, εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου (ανοσοκαταστολή), δεν χορηγείται από την αρχή χημειοπροφύλαξη. Εάν στον επανέλεγχο που γίνεται μετά από 8-10 εβδομάδες η Mantoux είναι θετική, χορηγείται τότε χημειοπροφύλαξη.

### Πίνακας 3. Συνιστώμενα σχήματα χημειοπροφύλαξης για τη θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης

✓ Παιδιά <4 ετών με ιστορικό στενής επαφής με ενήλικο πάσχοντα από πνευμονική TB και αρνητική δερμοαντίδραση Mantoux	✓ Ισονιαζίδη για 3 μήνες
✓ Επανάληψη Mantoux σε 8-10 εβδομάδες	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Εάν αρνητική, διακοπή ισονιαζίδης</li> <li>➢ Εάν θετική, ολοκλήρωση αγωγής με ισονιαζίδη για 9 μήνες</li> </ul>
✓ Θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ισονιαζίδη για 9 μήνες</li> <li>✓ Ισονιαζίδη για 6 μήνες</li> <li>✓ Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη για 3 μήνες</li> <li>✓ Ριφαμπικίνη για 6 μήνες</li> </ul>

Όσον αφορά την αντιμετώπιση παιδιών σε επαφή με ενήλικο με ανθεκτική φυματίωση, δεν υπάρχει ομοφωνία. Οι πρόσφατες οδηγίες του Π.Ο.Υ. δεν συνιστούν χορήγηση χημειοπροφύλαξης στα παιδιά. Από την οδηγία αυτή εξαιρούνται παιδιά υψηλού κινδύνου, π.χ. ανοσοκατεσταλμένα και πολύ μικρά παιδιά (<3 χρ), αν και δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το χορηγούμενο σχήμα.

Στις ΗΠΑ η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP), η Αμερικανική Ακαδημία Θώρακος (ATC) και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) συστήνουν τη χορήγηση διπλού σχήματος με δύο φάρμακα στα οποία το στέλεχος *M. tuberculosis* που ταυτοποιήθηκε έχει ευαισθησία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών. Μείστης σημασίας είναι βέβαια η παρακολούθηση του παιδιού που εκτέθηκε στην ανθεκτική φυματίωση και ανέπτυξε θετική Mantoux για τουλάχιστον 2 χρόνια, κυρίως σε παιδιά < 4 χρ και σε παιδιά με HIV λοίμωξη.

## VII. Θεραπεία ανθεκτικής φυματίωσης

Η αντιμετώπιση της ανθεκτικής φυματίωσης τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικους θα πρέπει να γίνεται από ειδικά κέντρα που διαθέτουν εμπειρία από σημαντικό αριθμό περιστατικών.

Λόγω αυτόματων μεταλλαγών που συμβαίνουν στο γονιδίωμα του *M. tuberculosis*, έχουν αναδυθεί ανθεκτικά στελέχη στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Η αντοχή αυτή μπορεί να είναι πρωτογενής, όταν αφορά ασθενή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντιφυματικά, ή επίκτητη, όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής λόγω μη καλής συμμόρφωσης ή ακατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Συνήθως αφορά ένα από τα αντιφυματικά φάρμακα, ενώ χαρακτηρίζεται ως *πολυανθεκτική* (MDR), όταν υπάρχει συνδυασμένη αντοχή στην INH και RIF, και ως *υπερανθεκτική* (XDR), όταν υπάρχει αντοχή σε INH, RIF, κινολόνες και τουλάχιστον ένα από τα ενέσιμα φάρμακα.

Όσον αφορά το θεραπευτικό σχήμα, σε μονοαντοχή στην INH χορηγείται RIF, PZA, ETH και μία κινολόνη σε σοβαρότερες μορφές νόσου. Η PZA δίνεται στην αρχική φάση της θεραπείας (1<sup>ο</sup> δίμηνο), ενώ η συνολική διάρκεια αγωγής μπορεί να παραταθεί από 6 σε 9 μήνες.

Σε αντοχή μόνο στην RIF το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει INH, ETH, και κινολόνη για 12-18 μήνες με PZA τους 2 πρώτους μήνες.

Όσον αφορά τη θεραπεία της MDR-TB, βασικές αρχές είναι:

- Ποτέ δεν γίνεται προσθήκη ενός μόνον νέου φαρμάκου επί αποτυχίας ενός σχήματος.
- Το θεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση την ευαισθησία του *M. tuberculosis* στα φάρμακα και, αν αυτό δεν είναι εφικτό, με βάση το προφίλ ευαισθησίας του ενηλίκου που αποτέλεσε την πηγή της μόλυνσης.
- Χρήση τουλάχιστον 4 φαρμάκων με αποδεδειγμένη ευαισθησία.
- Συστήνεται η χορήγηση θεραπείας υπό επίτηρηση (Directly Observed Therapy, DOT) σε καθημερινή βάση και όχι τα διακεκομμένα θεραπευτικά σχήματα.
- Παρακολούθηση του ασθενούς απαραίτητα με κλινική εκτίμηση, ακτινολογική απεικόνιση και καλλιέργειες πτυέλων σε όσα παιδιά είχαν θετικές καλλιέργειες στην αρχή της αγωγής. Οι καλλιέργειες επαναλαμβάνονται ανά μήνα μέχρι να συμπληρωθούν 3 συνεχόμενες αρνητικές καλλιέργειες και μετά ανά 2-3 μήνες μέχρι το πέρας της αγωγής.
- Παρακολούθηση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων.

Τα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση MDR-TB στα παιδιά διαμορφώνονται με βάση τις ίδιες αρχές που ισχύουν για τα αντίστοιχα των ενηλίκων.<sup>13</sup> Εάν υπάρχει εκτεταμένη πνευμονική ή διάχυτη εξωπνευμονική νόσος, θα πρέπει να χορηγούνται σχήματα με 4-6 φάρμακα στα οποία ο μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος, με βάση τα παρακάτω βήματα:

- 1) Χρησιμοποιούνται φάρμακα από την ομάδα 1 των πρωτευόντων, δηλαδή η PZA ή/και ETH, στα οποία ο μικροοργανισμός παραμένει ευαίσθητος.
- 2) Προστίθεται ένα ενέσιμο της ομάδας 2 με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ευαισθησίας. Προτιμάται η χορήγηση αμικασίνης. Ενέσιμο χορηγείται για τουλάχιστον 6 μήνες ή 4 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών.
- 3) Προστίθεται μια αναπνευστική φθοριοκινολόνη της ομάδας 3 και χορηγείται καθ' όλη τη διάρκεια του σχήματος. Προτιμάται η λεβοφλοξασίνη ή η μοξιφλοξασίνη.
- 4) Προστίθενται φάρμακα δεύτερης γραμμής της ομάδας 4, μέχρις ότου στο θεραπευτικό σχήμα συμπεριληφθούν τουλάχιστον 4 φάρμακα στα οποία ο μικροοργανισμός είναι πιθανό ότι είναι ευαίσθητος.
- 5) Εάν από τις προηγούμενες ομάδες δεν έχει συμπληρωθεί το σχήμα, προστίθενται τουλάχιστον δύο από τα φάρμακα 3<sup>ης</sup> γραμμής της ομάδας 5.

Η διάρκεια της θεραπείας MDR-TB στα παιδιά κυμαίνεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, είναι όμως τουλάχιστον 12μηνη (ή τουλάχιστον 12 μήνες μετά την τελευταία θετική καλλιέργεια). Σε παιδιά με εκτεταμένη πνευμονική νόσο, σοβαρή εξωπνευμονική νόσο, όπως μηνιγγίτιδα ή κεχροειδή TB, η θεραπεία παρατείνεται στους 18 μήνες (24 μήνες στην εκτεταμένα ανθεκτική XDR-TB νόσο) μετά την τελευταία θετική καλλιέργεια.

## VIII. Τα αντιφυματικά φάρμακα

Σύγχρονες μελέτες φαρμακοκινητικής στα παιδιά κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλικία είναι καθοριστικός παράγοντας για τα επίπεδα των αντι-TB φαρμάκων πρώτης γραμμής στον ορό. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι στα βρέφη και τα μικρά παιδιά επιτυγχάνονται χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων στον ορό (peak) συγκριτικά με τους ενήλικες. Οι παρατηρήσεις αυτές, σε συνδυασμό με δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα των αντι-TB φαρμάκων σε διάφορες δόσεις, οδήγησαν τον Π.Ο.Υ. στην αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπεία της TB στα παιδιά, με τη σύσταση για αυξημένες ημερήσιες δόσεις για την INH, RIF και PZA. Σημειώνεται ότι η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) και η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος (American Thoracic Society, ATS) συνηγορούσαν πάντα τις υψηλότερες δόσεις (Πίνακας 4).

Ανάλογες μελέτες φαρμακοκινητικής για την ETH οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα τόσο του φαρμάκου αυτού όσο και της Εθειοναμίδης (Eto) είναι συνάρτηση της ημερήσιας δόσης, ενώ η οπτική νευρίτιδα που συνδέεται με τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών εμφανίζεται σπάνια στα παιδιά, ακόμα και σε δόσεις >15 mg/kg. Ως εκ τούτου, ο Π.Ο.Υ. προτείνει τη χρήση της ETH και σε παιδιά <5χρ σε δόση 20mg/kg ( 15 – 25 mg/kg).

Πίνακας 4. Δοσολογία των κύριων αντι-TB φαρμάκων σύμφωνα με συστάσεις του Π.Ο.Υ.<sup>2,13</sup>

Ουσία <sup>+</sup>	Σύγχρονες συστάσεις Π.Ο.Υ. <sup>2,13</sup>	Παλαιότερες συστάσεις Π.Ο.Υ.	Παλαιότερες συστάσεις AAP & ATS
	Ημερήσια δόση (mg/kg)/max	Ημερήσια δόση (mg/kg)	Ημερήσια δόση (mg/kg)
INH	10 (10-15)/ 300mg	5(4-6)	10-15
RIF	15 (10-20)/ 600mg	10 (8-12)	10-20
PZA	35 (30-40)/ 2 g	25 (20-30)	30-40
ETH	20 (15-25)/ 2,5 g	15 (15-20)*	20-25

+ Η SM δεν προτείνεται πλέον ως πρώτης γραμμής αντιφυματικό φάρμακο. \* Η Εθαμβουτόλη (ETH) δεν προτεινόταν παλαιότερα σε παιδιά < 5χρ.

### VIII.1. Χρήση κορτικοστεροειδών

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα για μείωση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, αλλά και στην ενδοβρογχική φυματίωση, τη φυματιώδη πλευρίτιδα και τη φυματιώδη περικαρδίτιδα για διευκόλυνση της απορρόφησης του υγρού και υποχώρηση των αποφρακτικών φαινομένων. Επιπλέον, έχουν ένδειξη σε πνευμονική τμηματική βλάβη, στη φυματιώδη περιτονίτιδα και στην κεχροειδή νόσο, όταν υπάρχει υποξαιμία λόγω κυψελιδο-τριχοειδικού αποκλεισμού. Μια τελευταία ένδειξή τους είναι στην παράδοση αντίδραση ή Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) (βλ παρακάτω). Η συνήθης δόση είναι 2 mg/kg/ημ πρεδνιζολόνης για 4 εβδομάδες με σταδιακή μείωση σε 1-2 εβδομάδες. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 4 mg/kg/ημ (max 60 mg/ημ) σε σοβαρές περιπτώσεις.

## VIII.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων και αντιμετώπιση

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα πρώτης επιλογής αντιφυματικά είναι σπάνιες στα παιδιά (πίνακας 5). Ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας από INH, RIF και PZA χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα ημερήσιας δοσολογίας των χορηγούμενων φαρμάκων έχει εκτενώς μελετηθεί από τον Π.Ο.Υ. Φαίνεται ότι ακόμα και οι πρόσφατα συνιστώμενες μεγαλύτερες δόσεις δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο αυτό. Για το λόγο αυτό δεν συνιστάται αρχικός ή περιοδικός έλεγχος τρανσαμινασών στα παιδιά υπό αγωγή, παρά μόνο επί κλινικών ενδείξεων (ίκτηρος, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερικές διαταραχές). Παρακολούθηση των τρανσαμινασών συνιστάται σε παιδιά που έχουν ηπατικό νόσημα, λαμβάνουν άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως αντιεπιληπτικά ή αντιρετροϊκή αγωγή, αλλά και σε περιπτώσεις σοβαρής φυματίωσης. Έλεγχος ηπατικών ενζύμων συνιστάται επίσης σε εγκυμονούσες έφηβες καθώς και στη λοχεία. Υψηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίζουν τα παιδιά με HIV και TB που βρίσκονται υπό HAART.

Διακοπή της αγωγής λόγω ηπατοτοξικότητας γίνεται επί κλινικών ενδείξεων, π.χ. ίκτηρος, ηπατομεγαλία, ευαισθησία και ταυτόχρονη τριπλάσια αύξηση των τρανσαμινασών ή σε ασυμπτωματική 5πλάσια αύξηση των αντίστοιχων τιμών. Σταδιακή επανεισαγωγή INH, RIF και PZA γίνεται όταν επανέλθουν οι τρανσαμινάσες σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν όμως η διακοπή της αγωγής αντενδείκνυται, όπως σε σοβαρές μορφές TB, τότε τα πρώτης επιλογής ηπατοτοξικά φάρμακα αντικαθίστανται από μη ηπατοτοξικά πρώτης επιλογής, με συνδυασμό φαρμάκων και από τις ομάδες 2 και 3 (ETH+ αμινογλυκοσιδή +κινολόνη).

Η INH μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια λόγω ανεπάρκειας πυριδοξίνης (B6) σε υποσιτιζόμενα παιδιά αλλά και σε ασθενείς με HIV υπό HAART. Συμπληρωματική θεραπεία με πυριδοξίνη (1 έως 2 mg/kg/ημέρα με μέγιστη δόση 25 mg) χορηγείται προληπτικά σε παιδιά και εφήβους μόνο στις εξής κατηγορίες: 1) υποσιτισμός ή χορτοφαγική δίαιτα 2) παιδιά με συμπτωματική HIV λοίμωξη 3) θηλάζοντα βρέφη 4) έγκυες έφηβες.

Ορισμένες φορές εκδηλώνεται το φαινόμενο της παράδοξης αντίδρασης ή IRIS μετά την έναρξη της αγωγής. Αυτή έγκειται σε προσωρινή κλινική (π.χ. υποτροπή εμπυρέτου) ή ακτινολογική επιδείνωση (π.χ. αύξηση του μεγέθους των πυλαίων λεμφαδένων ή εμφάνιση φυματωμάτων). Αυτή η αντίδραση εμφανίζεται συνήθως μετά την έναρξη της HAART σε παιδιά με TB και HIV, και φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα της αποκατάστασης του ανοσολογικού συστήματος μετά την έναρξη της HAART και της ανοσοαπάντησης του ξενιστή σε αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου που απελευθερώνονται κατά την αντι-TB θεραπεία. Παράδοση αντίδραση μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και σε άτομα τα οποία δεν πάσχουν από HIV λοίμωξη. Η αντιφυματική αγωγή σε αυτήν την περίπτωση συνεχίζεται και, εάν δεν υποχωρήσουν τα συμπτώματα, συνιστάται η προσθήκη κορτικοστεροειδών για μικρό διάστημα.

**Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντι TB φαρμάκων**

Ουσία	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Παρακολούθηση/ Συνιστώμενες εξετάσεις
Ισονιαζίδη	Ηπατοτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια, γαστρίτιδα, υπερευαισθησία	Τρανσαμινάσες- πυριδοξίνη*
Ριφαμπικίνη	Ηπατοτοξικότητα, γαστρεντερικές διαταραχές, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, γριπώδης συνδρομή, χρώση βιολογικών υγρών, εξάνθημα, κνησμός, αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα	Τρανσαμινάσες*
Πυραζιναμίδη	Ηπατοτοξικότητα, αρθραλγία, υπερουριχαιμία	Τρανσαμινάσες, ουρικό οξύ*
Εθαμβουτόλη	Οπτική νευρίτιδα	Οφθαλμολογικός έλεγχος
Ενέσιμα	Νεφρο-, ωτο-τοξικότητα	Ουρία, κρεατινίνη, Κ+, ακοολογικός έλεγχος
Φθοριοκινολόνες	Πεπτικό, αρθραλγία, αϋπνία	Κλινική εξέταση
Εθειοναμίδη	Πεπτικό, ηπατοτοξικότητα, υποθυρεοειδισμός	Καταμερισμός της ημερήσιας ποσότητας σε περισσότερες δόσεις, τρανσαμινάσες, TSH, T4
Κυκλοσερίνη/τεριζιδόνη	Ψύχωση, παραισθησίες, περιφ. νευροπάθεια	Πυριδοξίνη
PAS	Πεπτικό, υποθυρεοειδισμός	TSH, T4
Λινεζολίδη	Περιφ. νευροπάθεια, μυελοκαταστολή, παγκρεατίτιδα, γαλακτική οξέωση	Πυριδοξίνη Γεν. αίματος Αμυλάση Γαλακτικό οξύ

\*επί ενδείξεων

## ΙΧ. Παρακολούθηση ασθενών

Τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία για TB πρέπει να επανελέγχονται ιδανικά 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, στο τέλος του πρώτου διμήνου και ανά 1-2 μήνες μέχρι το τέλος της αγωγής. Σε κάθε επίσκεψη πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με το βάρος, αξιολόγηση τυχόν συμπτωμάτων ή ανεπιθύμητων ενεργειών της αγωγής καθώς και διερεύνηση της καλής συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Πτύελα για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια λαμβάνονται στο τέλος του πρώτου διμήνου σε όσα παιδιά είχαν θετικά πτύελα στην έναρξη της αγωγής (εύρημα σπάνιο). Η ακτινογραφία θώρακος επαναλαμβάνεται στους δύο μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Ο απεικονιστικός έλεγχος δεν επαναλαμβάνεται σε κάθε επίσκεψη, δεδομένου ότι είναι συνήθης η βραδεία ακτινολογική αποκατάσταση στα παιδιά. Συγκεκριμένα, η πυλαία αδενίτιδα μπορεί να επιμένει απεικονιστικά για 1-2 χρόνια.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:501-5.
2. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup, World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: anti-tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1205-11.
3. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12:22-6.
4. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children (WHO/HTM/TB/2010.13) Available at [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf). Accessed October 1, 2012
5. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/HTM/TB/2006.371). Available at [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.371\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf). Accessed October 1, 2012.
6. Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI, et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005;90:614-8.
7. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10:1318-30.
8. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007;45:715-22.
9. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:498-510.
10. Syridou G, Mavrikou M, Amanatidou V et al. Trends in the epidemiology of childhood tuberculosis in Greece. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:749-55.



11. Δαΐκος Λ. Γ. Αντιφυματικά φάρμακα. Σε: Γιαμαρέλλου Ε. και συν. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2009, σελ.215.
12. Papaentsis D, Nikolaou S, Karabela S et al. Tuberculosis in Greece: bacteriologically confirmed cases and anti-tuberculosis drug resistance, 1995-2009. *Euro Surveill.* 2010;15(28). pii: 19614.
13. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd edition Chapter 7. Management of drug resistant TB in children (WHO/HTM/TB/2014.03) Available at : [http://www.who.int/tb/publications/childtb\\_guidelines/en/](http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/)