

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ



ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΟΜΑΔΑ

Κατερίνα Μανίκα, Αγγελική Λουκέρη, Μαρία Σιωνίδου, Χρήστος Καμπόλης,
Μαρία Κηπουρού, Δημήτριος Μπερώτας, Ευγενία Παπαθανασίου, Κατερίνα Καββαδά,
Ελένη Παπαδάκη, Marija Hadji Mitrona, Ειρήνη Γερογιάννη, Γεώργιος Μελέτης,
Χαράλαμπος Μόσχος, Απόστολος Παπαβασιλείου

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΟΜΑΔΑ

Κατερίνα Μανίκα¹, Αγγελική Λουκέρη², Μαρία Σιωνίδου¹, Χρήστος Καμπόλης³, Μαρία Κηπουρού⁴,
Δημήτριος Μπερώτας², Ευγενία Παπαθανασίου², Κατερίνα Καββαδά², Ελένη Παπαδάκη¹,
Marija Hadji Mitrova¹, Ειρήνη Γερογιάννη⁵, Γεώργιος Μελέτης⁶, Χαράλαμπος Μόσχος²,
Απόστολος Παπαβασιλείου²

¹ Μονάδα Αναπνευστικών Λοιμώξεων, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»²

² Αντιφυματικό τμήμα και Μονάδα Ανθεκτικής Φυματίωσης, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

³ Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

⁴ Πνευμονολογική Κλινική, 424 ΓΣΝΕ

⁵ Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

⁶ Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝ Ηρακλείου «Βενιζέλειο»

Κατερίνα Μανίκα, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας- Φυματιολογίας ΑΠΘ,
Διευθύντρια Πνευμονολογικής Κλινικής ΑΠΘ

Αγγελική Λουκέρη, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Α', Αντιφυματικό Τμήμα - Μονάδα
Ανθεκτικής Φυματίωσης ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"

Μαρία Σιωνίδου, Πνευμονολόγος- Φυματιολόγος PhD, Κλινική Διδάσκουσα Αγγλόφωνου
Προπτυχιακού Τμήματος Σπουδών Τμήματος Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Χρήστος Καμπόλης, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος PhD, Επιμελητής Α', ΤΕΠ ΓΝΑ "Ιπποκράτειο"

Μαρία Κηπουρού, Πνευμονολόγος- Φυματιολόγος PhD, Αρχίατρος- Επιμελήτρια Πνευμονολογικής
κλινικής 424 ΓΣΝΕ

Δημήτριος Μπερώτας, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επικουρικός Επιμελητής, Αντιφυματικό
Τμήμα- Μονάδα Ανθεκτικής Φυματίωσης ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"

Ευγενία Παπαθανασίου, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Β', ΜΕΘ ΓΝΑ ΚΑΤ

Κατερίνα Καββαδά, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Διευθύντρια, Αντιφυματικό Τμήμα- Μονάδα
Ανθεκτικής Φυματίωσης ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"

Ελένη Παπαδάκη, Πνευμονολόγος- Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Β Πνευμονολογικής Κλινικής ΑΠΘ

Marija Hadji Mitrova, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Β Πνευμονολογικής Κλινικής ΑΠΘ

Ειρήνη Γερογιάννη, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, MD, PhD Διευθύντρια ΕΣΥ, Πνευμονολογική
Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Γιώργος Μελέτης, Προϊστάμενος Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Βενιζελείου Γενικού
νοσοκομείου Ηρακλείου

Χαράλαμπος Μόσχος, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος PhD, Διευθυντής, Αντιφυματικό Τμήμα-
Μονάδα Ανθεκτικής Φυματίωσης ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"

Απόστολος Παπαβασιλείου, Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής,
Αντιφυματικό Τμήμα- Μονάδα Ανθεκτικής Φυματίωσης ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"

ΚΕΦΑΛΑΙΑ

1.	Φυματική Λοίμωξη (Λανθάνουσα Φυματίωση)	Σελ	5
2.	Διάγνωση Πνευμονικής Φυματίωσης	Σελ	20
3.	Θεραπεία ενεργού φυματίωσης	Σελ	29
4.	Πρόληψη μετάδοσης φυματίωσης στο νοσοκομείο	Σελ	52
5.	Εξωπνευμονική φυματίωση	Σελ	55

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Μέχρι την προηγούμενη δεκαετία, οι επιστημονικές εξελίξεις στο χώρο της φυματίωσης ήταν παγιωμένες. Για το λόγο αυτό και οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες ήταν του 2014, χωρίς να υπάρχει ανάγκη για νεότερη αναφορά. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, το τοπίο έχει αλλάξει, με πλήθος μελετών να παρουσιάζουν πλούσιο ερευνητικό ενδιαφέρον, καινούργια δεδομένα και νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες που αναθεωρούν τους ισχύοντες κανόνες. Συγκεκριμένα, σύγχρονες εργαστηριακές τεχνικές για εγκυρότερη και ταχύτερη διάγνωση της νόσου, πληροφορίες και καινούργια θεραπευτικά σχήματα σχετικά με τη φυματική λοίμωξη (γνωστή μέχρι τώρα ως λανθάνουσα φυματίωση), νεότερα φάρμακα με συνδυασμούς βραχύτερης διάρκειας για την πολυανθεκτική μορφή, αλλά και αυτή από ευαίσθητα στελέχη, είναι μερικά από τα σημαντικότερα δείγματα προόδου. Τα δεδομένα αυτά έχουν να προσφέρουν πολλά στην προσέγγιση της νόσου και την κατανομή της στον παγκόσμιο επιδημιολογικό χάρτη.

Για όλους αυτούς του λόγους, η ομάδα εργασίας της φυματίωσης της ΕΠΕ και η συγγραφική ομάδα κατέγραψαν νεότερες εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες με βάση τις τελευταίες εξελίξεις της νόσου που ισχύουν μέχρι τώρα. Στόχος και ελπίδα της ομάδας ήταν να μην καταγραφούν απλώς κανόνες, αλλά να διατυπωθεί μία ολοκληρωμένη στρατηγική διαχείρισης της νόσου, από την κλινική υποψία μέχρι το τέλος της θεραπείας. Οι οδηγίες είναι προσανατολισμένες στην κλινική πράξη, ώστε να αποτελούν χρήσιμο και πρακτικό εργαλείο στα χέρια κάθε κλινικού γιατρού με ενδιαφέρον στη φυματίωση.

Η φυματίωση είναι νόσημα με κοινωνικές προεκτάσεις, συνυφασμένο με την ανθρώπινη ιστορία, παρά τις παράλληλες προσπάθειες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την εξάλειψή της. Οι νεότερες εξελίξεις υπόσχονται πολλά ως προς την αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΠΕ για τη φυματίωση αισιοδοξούν να συμμετέχουν προς αυτή την κατεύθυνση, με την πεποίθηση πως η γνώση και η συνεργασία είναι απαραίτητα στοιχεία της προόδου.

1| ΦΥΜΑΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ (ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ)

- Ως Λανθάνουσα Φυματίωση (ΛΦ) ορίζεται η κατάσταση εμμένουσας ανοσιακής απόκρισης στη διέγερση από αντιγόνα του *M. tuberculosis*, χωρίς την παρουσία ενεργής νόσου.
- Διερεύνηση για ΛΦ οφείλει να γίνεται σε άτομα που πρόκειται να ωφεληθούν από τη θεραπεία, επειδή έχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργό νόσο.
- Συστηματικός έλεγχος και θεραπεία για ΛΦ θα πρέπει να διενεργείται σε άτομα με HIV (βρέφη, παιδιά, ενήλικες), ενήλικες και παιδιά που αποτελούν επαφές ασθενών με πνευμονική φυματίωση (έλεγχος περιβάλλοντος), ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντα, ασθενείς σε αιμοκάθαρση, ασθενείς σε λίστα μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών, ασθενείς με πυριτίαση.
- Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας προτείνεται στην Ελλάδα συστηματικός έλεγχος για ΛΦ και σε φυλακισμένους και μετανάστες που προέρχονται από χώρες υψηλής επίπτωσης.
- Η αναγκαιότητα διενέργειας ελέγχου για ΛΦ σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αναστολείς JAK, CD3, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23 και αναστολείς PD-1 και PD-L1 δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί και προτείνεται η απόφαση να λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό, ενδεχομένως σε συνεργασία με ειδικό στη Φυματίωση.
- Η διερεύνηση για ΛΦ περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακα, Mantoux ή/και IGRA.
- Η θεραπεία της ΛΦ είναι αποτελεσματική - τα εγκεκριμένα και διαθέσιμα σχήματα στην Ελλάδα είναι: 3 μήνες με ισονιαζίδη/ ριφαμπικίνη, 4 μήνες με ριφαμπικίνη και 6 ή 9 μήνες με ισονιαζίδη.

Ορισμός

Ως Λανθάνουσα Φυματίωση (ΛΦ) ορίζεται η κατάσταση εμμένουσας ανοσιακής απόκρισης στη διέγερση από αντιγόνα του *M. tuberculosis*, χωρίς την παρουσία ενεργής νόσου (1). Ο ορισμός αυτός αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι στη ΛΦ δεν είναι δυνατή η ανίχνευση στον ανθρώπινο οργανισμό του *M. tuberculosis* και η κατάσταση πιστοποιείται μόνο από την ανίχνευση της ανοσιακής απάντησης απέναντι στα αντιγόνα του. Επομένως, δεν υπάρχει πολλαπλασιασμός του μυκοβακτηριδίου, ενεργή νόσος, συμπτώματα και μεταδοτικότητα (1).

Τα τελευταία χρόνια στη βιβλιογραφία ο όρος ΛΦ έχει αντικατασταθεί από τον όρο Φυματιώδης Λοίμωξη, για να υποδηλώσει το γεγονός ότι τα αρχικά στάδια μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο αποτελούν προστάδια της ενεργής νόσου και ότι τελικά η «λανθάνουσα» κατάσταση συνιστά μία δεξαμενή από την οποία θα προκύψουν οι μελλοντικοί ασθενείς με φυματίωση (1,2). Ωστόσο, επειδή οι τελευταίες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και του Αμερικανικού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) χρησιμοποιούν τον όρο λανθάνουσα, ο όρος αυτός θα χρησιμοποιηθεί και παρακάτω. Οι παρούσες οδηγίες αποτελούν ένα συγκερασμό πρόσφατων διεθνών οδηγιών, προσαρμοσμένων στην ελληνική πραγματικότητα.

Η μετάδοση από ασθενή με φυματίωση (TB) του αναπνευστικού γίνεται αερογενώς, κυρίως με το βήχα, αλλά και την ομιλία, το φτάρνισμα και το τραγούδι. Από τους ανθρώπους που βρίσκονται στο περιβάλλον, 20-25% θα μολυνθούν από το μυκοβακτηρίδιο και από αυτούς περίπου το 5% θα αναπτύξει ενεργή νόσο τα επόμενα 2 έτη, ενώ το 90-95% θα παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση. Μελλοντικά από τους τελευταίους, το 5-10% θα αναπτύξει ενεργή νόσο σε κάποια στιγμή της ζωής τους. Συνολικά, υπολογίζεται ότι το ¼ του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί από το *M. tuberculosis* (1,3).

Αρχές διαχείρισης ΛΦ

1. Η μαζική αντιμετώπιση της ΛΦ δεν είναι εφικτή, καθώς οι διαγνωστικές δοκιμασίες έχουν μειονεκτήματα, υπάρχει ο κίνδυνος παρενεργειών, το κόστος είναι υψηλό και η αποτελεσματικότητα για τη δημόσια υγεία δεν έχει αποδειχθεί. Επομένως, γίνεται διερεύνηση μόνο σε ανθρώπους με παράγοντες που αυξάνουν είτε τον κίνδυνο νόσησης από ενεργό φυματίωση, είτε τον κίνδυνο σοβαρής νόσησης, είτε τη διασπορά της νόσου σε ευάλωτους πληθυσμούς, εφόσον νοσήσουν. Στόχος τελικά της θεραπείας της λανθάνουσας φυματίωσης είναι η μείωση της νοσηρότητας, θνητότητας και ο περιορισμός της μετάδοσης της νόσου.
2. Στους παραπάνω ανθρώπους γίνεται πάντα αποκλεισμός της ενεργής νόσου.
3. Το όφελος της θεραπείας πρέπει να εξισορροπείται με τους κινδύνους των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η απόφαση της θεραπείας είναι εξατομικευμένη και λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό και τον ασθενή (1).

Επιλογή ατόμων που θα λάβουν θεραπεία

Για την επιλογή των ατόμων που θα υποβληθούν σε έλεγχο για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΛΦ λαμβάνονται υπόψη δύο παράγοντες:

1. Ο κίνδυνος μόλυνσης από το *M.tuberculosis*, λόγω έκθεσης σε ασθενή με μεταδοτική TB.
2. Ο κίνδυνος εξέλιξης της ΛΦ σε ενεργή νόσο, λόγω ενδογενούς ή φαρμακευτικής έκπτωσης της άμυνας του ξενιστή. (1,2).

Ομάδες ελέγχου

Συστηματικός έλεγχος και θεραπεία θα πρέπει να διενεργείται σε άτομα με HIV (βρέφη, παιδιά, ενήλικες), ενήλικες και παιδιά που αποτελούν επαφές ασθενών με πνευμονική TB (έλεγχος περιβάλλοντος), ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντα, ασθενείς με ΧΝΑ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ασθενείς σε λίστα μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών, ασθενείς με πυριτίαση.

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν και άλλες κατηγορίες βιολογικών παραγόντων με ύποπτη επικινδυνότητα ως προς τη φυματίωση, για τους οποίους ο κίνδυνος εξέλιξης σε ενεργό TB δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως και επομένως η αναγκαιότητα διενέργειας ελέγχου για ΛΦ δεν έχει αποσαφηνιστεί. Σε αυτές τις κατηγορίες συμπεριλαμβάνονται οι αναστολείς JAK, CD3, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23 και αναστολείς PD-1 και PD-L1 (4,5,6).

Παράλληλα, οι διεθνείς οδηγίες συστήνουν να εξετάζεται η εφαρμογή συστηματικού ελέγχου (screening) σε φυλακισμένους, επαγγελματίες υγείας, μετανάστες από χώρες υψηλής επίπτωσης, άστεγους και χρήστες παράνομων ουσιών, ανάλογα με τις τοπικές συνθήκες και πράγματι screening φυλακισμένων και μεταναστών γίνεται σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες (WHO) (1). Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα, είναι σημαντικό να γίνεται στην Ελλάδα συστηματικός έλεγχος για ΛΦ για τους φυλακισμένους και τους μετανάστες που προέρχονται από χώρες υψηλής επίπτωσης (>50/100.000) (7).

Υπάρχουν παράγοντες που αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο μετατροπής της ΛΦ σε ενεργή νόσο, όμως συστηματικός έλεγχος για ΛΦ δεν συνιστάται. Τέτοιοι παράγοντες αποτελούν: ο σακχαρώδης διαβήτης, η κατάχρηση αλκοόλ, το κάπνισμα και το χαμηλό BMI (1).

Στην Ελλάδα έχει επικρατήσει, κατά παρέκκλιση των διεθνών οδηγιών, να ανιχνεύεται η ΛΦ και σε άτομα που πρόκειται να αναλάβουν υπηρεσία σε σχολεία. Ο έλεγχος αυτός θα είχε νόημα μόνο αν εφαρμοζόταν συστηματικά η χορήγηση θεραπείας στα άτομα με ΛΦ και αν η mantoux γινόταν κάθε δύο χρόνια, ώστε να ανιχνευθεί πιθανή μεταστροφή.

Αλγόριθμος διάγνωσης ΛΦ

Το πρώτο βήμα για τη διάγνωση της ΛΦ είναι ο έλεγχος για συμπτώματα συμβατά με ενεργή νόσο, όπως βήχας, αιμόπτυση, πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, δύσπνοια, εύκολη κόπωση. Επί απουσίας τέτοιων συμπτωμάτων, το δεύτερο βήμα είναι η διενέργεια mantoux ή δοκιμασιών ανίχνευσης της ιντερφερόνης-γ (IGRA). Ο αλγόριθμος πρώτης προσέγγισης ατόμου με πιθανή ΛΦ περιγράφεται στο Σχήμα 1.1.

Ακτινογραφία θώρακα γίνεται σε:

- θετική mantoux ή IGRA
- ανοσοκατεσταλμένα άτομα
- παιδιά < 5 ετών
- συμπτωματικά άτομα
- όταν ο έλεγχος αφορά όχι μόνο ΛΦ αλλά και ενεργό TB, όπως για παράδειγμα στις περιπτώσεις ελέγχου για ανεύρεση της πηγής λοίμωξης σε παιδική TB (8).

Φυματινοαντίδραση mantoux

Η mantoux συνίσταται στην ενδοδερμική χορήγηση 0,1ml κεκαθαρμένης φυματίνης (2TU PPD RT 23, που κυκλοφορεί στην Ελλάδα ή 5 TU PPD-S, που κυκλοφορεί στην Αμερική) στο έσω τμήμα της πρόσθιας επιφάνειας του πήχεως, κατά προτίμηση του μη επικρατούντος άνω άκρου. Mantoux γίνεται με ασφάλεια σε εγκύους, αλλά δε γίνεται σε:

- άτομα με προηγούμενο ιστορικό θετικής αντίδρασης, ιδίως αν συνοδεύονταν από εξέλκωση
- άτομα με εγκαύματα ή έκζεμα, για τον κίνδυνο σοβαρότερων αντιδράσεων
- άτομα με πιστοποιημένο ιστορικό παλιάς TB, γιατί δεν υπάρχει κλινική χρησιμότητα
- άτομα με ταυτόχρονη ιογενή λοίμωξη (ανεμοβλογιά, ιλαρά, παρωτίτιδα) ή εμβολιασθέντες με ζώντα εμβόλια τις προηγούμενες τέσσερις εβδομάδες, λόγω αύξησης της πιθανότητας ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος, εξαιτίας προσωρινής καταστολής της ανοσολογικής αντίδρασης.

Η αξιολόγηση της mantoux γίνεται μετά από 48-72 ώρες με την ψηλάφηση και μέτρηση της διήθησης και όχι με μέτρηση της ερυθρότητας. Σημειώνεται ότι η διήθηση μπορεί να μην είναι ορατή. Η μέτρηση γίνεται στη μέγιστη οριζόντια διάμετρο και συνοδεύεται απαραίτητα από την καταγραφή του μεγέθους της mantoux σε mm (2,9).

Η mantoux αξιολογείται με βάση το μέγεθός της και ανάλογα με τους παράγοντες που περιγράφονται στον Πίνακα 1.1.

Σύμφωνα με τις Ελληνικές Οδηγίες, στην Ελλάδα τα 10mm θεωρούνται το όριο θετικότητας της mantoux για όλα τα άτομα που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις της ομάδας Α του Πίνακα 1.1. Αντίθετα οι θέσεις ομοφωνίας των ΗΠΑ προτείνουν τα 15mm ως όριο θετικότητας, στα άτομα χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου και τα 10mm ως όριο θετικότητας σε άτομα με πρόσφατη μετανάστευση (<5 έτη) από χώρες με υψηλή επίπτωση TB, άτομα με καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της TB (νεφρική ανεπάρκεια, πυριτίαση, γαστρεκτομή, κακοήθεια, ελαιοφυλική αναστόμωση, καρκίνο, μεγάλη απώλεια βάρους), άτομα που εργάζονται σε μικροβιολογικά, βρογχολογικά και παθολογοανατομικά εργαστήρια, τροφίμους ή εργαζόμενους σε φυλακές, οίκους ευγηρίας, νοσοκομεία, άστεγους, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, παιδιά < 4 ετών, παιδιά και εφήβους που σχετίζονται με ενήλικες που ανήκουν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου και άτομα με πρόσφατη μεταστροφή της mantoux ≥ 10 mm την τελευταία διετία (9). Η διαφοροποίηση αυτή, που ωστόσο είναι σύμφωνη με τις Καναδικές θέσεις ομοφωνίας (10), γίνεται για λόγους ειδικότητας και ευαισθησίας. Το όριο θετικότητας των 5mm έχει ευαισθησία >98% αλλά μικρότερη ειδικότητα και χρησιμοποιείται όταν ο κίνδυνος ανάπτυξης ενεργής νόσου είναι υψηλός. Το όριο θετικότητας των 10mm έχει ευαισθησία >90% και ειδικότητα >95%, ενώ το όριο θετικότητας των 15mm έχει αρκετά χαμηλότερη ευαισθησία (60-70%) και ελαφρώς υψηλότερη ειδικότητα (2). Στην Ελλάδα που η επίπτωση της TB είναι ουσιαστικά άγνωστη, αλλά πιθανότατα υψηλότερη από αυτή των ΗΠΑ, θεωρείται περισσότερο φρόνιμο να χρησιμοποιείται το όριο των 10mm, ώστε η ευαισθησία να είναι μεγαλύτερη.

Οι δύο βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ειδικότητα της mantoux είναι η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια και ο εμβολιασμός με BCG.

A. Άτυπα μυκοβακτηρίδια. Η μόλυνση και οι λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι ένα ζήτημα αυξανόμενου ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια. Καθώς τα αντιγόνα των άτυπων μυκοβακτηριδίων είναι παρόμοια με αυτά του *M. tuberculosis*, είναι πιθανές διασταυρούμενες αντιδράσεις με τη φυματίνη, με αποτέλεσμα ψευδή αποτελέσματα της mantoux. Οι περισσότερες αντιδράσεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι της τάξης των 5-9mm και αρκετά σπανιότερα 10-14mm, αλλά σχεδόν ποτέ $\geq 15\text{mm}$ (2). Η ακριβής επίπτωση της μόλυνσης από άτυπα μυκοβακτηρίδια στην Ελλάδα δεν είναι γνωστή.

B. Εμβολιασμός με BCG. Η βασική ιδιαιτερότητα που διαφοροποιεί την Ελλάδα από τις άλλες χώρες ως προς την ερμηνεία της mantoux, σε βαθμό πολύ μεγαλύτερο από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια, είναι ο καθολικός εμβολιασμός του πληθυσμού με BCG στη σχολική ηλικία, που εφαρμοζόταν μέχρι πρόσφατα. Είναι σαφές ότι ο προηγηθείς εμβολιασμός με BCG επηρεάζει το μέγεθος της mantoux και αυτό εξαρτάται σημαντικά από την ηλικία του εμβολιασμού. Λόγω της ελάχιστης πιθανότητας mantoux $\geq 10\text{mm}$ λόγω εμβολιασμού, μετά την παρέλευση δεκαετίας σε εμβολιασθέντες που έλαβαν BCG σε ηλικία κάτω του έτους, η αξιολόγηση της mantoux σε άτομα με BCG στο πρώτο έτος της ζωής γίνεται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο όπως και στους μη εμβολιασθέντες. Αν, ωστόσο, ο εμβολιασμός έγινε σε μεγαλύτερη ηλικία, όπως στην Ελλάδα, η πιθανότητα mantoux $\geq 10\text{mm}$ μετά από μία δεκαετία είναι υψηλότερη (περίπου 40% σε κάποιες μελέτες) και μπορεί να παρατηρηθεί mantoux ως και 25mm. Αυτό δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στην αξιολόγηση της mantoux στην Ελλάδα (8).

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC η αξιολόγηση της mantoux πρέπει να γίνεται με τον ίδιο τρόπο, ανεξάρτητα από τον προηγηθέντα εμβολιασμό, αλλά αυτό γίνεται με το σκεπτικό του εμβολιασμού κατά τη βρεφική ηλικία και είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί κατά πόσο μπορεί να εφαρμοστεί στην Ελλάδα. Οι οδηγίες διαφόρων χωρών για το όριο θετικότητας της mantoux σε εμβολιασθέντες με BCG και πρόσφατη επαφή με ενεργό TB ποικίλουν, καθώς τα 2/3 θεωρούν ως όριο τα 10mm και το 1/3 τα 15mm (8). Παράλληλα, εξαιτίας της διακοπής του εμβολιασμού σε πολλές χώρες και στην εφαρμογή του κατά τη βρεφική ηλικία στη συντριπτική πλειονότητα των υπόλοιπων, είναι σαφές ότι τεκμηριωμένη απάντηση στο θέμα της αξιολόγησης της mantoux σε εμβολιασθέντα κατά τη σχολική ηλικία άτομα δεν μπορεί να υπάρξει. Λύση στο θέμα αυτό δίνεται με τις IGRAs.

Μεταστροφή. Η μεταστροφή είναι η αύξηση του μεγέθους της mantoux ώστε να είναι περισσότερο από 10mm, όταν η προηγούμενη μέτρηση ήταν κάτω των 5mm. Η διαφορά αυτή σε άτομο με πρόσφατη έκθεση αποτελεί ουσιαστικά τεκμήριο πρόσφατης μόλυνσης. Συνήθως, διαφορά 6mm θεωρείται επαρκής για μεταστροφή σε μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα (10).

Φαινόμενο booster και mantoux δύο βημάτων. Σε κάποιες περιπτώσεις, η έγχυση της φυματίνης μπορεί να μην είναι επαρκής ώστε να δημιουργήσει την ανοσολογική κινητοποίηση που απαιτείται για να θετικοποιηθεί η mantoux, αλλά αρκεί για να διεγείρει την ανοσιακή μνήμη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγαλύτερης (θετικής) αντίδρασης μετά από δεύτερη έγχυση. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται φαινόμενο booster και παρατηρείται κυρίως σε άτομα με παλιά μόλυνση ή προηγηθέντα εμβολιασμό. Στο φαινόμενο αυτό αξιολογείται το αποτέλεσμα της δεύτερης mantoux (10), επομένως, αν είναι σε αυτήν την περίπτωση $\geq 10\text{mm}$ το άτομο αξιολογείται σύμφωνα με τον αλγόριθμο στο Σχήμα 1.1.

Ο κυρίαρχος προβληματισμός σχετικά με το φαινόμενο booster είναι η διάκρισή του από μεταστροφή της mantoux, λόγω πρόσφατης μόλυνσης. Για τον λόγο αυτό σε άτομα που πρόκειται να υποβληθούν τακτικά σε mantoux, λόγω κινδύνου μόλυνσης πχ σε εργαζόμενους σε φυλακές ή νοσηλευτικά ιδρύματα, προτείνεται η διενέργεια mantoux δύο βημάτων στην πρώτη εξέταση. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνεται η πιθανότητα της λανθασμένης θεώρησης ως μεταστροφή μίας θετικής mantoux που όμως «θετικοποιήθηκε», λόγω φαινομένου booster. Mantoux δύο βημάτων γίνεται μόνο την πρώτη φορά, και φυσικά επί αρνητικής πρώτης εξέτασης. Αξιολογείται το δεύτερο αποτέλεσμα. Το διάστημα μεταξύ των δύο mantoux είναι 1-4 εβδομάδες (10).

Όσον αφορά στον έλεγχο περιβάλλοντος ασθενή με ενεργό TB, αν διενεργηθούν 2 mantoux, μία αμέσως μετά τη διάγνωση και μία 8 εβδομάδες μετά την τελευταία επαφή με την πηγή μόλυνσης, είναι πιθανόν ο προηγηθείς εμβολιασμός με BCG να οδηγήσει σε φαινόμενο booster, που λανθασμένα θα θεωρηθεί ως μεταστροφή. Για τον

λόγο αυτό σε εμβολιασμένους με BCG που ήρθαν σε επαφή με ασθενή με ενεργό TB, θα πρέπει να γίνεται μόνο μία mantoux 8 εβδομάδες μετά την τελευταία έκθεση, ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο booster (8).

Δοκιμασίες απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ

Οι IGRAs απετέλεσαν μία επανάσταση στη διάγνωση της ΛΦ, καθώς έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα από τη mantoux. Οι δοκιμασίες αυτές μετρούν *in vitro* την απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ που παράγεται από τα T-λεμφοκύτταρα του αίματος, όταν αυτά διεγερθούν από αντιγόνα του *M. tuberculosis*. Τα αντιγόνα αυτά είναι σαφώς πιο ειδικά από τη φυματίνη, ωστόσο δεν βρίσκονται αποκλειστικά στο *M. tuberculosis*, αλλά και στα *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* και *M. flavescens* (10).

Οι IGRAs, ακριβώς όπως και η mantoux δεν μπορούν να διακρίνουν την ενεργή TB από τη λανθάνουσα. Εκτός από τη μεγαλύτερη ειδικότητά τους, όσον αφορά στα άτυπα μυκοβακτηρίδια, οι IGRAs δεν επηρεάζονται από προηγμένα εμβολιασμό με BCG και για τον λόγο αυτό έχουν ιδιαίτερη χρησιμότητα σε χώρες, όπως η Ελλάδα, στις οποίες εφαρμόζεται ο εμβολιασμός στη σχολική ηλικία. Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (8,10) οι IGRAs αποτελούν τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της ΛΦ σε εμβολιασμένα άτομα. Ωστόσο, πρακτικά ζητήματα, όπως η περιορισμένη διαθεσιμότητά τους και το κόστος τους μπορεί να επιβάλουν μία πιο «συντηρητική» προσέγγιση, στο πλαίσιο της οποίας κάθε θετική mantoux σε εμβολιασμένο άτομο ή σε άτομο με ασαφές ιστορικό εμβολιασμού θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με IGRA. Κατά κανόνα αρνητική IGRA υπερισχύει της θετικής mantoux στους ενήλικες. **Εξαιρέση** αποτελούν τα άτομα με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργό νόσο, όπου μπορεί να διενεργηθούν και οι δύο δοκιμασίες και να ληφθεί υπόψη το όποιο θετικό αποτέλεσμα (11).

Πλεονεκτήματα των IGRAs:

- Απαιτείται μόνο μία επίσκεψη
- Δεν προκαλούν φαινόμενο booster.
- Αντικειμενικό αποτέλεσμα που δεν εξαρτάται από την υποκειμενική εκτίμηση του εξεταστή
- Μεγαλύτερη ειδικότητα όσον αφορά άτυπα μυκοβακτηρίδια και εμβολιασμό με BCG.

Μειονεκτήματα των IGRAs:

- Πρόκειται για σαφώς πολυπλοκότερη εξέταση από τη mantoux, που απαιτεί άμεση εξέταση του δείγματος και χειρισμό από εκπαιδευμένο προσωπικό. Λάθη στη συλλογή, μεταφορά, επώαση και επεξεργασία των δειγμάτων μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα.
- Υπάρχουν αδιευκρίνιστα αποτελέσματα. Στην περίπτωση αυτή η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για παιδιά < 5 ετών, ανοσοκατεσταλμένους (αν και φαίνεται ότι εκεί υπερισχύουν της mantoux) και άτομα με πρόσφατη επαφή με ενεργό TB

Η επαναλαμβανόμενη χρήση των IGRAs σε ειδικές ομάδες που εκτίθενται συχνά στο *M. tuberculosis*, όπως οι εργαζόμενοι σε νοσηλευτικά ιδρύματα, δυστυχώς δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Στις χώρες με χαμηλή επίπτωση TB, η εφαρμογή IGRAs σε σχέση με mantoux σε εργαζόμενους οδήγησε σε σαφώς μικρότερο αριθμό θετικών αποτελεσμάτων και επομένως μικρότερη ανάγκη για θεραπεία της ΛΦ. Αυτό είναι προφανές ότι ισχύει και στην Ελλάδα, λόγω του εμβολιασμού με BCG. Ωστόσο, η επαναλαμβανόμενη χρήση των IGRAs οδήγησε σε υψηλότερο ποσοστό μεταστροφών από τις αντίστοιχες mantoux και σε ιδιαίτερα υψηλό (ως και 20-40%) αυτόματης υποχώρησης (το θετικό αποτέλεσμα έγινε αρνητικό). Οι διακυμάνσεις αυτές μάλλον καθιστούν προβληματική τη χρήση τους ανά τακτά χρονικά διαστήματα (10).

Σειρά διενέργειας Mantoux και IGRA: Μια προηγηθείσα mantoux μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα IGRA. Συγκεκριμένα, αν η αιμοληψία γίνει με διαφορά μεγαλύτερη από 3 ημέρες από τη mantoux, το 2-12% των αρνητικών IGRA θετικοποιούνται (8). Ιδανικά, οι δύο εξετάσεις πρέπει να διενεργούνται την ίδια μέρα ή η IGRA να γίνεται την ημέρα ανάγνωσης της mantoux. Ωστόσο, αυτό δεν αποτελεί λόγο μη διενέργειας της IGRA - αν αποφασιστεί IGRA, το αποτέλεσμά της θα ληφθεί υπόψη ανεξάρτητα από τον χρόνο της αιμοληψίας σε σχέση με τη mantoux.

Διευκρινιστικά ερωτήματα πάνω στη σχέση mantoux και IGRAs

Πού δεν έχει θέση καμία δοκιμασία;

1. σε άτομα με μικρό κίνδυνο μόλυνσης και εξέλιξης σε ενεργό νόσο.
2. σε άτομα με προηγμένη ενεργό νόσο
3. σε άτομα με πιθανή ενεργή νόσο, αφού το αρνητικό αποτέλεσμα δεν την αποκλείει. Σε παιδιά και οι δύο δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επικουρικά εργαλεία, αλλά το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την πιθανότητα ενεργής νόσου ούτε στην παιδική ηλικία.
4. στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία
5. στη διάκριση ενεργής από λανθάνουσα νόσο (10).

Πού προτιμώνται οι IGRAs;

1. Σε εμβολιασθέντες με BCG
2. Σε άτομα με μικρή πιθανότητα επιστροφής για την ανάγνωση της mantoux

Πού προτιμάται mantoux;

1. Σε άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε τακτικό έλεγχο πχ εργαζόμενους σε ιδρύματα- νοσοκομεία.
2. Στα παιδιά < 5 ετών (11)

Πού μπορούν να γίνουν και οι δύο δοκιμασίες για μεγαλύτερη ευαισθησία;

Στα άτομα με πιθανή μόλυνση και υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργή νόσο το ζητούμενο είναι η αύξηση της ευαισθησίας των μεθόδων διάγνωσης της ΛΦ.

Στις ομάδες εκείνες όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης, εξέλιξης σε λοίμωξη και κακής έκβασης (πχ. ανοσοκατεσταλμένοι) καλό είναι να γίνονται και οι δύο μέθοδοι, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της πρώτης.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται διαφορές στα αποτελέσματα mantoux και IGRAs που είναι ιδιαίτερα δύσκολο να ερμηνευθούν και επομένως η απόφαση για χορήγηση θεραπείας για ΛΦ πρέπει να εξατομικεύεται.

Ανοσοκαταστολή και Mantoux/ IGRA

Σε άτομα υψηλού κινδύνου λόγω ανοσοκαταστολής (πχ HIV, διερεύνηση προ έναρξης anti-TNF-α παράγοντα, υποψήφιοι για μεταμόσχευση) διενεργούνται και οι δύο δοκιμασίες και οποιοδήποτε θετικό αποτέλεσμα αξιολογείται ως ένδειξη έναρξης θεραπείας για ΛΦ, αφού αποκλειστεί η ενεργή νόσος. Επιβεβαιωμένη επικινδυνότητα παρουσιάζουν οι anti- TNF παράγοντες (περισσότερο οι infliximab, adalimumab και λιγότερο το etanercept), καθώς έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νόσου τους πρώτους 6-12 μήνες θεραπείας, εκτεταμένες και εξωπνευμονικές εντοπίσεις και υποκλινική παρουσία νόσου (12).

Σχετικά με άλλους βιολογικούς παράγοντες, όπως αναστολείς JAK, CD3, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23 και αναστολείς PD-1 και PD-L1 (4,5,6), ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη διαχείριση των ασθενών που πρόκειται να λάβουν τους παραπάνω παράγοντες με τρόπο ίδιο με όσους θα λάβουν anti-TNF-α παράγοντα (5,6). Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή ενδεχομένως να περιπλέκει σημαντικά την έναρξη αγωγής για το αρχικό νόσημα, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα. Για τον λόγο αυτό προτείνεται η διενέργεια IGRA σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακα, ιστορικό επαφής στο παρελθόν, χωρίς θεραπεία, καταγωγή από χώρα με επίπτωση TB μεγαλύτερη από την Ελλάδα, αυξημένος κίνδυνος έκθεσης λόγω επαγγέλματος ή κοινωνικής ομάδας. Η απόφαση για τη διενέργεια IGRA προτείνεται να λαμβάνεται εξατομικευμένα από τον θεράποντα ιατρό, ενδεχομένως σε συνεργασία με ειδικό στη TB. Η διενέργεια μόνο IGRA προτείνεται με το σκεπτικό απλούστευσης της διαδικασίας του ελέγχου, λόγω της συχνά δύσκολης πρόσβασης σε φυματίνη. Αν η IGRA είναι θετική, η έναρξη αγωγής για τη ΛΦ καλό είναι να γίνει παράλληλα με τη λήψη του παράγοντα, ιδίως σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Σε κάθε περίπτωση βασική αρχή στη διαχείριση της ΛΦ είναι ότι η ερμηνεία των mantoux/IGRA και η χορήγηση θεραπείας θα πρέπει να γίνεται στο συγκεκριμένο πλαίσιο του κάθε εξεταζόμενου, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες της κάθε περίπτωσης και μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση του ενδιαφερόμενου.

Αλγόριθμοι για τη διαχείριση επαφών

Κατά τον έλεγχο περιβάλλοντος ασθενών με ενεργό TB, το 1% των επαφών ανευρίσκεται ότι έχει ενεργό νόσο και το 23% ΛΦ (11). Οι αλγόριθμοι για τη διαχείριση στενών επαφών ασθενή με μεταδοτική πνευμονική TB παρατίθενται στα σχήματα 1.2 και 1.3. **Ως στενές επαφές ορίζονται οι άνθρωποι που ζουν στο ίδιο σπίτι, οι άνθρωποι που έχουν κοινή παρουσία στον ίδιο κλειστό χώρο με τον πάσχοντα, για διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών εβδομαδιαίως (συνάδελφοι, κοινωνικές συναναστροφές κλπ) μέχρι και 3 μήνες πριν τη διάγνωση (1,10).** Ωστόσο, όταν υπάρχει απευθείας, κατά πρόσωπο έκθεση στα μολυσματικά σωματίδια, όπως στους ΩΡΛ, κατά τη διενέργεια βρογχοσκόπησης ή οδοντιατρικών εργασιών ο χρονικός αυτός περιορισμός δεν ισχύει (8).

Στον έλεγχο περιβάλλοντος, η ιδιαιτερότητα της διερεύνησης σε **παιδιά < 5 ετών** (Σχήμα 1.2), που ήρθαν σε επαφή με ασθενή με πνευμονική TB έγκειται στην άμεση έναρξη θεραπείας για ΛΦ, ακόμη και με αρνητική mantoux. Όταν παρέλθει διάστημα 8 εβδομάδων από την τελευταία επαφή με τον ασθενή, αν η mantoux παραμένει αρνητική, η θεραπεία διακόπτεται, ενώ αν θετικοποιηθεί συνεχίζεται. Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ΛΦ σε παιδιά < 5 ετών είναι η Mantoux. Ενδεχομένως, η διενέργεια IGRAs επί αρνητικής mantoux να αυξήσει την ευαισθησία, οπότε έχει νόημα να γίνεται ιδιαίτερα σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργό νόσο ή όταν η έκβαση της νόσου ενδέχεται να είναι δυσμενής (13).

Σε **ανοσοκατεσταλμένα άτομα** ο έλεγχος για ΛΦ χρειάζεται να γίνει αμέσως μετά τη διάγνωση του πάσχοντα, ώστε να μη χαθεί χρόνος και συνίσταται στη διενέργεια mantoux και IGRAs για την αύξηση της ευαισθησίας - αξιολογείται το οποιοδήποτε θετικό αποτέλεσμα. Η απόφαση για διενέργεια και των δύο μεθόδων εξαρτάται από το βάθος της ανοσοκαταστολής και τη στενότητα της επαφής με τον ασθενή με την ενεργό TB. Αν ο αρχικός έλεγχος είναι αρνητικός, έχει νόημα να επαναληφθεί στις 8 εβδομάδες, ώστε να δοθεί χρόνος για τη θετικοποίηση των mantoux/IGRAs. Το σκεπτικό χορήγησης θεραπείας είναι το ίδιο με τα παιδιά, δηλαδή η έναρξη μπορεί να γίνει παρά τον αρνητικό έλεγχο mantoux/IGRAs, αν πρόκειται για στενή επαφή και βαριά ανοσοκαταστολή. Η βασική διαφορά από τα παιδιά συνίσταται στην πιθανότητα συνέχισης της θεραπείας για ΛΦ στους ανοσοκατεσταλμένους, ακόμη και αν όλες οι mantoux/IGRAs είναι αρνητικές. Για τα άτομα με HIV η αρνητική mantoux δεν αποκλείει τη μόλυνση.

Σε **ανοσοεπαρκή άτομα άνω των 5 ετών**, θεραπεία για ΛΦ δίνεται μόνο επί θετικής mantoux/IGRAs, σύμφωνα με τον αλγόριθμο στο Σχήμα 1.3. Στον αλγόριθμο αυτό έχουν ενσωματωθεί οι Ευρωπαϊκές οδηγίες, σύμφωνα με τις οποίες ο έλεγχος πρέπει να γίνεται 8 εβδομάδες μετά την τελευταία επαφή με το μολυσματικό ασθενή (8). Αυτό ισχύει για κάθε ανοσοεπαρκές άτομο που ήρθε σε επαφή με ενεργό πνευμονική TB, ακόμη και σε μη εμβολιασμένα. Η διενέργεια ελέγχου κατευθείαν στις 8 εβδομάδες απλουστεύει σημαντικά τη διαδικασία του ελέγχου, κάτι που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα, ιδιαίτερα στην περίπτωση μαζικών ελέγχων. Επιπλέον, στην περίπτωση εμβολιασμένων ατόμων, ο έλεγχος κατευθείαν στις 8 εβδομάδες έχει το σαφές πλεονέκτημα ότι δεν τίθεται θέμα φαινομένου booster.

- Σε ανοσοεπαρκή άτομα με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης (στενή επαφή με πάσχοντα με θετική άμεση χρώση), αλλά και σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργή νόσο, όριο θετικότητας της mantoux θεωρούνται τα 5mm (8).
- Για ανοσοεπαρκή άτομα με χαμηλό κίνδυνο μόλυνσης (άλλες επαφές και έλεγχοι ειδικών ομάδων) η mantoux δε συνιστάται.

Θεραπεία ΛΦ

Οι δύο βασικές ενδείξεις για τη χορήγηση θεραπείας για ΛΦ είναι το ιστορικό πρόσφατης έκθεσης σε ασθενή με μεταδοτική TB και ο αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης της ΛΦ σε ενεργή νόσο. Στην περίπτωση τυχαίας ανεύρεσης ΛΦ, η χορήγηση θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνει υπόψη το πιθανό ιστορικό έκθεσης, την ηλικία και τις συνοσηρότητες του ατόμου, καθώς και τις προτιμήσεις του. Για τον υπολογισμό του κινδύνου νόσου και ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία, προτείνεται η χρήση ενός online αλγορίθμου, του “The Online TST/IGRA Interpreter” (www.tstin3d.com). Στον αλγόριθμο αυτό συμπληρώνονται διάφορες πληροφορίες, όπως η ηλικία, η διάμετρος της mantoux, το αποτέλεσμα των IGRA, αν είναι διαθέσιμο, το ιστορικό εμβολιασμού και παθήσεων που αυξάνουν την πιθανότητα εξέλιξης σε ενεργό νόσο.

Συνοψίζοντας, η χορήγηση θεραπείας για ΛΦ συνιστάται στις εξής περιπτώσεις:

- Εφόσον ανιχνευθεί ΛΦ στις ομάδες στις οποίες γίνεται συστηματικός έλεγχος, δηλαδή άτομα με HIV, ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντα, ασθενείς σε αιμοκάθαρση, ασθενείς σε λίστα μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών, ασθενείς με πυριτίαση.
- Στα άτομα που έχουν έρθει σε στενή επαφή με μολυσματικό πάσχοντα, η χορήγηση θεραπείας θα γίνει με βάση τους αλγορίθμους των σχημάτων 1.2 και 1.3.
- Σε κάθε άλλη περίπτωση εξατομικευμένου ελέγχου, όταν η χορήγηση θεραπείας αναμένεται να έχει περισσότερα οφέλη απ’ ό,τι κινδύνους, με βάση τη διάμετρο και την ειδικότητα της mantoux, την επίπτωση της TB και την πιθανότητα εξέλιξης σε ενεργό νόσο, σύμφωνα με τον αλγόριθμο του “The Online TST/IGRA Interpreter” (www.tstin3d.com).

Κάθε άτομο με ΛΦ που για οποιοδήποτε λόγο δε λαμβάνει θεραπεία πρέπει να ενημερώνεται για τα συμπτώματα πιθανής TB, ώστε να είναι σε θέση να τα αναγνωρίσει έγκαιρα (1,10).

Θεραπευτικά σχήματα

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες συστάσεις των WHO/CDC τα θεραπευτικά σχήματα που προτείνονται είναι:

1. 3 μήνες ισονιαζίδη/ ριφαπεντίνη 1 φορά την εβδομάδα
2. 4 μήνες ριφαμπικίνη 1 φορά την ημέρα
3. 3 μήνες ισονιαζίδης/ ριφαμπικίνης 1 φορά την ημέρα
4. 6 ή 9 μήνες ισονιαζίδης 1 φορά την ημέρα
5. 1 μήνα ισονιαζίδη/ ριφαπεντίνη 1 φορά την ημέρα

Τα σχήματα 1,2,4 προτείνονται από το CDC με ισχυρή σύσταση και τα σχήματα 1,3,4 προτείνονται από τον WHO με ισχυρή σύσταση (1,2).

Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος οφείλει να γίνει με βάση:

1. το προφίλ αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα του *M. tuberculosis* που απομονώθηκε από την πηγή μόλυνσης, αν αυτό είναι γνωστό (για τα σχήματα στην περίπτωση ανθεκτικής TB υπάρχει ξεχωριστή παράγραφος παρακάτω)
2. την πιθανότητα συμμόρφωσης του ατόμου, καθώς τα βραχύτερα σχήματα συνοδεύονται κατά κανόνα από καλύτερη συμμόρφωση
3. ιστορικό τυχόν δυσανεξίας ή παρενεργειών από προηγούμενη χρήση των αντιφυματικών φαρμάκων
4. τη πιθανότητα αλληλεπιδράσεων των λοιπών φαρμάκων που λαμβάνει το εξεταζόμενο άτομο με τα αντιφυματικά και κυρίως με τη ριφαμπικίνη.

Όλα τα σχήματα είναι καθημερινά, εκτός από το 3μηνο σχήμα ισονιαζίδης/ριφαπεντίνης που απαιτεί επιτήρηση. Η ριφαπεντίνη δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα και την Ευρώπη, δεν συνιστάται για παιδιά κάτω των 12 ετών και εγκύους και απορροφάται καλύτερα με μικρό γεύμα. Η ριφαμπικίνη αλληλεπιδρά με την αντιρροτρική αγωγή και με άλλα φάρμακα, και απορροφάται καλύτερα με άδειο στομάχι, όπως και η ισονιαζίδα.

Όσον αφορά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας στα προτεινόμενα σχήματα, φαίνεται ότι το σχήμα της ριφαμπικίνης και το σχήμα ισονιαζίδης/ριφαπεντίνης είναι ασφαλέστερα σε σχέση με το εξάμηνο και εννιάμηνο σχήμα της ισονιαζίδης.

Τα φάρμακα, οι συνδυασμοί και οι δοσολογίες φαίνονται στον Πίνακα 1.2. Συγκεντρωτικά, τα χαρακτηριστικά κάθε θεραπευτικού σχήματος φαίνονται στον Πίνακα 1.3.

Παρακολούθηση ανθρώπων που λαμβάνουν θεραπεία για ΛΦ

Η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ΛΦ έχει ως στόχο την αναγνώριση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα και κυρίως της ηπατίτιδας και την αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία. Η ανάγκη εξέτασης της ηπατικής βιοχημείας με τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη πριν την έναρξη και μηνιαίως, κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι ζήτημα αμφιλεγόμενο στη διεθνή βιβλιογραφία (10,113). Είναι σαφές ότι ανάγκη ελέγχου υπάρχει στην περίπτωση νοσημάτων του ήπατος, τακτικής χρήσης αλκοόλ, κινδύνου για ηπατικά νοσήματα, λοίμωξης από HIV, εγκυμοσύνη και λοχεία. Στην Ελλάδα θεωρείται απαραίτητος ο μηνιαίος έλεγχος σε όλους, λόγω της έλλειψης οργανωμένης πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Σε κάθε περίπτωση, το άτομο που πρόκειται να λάβει αγωγή για ΛΦ πρέπει να ενημερώνεται για τα πιθανά συμπτώματα και σημεία της ηπατοτοξικότητας από τα φάρμακα (ναυτία, έμετοι, ίκτερος, ανορεξία, κοιλιακά άλγη, εύκολη κόπωση). Επίσης, πρέπει να του δίνονται σαφείς οδηγίες για την άμεση διακοπή των φαρμάκων επί συμπτωμάτων και τη διενέργεια ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας (10,14). Ανεξάρτητα από τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας, το άτομο που λαμβάνει αγωγή για ΛΦ πρέπει να εκτιμάται σε μηνιαία βάση.

Ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σχετίζεται με την ηλικία, γεγονός που έχει οδηγήσει στη λανθασμένη εντύπωση ότι θεραπεία για ΛΦ δίνεται μόνο σε άτομα κάτω των 35 ετών. Ωστόσο, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας δεν είναι μηδενικός σε καμία ηλικία (14).

Ο ακτινολογικός έλεγχος μετά τη θεραπεία για ΛΦ δε συνιστάται επίσημα, αν και αποτελεί συνήθη πρακτική.

Χορήγηση θεραπείας για Λανθάνουσα Φυματίωση στην εγκυμοσύνη

Η χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης είναι ασφαλής για το κύημα, ωστόσο ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας είναι αυξημένος τόσο στην εγκυμοσύνη όσο και 2-3 μήνες μετά τον τοκετό. Ο αλγόριθμος διαχείρισης ασυμπτωματικής εγκύου που υποβάλλεται σε έλεγχο για ΛΦ παρατίθεται στο Σχήμα 1.4. Επί συμπτωμάτων συμβατών με ενεργή TB εξυπακούεται ότι ο έλεγχος, συμπεριλαμβανομένης και ακτινογραφίας θώρακα, θα πρέπει να γίνει κανονικά από το πρώτο τρίμηνο, καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος υποδιαγνώσης ενεργού TB. Επιπλέον, για τις εγκυμονούσες που είναι θετικές στον ιό HIV, λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή ή έχουν έρθει σε πρόσφατη επαφή με ασθενή με ενεργό TB και έχουν θετική mantoux/IGRA τόσο ο αποκλεισμός ενεργής νόσου με ακτινογραφία θώρακα, όσο και η άμεση έναρξη θεραπείας για ΛΦ είναι επιβεβλημένη, ανεξάρτητα από την εβδομάδα της κύησης (10,15). Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας με τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας και κάθε μήνα. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις ΛΦ καλό είναι η χορήγηση θεραπείας να ξεκινήσει 3 μήνες μετά τον τοκετό. Τα σχήματα που προτείνονται είναι η συγχορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης για 3 μήνες, η μονοθεραπεία με ισονιαζίδα για 6 μήνες και η μονοθεραπεία με ριφαμπικίνη για 4 μήνες. Για το τελευταίο σχήμα το WHO αναφέρει ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στην κύηση δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Το σχήμα με ριφαπεντίνη αντενδείκνυται λόγω περιορισμένων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια από τη χορήγησή της στην κύηση. Ο θηλασμός δεν θα πρέπει να αποθαρρύνεται κατά τη λήψη της θεραπείας, ωστόσο τα επίπεδα των φαρμάκων στο μητρικό γάλα δεν είναι επαρκή, ώστε να θεωρούνται θεραπευτικά για το βρέφος (8,9). Η λήψη της ισονιαζίδης θα πρέπει να συνοδεύεται από χορήγηση πυριδοξίνης στα 10-25mg ημερησίως.

Θεραπεία ΛΦ σε επαφές ασθενή με ανθεκτική TB

Στην περίπτωση αντοχής μόνο στην ισονιαζίδη, προτείνεται η χορήγηση τετράμηνου σχήματος με ριφαμπικίνη, αφού έχει αποκλειστεί με προσοχή η περίπτωση ενεργής νόσου. Στην πολύ σπάνια περίπτωση αντοχής μόνο στη ριφαμπικίνη (προσοχή, σε αυτήν την περίπτωση ο κίνδυνος πολυανθεκτικής –MDR- νόσου είναι μεγάλος) προτείνεται η χορήγηση εννιάμηνου σχήματος με ισονιαζίδη (10).

Η διαχείριση των επαφών ασθενών με πολυανθεκτική TB είναι περισσότερο περίπλοκη. Οι οδηγίες της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας, των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναπνευστικής Επιστημονικής και της Εταιρείας Λοιμώξεων της Αμερικής (ATS/CDC/ERS/IDSA) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστούν τη χορήγηση φθοριοκινολόνης, αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο στις κινολόνες, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κάποιο φάρμακο με επιβεβαιωμένη ευαισθησία στο στέλεχος του πολυανθεκτικού ασθενή, που είναι η πηγή της μόλυνσης, όπως η εθειοναμίδη και/ή η εθαμβουτόλη, για 6 έως 12 μήνες. Δεν συστήνεται χορήγηση πυραζιναμίδης, λόγω παρενεργειών που συχνά οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας (1,10,16,17). Άτομα που θεωρείται ότι έχουν μολυνθεί από MDR/XDR στέλεχος *M.tuberculosis* είτε λάβουν αγωγή για λανθάνουσα TB είτε όχι, θα πρέπει: 1) να είναι πλήρως ενημερωμένα σχετικά με τα συμπτώματα και σημεία της TB και την ανάγκη για άμεση ιατρική εκτίμηση επί εμφάνισής τους, 2) να είναι πλήρως ενημερωμένα για την ανάγκη ιατρικής εκτίμησης στην περίπτωση που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, 3) να εκτιμηθούν για την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για εξέλιξη της μόλυνσης σε ενεργό TB, και 4) να παρακολουθούνται τακτικά και ενδελεχώς για χρονικό διάστημα ≥ 2 ετών, με ακτινογραφία θώρακος στην έναρξη παρακολούθησης, στους 6, 12, 18 και 24 μήνες (8).

Αν υπάρχει πιθανότητα ταυτόχρονης έκθεσης σε ευαίσθητο *M.tuberculosis*, όπως στην περίπτωση εργαζομένων σε νοσοκομείο, όπου μπορεί να συνυπάρχουν πολλές πηγές μόλυνσης, ενδείκνυται η χορήγηση ενός από τα κλασσικά σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Σε κάθε περίπτωση, η χορήγηση θεραπείας μπορεί να εξατομικευθεί, ανάλογα με το προφίλ αντοχής του συγκεκριμένου στελέχους και μετά από συζήτηση με ειδικό σε θέματα ανθεκτικής TB (1).

Ενεργός TB μετά από αγωγή για ΛΦ

Η πιθανότητα εμφάνισης TB από ανθεκτικά στελέχη μετά τη χορήγηση θεραπείας για ΛΦ είναι ένα συχνό ερώτημα. Το ερώτημα αυτό έχει τεκμηριωμένα απαντηθεί, όσον αφορά στην ισονιαζίδη, αφού από σειρά μελετών έχει προκύψει ότι η χορήγησή της ως θεραπείας για ΛΦ δε συνοδεύεται με κίνδυνο εμφάνισης αντοχής σε άτομα που ανέπτυξαν ενεργό νόσο μετά τη θεραπεία για ΛΦ (10). Στην περίπτωση διάγνωσης ενεργού TB σε άτομο που έχει ήδη λάβει αγωγή για ΛΦ, η πιθανότητα ύπαρξης ανθεκτικών μυκοβακτηριδίων, λόγω της προηγηθείσας αγωγής είναι αμελητέα και δεν θα πρέπει να κατευθύνει την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος. Είναι σαφές ότι η διενέργεια δοκιμασιών ευαισθησίας είναι απαραίτητη.

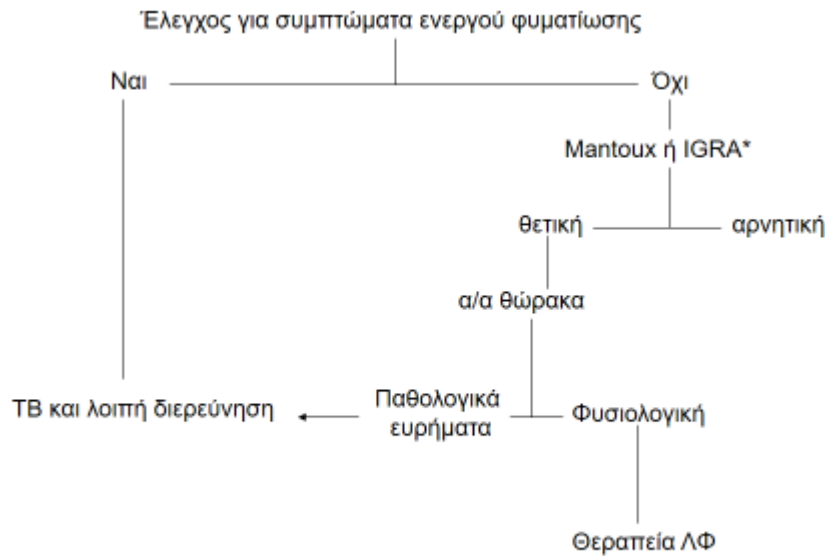
Διαχείριση άρνησης θεραπείας ή μη λήψη για ιατρικούς/ προσωπικούς λόγους

Στην περίπτωση που άτομο με ΛΦ δεν λάβει ή λάβει ανεπαρκή αγωγή συνιστάται έλεγχος με ακτινογραφία θώρακα κάθε έξι μήνες, για δύο χρόνια, αν και η αποτελεσματικότητα αυτής της στρατηγικής δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα άτομα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα της ενεργού TB, ώστε να αναζητήσουν έγκαιρα έλεγχο, σε περίπτωση νόσου (10).

Παρακολούθηση και διαχείριση επανέκθεσης σε μολυσματικό ασθενή μετά τη θεραπεία

Στην περίπτωση επανέκθεσης σε μολυσματικό ασθενή ατόμου που έχει ήδη λάβει θεραπεία για ΛΦ είναι προφανές ότι η διενέργεια mantoux ή IGRA δεν έχει νόημα. Αν το άτομο που επανεκτίθεται είναι ανοσοεπαρκές, τότε θεωρείται ότι η πρώτη μόλυνση μπορεί να παρέχει προστασία από νέα μόλυνση κατά περίπου 80%, οπότε σαν γενικός κανόνας δε συνιστάται δεύτερη θεραπεία για ΛΦ. Ωστόσο, σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, όπως HIV (+) άτομα ή παιδιά < 5 ετών, η προηγηθείσα μόλυνση μπορεί να μην έχει προστατευτικό ρόλο και ενδεχομένως, η χορήγηση δεύτερης θεραπείας για ΛΦ να έχει νόημα, αν και δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση (10).

Σχήμα 1.1 Αλγόριθμος πρώτης προσέγγισης ατόμου με πιθανή Λανθάνουσα Φυματίωση (ΛΦ)

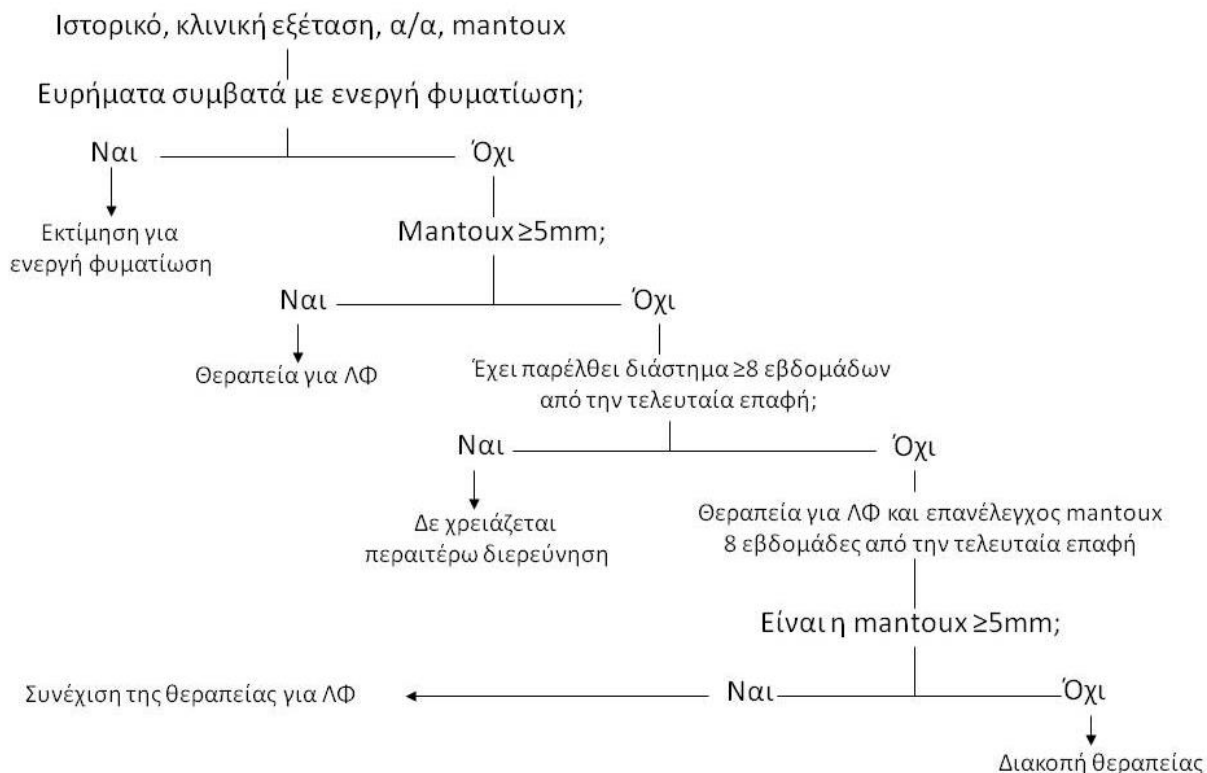


* Σε εμβολιασμένους με BCG προτιμάται IGRA, ή εναλλακτικά γίνεται IGRA επί θετικής mantoux

Πίνακας 1.1. Αξιολόγηση mantoux

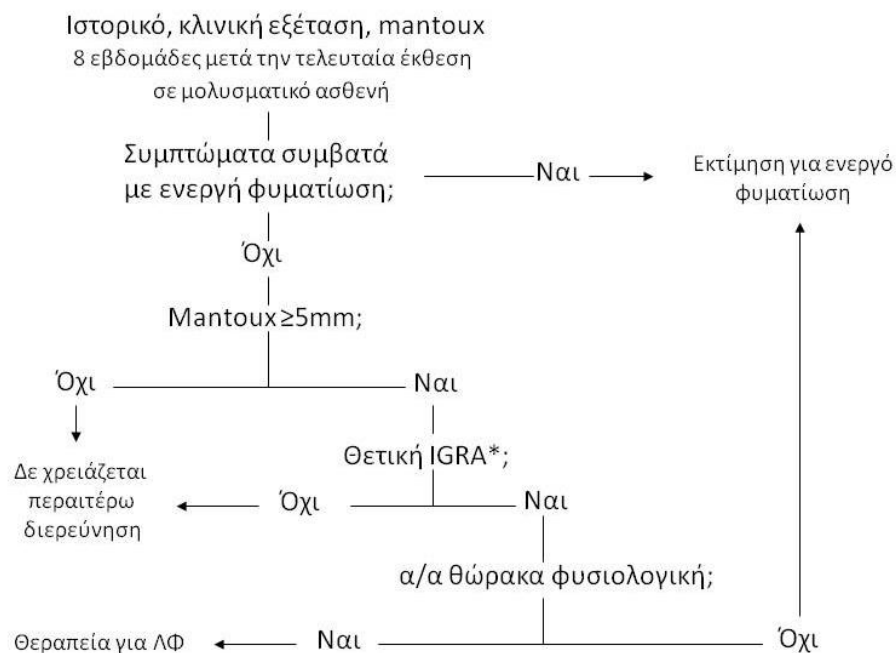
A. Ομάδα κινδύνου για την οποία mantoux ≥ 5 mm θεωρείται θετική
Άτομα με HIV Άτομα με πρόσφατη επαφή (< 2 έτη) με ασθενή με ενεργή φυματίωση Άτομα με ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακα, συμβατά με παλιά φυματίωση Ασθενείς με μεταμόσχευση και ανοσοκατεσταλμένα άτομα (υπό anti-TNF- α παράγοντες, κορτικοειδή ≥ 15 mg ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα)
B. Ομάδα κινδύνου για την οποία mantoux ≥ 10 mm θεωρείται θετική
Έλληνες και μετανάστες διαμένοντες μόνιμα στην Ελλάδα (βλέπε κείμενο).

Σχήμα 1.2. Αλγόριθμος διαχείρισης επαφής < 5 ετών



ΛΦ: Λανθάνουσα Φυματίωση

Σχήμα 1.3. Αλγόριθμος επαφής ηλικίας > 5 ετών, με ιστορικό BCG



*Αν οι IGRA δεν είναι διαθέσιμες, το βήμα παραλείπεται και το όριο θετικότητας της mantoux παραμένει στα 5mm

Πίνακας 1.2. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για Λανθάνουσα Φυματίωση

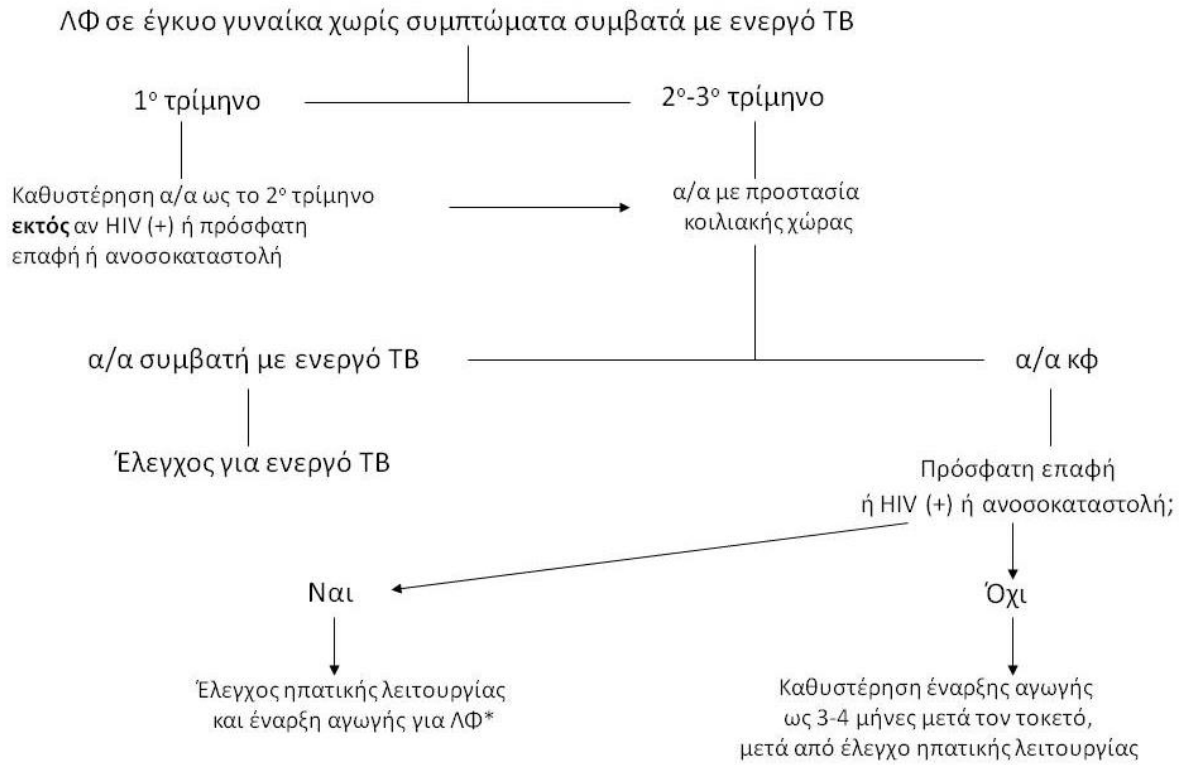
Θεραπευτικό σχήμα	Δόση	Μέγιστη δόση
Ισονιαζίδη για 6 ή 9 μήνες	Ενήλικες 5mg/kg Παιδιά 10mg/kg	300mg
ΡΙφαμπικίνη για 4 μήνες	Ενήλικες 10mg/kg Παιδιά 10mg/kg*	600mg
Ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για 3-4 μήνες	Ισονιαζίδη Ενήλικες 5mg/kg Παιδιά 10mg/kg ΡΙφαμπικίνη Ενήλικες 10mg/kg Παιδιά 10mg/kg*	300mg 600mg
Ισονιαζίδη και ριφαπεντίνη εβδομαδιαίως για 3 μήνες (12 δόσεις)	Ισονιαζίδη 15mg/kg ΡΙφαπεντίνη 10-14kg: 300mg 14.1-25kg: 450mg 25,1-32kg: 600mg 32,1-49,9:750mg ≥50kg: 900mg	900mg 900mg
Ισονιαζίδη και ριφαπεντίνη καθημερινά για 1 μήνα	Ισονιαζίδη 5mg/kg ΡΙφαπεντίνη <35kg: 300mg 35-45 kg: 450mg >45kg: 600mg	300 mg 600 mg

* Το CDC συνιστά δόση 10-20mg/kg

Πίνακας 1.3. Σύγκριση θεραπευτικών σχημάτων για Λανθάνουσα Φυματίωση

	Ισονιαζίδη	Ισονιαζίδη +ριφαπεντίνη	Ισονιαζίδη +ριφαμπικίνη	ΡΙφαμπικίνη	Ισονιαζίδη +ριφαπεντίνη
Διάρκεια σε μήνες	6 ή 9	3	3	4	1
Συχνότητα	καθημερινή	εβδομαδιαία	καθημερινή	καθημερινή	καθημερινή
Παιδιά	Όλες ηλικίες	>2 ετών	Όλες ηλικίες	Όλες ηλικίες	>12 ετών
Κύηση	ασφάλεια	άγνωστη	ασφάλεια	Πιθανή ασφάλεια	άγνωστη
Αντιρρετροική αγωγή	Καμία αλληλεπίδραση	Πολλές αλληλεπιδράσεις	Αρκετές αλληλεπιδράσεις	Αρκετές αλληλεπιδράσεις	Πολλές αλληλεπιδράσεις
Απορρόφηση	Χωρίς τροφή	Με τροφή	Χωρίς τροφή	Χωρίς τροφή	Με τροφή
Ηπατοτοξικότητα	μεγάλη	μικρή	μικρή	μικρή	μεγάλη

Σχήμα 1.4 Αλγόριθμος διαχείρισης ασυμπτωματικής εγκύου με Λανθάνουσα Φυματίωση



ΛΦ: Λανθάνουσα Φυματίωση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. World Health Organization; 2018 [cited 2022 Jun 3]. x, 64 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
2. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Feb 14;69(1):1–11.
3. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. WHO; 2021 Oct p. 25. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/346387/9789240037021-eng.pdf?sequence=1>
4. Nicholas Laundry Assessment of latent tuberculosis infection pre-immunomodulatory therapy; 5 year experience in a UK centre a Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine Clinical Audits/Service improvements, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield *Clinical Infection in Practice* 13 (2022) 100136.
5. Gerasimos Evangelatos et al Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors *Ther Adv Musculoskel Dis* 2020, Vol. 12: 1–21.
6. Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med*. 2019 Dec;40(4):721–39.
7. Επιδημιολογική εικόνα Φυματίωσης στην Ελλάδα. ΕΟΔΥ; 2022.
8. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):925–49.
9. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 2):S221–247.
10. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2022 Mar 24;6(sup1):49–65.
11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111–5.
12. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567.
13. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2013.
14. Assessing and Managing the Risk of Liver Disease in the treatment of LTBI [Internet]. The Heartland National TB center; Available from: www.HeartlandNTBC.org
15. Evaluation of pregnant patient at risk for TB. [Internet]. The Heartland National TB center; Available from: www.HeartlandNTBC.org
16. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 15;200(10):e93–142.
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment: Module 1: prevention [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2024 Feb 25]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554956>

2 | ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

- Σε κάθε κλινική διάγνωση πνευμονικής φυματίωσης θα πρέπει να επιχειρείται εργαστηριακή επιβεβαίωση της νόσου με απομόνωση του *M. tuberculosis* στην καλλιέργεια και ταυτοποίησή του.
- Ο κλινικός γιατρός οφείλει να εξαντλήσει κάθε περιθώριο εργαστηριακής τεκμηρίωσης της νόσου.
- Οι ταχείες μοριακές μέθοδοι σε δείγματα αναπνευστικού συστήνονται ως εξέταση 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με υποψία πνευμονικής φυματίωσης.
- Η θετική καλλιέργεια θα πρέπει να ακολουθείται πάντα από ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου και δοκιμασίες ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Η διάγνωση της φυματίωσης (TB) είναι κλινική και τίθεται από τον συνδυασμό των εργαστηριακών, ακτινολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενή. Η τελική εργαστηριακή επιβεβαίωση της φυματίωσης γίνεται με την απομόνωση του *M. tuberculosis* στην υγρή καλλιέργεια σε ασθενή με συμβατή κλινική και απεικονιστική εικόνα.

Με τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια και την ένταξη των μοριακών μεθόδων στη διαγνωστική προσέγγιση της TB, η αποτυχία για τη διάγνωση της φυματίωσης οφείλεται κυρίως στην απουσία κλινικής υπόνοιας και τη μη διενέργεια ενδεδειγμένου διαγνωστικού ελέγχου (1). Ο κλινικός ιατρός οφείλει να εξαντλήσει κάθε περιθώριο εργαστηριακής τεκμηρίωσης της νόσου.

Από την άλλη πλευρά, από τους 6,2 εκατομμύρια ανθρώπους, σε παγκόσμιο επίπεδο, που διαγνώστηκαν με πνευμονική TB το 2022, στο 62% υπήρχε μικροβιολογική επιβεβαίωση, με μεγάλες διακυμάνσεις ως προς τα ποσοστά επίτευξης της μικροβιολογικής διάγνωσης, ανάλογα με τη χώρα και το οικονομικό της επίπεδο (2). Το ποσοστό αυτό είναι παρόμοιο στην Ελλάδα (66%) (3) και μπορεί να βελτιωθεί, αν γίνει σωστή χρήση των εργαστηριακών υποδομών. Διάφοροι λόγοι μπορούν να οδηγήσουν στη μη μικροβιολογική επιβεβαίωση της πνευμονικής TB, με τους συνηθέστερους να είναι τεχνικοί, που μπορεί να σχετίζονται με την ποιότητα του δείγματος, την επεξεργασία του στο εργαστήριο και την ευαισθησία των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων (4). Το μειονέκτημα στην απουσία εργαστηριακής επιβεβαίωσης είναι ότι δεν προκύπτει ταυτοποίηση του *M. tuberculosis* και έλεγχος της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα, ενώ η αξιολόγηση της ανταπόκρισης του ασθενή στην εμπειρική αντιφυματική θεραπεία είναι αυτή που τελικά επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Μοριακές δοκιμασίες ανίχνευσης

Οι μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης των νουκλεϊκών οξέων (nucleic acid amplification techniques, NAATs) επιτρέπουν την ταχεία ανίχνευση, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα του *M. tuberculosis* complex στα κλινικά δείγματα (1,5). Με βάση τις πιο πρόσφατες συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) οι NAATs αποτελούν την αρχική διαγνωστική εξέταση σε ασθενείς με υποψία πνευμονικής TB. Οι διαθέσιμες μοριακές δοκιμασίες με έγκριση από τον Π.Ο.Υ. (Πίνακας 2.1) είναι:

- Μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος του *M. tuberculosis* με ανίχνευση αντοχής σε φάρμακα
- Μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος του *M. tuberculosis*, χωρίς ανίχνευση αντοχής σε φάρμακα

Από τις μοριακές δοκιμασίες που φαίνονται στον Πίνακα 2.1, τα XpertMTB/RIF και XpertMTB/RIFUltra ήταν οι πρώτες που έλαβαν ένδειξη από τον Π.Ο.Υ, ως η αρχική διαγνωστική εξέταση σε ενήλικες με πιθανή TB (6) και έχουν την πιο διαδεδομένη χρήση στην παρούσα χρονική στιγμή και στη χώρα μας. Με τις δοκιμασίες αυτές ανιχνεύονται μέσω real-time PCR, αφενός το *M. tuberculosis* και αφετέρου η αντοχή του στη

ριφαμπικίνη, σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 2 ωρών (1,4). Το XpertMTB/RIFUltra είναι νεότερης γενιάς μέθοδος με αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση του *M.tuberculosis*, σε σχέση με το XpertMTB/RIF (1,5,6,7). Η αυξημένη ευαισθησία προκύπτει από τη στόχευση δύο επιπλέον γονιδιακών στόχων (IS6110/IS1081), συγκριτικά με τον ένα στόχο του XpertMTB/RIF (rpoB), αλλά και από τα βελτιωμένα τεχνικά χαρακτηριστικά της μεθόδου. Η ταυτόχρονη ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη, προκύπτει και στα δύο (XpertMTB/RIF, XpertMTB/RIFUltra) από την ανίχνευση μεταλλάξεων στην περιοχή του rpoB που συνδέεται με την αντοχή στη ριφαμπικίνη (5). Σε σχέση με την ανάδειξη αντοχής στη ριφαμπικίνη, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα και των δύο μεθόδων είναι εξαιρετική (περίπου 95% και 99% αντίστοιχα) (6).

Στις πιο πρόσφατες συστάσεις του Π.Ο.Υ., τα XpertMTB/RIF και XpertMTB/RIFUltra έχουν ένδειξη ως η πρώτη διαγνωστική εξέταση που εκτελείται σε ενήλικες και παιδιά με πιθανή πνευμονική TB, αντικαθιστώντας την παραδοσιακή, αρχική διαγνωστική μέθοδο της άμεσης, μικροσκοπικής εξέτασης (1). Εκτός από τα πτύελα, το XpertMTB/RIFUltra έχει εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση του *M.tuberculosis* στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), τόσο σε ασθενείς με θετική όσο και με αρνητική άμεση μικροσκοπική εξέταση πτυέλων (6). Επιπλέον, τα XpertMTB/RIF και XpertMTB/RIFUltra έχουν ένδειξη ως η αρχική διαγνωστική εξέταση σε παιδιά και ενήλικες, με πιθανή εξωπνευμονική TB και σε υλικά εκτός αυτών του αναπνευστικού π.χ. εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), υλικά από βιοψία λεμφαδένων, υπεζωκοτικό υγρό, περιτοναϊκό υγρό, περικαρδιακό υγρό, δείγματα ούρων κ.ά. (1,5).

Οι μέτριας πολυπλοκότητας μοριακές δοκιμασίες για την ανίχνευση του *M.tuberculosis* και την αντοχή του στα φάρμακα ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη παρέχουν, επίσης, πολύ γρήγορα αποτελέσματα μέσα σε λίγες ώρες, ενώ η διαδικασία τους είναι αυτοματοποιημένη μετά την αρχική προετοιμασία του δείγματος (1) (Πίνακας 2.1). Η ευαισθησία και η ειδικότητά τους στην ανίχνευση του *M.tuberculosis* βρέθηκε πολύ υψηλή (93% και 97,7% αντίστοιχα), χρειάζονται υλικοτεχνικό εξοπλισμό εργαστηρίου για τη διενέργειά τους, ενώ μπορεί να γίνεται επεξεργασία πολλαπλών δειγμάτων ταυτόχρονα (1). Επί του παρόντος, έχουν ένδειξη για δείγματα του αναπνευστικού σε ενήλικες με πιθανή πνευμονική TB (1).

Η δοκιμασία TB-LAMP περιλαμβάνεται στις μοριακές δοκιμασίες που ενδείκνυνται ως αρχική διαγνωστική εξέταση σε ασθενείς με πιθανή πνευμονική TB (1,5) (Πίνακας 2.1). Η δοκιμασία ολοκληρώνεται χειροκίνητα μέσα σε λιγότερο από 1 ώρα, αλλά δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την αντοχή σε φάρμακα. Εφόσον είναι διαθέσιμη, μπορεί να αντικαταστήσει την άμεση χρώση των πτυέλων σε ασθενείς με πιθανή πνευμονική TB, τόσο στην αρχική φάση της διαγνωστικής προσέγγισης όσο και στη φάση παρακολούθησης (1).

Τα αποτελέσματα που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση των Χαμηλής πολυπλοκότητας αυτοματοποιημένων NAATs (XpertMTB/RIF, XpertMTB/RIFUltra, TruenatMTB, TruenatMTBplus), ως προς την ανίχνευση του *M.tuberculosis* είναι(1):

- Όχι ανίχνευση του *M.tuberculosis* (not detected)
- Ανίχνευση του *M.tuberculosis* (detected- not trace)
- Ανίχνευση του *M.tuberculosis*-trace, μόνο για τοXpert MTB/RIF Ultra.

Το αποτέλεσμα trace αντιστοιχεί σε δείγματα χαμηλού μυκοβακτηριδιακού φορτίου, θετικά στα γονίδια IS6110/IS1081, αλλά αρνητικά στο rpoB (5). Δεδομένης της μη ανίχνευσης του γονιδίου rpoB, δεν προκύπτει και αποτέλεσμα σχετικά με την αντοχή στη ριφαμπικίνη (1,5). Το αποτέλεσμα trace χρειάζεται να αξιολογείται προσεκτικά σε συνάρτηση με το ιστορικό προηγούμενης λήψης αγωγής και των κλινικών χαρακτηριστικών του κάθε ασθενή (1). Τα περισσότερα αποτελέσματα trace φαίνεται ότι προκύπτουν σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την αντιφυματική αγωγή τους μέσα στην τελευταία πενταετία, αντικατοπτρίζοντας την παρουσία μη βιώσιμων ή μη πολλαπλασιαζόμενων *M.tuberculosis* (1,8). Θεωρείται ότι όλα τα NAATs μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά με τη λήξη της αντιφυματικής αγωγής, ενώ αυτά τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα φαίνεται ότι είναι λιγότερα με την πάροδο του χρόνου (1,8).

Έτσι, σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για HIV λοίμωξη και που έχουν ολοκληρώσει αντιφυματική αγωγή πριν από λιγότερα από 5 χρόνια ή έχουν ιστορικό παλαιάς TB, το αποτέλεσμα trace του XpertMTB/RIFUltra, θα μπορούσε να αποδοθεί στην πρόσφατη θεραπευθείσα TB, αν δεν προκύπτουν στοιχεία από την κλινική και ακτινολογική εκτίμηση του ασθενή, που να συνηγορούν στην αναζωπύρωση της

TB (1). Για τις υπόλοιπες περιπτώσεις παιδιών με πιθανή TB, ασθενών με πιθανή εξωπνευμονική TB, ασθενών με πιθανή TB, χωρίς ιστορικό παλαιάς TB ή αντιφυματικής αγωγής στο παρελθόν και ασθενών με HIV λοίμωξη, το αποτέλεσμα trace του XpertMTB/RIFUltra συστήνεται να εκλαμβάνεται ως θετικό, να ξεκινά ο ασθενής αγωγή με πρώτης γραμμής αντιφυματική αγωγή και να γίνεται συμπληρωματικά, επιπλέον έλεγχος για την ανίχνευση αντοχής ή μη στη ριφαμπικίνη (1). Ο Π.Ο.Υ. δε συστήνει την επανάληψη του XpertMTB/RIFUltra όταν το αποτέλεσμα είναι trace, προς επιβεβαίωσή του ή μη (1).

Το αποτέλεσμα που μπορεί να προκύψει από τη χρήση των Χαμηλής πολυπλοκότητας αυτοματοποιημένων NAATs (Πίνακας 2.1: XpertMTB/RIF, XpertMTB/RIFUltra, TruenatMTB, TruenatMTBplus) σχετικά με την αντοχή στη ριφαμπικίνη είναι (1):

- Ανίχνευση *M.tuberculosis*, όχι αντοχή στη ριφαμπικίνη
- Ανίχνευση *M.tuberculosis*, αντοχή στη ριφαμπικίνη
- Trace στο XpertMTB/RIFUltra, χωρίς διευκρίνιση για την αντοχή στη ριφαμπικίνη.

Το αποτέλεσμα της ύπαρξης αντοχής στη ριφαμπικίνη συστήνεται να αξιολογείται σε συνάρτηση με τους παράγοντες κινδύνου για MDR-TB (1). Αν ο ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου για MDR-TB, τότε έχει ένδειξη η έναρξη αγωγής για MDR-TB, συμβουλευτική από εξειδικευμένο αντιφυματικό κέντρο και ταυτόχρονα, επιπλέον εργαστηριακός έλεγχος για την επιβεβαίωση αντοχής του *M.tuberculosis*. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα για την αντοχή στη ριφαμπικίνη από τα χαμηλής πολυπλοκότητας NAATs είναι σπάνια με βάση τα τεχνικά χαρακτηριστικά τους, αλλά μπορεί να προκύψουν από αστοχίες στο εργαστήριο, καθώς και σε περιπτώσεις ταυτόχρονης λοίμωξης από διάφορα μυκοβακτηρίδια, κυρίως σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας (1). Στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος για αντοχή στη ριφαμπικίνη σε ασθενή χαμηλού κινδύνου για MDR-TB, συστήνεται η επανάληψη της εξέτασης με νέο δείγμα και το αποτέλεσμα αυτού του νέου δείγματος αξιολογείται ως μοναδικό, θεωρώντας ότι έχει γίνει επεξεργασία του στο εργαστήριο υπό βελτιωμένες συνθήκες σε σχέση με το πρώτο (1) (Εικόνα 2.1).

Άμεση μικροσκοπική εξέταση

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα αποτελεί μια φθηνή και γρήγορη εργαστηριακή μέθοδο, που βασίζεται στην ιδιότητα των μυκοβακτηριδίων να μην αποχρωματίζονται από τους διαλύτες όξινης αλκοόλης, όπως γίνεται με τα υπόλοιπα βακτήρια κατά τις παραδοσιακές χρώσεις κατά Gram (5). Αντίθετα, η άφθονη παρουσία των λιπιδίων στο κυτταρικό τοίχωμα του *M. tuberculosis* επιτρέπει την πρόσληψη χρωστων, που στη συνέχεια δεν αποχρωματίζονται εύκολα, ακόμα και με τη χρήση διαλυμάτων οξέων-αλκοόλης. Δύο είναι οι πιο διαδεδομένες χρώσεις για την ανίχνευση μυκοβακτηριδίων σε κλινικά δείγματα:

1. Χρώση με βασική φουξίνη (Ziehl-Neelsen [ZN]).
2. Χρώση με φθοριοχρώματα (οραμίνη ή οραμίνη-ροδαμίνη)

Όλα τα μυκοβακτηρίδια του γένους *Mycobacterium* spp. και όχι μόνο το *M.tuberculosis* είναι οξεάντοχα, με βάση την άμεση χρώση τους (5). Άλλα βακτηρίδια, εκτός των μυκοβακτηριδίων, με το παραπάνω χαρακτηριστικό για τα οποία προκύπτει θετική η άμεση μικροσκοπική εξέταση είναι τα είδη *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Legionella* κ.α.

Για θετική, άμεση, μικροσκοπική εξέταση απαιτείται παρουσία 5.000-10.000 μικροοργανισμών/ml πτυέλων (1,5). Η ευαισθησία της μεθόδου υπολείπεται του 60% και είναι χαμηλότερη σε άτομα με HIV και σε παιδιά (9). Η ευαισθησία της μικροσκοπικής εξέτασης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με κοιτοτική, πνευμονική νόσο και αποτελεσματικό βήχα, και μικρότερη σε ασθενείς με ασθενή βήχα και περιορισμένη νόσο (9). Επί αρνητικής, άμεσης χρώσης, η διάγνωση της TB δεν αποκλείεται, ιδιαίτερα εφόσον υπάρχει συμβατή κλινική και απεικονιστική εικόνα (Πίνακας 2.2).

Η θετική άμεση μικροσκοπική εξέταση αποτέλεσε για πολλά χρόνια το πιο άμεσο, χρονικά, διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση της TB (5). Η ένταξη στην κλινική πράξη των μοριακών τεχνικών για τη διάγνωση της TB μετατοπίζουν τη χρήση της άμεσης, μικροσκοπικής εξέτασης, στην αξιολόγηση της μεταδοτικότητας και της παρακολούθησης της ανταπόκρισης στην αγωγή (1). Επομένως, δείγμα για χρώση αποστέλλεται κατά τη διάγνωση και αν είναι θετικό, η αρνητικοποίηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποτελεί δείκτη πτώσης της μεταδοτικότητας και ανταπόκρισης στην αγωγή.

Καλλιέργεια του *M. tuberculosis*

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της φυματίωσης γίνεται με την απομόνωση του *M.tuberculosis* στην υγρή καλλιέργεια, σε ασθενή με συμβατή κλινική και απεικονιστική εικόνα (1). Επομένως, εκτός από την αρχική διερεύνηση, ιδανικά με μοριακή μέθοδο, δείγμα αποστέλλεται και για καλλιέργεια, η οποία θα επιτρέψει την απομόνωση του στελέχους και τη διενέργεια δοκιμασιών ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Προτείνεται να στέλνονται στο εργαστήριο τουλάχιστον δύο δείγματα ανά ασθενή για καλλιέργεια (5). Παρόλο που η πλειοψηφία των περιπτώσεων TB διαγιγνώσκεται με το πρώτο δείγμα για καλλιέργεια (85.8%), φαίνεται πως υπάρχουν επιπλέον 11.9% περιπτώσεις, οι οποίες διαγιγνώσκονται με την καλλιέργεια ενός δεύτερου δείγματος(10). Όταν τα πρώτα δύο δείγματα είναι αρνητικά, η διάγνωση προκύπτει θετική για TB σε ένα πολύ μικρότερο ποσοστό, από ένα τρίτο δείγμα (3.1%) (10). Επομένως, η εξέταση, τουλάχιστον, δύο δειγμάτων για καλλιέργεια, που παρέχονται από τον ασθενή την ίδια μέρα, θεωρείται ότι συνεισφέρει στην έγκαιρη διάγνωση και την έγκαιρη έναρξη αγωγής, αλλά και ελαττώνει το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους υπάρχει ο κίνδυνος να μην επανέλθουν επιπλέον μέρα, για να δώσουν ένα δεύτερο ή τρίτο δείγμα (5).

Η υγρή καλλιέργεια του *M.tuberculosis* πραγματοποιείται με τα ημιαυτοματοποιημένο σύστημα BACTEC 460 και αυτοματοποιημένο σύστημα BACTECMGIT 960 και παρουσιάζει το σημαντικό πλεονέκτημα της συντομότερης αξιολόγησης του θετικού αποτελέσματος (σε 14-21 ημέρες) (5). Επιπλέον πλεονέκτημα της υγρής καλλιέργειας είναι η υψηλή της ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία τόσο στην περίπτωση που διενεργείται μόνο η υγρή καλλιέργεια όσο και όταν διενεργείται σε συνδυασμό με τη στερεή καλλιέργεια (11).

Το στερεό υλικό για την καλλιέργεια του *M.tuberculosis* (Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10/11) θεωρούνταν επί δεκαετίες το μέσο ανάπτυξης αναφοράς και όλες οι νεότερες μέθοδοι καλλιέργειας συγκρίνονταν με αυτό (11). Η στερεή καλλιέργεια απαιτεί τον διπλάσιο χρόνο για αξιολόγηση θετικού αποτελέσματος (6-7 εβδομάδες) και παρόλο που η υγρή καλλιέργεια αποτελεί πλέον το goldstandard για τη διάγνωση του *M.tuberculosis*, ενδείκνυται να πραγματοποιείται, εφόσον είναι διαθέσιμη (5).

Για να είναι θετική μια καλλιέργεια (υγρή ή στερεή) απαιτείται παρουσία 10-100 βακίλων/ml πτυέλων, ενώ για να αναφερθεί ως αρνητική θα πρέπει να επωάζεται η υγρή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και η στερεή για 8-12 εβδομάδες (1,5). Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι συνήθως αποτέλεσμα λάθους ή επιμόλυνσης κατά τη συλλογή ή την επεξεργασία του δείγματος (5). Επιμόλυνση μπορεί να προκύψει από μη φυματικά μυκοβακτηρίδια, μύκητες και βακτήρια (οξεάντοχα ή μη οξεάντοχα στη χρώση τους) (5).

Σε κάθε θετική καλλιέργεια ακολουθεί ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου και έλεγχος ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα (Drug Susceptibility Testing, DST). Οι παλιότερες βιοχημικές μέθοδοι ταυτοποίησης του *M.tuberculosis* καθυστερούσαν σημαντικά (4-6 εβδομάδες) και έχουν σήμερα αντικατασταθεί από ταχύτερες, όπως οι μοριακές μέθοδοι και οι μέθοδοι ανίχνευσης του λιπιδιακού προφίλ του κυτταρικού τοιχώματος (5).

Διαχείριση δειγμάτων του αναπνευστικού

Τα δείγματα τα οποία αποστέλλονται στο εργαστήριο προκειμένου να καλλιεργηθούν για TB είναι προτιμότερο να συλλέγονται πριν από την έναρξη θεραπείας (5,12).

Στις περιπτώσεις μη διαθέσιμης μοριακής μεθόδου, σε ασθενή με κλινική και ακτινολογική υποψία πνευμονικής ή λαρυγγικής TB εξετάζονται τρία διαδοχικά δείγματα πτυέλων από τρεις συνεχείς ημέρες ή εναλλακτικά λαμβάνονται τρία δείγματα ανά 8ωρο, με το ένα τουλάχιστον να είναι πρωινό (12).

Ένα καλό δείγμα πτυέλων θα πρέπει να έχει όγκο τουλάχιστον 3-5 ml και να προέρχεται από βαθύ βήχα (5). Θεωρείται σκόπιμο να εξηγείται στον ασθενή η ανάγκη να προέρχεται το δείγμα από βαθιά απόχρεμψη μετά από παραγωγικό βήχα, ώστε να αποφεύγονται δείγματα σάλιου. Παρόλο που τα δείγματα σάλιου δεν είναι κατάλληλα για τη διάγνωση της TB, δεν πρέπει να απορρίπτονται χωρίς να εξετάζονται στο εργαστήριο, μιας

και τα προκλητά πτύελα κάποιες φορές μοιάζουν μακροσκοπικά με δείγματα σάλιου (5). Φτωχής ποιότητας, γενικά, θεωρούνται τα λεπτόρρευστα δείγματα που περιέχουν πολλές φυσαλίδες αέρα.

Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει απόχρεμψη, ενδείκνυται η πρόκληση πτυέλων. Πρόκειται για μια διαδικασία, στην οποία επάγεται η παραγωγή πτυέλων μέσω νεφελοποίησης με υπέρτονο διάλυμα (3-15%) και η οποία χρειάζεται να πραγματοποιείται είτε σε ειδικό χώρο αναπνευστικής απομόνωσης είτε σε ένα καλά αεριζόμενο ή ανοιχτό χώρο, λόγω του κινδύνου διασποράς της νόσου. Σε περίπτωση ιστορικού αποφρακτικής νόσου (ΧΑΠ, βρογχικό άσθμα) θα πρέπει να προηγείται νεφελοποίηση με β_2 -διεγέρτη βραχείας δράσης (13).

Σε περίπτωση λήψης γαστρικού υγρού, λόγω αδυναμίας απόχρεμψης, το υλικό πρέπει να λαμβάνεται από ασθενή με άδειο στομάχι από το προηγούμενο βράδυ, να έχει όγκο >5ml και να μεταφέρεται άμεσα για επεξεργασία στο εργαστήριο (5). Σε περίπτωση καθυστέρησης >4 ώρες επιβάλλεται αλκαλοποίηση του δείγματος με 3ml NaHCO_3 των 100 mg/ml.

Δείγματα του αναπνευστικού που λαμβάνονται με τη βρογχοσκόπηση είναι: οι βρογχικές εκκρίσεις (ελάχιστος όγκος 2-5 ml), το βρογχικό έκπλυμα και το BAL (ελάχιστος όγκος 20-50 ml), η διαβρογχική και η βρογχική βιοψία.(5,7,14) Το BAL έχει παρόμοια ευαισθησία με τα προκλητά πτύελα στη διάγνωση της TB (14,15). Τα κυτταρολογικά και ιστολογικά δείγματα που λαμβάνονται μέσω της βρογχοσκόπησης θα πρέπει να διατηρούνται υγρά κατά τη μεταφορά τους στο εργαστήριο με την προσθήκη 0,5-1 ml αποστειρωμένου αλατούχου διαλύματος (φυσιολογικού ορού) (5).

Το δείγμα του αναπνευστικού, που συλλέγεται προς εξέταση, τοποθετείται σε μιας χρήσης, στείρο, καθαρό, πλαστικό δοχείο, χωρίς διαρροή, με ευρύ στόμιο και καπάκι που βιδώνει και χρειάζεται να μεταφερθεί στο εργαστήριο άμεσα (5). Παρόλο που το *M.tuberculosis* μπορεί να επιβιώνει στα πτύελα, χωρίς συντηρητικό μέσο, για χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας, οι πιθανότητες να προκύψει θετική ή καλλιέργεια ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου (5). Στην περίπτωση που η μεταφορά στο εργαστήριο καθυστερεί πάνω από μία ώρα, το δείγμα που προορίζεται για καλλιέργεια χρειάζεται να φυλαχθεί στο ψυγείο (4°C). Τα δείγματα που προορίζονται μόνο για άμεση χρώση θεωρούνται αξιόπιστα ακόμα και στις περιπτώσεις καθυστέρησης της μεταφοράς τους δείγματος στο εργαστήριο (5).

Παθολογοανατομική διάγνωση

Η ιστολογική εξέταση από μόνη της δεν επιβεβαιώνει τη φυματίωση, αλλά μπορεί, αναλόγως των ευρημάτων, να είναι συμβατή με τη φυματίωση. Το μόνο παθολογικό χαρακτηριστικό για τη φυματίωση είναι η τυροειδής νέκρωση. Στα υλικά που προκύπτουν από βιοψίες και υπάρχει κλινική υποψία TB πρέπει πάντα να επιχειρείται μικροβιολογική διάγνωση. Οι μοριακές δοκιμασίες XpertMTB/RIF και XpertMTB/RIFUltra έχουν ένδειξη να χρησιμοποιούνται και σε υλικά που προκύπτουν από βιοψίες πνεύμονα και μπορούν άμεσα να παρέχουν ανίχνευση του *M.tuberculosis* (1). Η ευαισθησία και η ειδικότητα για τη διάγνωση της TB σε παθολογοανατομικά δείγματα, με τη χρήση διάφορων μεθόδων real-time PCR έχουν υπολογιστεί 82% και 99% αντίστοιχα (16).

Αρχική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με κλινική/ακτινολογική εικόνα ύποπτη για TB

Με βάση τα παραπάνω προτείνεται στην Εικόνα 2.1 ένας αλγόριθμος για την αρχική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με κλινικά ή/και ακτινολογικά ευρήματα, ύποπτα για πνευμονική TB. Κάθε κατεύθυνση στον διαγνωστικό αλγόριθμο καταλήγει στην αξιολόγηση του αποτελέσματος της καλλιέργειας, την ταυτοποίηση του *M.tuberculosis* και την ανίχνευση της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

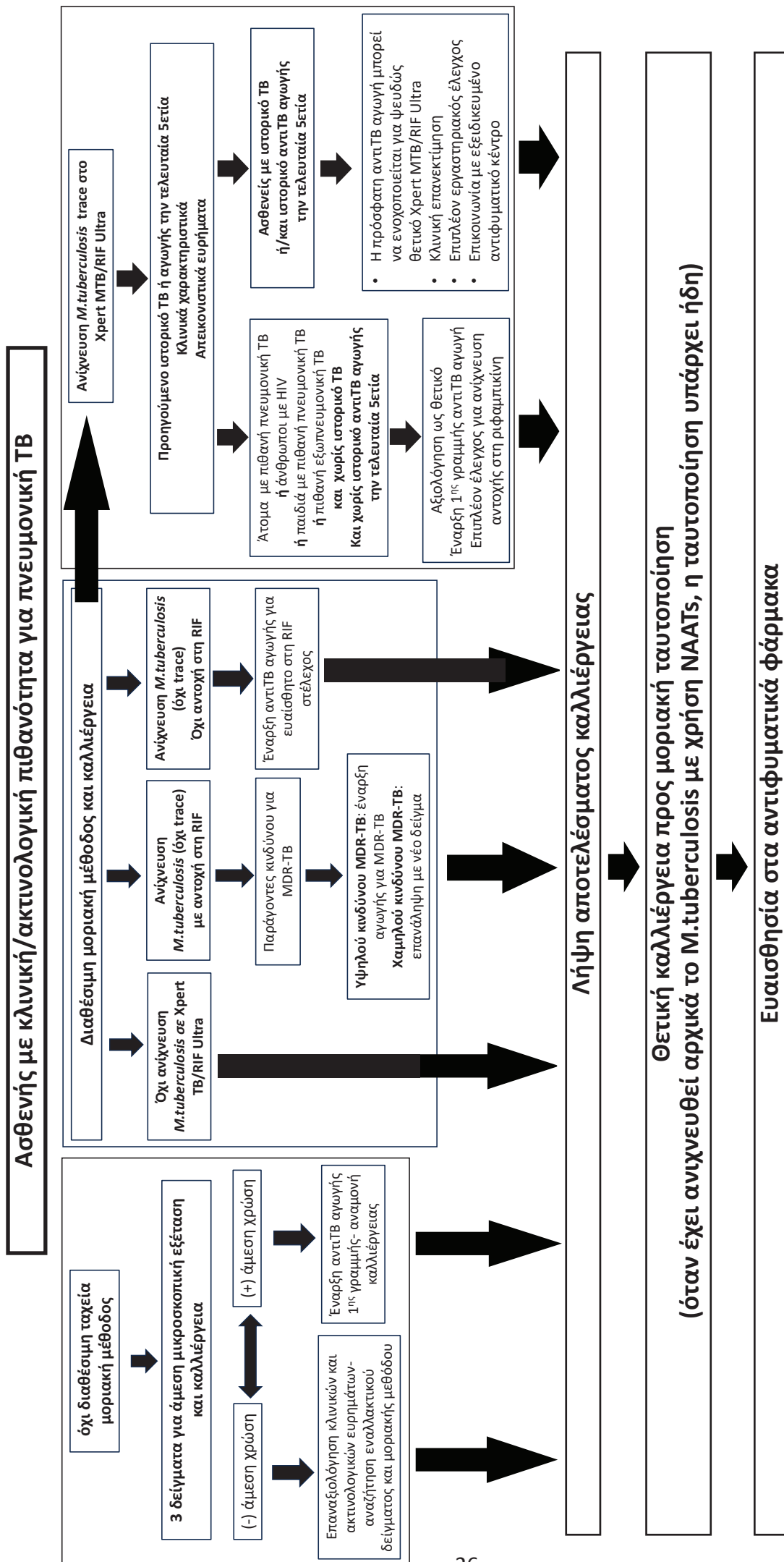
Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των διάφορων διαγνωστικών μεθόδων (μοριακή μέθοδος, άμεση χρώση, καλλιέργεια) και τα αποτελέσματά τους μπορούν να προκύψουν διάφορα κλινικά σενάρια, ανά περίπτωση ασθενή. Τα συνηθέστερα από αυτά και η πιθανότερη κλινική τους ερμηνεία φαίνονται στον Πίνακα 2.2.

Πίνακας 2.1. Μοριακές μέθοδοι που έχουν ένδειξη από τις πρόσφατες συστάσεις του Π.Ο.Υ. (1) ως η πρώτη διαγνωστική εξέταση σε ασθενείς με πιθανή πνευμονική TB.

Μοριακές μέθοδοι ως αρχική διαγνωστική εξέταση σε πιθανή TB		Εμπορικά προϊόντα με ένδειξη από τον ΠΟΥ
Μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος του <i>M.tuberculosis</i> με ανίχνευση αντοχής σε φάρμακα	Χαμηλής πολυπλοκότητας αυτοματοποιημένες NAATs	1. Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra 2. Truenat MTB, Truenat MTB plus, MTB-RIFDx
	Μέτριας πολυπλοκότητας αυτοματοποιημένες NAATs	1. Abbott RealTime MTB και Abbott Real Time MTB RIF/INH 2. BD MAX MDR-TB 3. Cobas MTB και cobas MTB RIF/INH 4. FluoroTypeMTBDR και FluoroType MTB
Μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος του <i>M.tuberculosis</i> χωρίς ανίχνευση αντοχής σε φάρμακα		1. TB-LAMP 2. LF-LAMurine

NAATs: μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης των νουκλεϊνικών οξέων (nucleic acid amplification techniques)

Εικόνα 2.1. Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος αρχικής με ύποπτη πνευμονική TB.



Εφόσον υπάρχει διαθέσιμη μοριακή μέθοδος, αυτή είναι η πρώτη εξέταση που πραγματοποιείται σε καλής ποιότητας δείγμα του αναπνευστικού ή γαστρικού υγρού. Παράλληλα, με τη διενέργεια του μοριακού ελέγχου, το δείγμα δρομολογείται προς καλλιέργεια. Η προτιμώμενη διαγνωστική τακτική απεικονίζεται μέσα στο πράσινο πλαίσιο. Στην περίπτωση αρνητικής αρχικού μοριακού ελέγχου δεν προτείνεται η επανάληψή του (1). Σε περίπτωση καμίας διαθέσιμης μοριακής μεθόδου, ακολουθείται η παραδοσιακή διαγνωστική τακτική με 3 διαδοχικά δείγματα πτυέλων για άμεση χρώση και καλλιέργεια. Στο γαλάζιο πλαίσιο περιγράφεται η προσέγγιση του αποτελέσματος *trace* στο XpertTb/RIFUltra. RIF: ριφαμπικίνη

Πίνακας 2.2. Συνηθέστερα κλινικά σενάρια, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τα αποτελέσματα των διαγνωστικών μεθόδων στην αρχική προσέγγιση ασθενούς με ύποπτη TB.

Μοριακή μέθοδος	Άμεση χρώση	Καλλιέργεια	Κλινικά σενάρια
(+) ανίχνευση <i>M.tuberculosis</i>	(+)	(+)	TB επί συμβατής κλινικής και ακτινολογικής εικόνας
(+) ανίχνευση <i>M.tuberculosis</i>	(-)	(+)	TB επί συμβατής κλινικής και ακτινολογικής εικόνας
(+) ανίχνευση <i>M.tuberculosis</i>	(-)	(-)	TB επί συμβατής κλινικής και ακτινολογικής εικόνας
(-) ανίχνευση <i>M.tuberculosis</i>	(+)	(-)	- Πιθανό άλλο παθογόνο π.χ. νοκάρδια - Πιθανό άτυπο μυκοβακτηρίδιο
(-) ανίχνευση <i>M.tuberculosis</i>	(+)	(+)	Προς ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου στην καλλιέργεια με μοριακή μέθοδο/πιθανό άτυπο μυκοβακτηρίδιο
(-) ανίχνευση <i>M.tuberculosis</i>	(-)	(-)	Επαναξιολόγηση κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων

Η αξιολόγηση του αποτελέσματος Trace παρατίθεται στην Εικόνα 2.1

Βιβλιογραφία

- (1). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
- (2). WHO Global Tuberculosis Report 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
- (3). Επιδημιολογικά δεδομένα για τη φυματίωση στην Ελλάδα το 2022. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/12/TB-2023-2022.pdf>
- (4) Gray AT, Macpherson L, Carlin F, Sossen B, Richards AS, Kik SV, Houben RMGJ, MacPherson P, Quartagno M, Rogozińska E, Esmail H. Treatment for radiographically active, sputum culture-negative pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Nov 16;18(11):e0293535. doi: 10.1371/journal.pone.0293535. PMID: 37972202; PMCID: PMC10653609.
- (5). Handbook of tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union-Updated 2022 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Handbook_on_tuberculosis_laboratory_diagnostic_methods_in_the_EU.pdf
- (6). World Health Organization. Rapid Communication: Molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. *Who*. 2020; Policy upd(January):1–8.
- (7). Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, Schiller I, Dendukuri N, Tollefson D, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 7;6:CD009593.
- (8). Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, Nabeta P, Armstrong DT, King B, Hall SL, Chakravorty S, Cirillo DM, Tukvadze N, Bablishvili N, Stevens W, Scott L, Rodrigues C, Kazi MI, Joloba M, Nakiyingi L, Nicol MP, Ghebrekristos Y, Anyango I, Murithi W, Dietze R, Lyrio Peres R, Skrahina A, Auchynka V, Chopra KK, Hanif M, Liu X, Yuan X, Boehme CC, Ellner JJ, Denking CM; study team. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):76-84. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6. Epub 2017 Nov 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2018 Feb 21;: PMID: 29198911; PMCID: PMC6168783.
- (9). Liu HC, Gao YL, Li DF, Zhao XY, Pan YQ, Zhu CT. Value of Xpert MTB/RIF Using Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2021 Mar 19;59(4):e02170-20.
- (10). Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, Urbanczik R, Perkins MD, Aziz MA, Pai M. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 May;11(5):485-95. PMID: 17439669.
- (11). Rageade F, Picot N, Blanc-Michaud A, Chatellier S, Mirande C, Fortin E, van Belkum A. Performance of solid and liquid culture media for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical materials: meta-analysis of recent studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jun;33(6):867-70. doi: 10.1007/s10096-014-2105-z. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24760249.
- (12). Dheda K, Ruhwald M, Theron G, Peter J, Yam WC. Point-of-care diagnosis of tuberculosis: Past, present and future. *Respirology*. 2013.
- (13). Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2017.
- (14). Bhowmik A, Herth FJF. Bronchoscopy and other invasive procedures for tuberculosis diagnosis. In: *Tuberculosis*. 2018.
- (15). Luo, W., Lin, Y., Li, Z. et al. Comparison of sputum induction and bronchoscopy in diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 20, 146 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01192-w>
- (16). Babafemi EO, Cherian BP, Banting L, Mills GA, Ngianga K 2nd. Effectiveness of real-time polymerase chain reaction assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pathological samples: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017 Oct 25;6(1):215. doi: 10.1186/s13643-017-0608-2. PMID: 29070061; PMCID: PMC5657121.

3 | ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΕΡΓΟΥ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

- Η θεραπεία της φυματίωσης βασίζεται στο συνδυασμό δραστικών φαρμάκων και στην παρατεταμένη διάρκεια.
- Το κλασικό θεραπευτικό σχήμα για φυματίωση από ευαίσθητα στελέχη είναι 2μηνη αγωγή με ριφαμπικίνη/ ισονιαζίδη/ εθαμβουτόλη/ πυραζιναμίδη και μετά 4-7 μήνες ριφαμπικίνης/ ισονιαζίδης (σύνολο 6-9 μήνες)
- Η θεραπεία παρατείνεται στους 9 μήνες 1) σε περίπτωση που δεν περιλαμβάνεται πυραζιναμίδη στο αρχικό σχήμα, και 2) σε παρουσία κοιλότητας στην αρχική ακτινογραφία ή/και παραμονή θετικών καλλιιεργειών στους δύο μήνες (αρκεί ένας παράγοντας από αυτούς).
- Ποτέ δε διακόπτουμε ή προσθέτουμε ένα μόνο φάρμακο σε θεραπεία που αποτυγχάνει.
- Προτείνεται ο συστηματικός έλεγχος των ασθενών με ενεργό φυματίωση για HIV, ηπατίτιδα B και C καθώς και για σακχαρώδη διαβήτη, ιδίως σε ασθενείς άνω των 45 ετών με δείκτη μάζας σώματος >25kg/m².
- Κατά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρόνια αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής για το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων, που κυρίως αφορούν τη ριφαμπικίνη και να γίνονται οι ανάλογες τροποποιήσεις των φαρμάκων.
- Η ταχεία ανίχνευση αντοχής στην ριφαμπικίνη έχει σαφή λόγο να γίνεται σε κάθε ασθενή.
- Το ενδεχόμενο αντοχής στην ισονιαζίδη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε περίπτωση φυματίωσης.
- Θεραπευτική αποτυχία ονομάζεται η παραμονή ή επανεμφάνιση θετικών καλλιιεργειών τον τέταρτο μήνα της ενδεικνυόμενης θεραπείας.

Αρχές αντιφυματικής θεραπείας

1. Χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων, τα οποία να θεωρούνται δραστικά. Αυτό αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την αντιμετώπιση όλων των πληθυσμών *M. tuberculosis* και την αποφυγή εμφάνισης ή επέκτασης αντοχής.
2. Παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας. Η μεγάλη διάρκεια επιτυγχάνει αποστείρωση των ιστών και ελαττώνει την πιθανότητα υποτροπών.
3. Η θετική έκβαση της θεραπείας είναι ζήτημα δημόσιας υγείας και βαραίνει τον ιατρό και το σύστημα υγείας. Η προσέγγιση στη φυματίωση οφείλει να έχει ως επίκεντρο τον ασθενή, ενώ είναι σημαντικό να ζητείται η γνώμη γιατρών με εμπειρία στο αντικείμενο για τη διαχείριση ιδιαίτερων περιπτώσεων φυματίωσης (1).

Βακτηριακοί πληθυσμοί

Η αντιφυματική θεραπεία δίνεται για την εξόντωση των διαφορετικών μυκοβακτηριδιακών πληθυσμών, που αναπτύσσονται ανάλογα με την μερική πίεση του οξυγόνου και το pH του περιβάλλοντος. Θεωρητικά, διακρίνονται 4 υποπληθυσμοί:

1. **Μεταβολικά ενεργοί και ταχέως πολλαπλασιαζόμενοι βάκιλοι.** Είναι ο κύριος πληθυσμός, που ευθύνεται για τα συμπτώματα και τη μετάδοση της νόσου. Η συγκέντρωσή του μπορεί να φθάνει τα 10^7 - 10^9 βακίλους που πολλαπλασιάζονται σε ιδανικό pH και οξυγόνο εξωκυττάρια.
2. **Βάκιλοι περιστασιακά πολλαπλασιαζόμενοι:** Μικρός πληθυσμός σε χειμερία νάρκη που αποτελεί αίτιο υποτροπής.
3. **Βάκιλοι σε όξινο περιβάλλον:** Μικρός πληθυσμός σε όξινο pH, που αναπτύσσεται ενδοκυττάρια ή στις φλεγμονώδεις περιοχές. Έχει περιορισμένη μεταβολική δραστηριότητα και αποτελεί αιτία υποτροπής.
4. **Μη ενεργοί μεταβολικά βάκιλοι.** Είναι βάκιλοι χωρίς καμία μεταβολική δραστηριότητα, έναντι στους οποίους κανένα φάρμακο δεν είναι δραστικό. Υπόκεινται μόνο στους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή.

Ανάλογα με το ποιους πληθυσμούς στοχεύουν, τα αντιφυματικά φάρμακα παρουσιάζουν **βακτηριοκτόνο ή αποστειρωτική δράση**.

Η βακτηριοκτόνος δράση συνίσταται στην ελάττωση του φορτίου των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων μυκοβακτηριδίων. Αυτή εκτιμάται με την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών στο τέλος του πρώτου διμήνου, ενώ ποσοτικοποιείται με την πρώιμη βακτηριοκτόνο ικανότητα, δηλαδή την ικανότητα του φαρμάκου να σκοτώνει βακτήρια τις πρώτες 2 ημέρες-2 εβδομάδες της θεραπείας (πτώση αριθμού βακίλων/ ml πτυέλων/ ημέρα). Η ισονιαζίδη είναι το φάρμακο με τη μεγαλύτερη βακτηριοκτόνο ικανότητα και ακολουθείται από την ριφαμπικίνη.

Η αποστειρωτική δράση συνίσταται στην εξόντωση των βραδέως αναπτυσσόμενων πληθυσμών που ευθύνονται για την υποτροπή της νόσου. Μετράται με τον αριθμό των υποτροπών το πρώτο διάστημα μετά το τέλος της θεραπείας. Η ριφαμπικίνη έχει εξαιρετική αποστειρωτική δράση, όπως επίσης και η πυραζιναμίδα (2).

Ανάπτυξη ανοχής

Το *M. tuberculosis* εμφανίζει ενδογενή ανοχή στα συνήθη αντιβιοτικά, με διάφορους μηχανισμούς, στους οποίους συγκαταλέγεται το πλούσιο σε λιπίδια υδρόφοβο κυτταρικό τοίχωμα, η παραγωγή υδρολυτικών ενζύμων, οι αντλίες ενεργού απέκκρισης κλπ. Σχετικά με τα αντιφυματικά φάρμακα, η ανοχή οφείλεται αποκλειστικά σε μεταλλάξεις που είναι οριστικές, μη αναστρέψιμες και ανεξάρτητες για κάθε φάρμακο. Γι' αυτό και **η μονοθεραπεία στη φυματίωση είναι συνώνυμη της εμφάνισης ανοχής**.

Όλα τα μυκοβακτηρίδια σε έναν ασθενή προκύπτουν από έναν αρχικό πρόγονο που διαρκώς πολλαπλασιάζεται. Όταν ο αριθμός τους υπερβεί ένα συγκεκριμένο όριο, μπορεί να εμφανιστούν μεταλλάξεις που προσδίδουν τυχαία ανοχή σε κάποιο φάρμακο. Στον Πίνακα 3.1 φαίνεται ο αριθμός των βακίλων που απαιτείται για να προκύψει ανοχή για κάθε φάρμακο, ενώ στον Πίνακα 3.2 φαίνεται η συγκέντρωση βακίλων σε κάθε τύπο βλάβης.

Όταν χορηγείται μονοθεραπεία σε έναν αρχικά ευαίσθητο πληθυσμό, φονεύονται τα ευαίσθητα στο συγκεκριμένο φάρμακο μυκοβακτηρίδια και αυτό οδηγεί σε πρόσκαιρη βελτίωση. Όμως εναπομένουν ελάχιστα ανθεκτικά μυκοβακτηρίδια, που έχουν μετάλλαξη που να τους προσδίδει ανοχή, τα οποία πολλαπλασιάζονται και τελικά επικρατούν, αντικαθιστώντας τον αρχικά ευαίσθητο πληθυσμό με έναν ανθεκτικό. Το αποτέλεσμα είναι αποτυχία της θεραπείας και ανάπτυξη ανοχής. Αντίθετα, η χορήγηση δύο φαρμάκων, ελαττώνει πολύ σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης ανοχής, καθώς ο αριθμός των βακίλων που θα έπρεπε να υπάρχουν ώστε να προκύψει ταυτόχρονα ανοχή και στα δύο φάρμακα θα πρέπει να ισούται με το γινόμενο του πληθυσμού για κάθε φάρμακο. Με βάση τον Πίνακα 3.2 τέτοιος πληθυσμός είναι πολύ δύσκολο να υπάρξει στον άνθρωπο. Αν δοθούν τρία φάρμακα η πιθανότητα εκμηδενίζεται.

Σε ενεργό νόσο και ευαίσθητο στέλεχος, θα μπορούσαν να χορηγηθούν δύο δραστικά φάρμακα, δηλαδή ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη. Ωστόσο, επειδή το ποσοστό ανοχής στην ισονιαζίδη παγκοσμίως είναι 8%, κρίνεται απαραίτητη η προσθήκη τρίτου φαρμάκου, της εθαμβουτόλης, στο αρχικό σχήμα, που ουσιαστικά προστατεύει τη ριφαμπικίνη από την εμφάνιση ανοχής, σε περίπτωση που υπάρχει άγνωστη ανοχή στην ισονιαζίδη. Στο σχήμα αυτό των τριών φαρμάκων προστίθεται και η πυραζιναμίδα, με σκοπό την ελάττωση της διάρκειας της αγωγής στους 6 μήνες (3).

Στόχοι αντιφυματικής θεραπείας

Οι στόχοι της αντιφυματικής θεραπείας είναι τρεις:

A) η μείωση του βακτηριακού φορτίου στον ασθενή που νοσεί (ταχέως πολλαπλασιαζόμενοι πληθυσμοί), ώστε να υφεθούν τα συμπτώματα, να αποφευχθούν οι επιπλοκές και να ελαττωθεί η πιθανότητα μετάδοσης.

B) η αποστείρωση των ιστών από βακίλους (βραδέως αναπτυσσόμενοι πληθυσμοί), ώστε να αποφευχθεί η υποτροπή.

Γ) η πρόληψη της εμφάνισης αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα (4).

Αντιφυματικά φάρμακα

Τα αντιφυματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά κανόνα στην Ελλάδα παρατίθενται στον Πίνακα 3.3. Κάθε ένα συνδυάζει διαφορετικές ιδιότητες και για το λόγο αυτό η θέση του στο θεραπευτικό σχήμα έχει συγκεκριμένο ρόλο. Επειδή το *M.tuberculosis* έχει χρόνο πολλαπλασιασμού τις 20 ώρες, τα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί μία φορά την ημέρα. Η καθημερινή χορήγηση είναι αυτή που πρωτίτως προτιμάται και προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Τα διαλείποντα σχήματα επιβάλλεται να έχουν επίβλεψη (Directly Observed Therapy-DOT), κάτι που δεν είναι εφικτό στη χώρα μας. Η βιοδιαθεσιμότητά των αντιφυματικών φαρμάκων βελτιώνεται, όταν λαμβάνονται με άδειο στομάχι, εκτός από την ριφαμπικίνη. Στους βαρέως πάσχοντες μπορεί να απαιτηθεί ενδοφλέβια αγωγή. Η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη, οι κινολόνες και οι αμινογλυκοσίδες υπάρχουν και σε ενέσιμη μορφή (1,4).

Πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

Ισονιαζίδη

Η ισονιαζίδη είναι δραστική έναντι του *M. tuberculosis*, μέσω της αναστολής της σύνθεσης του κυτταρικού του τοιχώματος. Η δράση της είναι δοσοεξαρτώμενη, μέχρι τα 300mg, οπότε και σταθεροποιείται. Παρουσιάζει εξαιρετική βακτηριοκτόνο δράση ενδο- και εξωκυττάρια και εμφανίζει μεγάλη διεισδυτικότητα στους ιστούς και τα υγρά του σώματος. Χορηγείται σε δόση 5mg/kg ΒΣ στους ενήλικες και 10-15 mg/kg ΒΣ στα παιδιά, με μέγιστη δόση τα 300 mg, μία φορά την ημέρα. Πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό. Αν αυτό είναι αδύνατο, μπορεί να ληφθεί με μικρό άλιπο γεύμα. Η λήψη της πρέπει να γίνεται μακριά από αντιόξινα. Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται.

Το ποσοστό αντοχής στην ισονιαζίδη ανέρχεται στο 8% παγκοσμίως και στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίζεται με τη μετάλλαξη *KatG*, που οδηγεί σε υψηλού βαθμού αντοχή και δεν μπορεί να υπερνικηθεί με χορήγηση υψηλών δόσεων ισονιαζίδης. Δεύτερη, κατά συχνότητα, υπεύθυνη μετάλλαξη είναι η *inhA* που ποικίλλει γεωγραφικά και η αντοχή που δημιουργεί μπορεί να υπερνικηθεί από αύξηση της δόσης του φαρμάκου.

Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: ηπατίτιδα ή ασυμπτωματική αύξηση τρανσαμινασών, περιφερική νευρίτιδα, φαρμακευτικός λύκος, διαταραχές του ΚΝΣ, αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Για την αντιμετώπιση της περιφερικής νευρίτιδας χορηγούμε 10-25 mg πυριδοξίνης (B6) ημερησίως. Η B6 ανταγωνίζεται την ισονιαζίδη, για τον λόγο αυτό χορηγείται σε δόση 10-25mg μόνο σε ασθενείς με διαβήτη, κύηση ή γαλουχία, ΧΝΑ, αλκοολισμό και HIV λοίμωξη. Η απορρόφηση της ισονιαζίδης ελαττώνεται όταν λαμβάνεται με γλυκόζη ή λακτόζη (5).

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη είναι δραστική έναντι του *M.tuberculosis*, αναστέλλοντας τη μεταγραφή και την πρωτεϊνοσύνθεση. Έχει πολύ καλή βακτηριοκτόνο δράση έναντι εξω- και ενδοκυττάρων βακίλων και εξαιρετική αποστειρωτική δράση. Χορηγείται μία φορά την ημέρα πριν το φαγητό σε δόση 10 mg/kg ΒΣ στους

ενήλικες και 10-20 mg/kg ΒΣ στα παιδιά, με μέγιστη δόση τα 600 mg. Η λήψη της πρέπει να γίνεται επίσης 1 με 2 ώρες πριν το φαγητό, μακριά από αντιόξινα και χωρίς αλκοόλ. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι μεγαλύτερες δόσεις είναι ασφαλείς και περισσότερο αποτελεσματικές, χωρίς ωστόσο επίσημη σύσταση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ηπατίτιδα, γαστρεντερικές διαταραχές, δερματικές αντιδράσεις και ανοσολογικού τύπου επιπλοκές (θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, οξεία νεφρική βλάβη, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα κλπ) (6). Η ριφαμπικίνη αλληλεπιδρά με πολλά φάρμακα- κατά κανόνα ελαττώνει τα επίπεδά τους στο αίμα. Για το λόγο αυτό επιβάλλεται έλεγχος των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής πριν την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας και τροποποίησης της δοσολογίας τους, όταν χρειάζεται (1).

Πυραζιναμίδα

Η πυραζιναμίδα οξινοποιεί το εσωτερικό του *M. tuberculosis*. Έχει καλή δράση σε όξινο pH και ενδοκυττάρια, γι' αυτό και δρα ικανοποιητικά έναντι των βακίλων με χαμηλό μεταβολισμό (αποστερωτική δράση). Χορηγείται σε δόση 20-30 mg/kg ΒΣ με μέγιστη δόση τα 2gr. Μπορεί να ληφθεί με φαγητό. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι: ηπατίτιδα, αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, εξάνθημα και φωτοευαισθησία. Η προσθήκη της στο θεραπευτικό σχήμα μειώνει τη διάρκεια της θεραπείας από τους 9 στους 6 μήνες. Η συγχορήγηση αλλοπουρινόλης για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας από πυραζιναμίδα δεν συνιστάται και η τακτική μέτρηση του ουρικού οξέος σε ασθενή που λαμβάνει πυραζιναμίδα δεν προβλέπεται (7).

Εθαμβουτόλη

Η εθαμβουτόλη δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος του *M. tuberculosis*. Η προσθήκη της στο σχήμα γίνεται για την προστασία της ριφαμπικίνης σε περίπτωση άγνωστης αντοχής στην ισονιαζίδη. Χορηγείται σε δόση 15-25 mg/kg ΒΣ. Κυριότερη παρενέργειά της αποτελεί η διαταραχή της όρασης ως προς την αντίληψη των χρωμάτων (8). Έλεγχος οπτικής οξύτητας και αντίληψης των χρωμάτων γίνεται στην αρχή της θεραπείας και μετά κάθε μήνα κατά τη διάρκεια λήψης της εθαμβουτόλης.

ΡΙφαπεντίνη

Η ριφαπεντίνη είναι παράγωγο της ριφαμπικίνης με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και χαμηλότερη MIC. Η βακτηριοκτόνος δράση της είναι καλύτερη της ριφαμπικίνης. Η συγκέντρωσή της στο νεκρωμένο κέντρο των φυματικών βλαβών είναι χαμηλότερη της ριφαμπικίνης- ωστόσο φαίνεται ότι η αποστερωτική της δράση επιτυγχάνεται σε συγκεντρώσεις ίσες ή χαμηλότερες από τη ριφαμπικίνη, κάτι που ενισχύει την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση κοιλοποιημένων βλαβών (9). Η χορήγησή της στη φάση συνέχισης, στη δόση των 1200mg μία φορά την εβδομάδα μαζί με μοξιφλοξασίνη σε σχήμα συνολικής διάρκειας 6 μηνών έχει αποδειχθεί μη κατώτερη του κλασικού σχήματος, αλλά δεν έχει υιοθετηθεί από τις διεθνείς οδηγίες (10). Επιπλέον, το τετράμηνο σχήμα με ριφαπεντίνη στην ίδια δόση σε συνδυασμό με ισονιαζίδη, πυραζιναμίδα και μοξιφλοξασίνη έχει αποδειχθεί μη κατώτερο συγκριτικά με το κλασικό σχήμα. Απορροφάται καλύτερα μετά από λιπαρό γεύμα Έχει υψηλό κόστος και δεν είναι διαθέσιμη στην Ευρώπη (11).

Κινολόνες

Οι κινολόνες διαθέτουν βακτηριοκτόνο και αποστερωτική ικανότητα τόσο *in vitro* όσο και σε πειράματα σε ποντίκια. Οι κινολόνες δοκιμάστηκαν αρχικά σε μελέτες φάσης II στη θέση της εθαμβουτόλης ή της ισονιαζίδης για 8 εβδομάδες. Τα μικροβιολογικά αποτελέσματα των μελετών αυτών ήταν ενθαρρυντικά, καθώς διαπιστώθηκαν ίδια ή καλύτερα ποσοστά αρνητικοποίησης των καλλιιεργειών στα σχήματα με κινολόνη (12,13). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά διεξήχθησαν το 2013 και 2014 τέσσερις μελέτες στις οποίες η μοξιφλοξασίνη ή η γκατιφλοξασίνη χρησιμοποιήθηκαν στη θέση της ισονιαζίδης ή της εθαμβουτόλης σε τετράμηνα σχήματα (14,15,16,17). Αν και σε όλες τις μελέτες τα ποσοστά ίασης ήταν πολύ ικανοποιητικά, οι μελέτες απέτυχαν να δείξουν μη κατωτερότητα σε σχέση με το κλασικό σχήμα, λόγω του εξαιρετικά υψηλού ποσοστού υποτροπών που ήταν 13-20%, δηλαδή σαφώς υψηλότερο από το κλασικό σχήμα. Η αποτυχία αυτή πιθανώς οφείλεται στη χαμηλή δόση της μοξιφλοξασίνης- καθημερινή χορήγηση μοξιφλοξασίνης σε δόση 800mg φαίνεται να είναι καλύτερη ως προς την καταστολή των μυκοβακτηριδίων και την πρόληψη της αντοχής. (18). Επιπλέον, η ριφαμπικίνη ελαττώνει τα επίπεδα της μοξιφλοξασίνης, ενώ

παράλληλα η συγκέντρωση της τελευταίας εξωκυτταρίως στις νεκρωμένες περιοχές των φυματικών βλαβών φαίνεται να υπολείπεται σημαντικά της ριφαμπικίνης (19). Η μοξιφλοξασίνη συμπεριλαμβάνεται στο τετράμηνο σχήμα που έχει αποδειχθεί μη κατώτερο του κλασικού μαζί με ριφαπεντίνη σε επίσης υψηλή δόση, ισονιαζίδη και πυραζιναμίδα. (20).

Αντιφυματικά σχήματα: Τα σχήματα για τη φυματίωση (TB) από ευαίσθητα στελέχη που έχουν μελετηθεί τα τελευταία 15 χρόνια παρατίθενται στον Πίνακα 3.4. (21,22,23)

Με βάση τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων στην Ελλάδα, το προτεινόμενο σχήμα για τη θεραπεία ενηλίκων με TB από ευαίσθητα στελέχη περιλαμβάνει:

Αρχική βακτηριοκτόνος φάση: 2 μήνες ισονιαζίδη 5mg/kg, ριφαμπικίνη 10mg/kg, εθαμβουτόλη 15-25mg/kg και πυραζιναμίδα 20-30mg/kg και κατόπιν

Αποστειρωτική φάση ή φάση συνέχισης: 4-7 μήνες ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη στις ίδιες δόσεις

Μετά τους δύο πρώτους μήνες αγωγής και εφόσον είναι διαθέσιμες οι δοκιμασίες ευαισθησίας, η πυραζιναμίδα και η εθαμβουτόλη μπορούν να διακοπούν με ασφάλεια, με την προϋπόθεση της κλινικής και ακτινολογικής βελτίωσης του ασθενή. Στην περίπτωση που στο αρχικό σχήμα δεν συμπεριληφθεί η πυραζιναμίδα, όπως για παράδειγμα σε ηπατοτοξικότητα, κύηση ή υπερήλικα ασθενή, η διάρκεια της αγωγής παρατείνεται απαραίτητα στους **9 μήνες (1)**.

Στην περίπτωση που ο έλεγχος ευαισθησίας δεν είναι διαθέσιμος, επιβάλλεται η **συνέχιση της εθαμβουτόλης** μέχρι το τέλος της θεραπείας, ενώ η συνέχιση της πυραζιναμίδης πέρα του αρχικού 2μήνου δεν έχει αποδειχθεί επωφελής σε σχήματα που περιλαμβάνουν ριφαμπικίνη. Η θεραπεία για TB από στέλεχος με ευαισθησία στη ριφαμπικίνη ανάλογα με τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ευαισθησίας παρατίθεται στο σχήμα 3.1 (1).

Στις οδηγίες της ATS προτείνεται παράταση της θεραπείας στους **9 μήνες** αν υπάρχει κοιλότητα στην αρχική ακτινογραφία και θετική καλλιέργεια στους 2 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Η σύσταση βασίζεται στη σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής, αν ισχύουν ένας ή και οι δύο αυτοί παράγοντες (24).

Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν **6-12 μήνες μετά το πέρας της αγωγής**. Έχει αποδειχθεί ότι μέσα στον πρώτο χρόνο από το τέλος της κλασικής εξάμηνης αγωγής **ο κίνδυνος υποτροπής είναι 2%** και ο κίνδυνος αυτός θεωρείται αποδεκτός. Ωστόσο, σε ασθενείς με κοιλότητα στην αρχική ακτινογραφία και θετική καλλιέργεια μετά από δύο μήνες αγωγής, ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλότερος και ανέρχεται σε πάνω από 18% όταν συνυπάρχουν και οι δύο αυτοί παράγοντες. Όταν υπάρχει ένας από τους δύο παράγοντες, ο κίνδυνος υποτροπής είναι ενδιάμεσος. Για το λόγο αυτό, όταν πληρούνται μία ή και οι δύο αυτές προϋποθέσεις, επιβάλλεται η παράταση της αγωγής στους 9 μήνες, καθώς αυτή έχει ευρεθεί ότι συνδέεται με μείωση του κινδύνου υποτροπής. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS πρέπει να συντρέχουν και οι δύο παράγοντες για να παραταθεί η αγωγή, αλλά **στην Ελλάδα που η πρόσβαση στο σύστημα υγείας είναι περισσότερο δυσχερής και μια ενδεχόμενη υποτροπή μπορεί να μη γίνει εύκολα αντιληπτή, είναι προτιμότερο να παρατείνεται η θεραπεία στους 9 μήνες όταν υπάρχει είτε κοιλότητα στην αρχική ακτινογραφία είτε θετική καλλιέργεια στο δεύτερο μήνα αγωγής**.

Επιπλέον παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την παράταση της αγωγής είναι: **το χαμηλό σωματικό βάρος (>10% λιγότερο από το ιδανικό), το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παρουσία ανοσοκαταστολής και η μεγάλη έκταση της νόσου στην ακτινογραφία θώρακα**.

Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι το θεραπευτικό σχήμα, η αρνητικοποίηση των πτυέλων, η εντόπιση και η έκταση της αρχικής νόσου, οι διακοπές της θεραπείας και η ανοσολογική κατάσταση του ασθενή. Τα τελευταία χρόνια καταβάλλονται συνεχείς προσπάθειες για τη βράχυνση του αντιφυματικού σχήματος. Το τέλος της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από το συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής (36 δόσεις στην αρχική φάση και 126 για τους επόμενους 4 μήνες) και την ανταπόκρισή του στη θεραπεία και σε καμία περίπτωση δε πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στη διάρκεια της θεραπείας σε μήνες (4). **Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την ελάχιστη διάρκεια αγωγής, αλλά η τελική απόφαση για τη διάρκεια λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό, ανάλογα με τη συνολική κατάσταση του ασθενή και την εξέλιξή του κατά τη θεραπεία**.

Στις συστάσεις του Αμερικανικού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) προτείνεται πλέον 4μηνια χορήγηση ριφαπεντίνης σε υψηλή δόση 1200 mg (δηλαδή 20mg/kg) σε συνδυασμό με ισονιαζίδη, πυραζιναμίδα και μοξιφλοξασίνη σε πνευμονική TB από ευαίσθητα στελέχη σε ασθενείς άνω των 12 ετών και άνω των 40 κιλών (Πίνακας 3.4). Το σχήμα συνίσταται σε:

Αρχική βακτηριοκτόνος φάση: 8 εβδομάδες ισονιαζίδη, ριφαπεντίνη, μοξιφλοξασίνη και πυραζιναμίδα και κατόπιν

Αποστειρωτική φάση ή φάση συνέχισης: 9 εβδομάδες ισονιαζίδη, ριφαπεντίνη και μοξιφλοξασίνη (25).

Η δόση της μοξιφλοξασίνης είναι στα 400mg και οι δόσεις ισονιαζίδης και πυραζιναμίδης είναι οι συνήθεις. Το σχήμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην Ελλάδα λόγω μη διαθεσιμότητας της ριφαπεντίνης.

Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι η στρατηγική χορήγησης θεραπείας με βεδακλίνη, λινεζολίδα, ισονιαζίδη, πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη ελάχιστης διάρκειας 8 εβδομάδων και κλιμακωτής αύξησης της διάρκειας, ανάλογα με την ανταπόκριση οδηγεί σε αυξημένο αριθμό υποτροπών αλλά είναι μη κατώτερη από το κλασικό εξάμηνο σχήμα, ως προς ένα συνδυασμό ενεργής νόσου και θανάτου στις 96 εβδομάδες (26). Η στρατηγική αυτή δεν προτείνεται από τις διεθνείς οδηγίες, αλλά αποτελεί μία νέα και σαφώς πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία της TB.

Επιπλέον, σε παιδιά >3 μηνών και κάτω των 16 ετών, με αρνητική χρώση προτείνεται από τον WHO τετράμηνο σχήμα με ριφαμπικίνη, σε περιορισμένη πνευμονική νόσο (**χωρίς** κοιλότητα, **χωρίς** ευρήματα κεχροειδούς TB, επιπλεγμένης υπεζωκοτικής συλλογής, ενδοθωρακικών αμφοτερόπλευρων λεμφαδένων, σημαντικής απόφραξης αεραγωγών, στένωσης αεραγωγών) ή περιφερική λεμφαδενίτιδα (Πίνακας 3.4) (13,27). Το σχήμα περιλαμβάνει δίμηνη αρχική φάση με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα με ή χωρίς εθαμβουτόλη και δίμηνη φάση συνέχισης με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (26).

Απόφαση έναρξης αγωγής

Ιδανικά, η έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας γίνεται όταν υπάρχει η κλινική διάγνωση και η βακτηριολογική επιβεβαίωση της νόσου. Η βακτηριολογική επιβεβαίωση είναι εξαιρετικά σημαντική και πρέπει πάντα να επιχειρείται, διότι αποδεικνύει τη διάγνωση και επιτρέπει τη διενέργεια αντιβιογράμματος, αποτρέποντας με τον τρόπο αυτό επικίνδυνα προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, η απόφαση για την έναρξη θεραπείας μπορεί να ληφθεί και χωρίς βακτηριολογική επιβεβαίωση, όταν συντρέχουν διάφοροι λόγοι που αφορούν τον ασθενή, καθώς και ζητήματα Δημόσιας Υγείας.

Παράγοντες υπέρ της **άμεσης έναρξης αντιφυματικής αγωγής**, ακόμη και χωρίς την εργαστηριακή επιβεβαίωση, αποτελούν ο κίνδυνος κακής εξέλιξης της νόσου αν δεν ξεκινήσει άμεσα η αγωγή, όπως στην περίπτωση λήψης αντί-TNFα παραγόντων, η βαριά κλινική κατάσταση του ασθενή, η πιστοποίηση της μόλυνσης με *M. tuberculosis*, που προκύπτει από θετική Mantoux ή IGRA, η εκτιμώμενη μεγάλη καθυστέρηση μέχρι τη λήψη αποτελέσματος από το εργαστήριο που συνήθως σχετίζεται με τη μη διαθεσιμότητα μοριακών μεθόδων, η παρουσία κοιλότητας στην ακτινογραφία θώρακα, ο κίνδυνος μετάδοσης αν δεν γίνει έναρξη αγωγής, όπως αν ο πάσχων ζει σε συνθήκες ομαδικής διαβίωσης κ. α.

Στους παράγοντες υπέρ της **αναμονής των αποτελεσμάτων από το εργαστήριο** ανήκουν ο αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, η μη συμβατή ακτινολογική εικόνα, η παρουσία θετικής άμεσης μικροσκοπικής εξέτασης για οξεάντοχα αλλά αρνητικού μοριακού ελέγχου, η κλινική σταθερότητα του ασθενή και ο χαμηλός κίνδυνος μετάδοσης.

Αν αποφασισθεί η έναρξη θεραπείας, χωρίς άμεση επιβεβαίωση, ο ασθενής τελικά δεν ανταποκριθεί στη θεραπεία και οι καλλιέργειες είναι αρνητικές, η θεραπεία για ενεργό TB μπορεί **να εκτιμηθεί και να τροποποιηθεί σε θεραπεία για λανθάνουσα, εφόσον βέβαια η Mantoux ή οι IGRA είναι θετικές**.

Σε κάθε περίπτωση αμφιβολίας για το αν η νόσος είναι ενεργή, όπως όταν υπάρχουν στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακα που δεν μπορεί να διευκρινισθεί αν είναι παλιά ινώδη στοιχεία ή ενεργός TB, **είναι απόλυτη αντένδειξη η χορήγηση θεραπείας για λανθάνουσα TB**, καθώς αυτή ελλοχεύει τον κίνδυνο χορήγησης μονοθεραπείας σε ενεργή νόσο και δημιουργίας αντοχής (1).

Παρακολούθηση ασθενή με ενεργό φυματίωση

ΕΝΑΡΞΗ: Κατά την έναρξη της θεραπείας ο ασθενής υποβάλλεται σε ακτινογραφία θώρακα, έλεγχο ηπατικής βιοχημείας με τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη και αλκαλική φωσφατάση, αριθμό αιμοπεταλίων, κρεατινίνη και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, μέτρηση σωματικού βάρους και έλεγχο οπτικής οξύτητας και αντίληψης των χρωμάτων. Το ενδεχόμενο πνευμονικής προσβολής πρέπει πάντα να διερευνάται σε περίπτωση εξωπνευμονικής TB, ώστε να διαπιστωθεί τυχόν μεταδοτικότητα της νόσου. Επίσης, προτείνεται ο συστηματικός έλεγχος των ασθενών με ενεργό φυματίωση για HIV, ηπατίτιδα Β και C καθώς και για σακχαρώδη διαβήτη, ιδίως σε ασθενείς άνω των 45 ετών με δείκτη μάζας σώματος $>25\text{kg/m}^2$.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ: Η παρακολούθηση του ασθενή που ευρίσκεται υπό αντιφυματική θεραπεία γίνεται σε τρεις άξονες: κλινικό, εργαστηριακό και ακτινολογικό. Οι ασθενείς κατά κανόνα ελέγχονται σε μηνιαία βάση με κλινική εξέταση, αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, έλεγχο για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και μέτρηση του βάρους. Στην περίπτωση θετικής, άμεσης μικροσκοπικής εξέτασης κατά την έναρξη της θεραπείας, αποστέλλονται δείγματα σε σύντομα διαστήματα πχ εβδομαδιαία, ώστε να διαπιστωθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία και η ελάττωση της μεταδοτικότητας. **Εξέταση πτυέλων με καλλιέργεια γίνεται απαραίτητα στο τέλος του πρώτου και του δεύτερου μήνα αγωγής για την εκτίμηση της πορείας και τον καθορισμό της διάρκειας της αγωγής.** Καλλιέργεια πτυέλων καλό είναι να λαμβάνεται, επιπλέον, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της αγωγής μέχρι να ληφθούν δύο συνεχόμενα αρνητικά αποτελέσματα και στο τέλος της. Οι καλλιέργειες αρνητικοποιούνται μετά από δύο μήνες θεραπείας στο 80% των περιπτώσεων και μετά από τρεις μήνες στο 95%.

Ο μηνιαίος εργαστηριακός έλεγχος δε θεωρείται απολύτως απαραίτητος σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Θώρακα (ATS), αλλά καλό είναι να εφαρμόζεται στην Ελλάδα που η πρόσβαση στο σύστημα υγείας είναι πιο δυσχερής. Οφθαλμολογικός έλεγχος γίνεται μηνιαία όσο λαμβάνεται εθαμβουτόλη.

Ακτινογραφία θώρακα γίνεται κατά κανόνα στο τέλος της αρχικής φάσης της θεραπείας και στη συνέχεια ανά τρίμηνο και στο τέλος της αγωγής.

Σε κάθε επίσκεψη ελέγχεται η σωστή λήψη των φαρμάκων και η συμμόρφωση με την αγωγή. Οι οδηγίες που δίδονται οφείλουν να είναι λεπτομερείς και να εξατομικεύονται ανάλογα με τον ασθενή. Η καλή επικοινωνία με τον ασθενή σε γλώσσα που να κατανοεί, με σεβασμό στις ιδιαιτερότητες της κουλτούρας και της καθημερινότητάς του αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι μιας επιτυχημένης θεραπείας.

ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ: Η παρακολούθηση των ασθενών μετά το τέλος της θεραπείας δεν έχει αποδειχθεί ότι παρέχει κάποιο όφελος και για τον λόγο αυτό δεν προτείνεται από τις διεθνείς επιστημονικές εταιρείες. Στην Ελλάδα έχει επικρατήσει η παρακολούθηση για **δύο χρόνια** μετά το τέλος της αγωγής, ως εξής: **κάθε 4 μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε 6 τον δεύτερο**, με το σκεπτικό της έγκαιρης διαπίστωσης υποτροπής και την ελαττωμένη υπόνοια που υπάρχει για την TB στο σύστημα υγείας.

Σχηματικά το πλάνο παρακολούθησης του ασθενή με φυματίωση φαίνεται στον Πίνακα 3.5 (1).

Αποτυχία Θεραπείας

Αν μετά από τρεις μήνες, οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές, επιβάλλεται διενέργεια νέων δοκιμασιών ευαισθησίας και ενδεδειγμένος έλεγχος ως προς τη συμμόρφωση με την αγωγή. **Πρέπει, επίσης, να τονισθεί ότι στην περίπτωση αυτή ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο πχ κινολόνη, διότι κάτι τέτοιο συνιστά ουσιαστικά μονοθεραπεία**, καθώς το προηγούμενο σχήμα έχει αποτύχει. Λόγω της δυσκολίας και του κινδύνου αντοχής σε τέτοιες δύσκολες περιπτώσεις είναι προτιμότερη η συνεννόηση με ειδικό στην TB.

Θεραπευτική αποτυχία ονομάζεται η παραμονή ή επανεμφάνιση θετικών καλλιεργείων τον τέταρτο (1) μήνα αγωγής με βάση τις αμερικανικές οδηγίες που ακολουθούνται και στην Ελλάδα (1). Ο Π.Ο.Υ ορίζει την αποτυχία ως θετικές καλλιέργειες τον πέμπτο μήνα της ενδεικνυόμενης θεραπείας (4).

Από τους ασθενείς με φυματίωση οφειλόμενη σε ευαίσθητα στελέχη, ακόμη και με εκτεταμένη νόσο το 90-95% θα έχουν αρνητικοποιήσει τις καλλιέργειές τους μετά από 3 μήνες αγωγής με σχήμα που περιλαμβάνει

ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη. Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί θα εμφανίζουν κλινική βελτίωση, με υποχώρηση του πυρετού, του βήχα και της απόχρεμψης και αύξηση του σωματικού βάρους.

Επομένως, κάθε ασθενής με θετική καλλιέργεια μετά από 3 μήνες θεραπείας, ανεξάρτητα από την ύπαρξη συμπτωμάτων, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ώστε να αναγνωρισθεί η αιτία της καθυστερημένης ανταπόκρισής του στη θεραπεία.

Υποτροπή της νόσου

Ο όρος υποτροπή αναφέρεται στην περίπτωση που ένας ασθενής, του οποίου τα πτύελα είχαν αρνητικοποιηθεί, εμφανίζει εκ νέου θετικές καλλιέργειες ή κλινική ή ακτινολογική επιδείνωση μετά την ολοκλήρωση της αντιφυματικής αγωγής. Στους ασθενείς αυτούς, η βακτηριολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης και η διενέργεια δοκιμασιών ευαισθησίας είναι απολύτως επιβεβλημένες, ώστε να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία. Οι μοριακές μέθοδοι ευαισθησίας παίζουν, στην περίπτωση αυτή, πολύ σημαντικό ρόλο. Οι πραγματικές υποτροπές, δηλαδή αυτές που οφείλονται στο αρχικό στέλεχος που απομονώθηκε και στην αρχή της θεραπείας, οφείλονται στην αποτυχία της θεραπείας να αποστειρώσει τις κοιλοποιημένες φυματικές βλάβες, επιτρέποντας στους βραδέως πολλαπλασιαζόμενους βακίλους να πολλαπλασιασθούν εκ νέου. Ωστόσο, το ενδεχόμενο νέας λοίμωξης από διαφορετικό στέλεχος δεν μπορεί να αποκλεισθεί, ιδιαίτερα σε περιοχές υψηλής επίπτωσης.

Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν 6-12 μήνες μετά το πέρας της αγωγής. Ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα υποτροπής είναι αυτοί με εκτεταμένη νόσο και όσοι εμφανίζουν θετική καλλιέργεια κατά την ολοκλήρωση της αρχικής φάσης της θεραπείας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων που το αρχικό στέλεχος ήταν ευαίσθητο και ο ασθενής έλαβε θεραπεία με ριφαμπικίνη κανονικά, η υποτροπή οφείλεται κατά κανόνα σε ευαίσθητα στελέχη. Ο κίνδυνος εμφάνισης αντοχής είναι αυξημένος σε κακή συμμόρφωση, χορήγηση των φαρμάκων 2-3 φορές εβδομαδιαίως αντί για καθημερινό σχήμα και λήψη σχημάτων, χωρίς ριφαμπικίνη (λόγω της εξαιρετικής αποστειρωτικής της ικανότητας). Παράλληλα, αν η ευαισθησία του αρχικού στελέχους δεν είναι γνωστή και δόθηκε εμπειρική αγωγή με το κλασικό σχήμα, υπάρχει ο κίνδυνος το στέλεχος να ήταν ανθεκτικό εξ αρχής.

Για την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, στην περίπτωση υποτροπής είναι απαραίτητη η χρήση μοριακών δοκιμασιών ευαισθησίας. Η επιλογή εμπειρικής αγωγής θα βασισθεί στο προηγούμενο σχήμα. Για ασθενείς, με αρχικά ευαίσθητο στέλεχος και καλή συμμόρφωση (ιδανικά σε θεραπεία υπό επίβλεψη) το αρχικό σχήμα μπορεί να επαναχορηγηθεί μέχρι να είναι έτοιμες οι δοκιμασίες ευαισθησίας. Στην περίπτωση κακής συμμόρφωσης, που η υπόνοια αντοχής είναι εντονότερη, είναι ασφαλέστερο η κατάσταση του σχήματος να γίνεται με βάση τις δοκιμασίες ευαισθησίας, μοριακές ή συμβατικές. Αν όμως επιβάλλεται η άμεση έναρξη θεραπείας, απαιτείται η έναρξη διευρυμένου σχήματος σε συνεργασία με ειδικό στην TB. Το σχήμα συχνά περιλαμβάνει τα τέσσερα κλασικά φάρμακα, κινολόνη, ενέσιμο παράγοντα και ενδεχομένως ακόμη ένα φάρμακο δεύτερης γραμμής, ανάλογα με την έκταση της νόσου και την εκτιμώμενη αντοχή. Το σχήμα αυτό διατηρείται μέχρι να είναι διαθέσιμες οι δοκιμασίες ευαισθησίας. Αυτή η άμεση έναρξη διευρυμένου σχήματος ενδείκνυται σε περιπτώσεις ανοσοανεπάρκειας, περιορισμένων αναπνευστικών εφεδρειών, προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος ή άλλων καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή (1).

Διακοπή της θεραπείας

Οι διακοπές στη θεραπεία είναι συχνές και στην περίπτωση αυτή ο ιατρός καλείται να αποφασίσει αν θα συνεχίσει απλώς τη θεραπεία ή θα την ξαναρχίσει από την αρχή. Ως γενικός κανόνας, όσο νωρίτερα στη θεραπεία παρατηρηθεί η διακοπή και όσο μεγαλύτερη είναι, τόσο οι επιπτώσεις της θα είναι δυσμενέστερες και η ανάγκη για συνολική επανέναρξη της θεραπείας θα είναι μεγαλύτερη. Δυστυχώς, δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απάντηση όσον αφορά στη σωστή διαχείριση κάθε διακοπής στη θεραπεία και είναι προφανές ότι καμία σύσταση δε θα μπορούσε να καλύψει όλα τα ενδεχόμενα που μπορεί να προκύψουν. Στόχος πάντως είναι η ολοκλήρωση του συνόλου των δόσεων, που είναι στην αρχική φάση 36 και στη φάση συνέχισης 126. Ενδεικτικά η προσέγγιση της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακα παρατίθεται στον Πίνακα 3.6 (1,4).

Διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών

Γαστρεντερικές διαταραχές: ναυτία, έμετοι, ανορεξία, κοιλιακό άλγος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό σύστημα είναι συχνές, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Αρχικά, πρέπει να αποκλεισθεί η ηπατοτοξικότητα με έλεγχο της ηπατικής βιοχημείας. Αν αυτή αποκλεισθεί, μία λύση είναι η χορήγηση των φαρμάκων το βράδυ, πριν την κατάκλιση, η λήψη αντιόξινων που έχουν μικρότερη επίδραση στα επίπεδα των φαρμάκων απ' ό,τι το φαγητό, η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή η λήψη των φαρμάκων με ένα ελαφρύ άλιπο γεύμα. Όλες οι παραπάνω επιλογές είναι προτιμότερες από τη χορήγηση ενός φαρμάκου σε διαιρεμένες δόσεις ή την αλλαγή ενός φαρμάκου. Στην περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει κινολόνη, η χορήγηση αντιόξινων ή συμπληρωμάτων που περιλαμβάνουν δισθενή κατιόντα, όπως ασβέστιο, σίδηρο και ψευδάργυρο δε συνιστάται, διότι ελαττώνουν σημαντικά την απορρόφησή της (1,4).

Εξάνθημα

Όλα τα αντιφυματικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν εξάνθημα, η σοβαρότητα του οποίου καθορίζει την αντιμετώπιση. Αν το εξάνθημα δεν είναι γενικευμένο και δε συνοδεύεται από γενικά συμπτώματα, τότε ένα αντισταμινικό για την αντιμετώπιση του κνησμού, συνήθως αρκεί, και τα φάρμακα συνεχίζονται κανονικά. Αν είναι πετεχειώδες, τότε επιβάλλεται έλεγχος των αιμοπεταλίων και αν ανευρεθούν χαμηλά, η ριφαμπικίνη πρέπει να διακοπεί οριστικά και τα αιμοπετάλια να παρακολουθούνται τακτικά μέχρι την αποκατάστασή τους. Τα φάρμακα πρέπει να διακοπούν στην περίπτωση γενικευμένου εξανθήματος, με προσβολή των βλεννογόνων και συστηματικών συμπτωμάτων, όπως πυρετός, καθώς αυτό μπορεί να σημαίνει σύνδρομο Steven-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία. Στην περίπτωση αυτή, καλό είναι ο ασθενής να νοσηλεύεται και η επανέναρξη των φαρμάκων να γίνεται σταδιακά, μετά την υποχώρηση του εξανθήματος και των δεικτών υπερευαισθησίας. Μπορεί να απαιτηθεί η χρήση στεροειδών συστηματικά. Η επαναχορήγηση των φαρμάκων θα γίνει σε μεσοδιαστήματα 2-3 ημερών, ξεκινώντας από τη ριφαμπικίνη που ακολουθείται από την ισονιαζίδη, την εβαμβουτόλη και την πυραζιναμίδα. Αν το εξάνθημα επανεμφανισθεί, το τελευταίο φάρμακο διακόπτεται. Αν χορηγηθούν τα τρία πρώτα χωρίς εξάνθημα, το τέταρτο δε χορηγείται και ο ασθενής λαμβάνει σχήμα 9 μηνών (1,4).

Ηπατοτοξικότητα

Η ηπατοτοξικότητα αποτελεί μία από τις συχνότερες, σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιφυματικής αγωγής. **Η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη και η πυραζιναμίδα** μπορεί να προκαλέσουν ηπατική βλάβη.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, ανορεξία, ναυτία και μετεωρισμό ή σε σοβαρότερη κατάσταση εμέτους, κοιλιακό άλγος, ίκτερο και διάρροια.

Αν η ALT είναι κάτω της πενταπλάσιας τιμής του ανώτερου φυσιολογικού, η τοξικότητα θεωρείται ήπια, αν είναι 5-10 φορές υψηλότερη, η τοξικότητα είναι μέτρια και αν είναι άνω του δεκαπλάσιου της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, είναι σοβαρή. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι στο 20% των ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί ασυμπτωματική αύξηση της ALT, οπότε ο έλεγχος γίνεται τακτικότερος αλλά δεν επιβάλλεται διακοπή της θεραπείας.

Αν η ALT αυξηθεί 3 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό, όταν συνυπάρχουν συμπτώματα ή 5 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό χωρίς συμπτώματα, **επιβάλλεται διακοπή της θεραπείας. Παράλληλα, μία σημαντική αύξηση στην χολερυθρίνη ή/και την αλκαλική φωσφατάση αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο.** Δυσανάλογη αύξηση της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης, σε σχέση με τις τρανσαμινάσες είναι περισσότερο συμβατή με τοξικότητα από ριφαμπικίνη. Η διαπίστωση παθολογικών τιμών στην ηπατική βιοχημεία επιβάλλει, επίσης, έλεγχο και για άλλα αίτια ηπατικής βλάβης, όπως η ιογενής ηπατίτιδα.

Όταν μετά τη διακοπή των φαρμάκων, η ALT επιστρέψει στο διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής ή στα επίπεδα πριν τη θεραπεία, αν ήταν ήδη αυξημένη, τα φάρμακα επανεισάγονται με την εξής σειρά: **ριφαμπικίνη (που έχει μικρότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας), ισονιαζίδη και πυραζιναμίδα. Τα μεσοδιαστήματα είναι μιας εβδομάδας. Η εβαμβουτόλη που δεν προκαλεί ηπατοτοξικότητα μπορεί να χορηγηθεί από την αρχή.**

Αν η ALT αυξηθεί ξανά, το τελευταίο φάρμακο διακόπτεται.

Αν δεν παρατηρηθεί αύξηση μετά την επανέναρξη ριφαμπικίνης και ισονιαζίδης, η πυραζιναμίδα χορηγείται και ο ασθενής λαμβάνει σχήμα 9 μηνών με ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη.

Σε σοβαρή ηπατική νόσο, αποφεύγεται η χορήγηση ισονιαζίδης και πυραζιναμίδης και χορηγείται σχήμα με ριφαμπικίνη, κινολόνη (λεβοφλοξασίνη) και εθαμβουτόλη για 9-12 μήνες. Σε περίπτωση βαριάς κλινικής εικόνας, εκτεταμένης νόσου ή/και μεγάλης καθυστέρησης μέχρι την πτώση των τρανσαμινασών, συστήνεται η χορήγηση τριών μη ηπατοτοξικών φαρμάκων, όπως η λεβοφλοξασίνη, τα ενέσιμα (αμικασίνη) και η κυκλοσερίνη (1,4, 5,6).

Οπτική νευρίτιδα

Διαταραχές της όρασης, λόγω της εθαμβουτόλης, παρατηρούνται σε 2,25% των ασθενών. Συνήθως, οι διαταραχές εκδηλώνονται μετά από έναν μήνα από την έναρξη του φαρμάκου, αλλά έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που αυτό μπορεί να συμβεί μέσα σε λίγες ημέρες. Για τον λόγο αυτό, η οπτική οξύτητα και η αντίληψη των χρωμάτων πρέπει να εκτιμώνται στην αρχή της θεραπείας και κάθε μήνα, όσο ο ασθενής λαμβάνει εθαμβουτόλη και αν παρατηρηθεί διαταραχή, η εθαμβουτόλη πρέπει να διακοπεί. Αν η όραση δε βελτιωθεί, προτείνεται η διακοπή και της ισονιαζίδης που έχει επίσης ενοχοποιηθεί για οπτική νευρίτιδα (1,4).

Σύνδρομο IRIS (Immune Recinstition Inflammatory Syndrome)

Το IRIS αποτελεί μια παράδοξη επιδείνωση ή επανεμφάνιση συμπτωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αποτελεσματική θεραπεία για TB. Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή ακόμη και μετά τη θεραπεία και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη εκτίμηση συνυπάρχουσας λοίμωξης, ανθεκτικής TB ή υποτροπής. Συχνή είναι η εμφάνιση του συνδρόμου σε εξωπνευμονική εντόπιση TB και ασθενείς με HIV, ιδιαίτερα μετά την έναρξη της αντιρρετροϊκής θεραπείας (28).

Κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου είναι τα εξής:

1. Αρχική βελτίωση των συμπτωμάτων ή/ και των ακτινολογικών ευρημάτων με την αντιφυματική αγωγή.
2. Παράδοξη επιδείνωση των συμπτωμάτων ή/ και των ακτινολογικών ευρημάτων κατά ή στο τέλος της αγωγής.
3. Απουσία συνθηκών ελαττωμένης πρόσληψης αγωγής (πχ. κακή συμμόρφωση, παρενέργειες φαρμάκων, κακή απορρόφηση κλπ).
4. Αποκλεισμός άλλης διάγνωσης.

Υπάρχει το παράδοξο IRIS, σε ανθρώπους που λαμβάνουν ήδη TB θεραπεία και το αποκαλυπτικό, σε ασθενείς που ξεκινούν αντιρρετροϊκή αγωγή και αποκαλύπτονται συμπτώματα TB που υπήρχαν σε υποκλινική μορφή (28).

Συνηθέστερα συμπτώματα είναι: η εμφάνιση δύσπνοιας, υποτροπιάζοντος πυρετού και διόγκωσης λεμφαδένων, καθώς και γενικά συμπτώματα (ιδρώτας, απώλεια βάρους, αδυναμία). Στους πνεύμονες μπορεί να εμφανιστούν καινούργιες διηθήσεις, πλευριτική συλλογή και ενδοβρογχικές εστίες. Στην κοιλιά να προκληθεί κοκκιωματώδης ηπατίτιδα, λεμφαδενοπάθεια και περιτονίτιδα. Σπανιότερα, μπορεί να προσβληθεί και το ΚΝΣ (μηνιγγίτιδα, ενδοκράνια κοκκιώματα, εγκεφαλικό απόστημα) και να οδηγήσει σε σοβαρές καταστάσεις με πτωχή πρόγνωση, απειλητικές για τη ζωή (29).

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα της λεμφαδενοπάθειας υφίστανται συνήθως αυτόματα. Σε αρκετούς ασθενείς αρκεί η επιμήκυνση του αντι TB σχήματος αγωγής, χωρίς να καθορίζεται κάποια ιδανική διάρκεια. Ανάλογα με τις εκδηλώσεις και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, γίνεται και η διαχείρισή τους, πχ παροχέτευση αποστημάτων ή πλευριτικής συλλογής, βρογχοσκόπηση κλπ. Η χορήγηση κορτικοειδών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών οδηγεί σε μικρότερης διάρκειας νοσηλείες, ανακουφίζει από τα έντονα συμπτώματα και βελτιώνει την ακτινολογική εικόνα. Στους περισσότερους ασθενείς, 1-2 mg/kg πρεδνιζολόνης για 2 εβδομάδες και μετά προοδευτική μείωση της δοσολογίας, μειώνουν τη θνητότητα από IRIS (30). Στα άτομα με HIV η αντιρρετροϊκή αγωγή πρέπει να συνεχίζεται (31).

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα τόσο των αντιφυματικών όσο και των υπόλοιπων φαρμάκων. Οι αναστολείς του CYP3A, όπως το ritonavir, αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της λοίμωξης από HIV, αυξάνουν τα επίπεδα των ριφαμυκινών και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ραγοειδίτιδα, λευκοπενία και αρθραλγίες.

Όσον αφορά στις κινολόνες, η απορρόφησή τους ελαττώνεται σημαντικά από δισθενή κατιόντα, όπως ασβέστιο, σίδηρος και ψευδάργυρος που υπάρχουν μέσα σε αντιόξινα συμπληρώματα και βιταμίνες. Για τον λόγο αυτό τα σκευάσματα αυτά πρέπει να λαμβάνονται σε απόσταση τουλάχιστον 2 ωρών από τις κινολόνες. Επιπλέον, τα επίπεδα της μοξιφλοξασίνης ελαττώνονται κατά 25-30% όταν συγχορηγείται με ριφαμικίνη. Επομένως, σε περίπτωση ανάγκης για συγχορήγηση κινολόνης με ριφαμικίνη, όπως στην περίπτωση αντοχής στην H, η προτιμώμενη κινολόνη είναι η λεβοφλοξασίνη.

Η συντριπτική πλειονότητα των κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων των αντιφυματικών φαρμάκων αφορούν στην επίδραση των ριφαμυκινών στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων. Οι ριφαμυκίνες αυξάνουν τον μεταβολισμό και επομένως ελαττώνουν τα επίπεδα πολλών φαρμάκων. Για τον λόγο αυτό κατά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρόνια αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής για το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων, που κυρίως αφορούν τη ριφαμικίνη και να γίνονται οι ανάλογες τροποποιήσεις των φαρμάκων.

Παραδείγματα φαρμάκων που αλληλεπιδρούν σημαντικά με τις ριφαμυκίνες είναι τα αντιρετροικά, οι μακρολίδες (αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη), ορμονικές θεραπείες (οιστρογόνα, ταμοξιφένη), κυτταροστατικά (τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη), αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, DOAC's), αντιικά (νιρματρελβίρη-ριτοναβίρη), ναρκωτικά (μεθαδόνη), αντιεπιληπτικά, καρδιαγγειακά (β- blocker, αΜΕΑ, digoxin) και στατίνες (1).

Η ισονιαζίδη αποτελεί ισχυρό αναστολέα αρκετών ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 και μπορεί να ελαττώσει τον μεταβολισμό φαρμάκων αυξάνοντας έτσι τα επίπεδά τους. Τα συνηθέστερα φάρμακα που επηρεάζονται είναι τα αντιεπιληπτικά φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη. Η ισονιαζίδη αυξάνει, επίσης, τη συγκέντρωση των βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται με οξείδωση, όπως η διαζεπάμη και η τριαζολάμη, αλλά όχι αυτών που μεταβολίζονται με σύνδεση όπως η οξαζεπάμη. Η επίδραση της ριφαμικίνης στο σύστημα P450 υπερβαίνει αυτή της ισονιαζίδης και το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση των επιπέδων φαρμάκων, όπως η φαινυτοΐνη και η διαζεπάμη. Η ισονιαζίδη μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της ακεταμινοφαίνης, του βαλπροϊκού οξέος και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (1,5,6).

Φυματίωση με αρνητικές καλλιέργειες

Πιθανές αιτίες για αρνητικά μικροβιολογικά αποτελέσματα, όταν η TB είναι κλινικά πιθανή, αποτελούν η πρόσφατη χρήση φαρμάκων με βακτηριοκτόνο δράση έναντι του *M. tuberculosis*, όπως οι κινολόνες, το μικρό βακτηριακό φορτίο, τα ανεπαρκή ή ακατάλληλα δείγματα, οι περιοδικές διακυμάνσεις στον αριθμό των αποβαλλόμενων βακίλων, η ανάπτυξη άλλων μικροβίων στη καλλιέργεια και λάθη κατά τη συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια με την εισαγωγή των μοριακών μεθόδων, οι παράγοντες αυτοί έχουν μειωθεί σημαντικά. Η διαχείριση ασθενούς με αρνητικές καλλιέργειες φαίνεται στο Σχήμα 3.2. Στην περίπτωση χαμηλής κλινικής υποψίας, στέλνονται τα απαραίτητα δείγματα, αλλά αναζητούμε ταυτόχρονα και άλλη εναλλακτική διάγνωση. Αν προκύψει θετικό αποτέλεσμα, γίνεται έναρξη της αγωγής (32).

Κύηση και γαλουχία

Η θεραπεία της TB κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν πρέπει να αναβάλλεται ή να καθυστερεί, καθώς ο κίνδυνος μη θεραπευθείσας TB για τη μητέρα και το κύημα είναι μεγαλύτερος από τη φαρμακευτική αγωγή. Τα αντιφυματικά φάρμακα διέρχονται τον πλακούντα αλλά δε φαίνεται να έχουν τερατογόνο δράση. Ο Π.Ο.Υ. συνιστά το κλασικό τετραπλό σχήμα, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα σε όλο τον κόσμο. Από την άλλη πλευρά η Αμερικανική Εταιρεία Θώρακα εμφανίζει σκεπτικισμό ως προς τη χορήγηση της πυραζιναμίδης και συνιστά η απόφαση να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται υπόψη η επιθυμία της

ασθενούς. Στην Ελλάδα προτείνεται 3πλο σχήμα που περιλαμβάνει ριφαμπικίνη- ισονιαζίδη- εθαμβουτόλη για τουλάχιστον 9 μήνες.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ορισμένες αναφορές χορήγησης δευτερευόντων φαρμάκων σε έγκυες γυναίκες με ανθεκτική φυματίωση που είχαν επιτυχή κατάληξη. Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση κινολονών, οι οποίες γενικά αντενδείκνυνται κατά την κύηση (33).

Ο θηλασμός ενθαρρύνεται στις γυναίκες με φυματίωση, εφόσον ευρίσκονται υπό αγωγή και δε μεταδίδουν. Τα αντιφυματικά φάρμακα που λαμβάνονται από τη μητέρα διέρχονται σε μικρές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα, χωρίς να βλάπτουν το βρέφος και χωρίς σε καμία περίπτωση να αποτελούν υποκατάστατο θεραπείας για αυτό (1).

Νεφρική νόσος

Η νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί ενός βαθμού ανοσοκαταστολή, ως εκ τούτου οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν χειρότερη έκβαση ως προς την TB. Επιβάλλεται αναπροσαρμογή των δόσεων αρκετών φαρμάκων: εθαμβουτόλη, πυραζιναμίδα, λεβοφλοξασίνη, κα. Για την πλειονότητα των φαρμάκων, τα οποία απαιτούν προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min ή υπό αιμοκάθαρση, αυτή γίνεται μέσω της αύξησης των μεσοδιαστημάτων χορήγησης πχ. 3 φορές την εβδομάδα αντί καθημερινά. Λεπτομέρειες τροποποίησης των δόσεων των φαρμάκων παρατίθενται στον Πίνακα 3.7. Στην ομάδα των ασθενών αυτών τα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται ιδανικά αμέσως μετά την αιμοκάθαρση (1).

Ηπατική νόσος

Ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας αυξάνεται σε ασθενείς με γνωστή ηπατική νόσο, μεταμόσχευση ήπατος και ηπατίτιδα C, αλλά και όταν οι τρανσαμινάσες πριν την έναρξη των αντιφυματικών φαρμάκων είναι αυξημένες. Σε ασθενείς με γνωστή ηπατική νόσο ή αύξηση της ALT μπορούν να επιλεγούν σχήματα με ένα ή δύο ηπατοτοξικά φάρμακα (1). Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ηπατίτιδα B ή C χωρίς συμπτώματα ή αύξηση των τρανσαμινάσων, οι Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν 9μηνο σχήμα, χωρίς πυραζιναμίδα.

Προχωρημένη ηλικία

Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας εμφανίζουν συχνά επιπλοκές από την αντιφυματική αγωγή, αφενός λόγω επηρεασμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και αφετέρου λόγω ταυτόχρονης λήψης και άλλων φαρμάκων. Επιπλέον, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας αυξάνεται με την ηλικία. Σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο και ηλικία > 75 ετών ίσως είναι φρονιμότερη η αποφυγή της πυραζιναμίδης και η παράταση του σχήματος στους 9 μήνες. Ιδιαίτερη προσοχή, επίσης, χρειάζεται για τη διαχείριση των αλληλεπιδράσεων των αντιφυματικών φαρμάκων με τα λοιπά φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών (1).

Έκβαση θεραπείας

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θεσπίσει συγκεκριμένους ορισμούς για την έκβαση, που για τη φυματίωση από ευαίσθητα στελέχη περιγράφονται στον Πίνακα 3.8. Από τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και τη διεθνή βιβλιογραφία είναι εμφανές ότι η θνητότητα από τη φυματίωση, ακόμη και αυτή που οφείλεται σε ευαίσθητα στελέχη, εξακολουθεί να αποτελεί πραγματικότητα και ανέρχεται σε κάποιες μελέτες μέχρι και στο 8%. Κατά κανόνα, αφορά σε ηλικιωμένα άτομα με πολλαπλές συννοσηρότητες, λοίμωξη από HIV, υποσιτισμό, ανεπάρκεια οργάνων, αλκοολισμό, χρήση παράνομων ουσιών, εκτεταμένη νόσο, παρουσία κοιλότητας στην ακτινογραφία θώρακα και διάρκεια συμπτωμάτων πάνω από 4 εβδομάδες μέχρι τη διάγνωση (34).

Ανθεκτική φυματίωση

Η διαχείριση της ανθεκτικής TB αποτελεί μία πρόκληση και θα πρέπει να γίνεται από πνευμονολόγους με εμπειρία στο θέμα. Παρακάτω παρατίθενται οι υποπερίπτώσεις αντοχής και η διαχείρισή τους.

Αντοχή στην Ισονιαζίδη

Η αντοχή στην ισονιαζίδη, χωρίς να υπάρχει ταυτόχρονη αντοχή στη ριφαμπικίνη είναι ιδιαίτερα συχνή παγκοσμίως και κυμαίνεται από 5 ως 11%. Στην Ελλάδα το ποσοστό αυτό είναι ίδιο με τον παγκόσμιο μέσο όρο, δηλαδή **8%**. Η υψηλή αυτή πιθανότητα συνεπάγεται ότι το ενδεχόμενο αντοχής στην ισονιαζίδη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε περίπτωση TB.

Έχει διαπιστωθεί ότι το κλασικό σχήμα για τη TB από ευαίσθητα στελέχη, ακόμη και όταν η εθαμβουτόλη παραμένει στη φάση συνέχισης, δεν έχει βέλτιστα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της TB με αντοχή στην ισονιαζίδη. Η χορήγηση του κλασικού σχήματος σε ασθενείς με αντοχή στην ισονιαζίδη οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας (11%), υποτροπής (10%) και επέκτασης της αντοχής (8%). Στην ουσία, **η αντοχή στην ισονιαζίδη είναι συχνά το πρώτο βήμα για την πολυανθεκτική φυματίωση και επομένως πρέπει να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά.**

Η προσθήκη μιας κινολόνης στο υπάρχον σχήμα σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας επιτυχούς έκβασης, για το λόγο αυτό η προσθήκη κινολόνης συνιστάται και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και από τις ATS/CDC/ERS/IDSA. Ως προς την επιλογή της κινολόνης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει τη λεβοφλοξασίνη, αφενός γιατί έχει το καλύτερο προφίλ ασφάλειας και έχει μελετηθεί περισσότερο και αφετέρου λόγω των λιγότερων αλληλεπιδράσεων της με άλλα φάρμακα, όπως η ριφαμπικίνη. Πριν την προσθήκη της κινολόνης στο σχήμα, πρέπει οπωσδήποτε να επιβεβαιώνεται η ευαισθησία στη ριφαμπικίνη και ιδανικά να ελέγχεται η ευαισθησία στις κινολόνες και την πυραζιναμίδα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 6 μήνες λεβοφλοξασίνης, ριφαμπικίνης, εθαμβουτόλης και πυραζιναμίδης.

Το συνηθέστερο σενάριο είναι να διαπιστωθεί η αντοχή στην ισονιαζίδη, ενώ ο ασθενής έχει λάβει ήδη το κλασικό σχήμα για δύο μήνες. Στην περίπτωση αυτή: 1) επανελέγχεται η ευαισθησία στη ριφαμπικίνη με ταχύ μοριακό έλεγχο, άμεσα σε νέο θετικό δείγμα, εφόσον αυτό είναι δυνατό και 2) αν η ριφαμπικίνη εξακολουθεί να είναι δραστική, προστίθεται στο σχήμα λεβοφλοξασίνη και το σχήμα συνεχίζεται αυτούσιο για 6 ακόμη μήνες.

Αντοχή στη ριφαμπικίνη

Η αντοχή στη ριφαμπικίνη, χωρίς αντοχή στην ισονιαζίδη είναι σπάνια. Για τον λόγο αυτό, η ανίχνευση αντοχής στη ριφαμπικίνη με τις ταχείες μοριακές μεθόδους άμεσα στο δείγμα θεωρείται συνώνυμη της διάγνωσης της πολυανθεκτικής φυματίωσης. Η επίσημη σύσταση είναι ότι η TB με αντοχή στην ριφαμπικίνη μόνο, αντιμετωπίζεται όπως ακριβώς και η πολυανθεκτική TB.

Σύνθετη αντοχή

Η αντιμετώπιση της σύνθετης αντοχής, δηλαδή της αντοχής σε τουλάχιστον δύο φάρμακα, αλλά όχι στον συνδυασμό ριφαμπικίνης και ισονιαζίδης είναι ένα επίσης περίπλοκο ζήτημα. Τα θεραπευτικά σχήματα για τους διάφορους συνδυασμούς αντοχής παρατίθενται στον Πίνακα 3.9. Ο βασικός κανόνας σχεδιασμού του σχήματος συνίσταται στην επιστράτευση καταρχήν των διαθέσιμων δραστικών, πρωτευόντων, αντιφυματικών φαρμάκων με την προσθήκη μιας κινολόνης και ενδεχομένως ενέσιμου παράγοντα. Είναι σημαντικό να υπάρχει καθοδήγηση από ειδικό στη φυματίωση για την τελική απόφαση του θεραπευτικού σχήματος.

Πολυανθεκτική (multidrug-resistant, MDR) φυματίωση λέγεται ο συνδυασμός αντοχής στα δύο πρωτεύοντα, ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη.

Φυματίωση με εξαιρετικά εκτεταμένη αντοχή (extensively drug-resistant, XDR) εμφανίζει αντοχή, όπως η πολυανθεκτική και επιπλέον στις κινολόνες και είτε στη βεδακιλίνη είτε στη λινεζολίδα είτε και στις δύο.

Σε σχέση με τη TB από ευαίσθητα στελέχη, η ανθεκτική και πολύ περισσότερο η πολυανθεκτική TB βασίζεται στα δευτερεύοντα αντιφυματικά, που είναι φάρμακα με μικρότερη δραστικότητα ή/και μεγαλύτερη τοξικότητα από τα πρωτεύοντα, και για το λόγο αυτό η θεραπεία είναι συχνά μακρύτερη, λιγότερο αποτελεσματική και δυσκολότερα ανεκτή. Η ευθύνη για την ολοκλήρωση και την επιτυχία της αγωγής βαρύνει πρωτίστως τον ιατρό και το σύστημα υγείας και λιγότερο τον ασθενή (1,2).

Προσπάθεια για τη διαπίστωση αντοχής πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή. Επειδή η ριφαμπικίνη είναι το δραστικότερο φάρμακο της αντιφυματικής θεραπείας και η αντοχή σε αυτή είναι εύκολα ανιχνεύσιμη (διότι οφείλεται στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων σε μεταλλάξεις ενός μόνο γονιδίου), η ταχεία ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη ιδανικά πρέπει να επιχειρείται σε κάθε ασθενή με πιθανή TB, άμεσα στο δείγμα πτυέλων με ταχείες μοριακές μεθόδους (34).

Οι μεγαλύτερες Επιστημονικές Πνευμονολογικές και Λοιμωξιολογικές Εταιρείες παγκοσμίως (ATS/CDC/ERS/IDSA) συνιστούν έλεγχο για μετάλλαξη στη ριφαμπικίνη όταν η επίπτωση της φυματίωσης είναι $\geq 20/100.000$ πληθυσμού και το ποσοστό της πολυανθεκτικής φυματίωσης $\geq 2\%$. **Στην Ελλάδα, που το ποσοστό της MDR φυματίωσης είναι περίπου 4%, η ταχεία ανίχνευση αντοχής στην ριφαμπικίνη έχει σαφή λόγο να γίνεται σε κάθε ασθενή.**

Η θεραπεία της ανθεκτικής TB βασίζεται στη χορήγηση φαρμάκων, στα οποία υπάρχει τεκμηριωμένη ευαισθησία ή υψηλή πιθανότητα αυτής. Η μηνιαία αποστολή δειγμάτων για καλλιέργεια φαίνεται ότι υπερέχει της αποστολής κάθε δύο μήνες. Αν οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές μετά από 3 μήνες θεραπείας ή υπάρχει εκ νέου θετικό αποτέλεσμα μετά από αρνητικοποίησή τους, οι δοκιμασίες ευαισθησίας πρέπει να επαναληφθούν και το θεραπευτικό σχήμα να επαναξιολογηθεί (34).

Παραδοσιακά, η μετάπτωση από την αρχική φάση στη φάση συνέχισης, γινόταν με τη διακοπή του ενέσιμου παράγοντα. Ωστόσο, με την κυκλοφορία νέων φαρμάκων όπως η βεδακιλίνη και η πρετομανίδα, φαίνεται ότι η κατάσθρωση επαρκούς σχήματος για την πολυανθεκτική φυματίωση, χωρίς ενέσιμο παράγοντα, είναι πλέον εφικτή. Με βάση τις τελευταίες οδηγίες, οι ασθενείς με MDR φυματίωση λαμβάνουν 6-9 μήνες θεραπείας με βεδακιλίνη, πρετομανίδα, λινεζολίδα με ή χωρίς μοξιφλοξασίνη (**BPaL και BPaLM**) ανάλογα με το αν υπάρχει ευαισθησία, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.10.

Η αντιμετώπιση της MDR TB όταν δεν είναι διαθέσιμα ή δεν μπορούν να ληφθούν για οποιοδήποτε λόγο η λινεζολίδα, η βεδακιλίνη και η πρετομανίδα, καθώς και της XDR TB γίνεται με **εξατομικευμένο σχήμα** με βάση τις οδηγίες των ATS και WHO, περιλαμβάνει 5 δραστικά φάρμακα όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.11 και έχει διάρκεια αρχικής φάσης 5-7 μήνες από την αρνητικοποίηση των καλλιεργείων (35,36). Η συνολική της διάρκεια είναι 15-21 μήνες από την αρνητικοποίηση των καλλιεργείων για την MDR TB και 15-24 μήνες για την XDR TB. Για την κατάσθρωση του θεραπευτικού σχήματος, λαμβάνεται υπόψη τόσο η τεκμηρίωση των ευαισθησιών, τα προσδοκώμενα οφέλη και πιθανές τοξικότητες, όσο και οι προτιμήσεις του ασθενή ιδίως σε σχέση με τη χρήση ενέσιμων παραγόντων. Σε κάθε περίπτωση, η αντιμετώπιση της MDR και της XDR TB γίνεται αποκλειστικά σε εξειδικευμένα κέντρα από ειδικούς, με εμπειρία στη χρήση των φαρμάκων και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (4).

Πίνακας 3.1.

Αριθμός βακίλων που απαιτούνται ώστε να εμφανιστεί ένας με μετάλλαξη που να του προσδίδει αντοχή στα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα (1)

Ισονιαζίδη	1×10^5 - 10^6 βάκιλοι
ΡΙφαμπικίνη	1×10^7 - 10^8 βάκιλοι
Στρεπτομυκίνη	1×10^5 - 10^6 βάκιλοι
Εθαμβουτόλη	1×10^5 - 10^6 βάκιλοι
Πυραζιναμίδα	1×10^2 - 10^4 βάκιλοι
Φθοριοκινολόνη	1×10^5 - 10^6 βάκιλοι
Άλλα φάρμακα	1×10^3 - 10^6 βάκιλοι

Πίνακας 3.2 Αριθμός βακίλων σε διάφορες καταστάσεις (1)

Λανθάνουσα φυματίωση	10^3 - 10^4 βάκιλοι
Φυματίωση με αρνητική χρώση αλλά θετική καλλιέργεια	10^6 βάκιλοι
Φυματίωση με θετική χρώση	10^7 - 10^9 βάκιλοι
Φυματίωση με κοιλότητα	10^7 - 10^9 βάκιλοι
Φυματίωση με διηθήσεις	10^4 - 10^7 βάκιλοι
Φυματίωση με οζίδια	10^4 - 10^6 βάκιλοι
Φυματιώδης λεμφαδενίτιδα	10^4 - 10^6 βάκιλοι
Φυματίωση νεφρού	10^7 - 10^9 βάκιλοι
Εξωπνευμονική φυματίωση	10^4 - 10^6 βάκιλοι
Πολύ εκτεταμένη φυματίωση	10^{12} βάκιλοι

Πίνακας 3.3. Δόσεις των πρωτευόντων αντιφυματικών φαρμάκων (1)

Φάρμακο	Πληθυσμός	Ημερησίως
Ισονιαζίδη	Ενήλικες	5mg/kg Συνήθως 300mg
	Παιδιά	10-15mg/kg
ΡΙφαμπικίνη	Ενήλικες	10mg/kg Συνήθως 600mg
	Παιδιά	10-20mg/kg
Εθαμβουτόλη	Ενήλικες	15-25mg/kg 40-55kg: 800mg 56-75kg: 1200mg 76-90kg: 1600mg
	Παιδιά	20 (15-25)mg/kg
Πυραζιναμίδα	Ενήλικες	20-30mg/kg 40-55kg: 1000mg 56-75kg: 1500mg 76-90kg: 2000mg
	Παιδιά	35 (30-40)mg/kg

Πίνακας 3.4:

Πίνακας με τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν πρόσφατα μελετηθεί για την TB από ευαίσθητα στελέχη.

Θεραπευτικό Σχήμα	Σχόλιο
2RHEZ/4-7RH	Σύσταση για πνευμονική TB σε χώρες που η Rpt δεν είναι διαθέσιμη. Σύσταση για εξωπνευμονική TB, όλες οι ηλικίες (4).
2RHEZ/2RH	Μελετήθηκε σε ενήλικες με αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων στις 8 εβδομάδες, χωρίς κολύτητα- απέτυχε (23).
2RHMZ/2RHM	Μελετήθηκε σε ενήλικες με πνευμονική TB- απέτυχε (16).
2RMEZ/2RM	Μελετήθηκε σε ενήλικες με πνευμονική TB- απέτυχε (16).
2RHGZ/2RHG	Μελετήθηκε σε ενήλικες με πνευμονική TB- απέτυχε (17).
2RMEZ/2Rpt*M (2 ανά εβδομάδα)	Μελετήθηκε σε ενήλικες με πνευμονική TB- απέτυχε (15).
2RMEZ/4RptM (1 ανά εβδομάδα)	Μελετήθηκε σε ενήλικες με πνευμονική TB και έδειξε μη κατωτερότητα με το σχήμα RHEZ/4RH (15).
2RptHMZ/2RptMH	Σύσταση για πνευμονική TB σε ασθενείς με ηλικία ≥ 12 ετών (4,11).
2RH(E)Z/2RH	Σύσταση σε παιδιά με πνευμονική TB με ηλικία >3 μηνών και <16 ετών με αρνητική χρώση και μη σοβαρή πνευμονική TB ή περιφερική TB λεμφαδενίτιδα (4).
Στρατηγική 2BLHZE	Μελετήθηκε σε ενήλικες με πνευμονική TB και έδειξε μη κατωτερότητα σε σχέση με το σχήμα 2RHEZ/4RH (26)

Ο αριθμός υποδεικνύει τη διάρκεια του σχήματος σε μήνες

R: ριφαμπικίνη, H: ισονιαζίδη, E: εθαμβουτόλη, Z: πυραζιναμίδα, Rpt: ριφαπεντίνη στη δόση των 1200mg, Rpt*: ριφαπεντίνη στη δόση των 900mg, B: βεδακιλίνη, L: λινεζολίδα

Πίνακας 3.5 Πλάνο παρακολούθησης ασθενή με φυματίωση (1).

			ΜΗΝΕΣ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ							
ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΑΡΧΙΚΑ	1	2	3	4	5	6	7	8	ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ										
Χρώσεις και καλλιέργειες πτυέλων	Υ	Υ	Υ	Π	Π					Π
Δοκιμασία ευαισθησίας	Υ			Π						
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ										
Ακτινογραφία ή άλλη εικόνα	Υ			Π						Π
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ										
βάρος	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	
κλινικά συμπτώματα	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	
όραση	Υ	Υ	Υ	Π	Π	Π	Π	Π	Π	
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ										
AST, ALT, χολερυθρίνη, ALP	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	Υ	
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ	Υ	Π	Π	Π	Π	Π	Π	Π	Π	
PLT	Υ	Π	Π	Π	Π	Π	Π	Π	Π	
HIV, ηπατίτιδα Β και C	Π									
ΣΔ	Π									

- Στον πίνακα, όπου Υ: υποχρεωτική ενέργεια, όπου Π: προαιρετική ενέργεια
- Αποστολή για χρώση και καλλιέργεια κάθε μήνα μέχρι 2 συνεχόμενα (-) αποτελέσματα
- Τουλάχιστον 1 δείγμα για μοριακό έλεγχο στην αρχή
- Αντιβιογράμμα για H, R, E, Z- επανάληψη αν θετική καλλιέργεια στους 3 μήνες
- Μηνιαίος έλεγχος βάρους- προσαρμογή δόσης φαρμάκων
- Εθαμβουτόλη: έλεγχος οπτικής οξύτητας και αντίληψης χρωμάτων
- Έλεγχος ηπατικής βιοχημείας στην αρχή, μετά: αν παθολογική στην αρχή, συμπτώματα, αλκοολισμός, ιστορικό ηπατοπάθειας ή φαρμακευτικής ηπατίτιδας από άλλη αιτία, HIV

Πίνακας 3.6 Διαχείριση διακοπών στη θεραπεία (1).

Στιγμή διακοπής	Χαρακτηριστικά διακοπής	Προσέγγιση
Αρχική φάση	Διακοπή < 14 ημερών	Συνέχιση θεραπείας μέχρι να συμπληρωθεί ο συνολικός αριθμός δόσεων, εφόσον αυτό μπορεί να γίνει μέσα σε 3 μήνες
	Διακοπή > 14 ημερών	Επανάναρξη θεραπείας από την αρχή
Φάση συνέχισης	Έχει ληφθεί $\geq 80\%$ των δόσεων και η αρχική χρώση πτυέλων ήταν αρνητική	Περαιτέρω θεραπεία μπορεί να μην είναι απαραίτητη
	Έχει ληφθεί $\geq 80\%$ των δόσεων και η αρχική χρώση πτυέλων ήταν θετική	Συνέχιση θεραπείας μέχρι τη συμπλήρωση του συνολικού αριθμού των δόσεων*
	Έχει ληφθεί $\leq 80\%$ των δόσεων και η συνολική διακοπή είναι < 3 μηνών	Συνέχιση θεραπείας μέχρι τη συμπλήρωση του συνολικού αριθμού των δόσεων εκτός και αν η διακοπή έχει συνεχιζόμενη διάρκεια > 2 μηνών Αν η θεραπεία δεν μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα στον απαραίτητο χρόνο ^a , η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από την αρχή (από την αρχική φάση)
	Έχει ληφθεί $\leq 80\%$ των δόσεων και η συνολική διακοπή είναι ≥ 3 μηνών	Επανάναρξη θεραπείας από την αρχή (από την αρχική φάση)

^a για την αρχική φάση ο χρόνος αυτός είναι 3 μήνες και για την τετράμηνη φάση συνέχισης είναι 6 μήνες

*Ο συνολικός αριθμός δόσεων είναι 36 δόσεις στην αρχική φάση και 126 για τους επόμενους 4 μήνες.

Πίνακας 3.7 Προσαρμογή δοσολογίας αντιφυματικών φαρμάκων σε ελαττωμένη νεφρική λειτουργία (1).

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΛΛΑΓΗ ΣΤΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΑΡΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ < 30ml/h ή ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ
ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ	ΟΧΙ	300mg ημερησίως
ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ	ΟΧΙ	600mg ημερησίως
ΠΥΡΑΖΙΝΑΜΙΔΗ	ΝΑΙ	25-35mg/kg 3 φορές την εβδομάδα
ΕΘΑΜΒΟΥΤΟΛΗ	ΝΑΙ	20-25mg/kg 3 φορές την εβδομάδα
ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ	ΝΑΙ	750-1000mg/kg 3 φορές την εβδομάδα
ΜΟΞΙΦΛΟΞΑΣΙΝΗ	ΟΧΙ	400mg ημερησίως

Πίνακας 3.8 Ορισμός της έκβασης σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας (34).

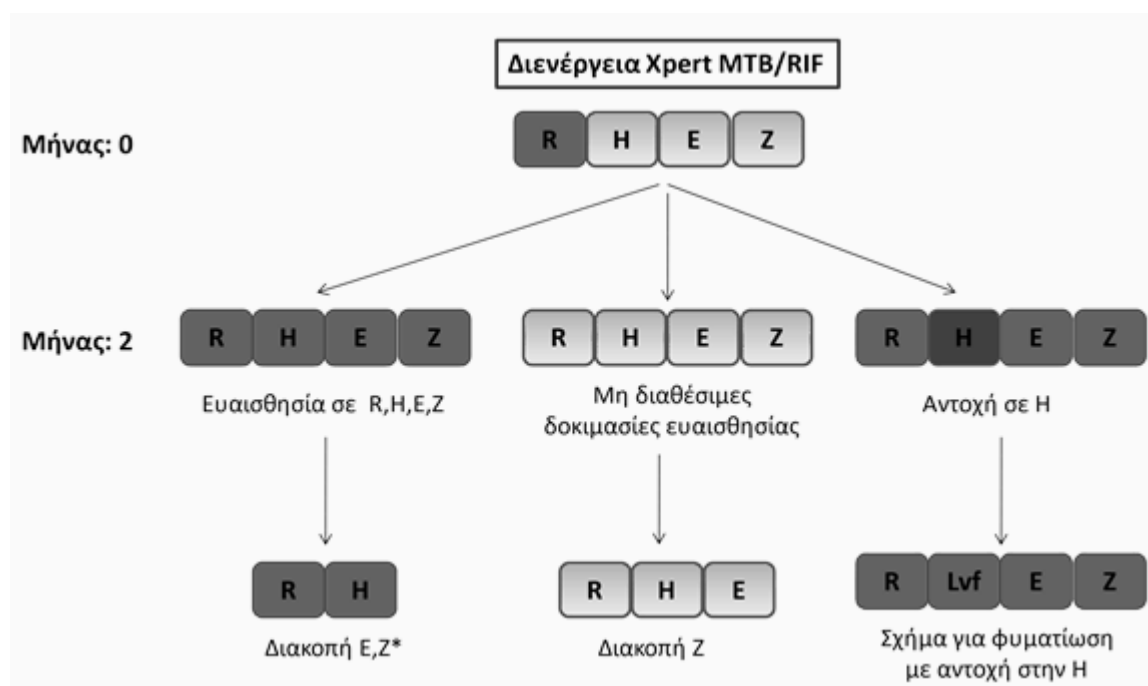
Έκβαση	Ορισμός
Ίαση	Περίπτωση πνευμονικής φυματίωσης με μικροβιολογική επιβεβαίωση ήδη από την αρχή της νόσου, που ολοκλήρωσε την προβλεπόμενη θεραπεία και έχει δύο διαδοχικές αρνητικές καλλιέργειες από δύο ξεχωριστά δείγματα με διαφορά τουλάχιστον 7 ημερών μεταξύ τους.
Ολοκλήρωση θεραπείας	Περίπτωση πνευμονικής φυματίωσης που ολοκλήρωσε χρονικά τη θεραπεία, αλλά δεν εμπίπτει στην κατηγορία της θεραπείας ή της αποτυχίας.
Αποτυχία θεραπείας	Περίπτωση φυματίωσης που διέκοψε τη θεραπεία ή χρειάστηκε να αλλάξει προσωρινά σχήμα ή στρατηγική.
Θάνατος	Περίπτωση θανάτου ασθενή πριν την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
Διακοπή θεραπείας	Περίπτωση ασθενή που δεν ξεκίνησε ή διέκοψε τη θεραπεία για διάστημα τουλάχιστον 2 συνεχόμενων μηνών.
Μη αξιολόγηση	Περίπτωση που δεν μπορεί να εξαχθεί συγκεκριμένο συμπέρασμα είτε γιατί παρακολουθείται αλλού είτε γιατί δεν είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματά του.
Θεραπευτική επιτυχία	Άθροισμα ίασης και ολοκλήρωσης της θεραπείας.

Πίνακας 3.9 Θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση της σύνθετης αντοχής.

Προφίλ αντοχής	Προτεινόμενο σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια (μήνες)	Σχόλια
H και E	R, Z και κινολόνη	6-9	Σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο πρέπει να δοθεί μακρύτερη διάρκεια θεραπείας
H και Z	R, E και κινολόνη	9-12	Σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο πρέπει να δοθεί μακρύτερη διάρκεια θεραπείας
Z	H, R	9	Συνήθως παρατηρείται σε λοιμώξεις από <i>M. bovis</i>

H: ισονιαζίδη, R: ριφαμπικίνη, Z: πυραζιναμίδα, E: εθαμβουτόλη

Σχήμα 3.1 Αλγόριθμος θεραπείας ανάλογα με τις δοκιμασίες ευαισθησίας, σε φυματίωση με ευαισθησία στη ριφαμπικίνη

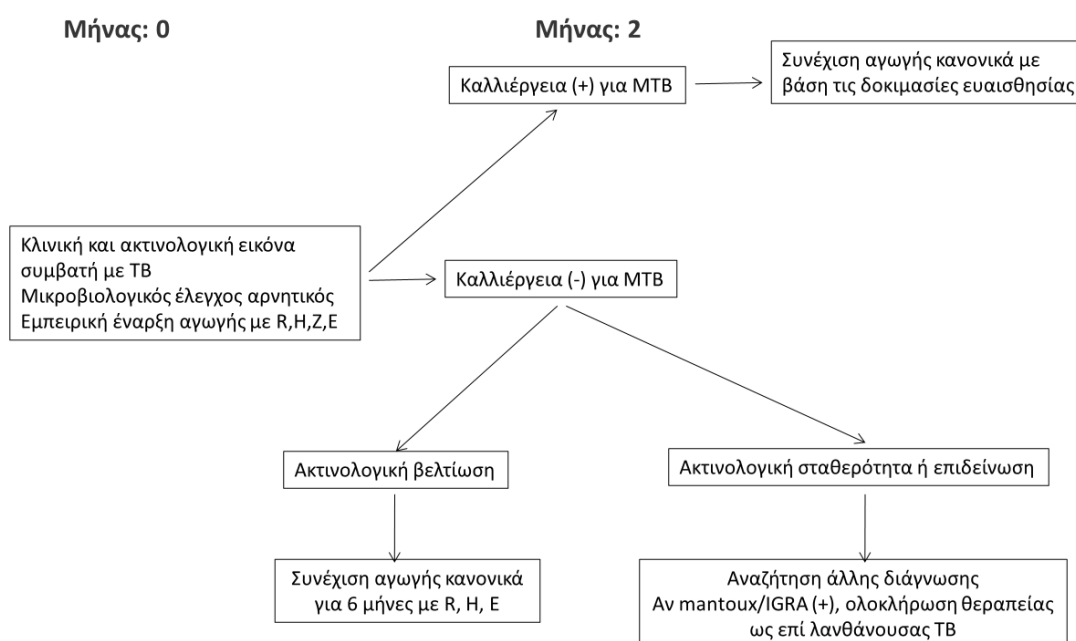


H: ισονιαζίδη, R: ριφαμπικίνη, Z: πυραζιναμίδη, E: εθαμβουτόλη

*Η διακοπή των φαρμάκων γίνεται μόνο επί κλινικής και ακτινολογικής ανταπόκρισης

Σχήμα 3.2:

Αλγόριθμος διαχείρισης ασθενούς με κλινική υποψία φυματίωσης αλλά αρνητικές καλλιέργειες.



TB: φυματίωση, MTB: M. tuberculosis, R: ριφαμπικίνη, H: ισονιαζίδη, Z: πυραζιναμίδη, E: εθαμβουτόλη

Πίνακας 3.10 Σχήμα για Πολυανθεκτική Φυματίωση - BPaL και BPaLM αγωγή 6 μηνών

Για άτομα ηλικίας >15 ετών: Οδηγίες δοσολογίας βάσει expert consensus (WHO+CDC)	
BPaL	
➤ Bedaquiline/ Βεδακιλίνη: 400mg x1 ημερησίως για 2 εβδομάδες (δόση εφόδου), Έπειτα: 200mg x1, 3 φορές την εβδομάδα για 24 εβδομάδες ➤ Pretomanid/Πρετομανίδη:200mg x1 ημερησίως για 26 εβδομάδες ➤ Linezolid/ Λινεζολίδη: 600mg x1 ημερησίως για 26 εβδομάδες	
BPaLM – σχήμα όμοιο με ανωτέρω συν:	
➤ Moxifloxacin/Μοξιφλοξασίνη: 400mg x1 ημερησίως για 26 εβδομάδες	
Δυνατότητα παράτασης χορήγησης του φαρμακευτικού σχήματος (BPaL/ BPaLM) για άλλους 3 μήνες δηλαδή συνολικά 9 μηνών αγωγή ένα υπάρχει καθυστερημένη ανταπόκριση στην αγωγή (>8 εβδομάδες)	

Πίνακας 3.11 Εξατομικευμένο σχήμα φαρμακευτικής αγωγής για την MDR/XDR-TB

Οδηγίες ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 για την ανθεκτική φυματίωση σε σύγκριση με οδηγίες WHO 2020 για σύσταση φαρμακευτικού σχήματος βήμα προς βήμα, βάσει προτεραιότητας χορήγησης φαρμάκων.

Κατά τη αρχική/εντατική φάση επιλέξτε 5 φάρμακα, έπειτα στη συνεχιζόμενη φάση συνέχιση με 4 φάρμακα				
ATS/CDC/ERS/IDSA				WHO
1	Επιλογή φθοριοκινολόνης	Λεβοφλοξασίνη ή Μοξιφλοξασίνη	LPX MPX	WHO Group A: Χορήγηση και των 3
2	Χρήση BDQ και LZD	Bedaquiline Linezolid	BDQ LZD	
3	Χρήση CFZ και CS	Clofazimine Cycloserine	CFZ CS	
4	Προσθήκη ενέσιμου εάν απαιτείται	Amikacin (or Streptomycin)	AK (SM)	WHO Group B: Προσθήκη ενός ή/και των δύο WHO Group C: Προσθήκη ώστε να συμπληρωθεί το σχήμα με την εξής σειρά: EMB DLM PZA IPM/MPM(+CLV) AK (SM) ETA ή προθειοναμίδη PAS
5	Προσθήκη εάν απαιτείται	Delamanid Ethambutol Pyrazinamide	DLM EMB PZA	
6	Προσθήκη εάν απαιτείται	Ethionamide Imepenem-cilastin ή meropenem (συν κλαβουλανικό) p-aminosalicylic acid Υψηλή δόση isoniazid	ETA IPM MPM (+CLV) PAS INH ^{HD}	

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis, Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 10, 2016.
2. José A. Caminero, Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2013.
3. José A. Caminero et al. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis, *Eur Respir Monogr* 2018; 82: 152-178.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment 2022.
5. https://pharmalist.gr/spc/PL_0501002_1.pdf
6. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050420s073,050627s012lbl.pdf
7. https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/PI_Pyrazinamide%20dated%20May%202014.pdf
8. <https://medicines.kentpharma.co.uk/wp-content/uploads/2022/12/uk-spc-100mg-0002-19141.pdf>
9. Christine Sekaggya-Wiltshire et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of rifamycin antibiotics for the treatment of tuberculosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019 Aug;15(8):615-618.
10. Amina Jindani et al. Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1599-1608
11. Wendy Carr Interim guidance 2022: 4-month rifapentine moxifloxacin regimen for the treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(8):285-289.
12. Marcus B Conde et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009 Apr 4;373(9670):1183-9. Doi
13. Dorman SE. Four month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis *N Engl J Med* 2021
14. Mohideen S. Jawahar Randomized Clinical Trial of Thrice-Weekly 4-Month Moxifloxacin or Gatifloxacin Containing Regimens in the Treatment of New Sputum Positive Pulmonary Tuberculosis Patients. Published: July 3, 2013
15. Amina Jindani High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis, *N Engl J Med* 2014; 371:1599-1608
16. Stephen H. Gillespie Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis *N Engl J Med* 2014; 371:1577-1587
17. Corinne S. Merle A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis *N Engl J Med* 2014; 371:1588-1598
18. A D Pranger et al The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. *Drugs* 2019 Feb;79(2):161-171.
19. Brendan Prideaux et al The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med* 2015 Oct;21(10):1223-7
20. Susan E. Dorman. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* 2021; 384:1705-1718.
21. Nicholas I. Paton Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis
N Engl J Med 2023; 388:873-887
22. Anna Turkova Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med* 2022; 386:911-922
23. Johnson JL Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Sep 15;180(6):558-63.
24. Kyung-Wook Jo. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen, *Respir Med* 2014 Apr;108(4):654-9

25. Carr W et al. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:285–289.
26. Paton NI, Treatment strategy for rifampine susceptible tuberculosis. *N Engl J Med* 2023; 388:873-887
27. Wendy Carr Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022 Weekly / February 25, 2022 / 71(8);285–289
28. Massimiliano Lanzafamea. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 3 (2016) 6–9
29. Carson M. Quinn. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease *Life (Basel)*. 2020 Nov; 10(11): 262
30. Meintjes G et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*2010;24:2381–90.
31. Török ME et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)–associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374–83.
32. Sia IG, Current concepts in the management of Tuberculosis, *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):348-361
33. https://www.bayer.com/sites/default/files/Greece-%20Avelox%20IV%20400mg_250mL_10.11.2020.pdf
34. WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. G. Geneva: World Health Organization; 2021..
35. ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *An Official Am J Respir Crit Care Med* Vol 200, Iss 10, pp e93–e142, Nov 15, 2019
36. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment 2020.

4| ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

- *Κυρίως υπεύθυνοι για τη διασπορά της φυματίωσης (TB) είναι οι συμπτωματικοί ασθενείς με βήχα, κοιλότητα και θετική άμεση χρώση.*
- *Οι ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη πνευμονική TB θα πρέπει να διαχωρίζονται από τους υπόλοιπους ασθενείς σε οποιαδήποτε υγειονομική δομή.*
- *Συστήνεται η χρήση χειρουργικής μάσκας από τον ασθενή με πιθανή ή επιβεβαιωμένη TB και μάσκας υψηλής αναπνευστικής προστασίας (τύπου FFP2 ή ιδανικά FFP3) από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.*
- *Η έξοδος από το νοσοκομείο με λήξη της απομόνωσης ασθενή με TB του αναπνευστικού προϋποθέτει αρνητικές άμεσες χρώσεις σε 3 συνεχόμενα δείγματα πτυέλων με απόσταση τουλάχιστον 8-24 ωρών μεταξύ τους και βελτίωση των συμπτωμάτων.*

Τρόπος μετάδοσης

Η Φυματίωση (TB) μεταδίδεται αερογενώς μέσω μολυσμένων μικροσταγονιδίων μεγέθους αερολύματος (aerosol) (1). Οι υπόλοιποι τρόποι μετάδοσης (π.χ συγγενής TB ή κατάποση γάλακτος μολυσμένου από *M. bovis*) είναι πρακτικά άνευ κλινικής σημασίας. Μόνο η πνευμονική TB και άλλες σπανιότερες μορφές όπως η TB λάρυγγα μεταδίδονται αερογενώς.

Οι ασθενείς με μεταδοτικές μορφές TB συντηρούν τη νόσο στον πλανήτη και οποιαδήποτε προσπάθεια ελέγχου της διασποράς της νόσου θα πρέπει να εστιάζεται κατά κύριο λόγο στην προσπάθεια άμεσου περιορισμού της μετάδοσης, ενεργητικού ελέγχου και θεραπείας των μολυνθέντων επαφών των ασθενών με πνευμονική TB.

Οι κυρίως υπεύθυνοι για τη διασπορά της νόσου, αν και όχι αποκλειστικά, είναι οι συμπτωματικοί ασθενείς με βήχα, κοιλότητα στον πνεύμονα και θετική άμεση χρώση. Λιγότερο πιθανή, αλλά υπαρκτή είναι και η μετάδοση TB από ασθενείς με αρνητικές χρώσεις, αλλά θετικές καλλιέργειες σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 13-17% (2),(3). Οποιαδήποτε υγειονομική δομή διαχειρίζεται ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη TB οφείλει να έχει εξ' αρχής ένα ολοκληρωμένο σχέδιο διαχείρισης και απομόνωσης και αντίστοιχες υποδομές, ώστε να εξασφαλίζεται η ταχύτερη και αποτελεσματικότερη πρόληψη περαιτέρω μετάδοσης.

Μέτρα πρόληψης

Οι ασθενείς με υποψία πνευμονικής TB θα πρέπει να διαχωρίζονται από τους υπόλοιπους ασθενείς σε οποιαδήποτε υγειονομική δομή.

Η κλινική υποψία τίθεται με βάση κυρίως επιδημιολογικά κριτήρια (πχ. καταγωγή από χώρα υψηλής επίπτωσης) σε συνδυασμό με τυπική συμπτωματολογία (βήχας από εβδομάδων με απώλεια βάρους ± πυρετό), στοιχεία από το ιστορικό (νόσηση στο παρελθόν ή επαφή με νοσούντα), καθώς και ευρήματα από την ακτινογραφία θώρακα (πχ. παρουσία κοιλότητας, διηθητικά στοιχεία κορυφών κ.α). Ο κάθε ασθενής με πιθανή ή επιβεβαιωμένη TB του αναπνευστικού πρέπει να νοσηλεύεται μόνος του, ιδανικά σε δωμάτιο αρνητικής πίεσης. Τα δωμάτια αρνητικής πίεσης είναι φτιαγμένα με τρόπο που ο αέρας εντός του δωματίου ανανεώνεται τουλάχιστον 12 φορές την ώρα. Είναι δαπανηρά στην κατασκευή και χρειάζονται εξειδικευμένη συντήρηση. Ο αριθμός τους σε κάθε υγειονομική δομή θα πρέπει να καθορίζεται από τον προβλεπόμενο αριθμό των πιθανών ασθενών. Ένας γενικός κανόνας είναι 1:120-1:40 σε σχέση με τις γενικές κλίνες (4).

Όταν δεν υπάρχουν ή δεν επαρκούν τα δωμάτια αρνητικής πίεσης, οι ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη TB θα πρέπει να νοσηλεύονται σε μονόκλινους θαλάμους με χωριστή τουαλέτα, στους οποίους οι πόρτες θα πρέπει να παραμένουν κλειστές. Δε συστήνεται η νοσηλεία μαζί με άλλους ασθενείς, με πιθανή ή επιβεβαιωμένη TB. Εναλλακτικά, η νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο ασθενών με επιβεβαιωμένη TB μπορεί να επιτραπεί μόνο υπό την προϋπόθεση ότι οι δοκιμασίες ευαισθησίας είναι γνωστές και το προφίλ αντοχής είναι κοινό. Στους 'απλούς' θαλάμους που νοσηλεύονται ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη πνευμονική TB θα πρέπει να εξασφαλίζεται ικανοποιητικός αερισμός με φυσικά ή τεχνητά μέσα, όπως μεγάλα παράθυρα,

ανεμιστήρες οροφής ή/και εξαεριστήρες σε συνδυασμό με συσκευές υπερϊώδους μικροβιοκτόνου ακτινοβολίας (UVGI) ή συσκευές καθαρισμού του αέρα με φίλτρα HEPA (5).

Η χρήση χειρουργικής μάσκας από τον ασθενή και μάσκας υψηλής αναπνευστικής προστασίας (τύπου FFP2 ή ιδανικά FFP3, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πολυανθεκτικά στελέχη) από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και τους υπόλοιπους παρευρισκόμενους σε χώρους πιθανής μετάδοσης είναι μια άμεση, εύκολη, οικονομική και εξαιρετικά αποτελεσματική παρέμβαση για την πρόληψη της μετάδοσης(6). Οι μάσκες έχουν συγκεκριμένη διάρκεια ζωής και πρέπει να ανανεώνονται ανάλογα. Παρόλο που μελέτες δείχνουν ότι οι μάσκες υψηλής αναπνευστικής προστασίας παραμένουν αποτελεσματικές έναντι του *M.tuberculosis* ακόμη και μετά από χρήση αρκετών ημερών, εφόσον δεν έχουν υγρανθεί, στις περισσότερες μελέτες προτείνεται ανανέωση αυτών μετά από μία χρήση (4-6 ωρών) ή όταν έχουν μολυνθεί εμφανώς με εκκρίσεις (6,7,8). Οι απλές χειρουργικές μάσκες που χρησιμοποιούνται από τον ασθενή έχουν ακόμη μικρότερη διάρκεια χρήσης και πρέπει να παρέχονται στον ασθενή και να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια ιατρικών και νοσηλευτικών πράξεων και κάθε φορά που χρειάζεται να βρεθεί εκτός θαλάμου.

Όλες οι διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο μετάδοσης (νεφελοποίηση-πρόκληση πτυέλων, διασωλήνωση κτλ) θα πρέπει να γίνονται, εφόσον είναι εφικτό στο δωμάτιο του ασθενούς. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα πρόληψης της μετάδοσης με αξιοποίηση όλων των διαθέσιμων ατομικών και γενικών μέτρων προστασίας. Άσκοπες μετακινήσεις εντός της υγειονομικής δομής θα πρέπει να αποφεύγονται (9,10).

Διαγνωστικές εξετάσεις

Ο αποτελεσματικότερος και ταχύτερος τρόπος περιορισμού της μετάδοσης της TB παραμένει η κλινική υποψία που οδηγεί σε άμεση αποστολή δειγμάτων, έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Αυτό ισχύει ακόμα και σε ασθενείς με ανθεκτικές μορφές TB. Στα δείγματα για τη διάγνωση της TB του αναπνευστικού περιλαμβάνονται τα πτύελα, τα προκλητά πτύελα, το γαστρικό υγρό και το βρογχικό και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Η συλλογή των δειγμάτων πτυέλων, προκλητών πτυέλων και γαστρικού υγρού πρέπει να γίνεται σε ειδικό απομονωμένο χώρο με καλό αερισμό. Η βρογχοσκόπηση σε ασθενή με πιθανή πνευμονική TB θα πρέπει να γίνεται με βάση τη σχέση κινδύνου-οφέλους, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο διασποράς. Προφανώς, όταν ασθενείς με πιθανή TB υποβάλλονται σε βρογχοσκόπηση, θα πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον ειδικά μέτρα (χρήση μάσκας ιδανικά FFP3, εναλλακτικά FFP2) για την προστασία του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Ο χώρος θα πρέπει να αερίζεται επαρκώς πριν τη διενέργεια βρογχοσκόπησης στον επόμενο ασθενή ή ιδανικά ο ασθενής με πιθανή TB να βρογχοσκοπείται τελευταίος. Μετά τη διενέργεια της βρογχοσκόπησης το βρογχοσκόπιο θα πρέπει να απολυμαίνεται και να ελέγχεται για πιθανές παραβιάσεις στην επιφάνειά του, προκειμένου να μην υπάρχει συσσώρευση μυκοβακτηριδίων σε σημεία του ενδοσκοπίου μη προσβάσιμα για κατάλληλη απολύμανση (11).

Διαχείριση μεταδοτικότητας

Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη TB και θετική άμεση χρώση θεωρούνται μεταδοτικοί για διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων από την έναρξη κατάλληλης αγωγής, δηλαδή αγωγής με φάρμακα, στα οποία υπάρχει επιβεβαιωμένη ευαισθησία. Για τους νοσηλεύομενους ασθενείς που νοσηλεύονται για λόγους απομόνωσης, η έξοδος από το νοσοκομείο προϋποθέτει αρνητικές άμεσες χρώσεις σε 3 συνεχόμενα δείγματα πτυέλων, με απόσταση τουλάχιστον 8-24 ωρών μεταξύ τους και βελτίωση των συμπτωμάτων (4). Ωστόσο, η νοσηλεία ή παραμονή στο νοσοκομείο μόνο για λόγους μεταδοτικότητας δεν είναι απαραίτητη, εφόσον υπάρχει δυνατότητα κατ'οίκον απομόνωσης, ο ασθενής θεωρείται αξιόπιστος και διαθέτει υποστηρικτικό περιβάλλον. Για τους ασθενείς με TB του αναπνευστικού που παραμένουν νοσηλεύομενοι για άλλους λόγους μετά την αρνητικοποίηση των χρώσεων ή έχουν εξαρχής αρνητική χρώση συστήνεται η παραμονή τους σε απομόνωση για λόγους προστασίας των λοιπών ασθενών, με το σκεπτικό της παραμονής του κινδύνου μετάδοσης, ακόμη στην περίπτωση αρνητικής χρώσης σε συνδυασμό με τα υποκείμενα νοσήματα των λοιπών νοσηλευομένων.

Σχετικά με τους ασθενείς με πιθανή TB και αρνητική άμεση χρώση πτυέλων σε 3 συνεχόμενα δείγματα, η διαχείριση της απομόνωσης εξαρτάται από την κλινική και ακτινολογική υποψία νόσου. Εφόσον η TB είναι η πιο πιθανή διάγνωση, ο ασθενής δύναται να εξέλθει από την απομόνωση αφού λάβει 5 τουλάχιστον ημέρες

κατάλληλη αντιφυματική αγωγή και παρουσιάσει έστω και μικρή κλινική βελτίωση. Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με πιθανή MDR-TB ή XDR-TB. Επί χαμηλής κλινικής υποψίας και αρνητικής άμεσης χρώσης σε 3 συνεχόμενα δείγματα αναπνευστικού, ο ασθενής αποδεσμεύεται από την απομόνωση μέχρι την ολοκλήρωση της διαγνωστικής διερεύνησης. Προσοχή χρειάζεται στην περίπτωση που ο ασθενής επιστρέφει σε περιβάλλον υψηλού κινδύνου.

Η μοριακή μέθοδος Xpert MTB/RIF μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος καθορισμού μεταδοτικότητας. Ασθενής με αρνητική XpertMTB/RIF, ιδανικά σε δύο δείγματα, θεωρείται μη μεταδοτικός (12).

Βιβλιογραφία

1. Lever MS, Williams A, Bennett AM. Survival of mycobacterial species in aerosols generated from artificial saliva. *Lett Appl Microbiol*. 2000 Sep;31(3):238–41.
2. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 1;47(9):1135–42
3. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. AU Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, Small PM SO *Lancet*. 1999
4. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 30;54(RR-17):1–141.
5. Riley RL, Mills CC, O'grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis*. 1962 Apr;85:511–25.
6. Diel R, Nienhaus A, Witte P, Ziegler R. Protection of healthcare workers against transmission of Mycobacterium tuberculosis in hospitals: a review of the evidence. *ERJ Open Res*. 2020 Jan;6(1):00317–2019.
7. Du J, Zhang L, Liu Y, Shu W, Ma Y, Gao J, et al. Determination of the optimal time for N95 respirator for aerosol infection control. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 11;99(50):e23709.
8. Coia JE, Ritchie L, Adisesh A, Makison Booth C, Bradley C, Bunyan D, et al. Guidance on the use of respiratory and facial protection equipment. *J Hosp Infect*. 2013 Nov;85(3):170–82.
9. Escombe AR, Moore DA, Gilman RH et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med* 2008;5(9):e188
10. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, CDC *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-17):1
11. Infection control in the bronchoscopy suite: a review of outbreaks and guidelines for prevention. Culver DA, Gordon SM, Mehta AC *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(8):1050.
12. Consensus Statement on the Use of Cepheid Xpert MTB/RIF Assay in Making Decisions to Discontinue Airborne Infection Isolation in Healthcare Settings. *National Tuberculosis Controllers Association, Association of Public Health Laboratories*; 2016.

5 | ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Εξωπνευμονική θεωρείται κάθε περίπτωση φυματίωσης που αφορά κάθε όργανο εκτός του πνεύμονα και αποτελεί το 15% του συνόλου των περιπτώσεων φυματίωσης. Σε περίπτωση συνύπαρξης πνευμονικής και εξωπνευμονικής προσβολής η φυματίωση καλείται πνευμονική. Οι λεμφαδένες και ο υπεζωκότας αποτελούν τις συχνότερες εξωπνευμονικές μορφές της νόσου. Σε κάθε περίπτωση εξωπνευμονικής φυματίωσης θα πρέπει να αποκλείεται προσβολή του αναπνευστικού συστήματος.

Κεχροειδής Φυματίωση

- *Η κεχροειδής φυματίωση (TB) είναι μια δυνητικά θανατηφόρα μορφή γενικευμένης TB που οφείλεται στην αιματογενή και/ή λεμφογενή διασπορά του *M.tuberculosis* από μια αρχική εστία.*
- *Οι κλινικές εκδηλώσεις της κεχροειδούς TB είναι γενικά μη ειδικές, συνήθως υποξείες ή χρόνιες και σπανιότερα οξείες.*
- *Η κλασική ακτινολογική εικόνα συνίσταται σε διάχυτο, ομοιογενές μικροοζώδες (διαμέτρου <5mm) πρότυπο αμφοτερόπλευρα, σε όλα τα πνευμονικά πεδία.*
- *Συστήνεται η αποστολή, τουλάχιστον, 3 πρωινών δειγμάτων πτυέλων. Επί αρνητικών αποτελεσμάτων, η λήψη δειγμάτων με βρογχοσκόπηση αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία.*
- *Επί μη διαγνωστικών αποτελεσμάτων συστήνεται λήψη υλικού από όργανα-στόχους, όπως οι λεμφαδένες, το ασκитικό ή το πλευριτικό υγρό, το ENY, ο μυελός των οστών ή το ήπαρ. Η λήψη δείγματος αίματος έχει αξία μόνο σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και υποψία γενικευμένης TB.*
- *Στη βυθοσκόπηση μπορεί να παρατηρηθούν, σε ορισμένες περιπτώσεις, αμφοτερόπλευρα φυμάτια στον χοριοειδή χιτώνα.*
- *Η θέση της συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών σε κάθε περίπτωση κεχροειδούς TB είναι αμφιλεγόμενη και θα πρέπει να εξατομικεύεται.*

Η κεχροειδής TB είναι αποτέλεσμα μαζικής αιματογενούς και/ή λεμφογενούς διασποράς από μια εξελισσόμενη εστία πρωτοπαθούς λοίμωξης ή επαναλοίμωξης από *M.tuberculosis* ή από μια εστία αναζωπύρωσης της νόσου. Οι κλινικές εκδηλώσεις της κεχροειδούς TB είναι γενικά μη ειδικές, συνήθως υποξείες, διάρκειας αρκετών εβδομάδων και περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, αδυναμία, ανορεξία, νυχτερινές εφιδρώσεις και παρατεινόμενο πυρετό. Παρατηρείται προσβολή ενός ή περισσοτέρων οργάνων (1) π.χ. λεμφαδένων, οστών, αρθρώσεων, ήπατος, κεντρικού νευρικού συστήματος (10-30%) (2) ή επινεφριδίων, η οποία συχνά είναι ασυμπτωματική. Σπανιότερα, η κεχροειδής TB εμφανίζεται ως οξεία μορφή, συνήθως απότοκος πρωτοπαθούς λοίμωξης και επιπλέκεται με σηπτικό shock, πολυοργανική ανεπάρκεια και/ή ARDS.

Κριτήρια για τη διάγνωση της κεχροειδούς νόσου είναι η συμβατή κλινική εικόνα, για τουλάχιστον 6 εβδομάδες, σε συνδυασμό με το κλασικό «κεχροειδές» πρότυπο στην ακτινογραφία θώρακα και μικροβιολογική, ιστοπαθολογική, κυτταρολογική ή μοριακή τεκμηρίωση λοίμωξης από *M.tuberculosis*.

Στον εργαστηριακό έλεγχο μπορεί να παρατηρηθούν νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία, λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση, διαταραχές πήξης και διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας. Σπανίως, το *M.tuberculosis* διηθεί τον μυελό των οστών με εκδήλωση πανκυτταροπενίας ή αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου.

Η κεχροειδής TB τεκμηριώνεται με την οξεάντοχη χρώση, τον μοριακό έλεγχο, καλλιέργεια και/ή παθολογοανατομική εξέταση. Επί απεικονιστικά, εμφανούς πνευμονικής προσβολής συστήνεται η αποστολή τουλάχιστον 3 δειγμάτων πτυέλων, που λαμβάνονται αυτόματα ή προκλητά. Η διαγνωστική ικανότητα της οξεάντοξης χρώσης στα πτύελα είναι χαμηλή (6-36%), ενώ για την καλλιέργεια κυμαίνεται μεταξύ 27% και 97%, καθώς το μυκοβακτηριδιακό φορτίο είναι σαφώς μικρότερο, συγκριτικά με την πνευμονική TB. Δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία, σχετικά με τη διαγνωστική αξία του μοριακού ελέγχου στα πτύελα, σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο καλό θα ήταν να χρησιμοποιείται. Επί αρνητικών αποτελεσμάτων από πτύελα ή δείγματα από γαστρικές πλύσεις, η συνδυασμένη αξιολόγηση βρογχοσκοπικά ληφθέντων δειγμάτων

(βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, βρογχικών εκπλυμάτων και διαβρογχικής βιοψίας) με χρώση, καλλιέργεια, ιστολογική εξέταση μπορεί να αυξήσει σημαντικά την ευαισθησία σε επίπεδα 84-92% (3) (4).

Επί αποτυχίας των προαναφερθέντων διαγνωστικών μέσων, συστήνεται η λήψη υλικού από άλλα όργανα-στόχους, όπως οι λεμφαδένες, το ασκитικό ή το πλευριτικό υγρό, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ο μυελός των οστών ή το ήπαρ. Στο δείγμα μυελού, ο συνδυασμένος έλεγχος επιχρίσματος, καλλιέργειας και μοριακού ελέγχου θέτει τη διάγνωση έως και στο 93% των ασθενών (5) (6), ενώ η βιοψία ήπατος αναδεικνύει τυροειδοποιημένα κοκκιώματα στη μεγάλη πλειοψηφία (>90%) των περιπτώσεων (7). Η λήψη δείγματος αίματος έχει αξία μόνο σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και υποψία γενικευμένης TB (ευαισθησία καλλιέργειας μέχρι 30%). Τέλος, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) συστήνει τη χρήση του τυποποιημένου kit ανίχνευσης της λιποαραβινομαννάνης (LAM) στα ούρα, σε HIV (+) ασθενείς με συμπτώματα και σημεία συμβατά με πνευμονική και/ή εξωπνευμονική TB, όταν τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα είναι κάτω από 100/μL ή σε με βαριά κλινική εικόνα, ανεξαρτήτως αριθμού των CD4 (8).

Η κλινική εξέταση ολοκληρώνεται με τη βυθοσκόπηση, στην οποία αναδεικνύονται πολλαπλά αμφοτερόπλευρα φυμάτια στον χοριοειδή χιτώνα με τη μορφή ωχρών, λευκόφαιων μακρόστενων βλαβών, εύρημα σπάνιο μεν, παθογνωμονικό δε για την κεχροειδή TB (2).

Εφόσον δεν υπάρχει προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η ATS/CDC (9), η IDSA και το NICE (10) προτείνουν για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με κεχροειδή TB, το κλασικό 6μηνο σχήμα, με επέκταση στο 12μηνο επί προσβολής του ΚΝΣ. Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, σε κάθε περίπτωση κεχροειδούς TB είναι αμφιλεγόμενη και θα πρέπει να αφορά στις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας, μεγάλων περικαρδιακών συλλογών, όταν η νόσος επιπλέκεται με ARDS, σπειραματονεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα ή σύνδρομο IRIS ή γενικά επί έντονης κλινικής συμπτωματολογίας (δύσπνοιας, υψηλού πυρετού).

Φυματιώδης Πλευρίτιδα

- **Επί υποψίας φυματιώδους (TB) πλευρίτιδας, συστήνεται ο συνδυασμός της καλλιέργειας πλευριτικού υγρού με καλλιέργεια πτυέλων, ακόμα και όταν δεν αναγνωρίζονται συμβατές πνευμονικές βλάβες στον απεικονιστικό έλεγχο.**
- **Οι XPERTMTB/RIF και XPERTMTB/RIFUltra στο πλευριτικό υγρό συμπληρώνουν τον αρχικό μικροβιολογικό έλεγχο, λόγω της υψηλής τους ειδικότητας. Μια αρνητική XPERTMTB/RIF στο πλευριτικό υγρό δεν αποκλείει με ασφάλεια την TB λοίμωξη.**
- **Σε ασθενείς με υποψία TB πλευρίτιδας συστήνεται η μέτρηση της ADA στο πλευριτικό υγρό ως εξέταση 1^{ης} γραμμής. Μια τιμή μέτρησης <36 IU/L υποδεικνύει μια εναλλακτική διάγνωση, ειδικά σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου, ενώ μια τιμή >65 IU/L είναι περισσότερο συμβατή με TB πλευρίτιδα.**
- **Επί μη διαγνωστικών αποτελεσμάτων του μικροβιολογικού ελέγχου και των βιοδεικτών στο πλευριτικό υγρό ή επί υποψίας φαρμακευτικής ανθεκτικότητας, συστήνεται λήψη βιοψίας υπό ακτινολογική καθοδήγηση και ιστολογική εξέταση, χρώση και καλλιέργεια στον ληφθέντα ιστό.**

Το πλευριτικό υγρό στην TB πλευρίτιδα είναι συνήθως εξιδρωματικό με λεμφοκυτταρικό τύπο (>50% του συνόλου των κυττάρων), ενώ στις πρώιμες φάσεις μπορεί να είναι ουδετεροφιλικό εξίδρωμα. Λόγω του χαμηλού αριθμού μυκοβακτηριδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια, η ευαισθησία της οξείαντοχης χρώσης είναι χαμηλή (έως 10%) στους HIV(-) ασθενείς με ειδικότητα που υπερβαίνει συνήθως το 90% (11). Η καλλιέργεια πλευριτικού υγρού μπορεί να ανιχνεύσει σχετικά χαμηλό αριθμό μυκοβακτηριδίων, αναγνωρίζει τον τύπο του μυκοβακτηριδίου και τις ευαισθησίες αυτού στα φάρμακα, αλλά απαιτεί συνήθως αρκετό χρόνο (3-6 εβδομάδες) και κατάλληλα εξοπλισμένο εργαστήριο. Η ευαισθησία της σαφώς υπερέχει της άμεσης χρώσης (23-58%), αλλά είναι σαφώς μη ικανοποιητική (11). Φαίνεται ότι η ευαισθησία στη διάγνωση της TB πλευρίτιδας βελτιώνεται σε έναν βαθμό, όταν τα παραπάνω συνδυαστούν με καλλιέργειες πτυέλων, ασχέτως των ευρημάτων από το πνευμονικό παρέγχυμα στην ακτινογραφία θώρακα (έως και 79%) (12).

Σχετικά με τις μοριακές μεθόδους, από τη μετα-ανάλυση 25 μελετών για τη διαγνωστική αξία της XpertMTB/RIF στο πλευριτικό υγρό αναδείχθηκε αρκετά χαμηλή μέση ευαισθησία της σε σχέση με την καλλιέργεια (49%), ενώ η ειδικότητα ήταν άριστη, αγγίζοντας το 99% (13). Σε σημαντικά χαμηλότερο αριθμό μελετών (n=4), η XpertMTB/RIFUltra είχε καλύτερη μέση ευαισθησία αλλά υποδεέστερη ειδικότητα (75% και 87% αντίστοιχα).

Η απαμινάση της αδενοσίνης (adenosine deaminase, ADA) αυξάνεται στην TB πλευρίτιδα, κατά κύριο λόγο, αλλά και σε άλλα νοσήματα όπως το εμπύημα θώρακα, η ρευματοειδής πλευρίτιδα, τα λεμφώματα και άλλες κακοήθειες. Μια συστηματική ανασκόπηση για τον ρόλο της ADA στη διάγνωση της TB πλευρίτιδας συμπεριέλαβε 174, αρκετά ανομοιογενείς μεταξύ τους, σχετικές μελέτες και συμπέρανε ότι: 1) η ADA έχει καλή ευαισθησία (92%) και ειδικότητα (90%), 2) η διαγνωστική της χρησιμότητα ποικίλλει, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, τον χώρο παροχής φροντίδας και τις τιμές που τίθενται ως όριο για τη διάγνωση. Σε χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου, η ADA δεν αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα διάγνωσης της TB, ενώ σε χώρες με χαμηλή επίπτωση αυξάνει σε αξιοσημείωτο βαθμό την ικανότητα αποκλεισμού της διάγνωσης, 3) η ειδικότητα δεν αυξάνεται όταν αυξάνεται το όριο από 36 σε 65 IU/L, (4) μια τιμή κάτω από 36 IU/L φαίνεται να αποκλείει ικανοποιητικά τη διάγνωση της TB πλευρίτιδας (ανάλυση σε 65 μελέτες), ενώ μια τιμή > 65 IU/L (ανάλυση σε μόνο 4 μελέτες) είναι περισσότερο συμβατή με τη διάγνωση (14,15). Η διάγνωση φυματιώδους πλευρίτιδας, με τη χρήση της ADA θα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη, αφού εξαντληθεί κάθε πιθανότητα μικροβιολογικής διάγνωσης και πάντα σε συνδυασμό με επιδημιολογικά και κλινικά κριτήρια που αυξάνουν την προ-εξεταστική πιθανότητα.

Η διαγνωστική ακρίβεια της INF- γ του πλευριτικού υγρού, φαίνεται ότι είναι αυξημένη και υψηλότερη στην TB πλευρίτιδα, συγκριτικά με την κακοήγη, την παραπνευμονική και τα διϊδρώματα. Σχετικά με τον ρόλο της INF- γ (όριο αναφοράς >5 pg/ml) στη διάγνωση της TB πλευρίτιδας, βρέθηκε ότι η διαγνωστική της αξία είναι υψηλή και μάλιστα ανώτερη της ADA με ευαισθησία 91% και ειδικότητα 96%. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση της INF- γ μπορεί να διαγνώσει έως και 30% περισσότερες περιπτώσεις TB πλευρίτιδας συγκριτικά με την ADA και, λόγω μεγαλύτερης ειδικότητας, να μειώσει κατά 50% τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της ADA. Επομένως, όταν είναι διαθέσιμη, μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό εργαλείο 1ης γραμμής σε ασθενείς με κλινική υποψία φυματίωσης (15).

Οι δοκιμασίες απελευθέρωσης ιντερφερόνης- γ (Interferon- Gamma Release Assays, IGRAs) στο πλευριτικό υγρό διαθέτουν μέτρια διαγνωστική αξία, με μέση ευαισθησία που κυμαίνεται από 75% -94% και μέση ειδικότητα μεταξύ 79% και 90%. Πρόκειται για μια τεχνική που έχει αυξημένο κόστος και απαιτεί ειδικό εργαστηριακό εξοπλισμό. Ο ρόλος της πιθανόν να είναι συμπληρωματικός των υπολοίπων και δεν συστήνεται ως εξέταση ρουτίνας στη διάγνωση της TB πλευρίτιδας.

Όταν ο έλεγχος (χρώση, καλλιέργεια, μοριακός έλεγχος) στο πλευριτικό υγρό είναι μη διαγνωστικός μπορεί να χρειαστεί να γίνει βιοψία υπεζωκότα, όπου ενδέχεται να ανευρεθούν οξεάντοχοι βάκιλλοι, τυροειδοποιημένα ή μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα για τα οποία έχουν αποκλειστεί οι άλλες συνήθεις αιτίες (π.χ. μυκητιασικές λοιμώξεις, ξένα σώματα, αγγειΐτιδες, άλλα αυτοάνοσα νοσήματα) και/ή θετικές ιστοκαλλιέργειες. Η κλειστή βιοψία τοιχωματικού υπεζωκότα με ειδικές βελόνες (Abrams, Cope ή Tru-cut), τυφλά ή υπό ακτινολογική (υπερηχογραφική ή υπό A/T) καθοδήγηση, παρέχουν διάγνωση, αναδεικνύοντας τυροειδοποιημένα κοκκιώματα σε έως και 80% των περιπτώσεων. Η οξεάντοχη χρώση και καλλιέργεια ιστού θετικοποιούνται σε ποσοστά έως 25 και 56%, αντίστοιχα. Επιπλέον, η ελάχιστη επεμβατική ιατρική θωρακοσκόπηση θέτει τη διάγνωση της TB σε >95% των περιπτώσεων, ειδικά όταν η εξέταση του υγρού και οι κλειστές βιοψίες δεν είναι διαγνωστικές (12). Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις υπέρ ή κατά της χρήσης των μεθόδων XPERTMTB/RIF και XPERTMTB/RIF Ultra σε υλικό βιοψίας υπεζωκότα. Στο Σχήμα 5.1 παρουσιάζεται ένας ενδεικτικός αλγόριθμος για τη διερεύνηση πιθανής φυματιώδους πλευρίτιδας. Με δεδομένο ότι σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου, όπως η Ελλάδα, τιμές ADA <40 IU/L στο πλευριτικό υγρό, αποκλείουν ικανοποιητικά την TB, στον αλγόριθμο χρησιμοποιείται το όριο των 40 IU/L (16). Παρόλο που συστήνεται η μέτρηση της ολικής ADA, προκύπτει από μελέτες ότι η ADA 2 αυξάνει κατά κανόνα στην TB πλευρίτιδα, σε αντίθεση με την ADA 1 που αυξάνει στις πλευρίτιδες άλλης αιτιολογίας.

Για τη θεραπεία της φυματιώδους πλευρίτιδας το κλασσικό εξάμηνο σχήμα θεωρείται επαρκές. Η χορήγηση κορτικοειδών δεν έχει αποδειχθεί επωφελής ως προς την υπολειμματική πάχυνση του υπεζωκότα ή την πρόληψη επιπλοκών.

Φυματιώδης λεμφαδενοπάθεια

- *Η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA) αποτελεί την 1^η επιλογή στη διαγνωστική προσέγγιση της TB λεμφαδενοπάθειας.*
- *Η χειρουργική εξαίρεση ολόκληρου λεμφαδένα αποτελεί 2^η επιλογή όταν η FNA δεν είναι τεχνικά εφικτή ή διαγνωστική, όταν η ανταπόκριση του ασθενή στην θεραπεία δεν είναι η αναμενόμενη ή όταν υπάρχει πιθανότερη εναλλακτική διάγνωση.*
- *Η μέθοδος XPERTMTB/RIF στο υλικό της FNA και/ή βιοψίας προτείνεται ως συμπληρωματική του κλασικού μικροβιολογικού ελέγχου, ιδίως σε πληθυσμούς με υψηλή επίπτωση της νόσου.*

Η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (Fine-needle aspiration, FNA) είναι μια σχετικά ασφαλής και φθηνή μέθοδος για τη λήψη υλικού και έχει επικρατήσει της χειρουργικής βιοψίας, ως αρχική διαγνωστική προσέγγιση (17). Το υλικό πρέπει να αποστέλλεται αρχικά για οξεάντοχη χρώση (ευαισθησία <40%) (18) καλλιέργεια και κυτταρολογική εξέταση (19).

Όταν η FNA δεν είναι τεχνικά εφικτή ή διαγνωστική ή η ανταπόκριση του ασθενή στη θεραπεία δεν είναι η αναμενόμενη, το επόμενο βήμα είναι η χειρουργική εξαίρεση ολόκληρου του πάσχοντα λεμφαδένα, ώστε να εξαλειφθεί η πιθανότητα σχηματισμού συριγγίου. Τα ποσοστά θετικής καλλιέργειας και ανεύρεσης συμβατών κοκκιδωμάτων στον ιστό είναι υψηλά (έως και 90% στις αναπτυγμένες χώρες). Επιπλέον, με αυτόν το τρόπο υπάρχει δυνατότητα διενέργειας δοκιμασιών ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα (20).

Ο ρόλος της αξονικής τομογραφίας και του PETscan συνίσταται στην ανάδειξη του ιδανικού σημείου παρακέντησης ή βιοψίας λεμφαδένων και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αντιφυματική αγωγή. Σε ότι αφορά τον μοριακό έλεγχο με XpertMTB/RIF, η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα της XpertMTB/RIF για το υλικό της FNA από λεμφαδένες αγγίζει το 89% και 86% αντίστοιχα, συγκριτικά με την καλλιέργεια και 82% και 96%, αντίστοιχα, με μέθοδο αναφοράς τη σύνθετη κλινικοεργαστηριακή διάγνωση. Το αρνητικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια τη νόσο. Αντίθετα, για το υλικό βιοψίας, οι αντίστοιχες τιμές ήταν 82% και 80% με μεγάλη ετερογένεια και εύρος τιμών μεταξύ των επιμέρους μελετών. Οι μελέτες που εστιάζουν στη χρησιμότητα της XpertMTB/RIF Ultra για κάθε υλικό είναι λίγες και με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, ώστε να διατυπωθούν ξεκάθαρες συστάσεις υπέρ ή κατά της χρήσης της τεχνικής στη συνήθη ρουτίνα του μοριακού ελέγχου.

Η θεραπεία της TB λεμφαδενίτιδας αποτελείται από το κλασικό εξάμηνο αντιφυματικό σχήμα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και μετά το πέρας της, μπορεί να παρατηρηθεί διόγκωση των προσβεβλημένων λεμφαδένων ή εμφάνιση νέων, χωρίς αυτό να αποτελεί απόδειξη υποτροπής ή αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Η παράδοση αυτή αντίδραση παρατηρείται συνηθέστερα μεταξύ 3 εβδομάδων και 4 μηνών από την έναρξη της θεραπείας και είναι κυρίως ανοσολογικό φαινόμενο (20). Στην περίπτωση αυτή αποστέλλονται νέα δείγματα προς εξέταση, χωρίς ωστόσο ο θετικός μοριακός έλεγχος να τεκμηριώνει θεραπευτική αποτυχία. Η χειρουργική εξαίρεση δε συστήνεται ως θεραπευτικό μέτρο ρουτίνας στην TB λεμφαδενίτιδα, ενώ οι τεχνικές διαδερμικής παροχέτευσης έχουν συσχετιστεί με παρατεταμένη εκροή πύου και καθυστερημένη επούλωση. Επί αργής κλινικής ανταπόκρισης, η φαρμακευτική αγωγή παρατείνεται πέραν του 6μήνου.

Φυματίωση μυοσκελετικού

- *Η διάγνωση της TB του μυοσκελετικού διακρίνεται σε «σαφή» ή «πιθανή» ανάλογα με την παρουσία ή όχι μικροβιολογικής διάγνωσης σε αρθρικά ή οστικά δείγματα.*
- *Η μέθοδος XpertMTB/RIF σε υλικό αναρρόφησης από άρθρωση (υγρό) ή οστικές βλάβες συστήνεται ως εξέταση 1^{ης} γραμμής και είναι συμπληρωματική του κλασικού μικροβιολογικού ελέγχου.*
- *Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις υπέρ ή κατά της χρήσης της μεθόδου XpertMTB/RIF σε υλικό βιοψίας από άρθρωση ή οστικές βλάβες καθώς και σε υλικό βιοψίας οστού ή άρθρωσης.*
- *Ο συνδυασμός βιοψίας με ιστοκαλλιέργεια ή/και καλλιέργειας αρθρικού υγρού είναι πιο πιθανό να θέσει τη διάγνωση.*

Η TB του μυοσκελετικού, η οποία αφορά οστά και/ή αρθρώσεις, αποτελεί την αρχαιότερη αναγνωριζόμενη μορφή εξωπνευμονικής TB. Η TB σπονδυλίτιδα ή νόσος του Pott, συνήθως προσβάλλει την κατώτερη θωρακική και ανώτερη οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ). Η επέκταση της νόσου έχει ως συνέπεια την προσβολή πολλαπλών συνεχόμενων σπονδύλων. Αρχικά, παρατηρείται πρόσθια σφηνοειδής καθίζηση

των σωμάτων ενός ή περισσότερων σπονδύλων, κύφωση και σχηματισμός ύβου (καμπούρας), με σχετική διατήρηση του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Η κύφωση μπορεί τελικά να οδηγήσει σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού και νευρολογική σημειολογία, που περιλαμβάνει ακόμα και την παραπληγία. Η TB του μυοσκελετικού μπορεί να επιπλακεί από «ψυχρά αποστήματα», συνήθως ανώδυνα στην ψηλάφηση. Στη ΘΜΣΣ, συνήθως, δεν προκαλούνται συμπτώματα και αποτελούν απεικονιστικό μόνο εύρημα, ενώ στην ΟΜΣΣ η επέκταση στον ψοίτη μυ μπορεί να γίνει κλινικά εμφανής, ως ανώδυνο οίδημα στη βουβωνική χώρα, την έσω επιφάνεια του μηρού, κάτω από τον βουβωνικό σύνδεσμο ή τη γλουτιαία χώρα.

Οι κυριότερες προκλήσεις στην έγκαιρη διάγνωση της TB του μυοσκελετικού είναι η συνήθης απουσία ενεργού πνευμονικής προσβολής και η αμβληχρή συμπτωματολογία από τις αρθρώσεις και τα οστά κατά την εμφάνιση της νόσου. Η διάγνωση της TB οστών-αρθρώσεων μπορεί να θεωρηθεί: 1) *σαφής (definite)*, όταν υπάρχει μικροβιολογική τεκμηρίωση σε δείγματα οστού, αρθρικού υμένα, πύου ή αρθρικού υγρού, 2) *πιθανή (probable)*, όταν απομονωθεί το *M.tuberculosis* σε άλλη εστία και τα κλινικοαπεικονιστικά ευρήματα του μυοσκελετικού είναι συμβατά με TB, με ή χωρίς ανάδειξη κοκκιωμάτων σε αντίστοιχο ιστικό δείγμα. Η οξεάντοχη χρώση και η καλλιέργεια του αρθρικού υγρού σαφώς υστερούν (ευαισθησίες <20% και <60%, αντίστοιχα) (20) σε σχέση με τη δια λεπτής βελόνης ή τη χειρουργική βιοψία αρθρικού υμένα, οστού, αρθρικού χόνδρου (ευαισθησίες έως και 65% και 90%, αντίστοιχα), η οποία αποτελεί και τον «χρυσό κανόνα» (goldstandard) στη διάγνωση της νόσου. Η ευαισθησία του συνδυασμού ιστολογικής εξέτασης και καλλιέργειας, συνήθως ξεπερνά το 90% (21). Η μέση διαγνωστική ακρίβεια του μοριακού ελέγχου (XPERTMTB/RIF) από υλικό αναρρόφησης από αρθρώσεις ή οστά σε σχέση με την καλλιέργεια είναι υψηλή με ευαισθησία 98% και ειδικότητα 97%. Από τις ελάχιστες σχετικές μελέτες φαίνεται ότι η XpertUltra έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα. Η διαγνωστική αξία της XpertMTB/RIF σε οστικό ή αρθρικό ιστό έχει μελετηθεί σε ελάχιστο συνολικό αριθμό ασθενών, ενώ για τη XpertMTB/RIFUltra δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες.

Συστήνεται θεραπευτικό σχήμα 12 μηνών. Με δεδομένο ότι η χειρουργική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί περισσότερο επωφελής, χειρουργική προσέγγιση προτείνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπως όταν παρατηρείται πίεση του νωτιαίου μυελού ή αστάθεια της σπονδυλικής στήλης, σοβαρού βαθμού κύφωση (>40 μοίρες) και τα μεγάλα ψυχρά αποστήματα, ιδίως του θωρακικού κλωβού (22), (23).

Φυματίωση γαστρεντερικού

- **Η ενδοκοιλιακή TB, συνήθως δεν συνδυάζεται με αναπνευστικές εκδηλώσεις και μπορεί να μιμηθεί νεοπλασματικά και λοιμώδη νοσήματα.**
- **Η μέθοδος XpertMTB/RIF στο ασκитικό υγρό συστήνεται ως συμπληρωματική του κλασικού μικροβιολογικού ελέγχου. Η αρνητική XpertMTB/RIF στο ασκитικό υγρό δεν αποκλείει επαρκώς τη διάγνωση.**
- **Η μέτρηση της ADA στο ασκитικό υγρό συστήνεται ισχυρά ως εξέταση 1^{ης} γραμμής, με τη μέτρηση της INF-γ να ακολουθεί ως εξέταση 2^{ης} γραμμής.**
- **Η αξονική τομογραφία και το υπερηχογράφημα κοιλιάς έχουν μη ειδικά ευρήματα και χρησιμεύουν για τον καθορισμό της έκτασης και των επιπλοκών της ενδοκοιλιακής TB.**
- **Συστήνεται η χρήση μοριακών μεθόδων στο υλικό βιοψίας ήπατος.**

Η λεμφαδενοπάθεια της κοιλιάς είναι η συχνότερη μορφή ενδοκοιλιακής TB. Η TB περιτονίτιδα, συνήθως οφείλεται σε αναζωπύρωση λανθανουσών εστιών στο περιτόναιο και σπανιότερα σε τοπική επέκταση από ενδοκοιλιακά όργανα (εξαρτήματα, έντερο). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (>70%), οι ασθενείς εμφανίζονται με, από εβδομάδων ή μηνών, κλινικά σημαντικό ασκίτη και κοιλιακό άλγος. Τα συστηματικά συμπτώματα (πυρετός, κακουχία, εφιδρώσεις, ανορεξία, απώλεια βάρους) είναι αρκετά συχνά στους ασθενείς με εντερική μορφή TB. Η ηπατική TB νόσος μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια κεχροειδούς TB (80%) ή τοπικής επέκτασης εντερικής TB από την πυλαία και/ή λεμφική κυκλοφορία (20%). Η ενδοκοιλιακή TB, συνήθως δεν συνοδεύεται από αναπνευστικές εκδηλώσεις και μιμείται πολλές κακοήθειες (συμπαγείς ενδοκοιλιακές νεοπλασίες και λεμφώματα) και λοιμώδεις κατάστασεις (οξεία χολοκυστίτιδα, σκωληκοειδίτιδα, τυφοειδή πυρετό).

Στο ασκитικό υγρό, η οξεάντοχη χρώση και η καλλιέργεια για *M.tuberculosis* έχουν χαμηλή ευαισθησία (<5% και <70%, αντίστοιχα). Η ευαισθησία του XpertMTB/RIF στο ασκитικό υγρό σε σχέση με την καλλιέργεια είναι χαμηλή (59%), ενώ αντίθετα η ειδικότητα πολύ υψηλή (98%). Συνεπώς, περίπου στο 40% των περιπτώσεων,

η εξέταση είναι ψευδώς αρνητική. Σχετικά με τη μέτρηση της ADA στο ασκитικό υγρό, η διαγνωστική ακρίβειά της είναι υψηλή (ευαισθησία 93% και ειδικότητα 94%), συγκριτικά με τη συνδυασμένη μικροβιολογική, ιστολογική και/ή κλινική διάγνωση (24). Η τιμή της ADA που χρησιμοποιήθηκε ως διαγνωστικό όριο σε 12 μελέτες κυμαινόταν από 21 έως 40 U/L. Σαφώς πιο περιορισμένη είναι η βιβλιογραφία για τη μέτρηση της ελεύθερης INF-γ στο ασκитικό υγρό σε ασθενείς με υποψία TB. Η μόνη σχετική μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε δεδομένα από 6 μελέτες και ανέδειξε την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου (93% και 99% αντίστοιχα) (25). Η τιμή της INF-γ που χρησιμοποιήθηκε ως διαγνωστικό όριο κυμαινόταν από 0.35 U/L έως 9 U/L ή 20 pg/mL έως 112 pg/mL.

Γενικά, η αξονική τομογραφία υπερέρχει του υπερηχογραφήματος, λόγω μεγαλύτερης ευαισθησίας και μεγαλύτερης ικανότητας στην εκτίμηση της έκτασης και του τύπου της ενδοκοιλιακής TB, αλλά τα ευρήματα είναι μη ειδικά (11). Η λήψη βιοψιών από το γαστρεντερικό (ήπαρ, περιτόναιο, έντερο ή ενδοκοιλιακούς λεμφαδένες) γίνεται λαπαροσκοπικά, ενδοσκοπικά ή υπό ακτινολογική καθοδήγηση (FNA), ανάλογα με την κάθε περίπτωση (Σχήμα 5.2).

Οι λαπαροσκοπικές τεχνικές είναι ιδανικές για την επισκόπηση του περιτοναίου και τη λήψη περιτοναϊκής βιοψίας, με τη διάγνωση να τίθεται με υψηλή ευαισθησία (>90%) και ειδικότητα (98%), συνδυάζοντας τη μακροσκοπική εικόνα, την ιστολογική εξέταση και τον μικροβιολογικό έλεγχο (26). Δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν τη διαγνωστική αξία της XpertMTB/RIF ή της XpertMTB/RIFUltra στον περιτοναϊκό ιστό.

Σε μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιολογίας, που εστίασε στη διάγνωση της ηπατικής TB (n=618), η ευαισθησία της οξείας χρώσης και της καλλιέργειας στο υλικό βιοψίας ήταν <50%. Η ιστολογική εξέταση του ήπατος ανέδειξε νεκρωτικά κοκκιώματα, με διάμεση ευαισθησία 68%, αν και η παρουσία τους υπονοεί την παρουσία TB, αλλά δεν είναι παθογνωμονική (27). Σε ότι αφορά στο έντερο, η παρουσία τυροειδοποιών κοκκιωμάτων και θετικής οξείας χρώσης δεν ξεπερνά το 40% και η διάγνωση βασίζεται σε έμμεσα στοιχεία που αφορούν στην ανατομική κατανομή των κοκκιωμάτων. Τα κοκκιώματα που αναδεικνύει η ιστολογική εξέταση είναι συνήθως υποβλεννογόνια στην TB και βλεννογόνια στη νόσο του Crohn, ενώ οι ελκωτικές βλάβες της νόσου του Crohn περιβάλλονται τυπικά από μακροσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο και δεν είναι συνήθως κυκλοτερείς. (28).

Φυματίωση Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

- **Κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών με υποψία TB μηνιγγίτιδας συστήνεται η εκτίμηση της βαρύτητας των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων κατά British Medical Research Council (BMRC).**
- **Η οξεία χρώση και καλλιέργεια του ENY, παρά τις χαμηλές ευαισθησίες τους, διατηρούν ακόμα κεντρικό ρόλο στη διάγνωση της TB μηνιγγίτιδας.**
- **Η μέθοδος XpertMTB/RIF στο ENY προτείνεται ως 1^η γραμμής για τη διάγνωση της TB μηνιγγίτιδας. Η XpertMTB/RIFUltra, όταν είναι διαθέσιμη, συστήνεται έναντι της XpertMTB/RIF, λόγω υψηλότερης ευαισθησίας, ενώ η ειδικότητα είναι υψηλή και για τις δύο μεθόδους.**
- **Ένας αρνητικός μοριακός έλεγχος δεν αποκλείει τη διάγνωση της TB μηνιγγίτιδας στους HIV(-) ασθενείς· στην περίπτωση αυτή, η έναρξη πρώιμης αντιφυματικής αγωγής θα πρέπει να στηρίζεται στην κλινική εικόνα και τα γενικά χαρακτηριστικά του ENY.**
- **Η μέτρηση της ADA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι εξέταση 2^{ης} γραμμής, μετά την κλινική εκτίμηση, τον μικροβιολογικό και μοριακό έλεγχο του ENY.**
- **Η αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έχουν θέση στην πρώιμη διάγνωση επιλοκών της TB του ΚΝΣ.**

Ο συνδυασμός συμβατών κλινικών εκδηλώσεων (υποξεία, συνήθως, εμφάνιση, αυχενική δυσκαμψία, κεφαλαλγία, πυρετός, έμετοι, διαταραχή επιπέδου συνείδησης – κώμα και/ή παράλυση-πάρεση εγκεφαλικών συζυγίων) σε ασθενείς με αντίστοιχο επιδημιολογικό ιστορικό (γνωστή λανθάνουσα ή ενεργό TB, γνωστή έκθεση σε ενεργό TB και/ή καταγωγή – διαμονή σε χώρες όπου ενδημεί η TB) θα πρέπει να θέτει την κλινική υποψία της TB μηνιγγίτιδας.

Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδεδειγμένος κλινικοαπεικονιστικός έλεγχος για πνευμονική ή άλλη πιθανή εστία εξωπνευμονικής TB, όπου η λήψη υλικού για μικροβιολογική και/ή ιστολογική τεκμηρίωση είναι περισσότερο ασφαλής. Εφόσον σε περίπου 30% των περιπτώσεων φυματίωσης του ΚΝΣ συνυπάρχει κεχροειδής φυματίωση, κρίνεται σκόπιμο να ολοκληρώνεται η κλινική εξέταση με ενδεδειγμένο βυθοσκοπικό έλεγχο για την αναγνώριση των χοριοειδών φυματίων. Η βαρύτητα της κλινικής

κατάστασης των ασθενών με βάση το σύστημα σταδιοποίησης του British Medical Research Council (BMRC), φαίνεται από πολλές μελέτες να έχει σημαντική προγνωστική αξία (Πίνακας 5.1) (29).

Η οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) για τη λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) είναι μια αναγκαία ιατρική πράξη για την πρώιμη διάγνωση σε υποψία ΤΒ μηνιγγίτιδας. Το δείγμα ΕΝΥ έχει συνήθως αυξημένη πρωτεΐνη (100-500 mg/dL), χαμηλά επίπεδα γλυκόζης (<45 mg/dL) και αρκετά φλεγμονώδη κύτταρα (100-500/μL), τα οποία μπορεί αρχικά να είναι πολυμορφοπύρρηνα, αλλά γρήγορα κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα (29). Επί υποψίας ΤΒ μηνιγγίτιδας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα διαγνωστικό score που περιλαμβάνει κλινικούς, απεικονιστικούς και εργαστηριακούς δείκτες από την ανάλυση του ΕΝΥ, προκειμένου να υπολογισθεί η πιθανότητα της ΤΒ μηνιγγίτιδας. Όταν το score ισούται ή υπερβαίνει το 10, η πιθανότητα φυματιώδους μηνιγγίτιδας είναι υψηλή (βλ. Πίνακα 5.2 και Σχήμα 5.3).

Με τα αποτελέσματα της μοναδικής προοπτικής μελέτης σε Αφρικανούς HIV(+) ασθενείς, όπου η ευαισθησία της Xpert MTB/RIF Ultra στο ΕΝΥ ήταν 95%, ο Π.Ο.Υ. στις οδηγίες του 2017 την προτείνει ως εξέταση 1^{ης} γραμμής για τη διάγνωση της ΤΒ μηνιγγίτιδας. Σε πρόσφατη μετανάλυση που περιλάμβανε 30 μελέτες η μέση ευαισθησία και ειδικότητα συγκριτικά με την καλλιέργεια ήταν 71% και 97% αντίστοιχα. Σε μη φυγοκεντρημένο δείγμα, η ευαισθησία ελαττώνεται στο 59%, ενώ η ειδικότητα παραμένει σχεδόν αμετάβλητη. Από την επιμέρους ανάλυση 6 μελετών, φαίνεται ότι η ευαισθησία της εξειδικευμένης μοριακής τεχνικής Xpert MTB/RIF Ultra στο ΕΝΥ είναι σημαντικά αυξημένη (89%) με την ειδικότητα ελαφρώς μειωμένη στο 91%, με μικρές διαφοροποιήσεις, ανεξάρτητα του αν έχει προηγηθεί φυγοκέντρηση. Ωστόσο, ένας αρνητικός μοριακός έλεγχος δεν μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση της νόσου (30,31,32).

Η χρώση για οξεάντοχα και η καλλιέργεια του ΕΝΥ, οι οποίες κατέχουν κεντρικό ρόλο στη διάγνωση της ΤΒ μηνιγγίτιδας, παρουσιάζουν χαμηλές ευαισθησίες (έως 30% και έως 70%, αντίστοιχα). Παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με βελτίωση της ευαισθησίας των μικροβιολογικών εξετάσεων είναι: η άμεση χρώση ιζήματος ή θρόμβου ΕΝΥ, η λήψη πολλαπλών δειγμάτων (έως 4), η μικροσκοπική εξέταση τουλάχιστον 6mL (ιδανικά 10-15mL) ΕΝΥ για τουλάχιστον 30 λεπτά (περίπου 200-500 οπτικά πεδία).

Σχετικά με τη διαγνωστική ακρίβεια της ADA στο ΕΝΥ, στη διάγνωση της ΤΒ μηνιγγίτιδας, το αυξημένο κόστος της ADA, η ανάγκη για εξειδικευμένη εργαστηριακή υποδομή, η ετερογένεια των μελετών και η ανεπαρκής αρνητική προγνωστική αξία την καθιστούν εξέταση 2^{ης} γραμμής στη διάγνωση της ΤΒ του ΚΝΣ (33,34).

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να αναδείξουν σημαντικές επιπλοκές της ΤΒ μηνιγγίτιδας, όπως η ενίσχυση των βασικών μηνίγγων, το φυμάτωμα, ο υδροκέφαλος, το έμφρακτο και το εγκεφαλικό οίδημα, ευρήματα που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πρώιμη διάγνωση της ΤΒ του ΚΝΣ. Η ΤΒ μηνιγγίτιδα παραμένει σοβαρή νόσος, με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα σε ενήλικες και παιδιά, ακόμη και όταν η κλινική υπόνοια και η έναρξη θεραπείας τεθούν νωρίς. Η συνολική διάρκεια θεραπείας είναι προτιμότερο να είναι 12 μήνες και σε φυμάτωμα μέχρι 18 μήνες, εφόσον το στέλεχος της ΤΒ είναι ευαίσθητο στα φάρμακα. Τα κορτικοειδή φαίνεται να βελτιώνουν την επιβίωση και η ΤΒ μηνιγγίτιδα είναι από τις λίγες περιπτώσεις ΤΒ που τα κορτικοειδή συνιστώνται αναμφισβήτητα. Το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι χορήγηση δεξαμεθαζόνης 0.3-0.4 mg/kg/ημέρα IV για 2 εβδομάδες, 0.2 mg/kg/ημέρα για άλλη μία εβδομάδα, 0.1 mg/kg/ημέρα για άλλη μία εβδομάδα, 4 mg ημερησίως από το στόμα και μείωση κατά 1 mg την ημέρα ανά εβδομάδα (35).

Φυματίωση ουροποιογεννητικού

- **Μια θετική οξεάντοχη χρώση δεν επιβεβαιώνει από μόνη της τη διάγνωση της νεφρικής ΤΒ**
- **Για τη διάγνωση της νεφρικής ΤΒ συστήνεται η καλλιέργεια ούρων σε πολλαπλά (3-6) πρωινά δείγματα ούρων, που έχουν συλλεχθεί σε διαφορετικές ημέρες με τις μοριακές τεχνικές (XpertMTB/RIF) σε δείγματα ούρων να αποτελούν 2^{ης} γραμμής διαγνωστικό εργαλείο.**
- **Η αξονική τομογραφία κοιλίας με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού είναι η προτεινόμενη απεικονιστική μέθοδος**
- **Η βιοψία νεφρού, ουροδόχου κύστης και/ή γεννητικών οργάνων συστήνεται επί: α) συμβατής απεικονιστικής εικόνας με αρνητικό μικροβιολογικό έλεγχο, β) ευρημάτων υπέρ διάμεσης νεφρίτιδας/σπειραματονεφρίτιδας και/ή γ) ανεξήγητης υπογονιμότητας με συμβατό επιδημιολογικό ιστορικό και αρνητικό μικροβιολογικό έλεγχο.**

Η φυματίωση του ουροποιογεννητικού εμφανίζεται συνήθως με χρόνια, μη ειδικά συμπτώματα και κλινικά σημεία, όταν η νόσος έχει προοδεύσει στον βαθμό που να υπάρχει ήδη στένωση των ουρητήρων, ρίκνωση

της ουροδόχου κύστης, μετανεφρική- αποφρακτική ουροπάθεια και/ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Στην αξονική τομογραφία κοιλίας με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μπορεί να παρατηρηθεί η εκτεταμένη προσβολή του ουροποιητικού με τη μορφή στενώσεων, ασβεστώσεων, υδρονέφρωσης και/ή ασύμμετρων καλυκεκτασιών. Επίσης, είναι χαρακτηριστική η παρουσία «άσηπτης πυουρίας», δηλαδή πυουρίας με επανειλημμένες καλλιέργειες ούρων αρνητικές για κοινά παθογόνα, που δεν βελτιώνεται με τη χρήση κοινών αντιβιοτικών, και ανώδυνης μικρο- ή μακροσκοπικής αιματουρίας (36).

Μια θετική οξεάντοχη χρώση δεν τεκμηριώνει από μόνη της την ΤΒουροποιογεννητικού, λόγω του ενδεχόμενου της ψευδούς θετικοποίησης από άτυπα μυκοβακτηρίδια και επειδή απαιτούνται αρκετοί (5000) βάκιλοι/ml δείγματος, ώστε να θεωρηθεί θετικό το αποτέλεσμα και με ικανοποιητική ειδικότητα (11,37). Στην περίπτωση νεφρικής νόσου, η καλλιέργεια ούρων σε πολλαπλά δείγματα έχει ευαισθησία έως και 90%(11). Το XpertMTB/RIF σε δείγματα ούρων έχει μέση ευαισθησία και ειδικότητα 86% και 98%, αντίστοιχα.

Η ανδρική υπογονιμότητα, σε συνδυασμό με ολιγοζωοσπερμία, χαμηλή ποσότητα σπέρματος ανά εκσπερμάτιση, μπορεί να εγείρουν την υπόνοια ΤΒ του γεννητικού συστήματος. Η ΤΒ επιδιδυμίτιδα εκδηλώνεται, συνήθως (50%), κλινικά ως ψηλαφητό οζίδιο στο όσχεο ή σκλήρυνση της επιδιδυμίδας (38). Συχνά, απαιτείται βιοψία της πάσχουσας περιοχής (π.χ. προστάτης, όρχης) προς αποκλεισμό κακοήθους νόσου, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε περιττή ορχεκτομή.

Σε γυναίκες με καταγωγή από χώρες με υψηλή επίπτωση ΤΒ και υπογονιμότητα οφειλόμενη σε ΤΒ, η υστεροσαλπιγγιογραφία μπορεί να αναδείξει πλήρη απόφραξη ή στένωση των σαλπίγγων και/ή δυσμορφία ή συμφύσεις μέσα στη μήτρα. Η βιοψία και ιστοκαλλιέργεια ενδομητρίου ή σαλπίγγων και/ή καλλιέργεια υγρού που λαμβάνεται κατά την έμμηνο ρύση, συνήθως σφραγίζουν τη διάγνωση (39).

Πέρα από την κλασική αντιφυματική αγωγή, οι μισοί περίπου ασθενείς με ΤΒ του ουροποιογεννητικού θα χρειαστούν χειρουργική παρέμβαση για: 1) την παροχέτευση των ούρων σε ένα αποφραγμένο πυελοκαλυκτικό σύστημα, 2) την παροχέτευση αποστημάτων, 3) τη νεφρεκτομή μη λειτουργικών νεφρών, 4) την ανακατασκευή των ουρητήρων και 5) την ανακατασκευή της ουροδόχου κύστης, με σκοπό να βελτιωθεί η χωρητικότητά της (40).

Φυματίωση καρδιάς

- *Στην οξεία, μη εξιδρωματική φάση, η διάγνωση της ΤΒ περικαρδίτιδας μπορεί να στηριχθεί στο επιδημιολογικό ιστορικό και την κλινική εξέταση.*
- *Ο μοριακός έλεγχος με XpertMTB/RIF στο περικαρδιακό υγρό αποτελεί διαγνωστική εξέταση 1^{ης} γραμμής μαζί με τον κλασικό μικροβιολογικό έλεγχο.*
- *Η μέτρηση των ADA και INF-γ στο περικαρδιακό υγρό είναι εξέταση 2^{ης} γραμμής, συμπληρωματική του μικροβιολογικού ελέγχου.*
- *Όταν ο λόγος λεμφοκυττάρων/ουδετεροφίλων στο περικαρδιακό υγρό είναι ≥ 1 τίθεται η διάγνωση της ΤΒ περικαρδίτιδας, με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα.*
- *Η χειρουργική βιοψία ενδείκνυται όταν η επίπτωση της νόσου στον πληθυσμό είναι χαμηλή, η συμπτωματολογία είναι χρόνια (>3 εβδομάδες), η περικαρδιοκέντηση αποβεί μη διαγνωστική και/ή ποσότητα περικαρδιακού υγρού είναι ελάχιστη.*

Η ΤΒ περικαρδίτιδα αποτελεί το 60-80% των περιστατικών οξείας περικαρδίτιδας, στις χώρες όπου ενδημεί η ΤΒ και το 75% περίπου των περιπτώσεων συμπτωστικής περικαρδίτιδας. Στην οξεία φάση, συνήθως η περικαρδιακή συλλογή δεν είναι αρκετά μεγάλη ώστε να γίνει διαγνωστική παρακέντηση, οπότε η διάγνωση στηρίζεται στο ιστορικό και σε κλινικά χαρακτηριστικά. Ειδικότερα, όταν υπάρχει καταγωγή από χώρα με υψηλή επίπτωση ΤΒ, έχει αναπτυχθεί ένα διαγνωστικό score που περιλαμβάνει κλινικούς και αδρούς εργαστηριακούς δείκτες. Όταν το score ισούται ή υπερβαίνει το 6, τίθεται η διάγνωση της ΤΒ περικαρδίτιδας, με ευαισθησία 86% και ειδικότητα 84% (Πίνακας 5.3) (41).

Στην εξιδρωματική φάση της ΤΒ περικαρδίτιδας, είναι συνήθως εφικτή η διαγνωστική παρακέντηση. Το υγρό είναι συχνότερα εξιδρωμα, με αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων στους ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη και όταν ο λόγος λεμφοκυττάρων/ουδετερόφιλα είναι ≥ 1 τίθεται η διάγνωση της ΤΒ περικαρδίτιδας με ικανοποιητική ευαισθησία (73%), ειδικότητα (79%) και θετική προγνωστική αξία (86%) (41).

Η οξεάντοχη χρώση στο επίχρισμα του περικαρδιακού υγρού σε συνδυασμό με την καλλιέργεια εμφανίζει ευαισθησία μέχρι 70%(11). Η XpertMTB/RIF στο περικαρδιακό υγρό, έχει μέτρια προς χαμηλή ευαισθησία-61% και ειδικότητα 90% σε σχέση με την καλλιέργεια.

Η μέτρηση της ADA στο περικαρδικό υγρό χαρακτηρίζεται από υψηλή διαγνωστική ακρίβεια για την TB περικαρδίτιδα με ευαισθησία και ειδικότητα 90% και 86% αντίστοιχα, τόσο σε HIV(+) όσο και HIV(-) ασθενείς. Το όριο θετικότητας στις μελέτες είναι κυμαινόμενο από 32.5 έως 72 IU/L (42). Η διαγνωστική ακρίβεια της μέτρησης της IFN- γ στο περικαρδικό υγρό είναι υψηλή (ευαισθησία: 98% και ειδικότητα: 99%), αλλά υπάρχουν σαφείς περιορισμοί στην ανάπτυξη φθηνών και εύκολα προσβάσιμων εμπορικών διαγνωστικών test. Ο συνδυασμός της ADA ή της INF- γ με την XPERTMTB/RIF βελτιώνει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητά της (>97%), ειδικά σε λεμφοκυτταρικές εξιδρωματικές συλλογές (43).

Όταν ο παραπάνω έλεγχος του υγρού είναι μη διαγνωστικός ή η παρακέντηση υγρού ανέφικτη, ίσως κριθεί αναγκαία η βιοψία περικαρδίου. Η τυπική ιστολογική εξέταση περιλαμβάνει την αναζήτηση τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων, την οξεάντοχη χρώση και ιστοκαλλιέργεια, όμως και εδώ η ευαισθησία δεν ξεπερνά το 70% (44).

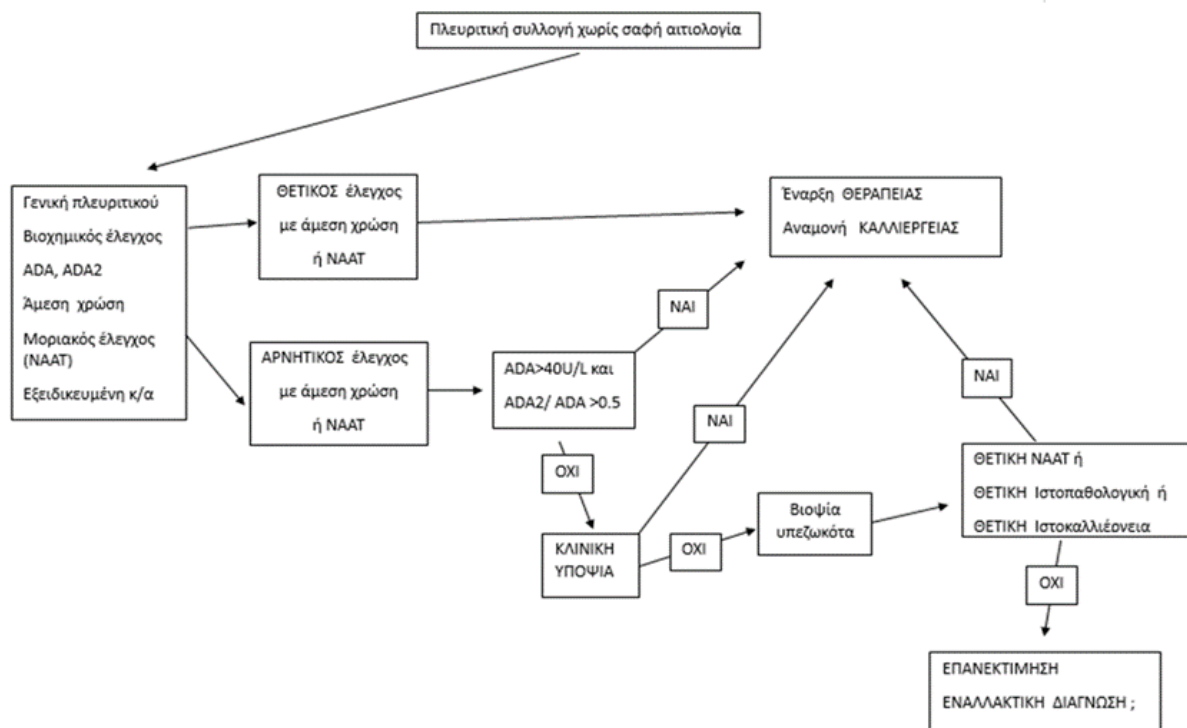
Συχνά, είναι αναγκαίο να εξεταστεί ενδελεχώς όλο το περικάρδιο και μια τελικά αρνητική εξέταση δεν αποκλείει επαρκώς τη διάγνωση της νόσου. Ένας αρνητικός μικροβιολογικός ή μοριακός έλεγχος ή μια αρνητική ιστολογική εξέταση δεν αποκλείουν επαρκώς τη διάγνωση της TB περικαρδίτιδας (44).

Τέλος, για την εξαιρετικά σπάνια TB μυοκαρδίτιδα, που μπορεί να επιπλακεί με αρρυθμίες, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο, απαιτείται ισχυρή κλινική υποψία, συμβατός απεικονιστικός έλεγχος (υπερηχοκαρδιογράφημα, αξονική τομογραφία θώρακα, μαγνητική τομογραφία καρδιάς) και ενδεχομένως, ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Το κλασικό εξάμηνο σχήμα θεωρείται επαρκές.

Παλαιότερα, η προσθήκη στεροειδών στο θεραπευτικό σχήμα, στην περίπτωση περικαρδίτιδας, θεωρούνταν επιβεβλημένη. Η σύσταση αυτή φαίνεται να ανατρέπεται από πρόσφατη μελέτη και από τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακα (45). Η χρήση των συστηματικών κορτικοστεροειδών θα πρέπει να περιορίζεται στη συμπίεστική TB περικαρδίτιδα και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εξέλιξη προς αυτήν τη μορφή, όπως σε όσους έχουν μεγάλη συλλογή, έχουν υψηλούς αριθμούς φλεγμονωδών κυττάρων στην περικαρδιοκέντηση ή σε όσους έχουν πρώιμα κλινικά και απεικονιστικά σημεία περιοριστικής καρδιακής νόσου. Ένα προτεινόμενο σχήμα αγωγής με κορτικοστεροειδή είναι η χορήγηση 60mg (1 mg/kg στα παιδιά) πρεδνιζόνης ημερησίως για τις πρώτες 4 εβδομάδες, 30mg ημερησίως για άλλες 4 εβδομάδες, 15mg ημερησίως για τις επόμενες 2 εβδομάδες και 5mg ημερησίως για άλλη μία εβδομάδα.

Στον Πίνακα 5.4 συνοψίζονται τα θεραπευτικά σχήματα, η διάρκεια της αγωγής και η ανάγκη χορήγησης κορτικοστεροειδών για τις διάφορες μορφές εξωπνευμονικής TB.

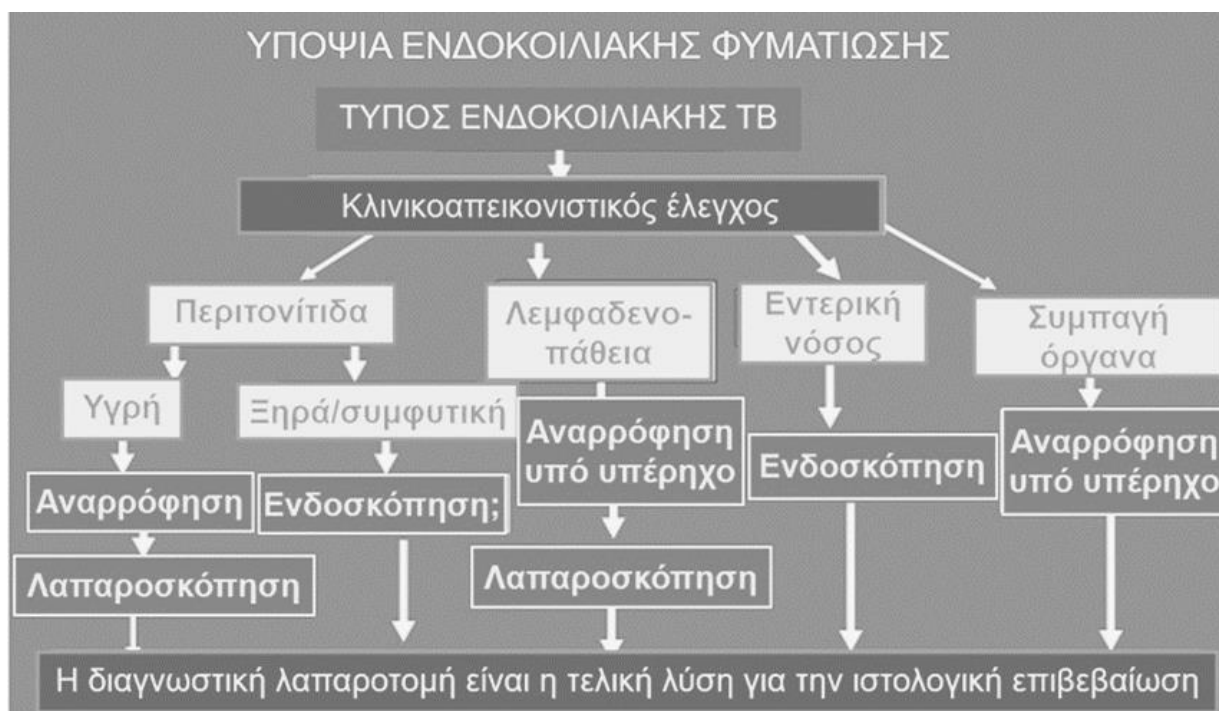
Σχήμα 5.1 Διαγνωστικός αλγόριθμος διερεύνησης πιθανής TB πλευρίτιδας



ADA (Adenosine Deaminase): Αδενοσίνη Αποαμινάση

NAAT (Nucleid Acid Amplifications Tests): Δοκιμασίες Ενίσχυσης Νουκλεϊκού Οξέος

Σχήμα 5.2 Προτεινόμενος αλγόριθμος της διαγνωστικής προσπέλασης σε υποψία ενδοκοιλιακής TB (Τροποποίηση από Abu-Zidanatal World Journal of Emergency Surgery (2019)) (46)



Πίνακας 5.1 Σταδιοποίηση της TB μηνιγγίτιδας κατά British Medical Research Council (BMRC)

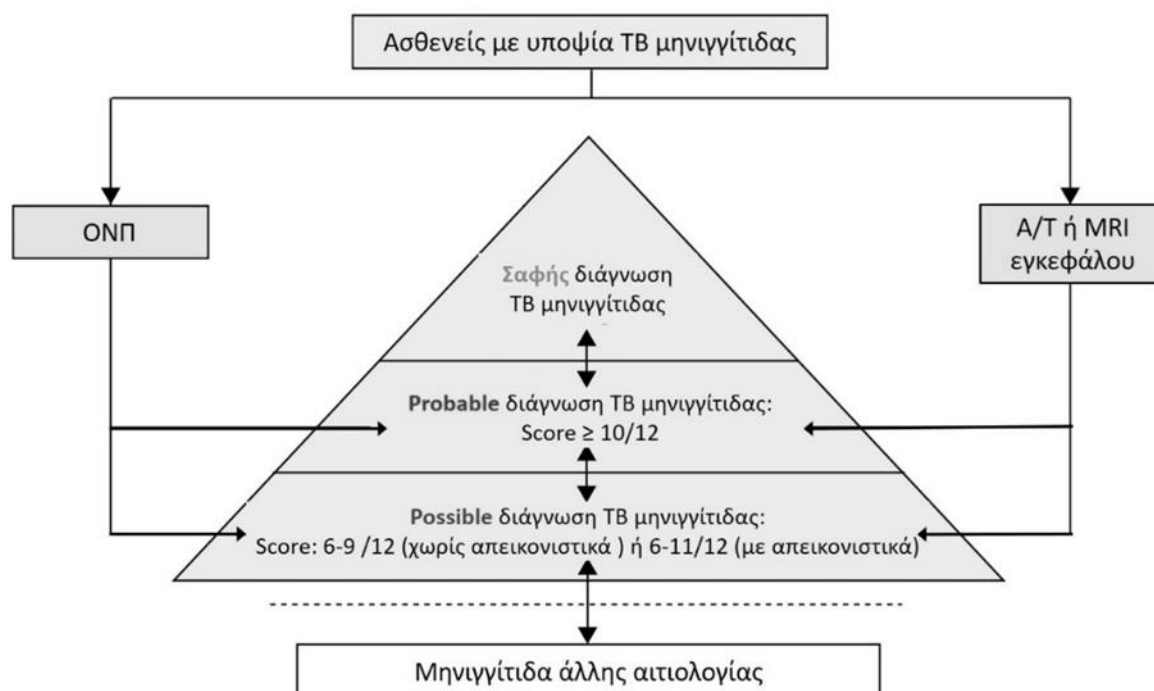
Σταδιοποίηση της TB μηνιγγίτιδας κατά BMRC		
Στάδιο κατά BMRC	Κλινική εικόνα	Θνητότητα (%)
I	πλήρης διαύγεια, απουσία νευρολογικών ευρημάτων ή σημείων υδροκεφάλου	13-18%
II	ληθαργικότητα, σύγχυση, παράλυση εγκεφαλικών συζυγιών και/ή ημιπάρεση (Κλίμακα Γλασκώθης 11-15)	26-34%
III	παραλήρημα, stupor ή κώμα, εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων, παράλυση πολλών εγκεφαλικών συζυγιών και/ή ημιπληγία (Κλίμακα Γλασκώθης ≤ 10)	32-72%

Πίνακας 5.2 Διαγνωστικά κριτήρια για εκτίμηση πιθανότητας νόσησης από TB μηνιγγίτιδα

Κριτήρια	Score
<u>Κλινικά ευρήματα</u>	Μέγιστο score:6
Συμπτώματα για περισσότερες από 5 ημέρες	4
Ένα ή περισσότερα τυπικά συμπτώματα TB: απώλεια βάρους, νυχτερινές εφιδρώσεις, επίμονος βήχας για > 2 εβδομάδες	2
Ιστορικό πρόσφατης επαφής (τελευταίου 1 έτους) με ασθενή με TB ή θετική Mantoux ή IGRA (μόνο για ασθενείς ηλικία <10 ετών)	2
Εστιακό νευρολογικό έλλειμμα (εκτός εγκεφαλικών συζυγιών)	1
Παράλυση εγκεφαλικής (-ών) συζυγίας (-ών)	1
Επηρεασμένο επίπεδο επικοινωνίας	1
<u>Ανάλυση ENY</u>	Μέγιστο score:4
Καθαρή μακροσκοπική εικόνα	1
Αριθμόςκυττάρων: 10-500/ml	1
Λεμφοκυτταρικός τύπος (>50%)	1
Ολικόλεύκωμα >1g/L	1
Σχέση γλυκόζης ENY/ γλυκόζη πλάσματος <0.5 ή γλυκόζη ENY <40 mg/dl	1
<u>Ενδείξεις TB νόσου εκτός ΚΝΣ</u>	Μέγιστο score:6
Απεικονιστικές ενδείξεις ενεργού νόσου στον πνεύμονα: ενδεικτικά νόσου ή κεχροειδές πρότυπο	2 ή 4
Απεικονιστικές ενδείξεις ενεργού νόσου εκτός ΚΝΣ (A/T, MRI, υπερηχογράφημα κ.ά.)	2
Θετική άμεση χρώση ή καλλιέργεια για MTB σε δείγμα εκτός ΚΝΣ (πτύελα, λεμφαδένα, ούρα, γαστρικό υγρό)	4
Θετικός μοριακός έλεγχος για TB σε δείγμα εκτός ΚΝΣ	4
<u>Νευροαπεικονιστικά κριτήρια</u>	Μέγιστο score:6
Υδροκέφαλος	1
Ενίσχυση βασικώνμηνιγγων	2
Φυμάτωμα	2
Έμφρακτο	1
Αυξημένης έντασης σήμα στις βασικές μηνιγγες προ χορήγησης σκιαγραφικού	2
TB: φυματίωση, ENY: εγκεφαλονωτιαίο υγρό MTB: M.tuberculosis, ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	
*Προσαρμογή από S Marais, G Thwaites et al Lancet Infect Dis 2010;10: 803–12(47)	

Το συνολικό score υπολογίζεται προσθέτοντας τα επιμέρους score σε κάθε κατηγορία. Σε κάθε κατηγορία, το μέγιστο score ισούται με το άθροισμα των κλινικοαπεικονιστικών ή μικροβιολογικών ευρημάτων ή των χαρακτηριστικών του ENY που παρατηρούνται. Ακολουθώντας, με το συνολικό score υπολογίζουμε με βάση το Σχήμα 5.3 την πιθανότητα νόσησης από TB μηνιγγίτιδα.

Σχήμα 5.3 Πιθανότητα νόσησης από TB μηνιγγίτιδα με βάση το υπολογιζόμενο score από τον Πίνακα 5.2



Οι ασθενείς μετακινούνται στη διαγνωστική πυραμίδα με βάση το υπολογιζόμενο score. Η διάγνωση είναι σαφής στην περίπτωση επιβεβαίωσης από μικροβιολογικό ή μοριακό έλεγχο.

Probable: score ≥ 12 , όταν υπάρχει διαθέσιμη Αξονική ή Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου και score ≥ 10 , όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη Αξονική ή Μαγνητική ομογραφία εγκεφάλου

Possible: score $\geq 6-11$, όταν υπάρχει διαθέσιμη Αξονική ή Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου και score $\geq 6-9$, όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη Αξονική ή Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου

Πίνακας 5.3 Διαγνωστικός δείκτης φυματιώδους περικαρδίτιδας σε ασθενείς από χώρες υψηλής επίπτωσης TB

Μεταβλητή	Score
Νυχτερινές εφιδρώσεις	1
Απώλεια βάρους	1
Πυρετός ($>38^{\circ}\text{C}$)	2
Απουσία λευκοκυττάρωσης ($<10 \times 10^3$ κύτταρα/ mm^3)	3
Σφαιρίνες ορού αίματος $>4\text{g/Dl}$	3
Από Reuter H et al. QJM 2006;99(12):827–39	

Σε περίπτωση προέλευσης από χώρα υψηλής επίπτωσης TB, όταν το το score ισούται ή υπερβαίνει το 6, τίθεται η διάγνωση της TB περικαρδίτιδας, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα

Πίνακας 5.4

Προτεινόμενη αγωγή και διάρκεια θεραπείας ανάλογα με την εντόπιση της εξωπνευμονικής TB

ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΗΝΕΣ)	ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ
ΚΕΧΡΟΕΙΔΗΣ	HREZ	6	ΑΜΦΙΛΕΓΟΜΕΝΗ
ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ	HREZ	6	ΟΧΙ
ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ	HREZ	6	ΟΧΙ
ΟΣΤΑ-ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ	HREZ	12	ΟΧΙ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	HREZ	6	ΟΧΙ
ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	HREZ *,**	12	ΝΑΙ
ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ	HREZ	6	ΟΧΙ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	HREZ	6	ΩΦΕΛΙΜΗ ΣΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ***

H: ισονιαζίδη, R: ριφαμπικίνη, E: εθαμβουτόλη, Z: πυραζιναμίδη

* Τα αντιφυματικά φάρμακα με καλή συγκέντρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι η ισονιαζίδη, η πυραζιναμίδη, η μοξιφλοξασίνη, η κυκλοσερίνη, η λινεζολίδη, η εθειοναμίδη και η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη. Οι κινολόνες και η ριφαμπικίνη σε υψηλότερες δόσεις βρίσκονται υπό μελέτη για την καλύτερη αντιμετώπιση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας στους ενήλικες

** Στο φυμάτωμα η θεραπεία εκτείνεται στους 18 μήνες

***Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο φλεγμονωδών επιπλοκών όπως στην περίπτωση μεγάλης περικαρδιακής συλλογής, υψηλών δεικτών φλεγμονής ή πρώιμων σημείων συμπτωστικής περικαρδίτιδας

Βιβλιογραφία

1. Sydow M, Schauer A, Crozier TA, Burchardi H. Multiple organ failure in generalized disseminated tuberculosis. *Respir Med.* 1992;86(6):517-519. doi:10.1016/s0954-6111(96)80014-x
2. Sharma SK, Mohan A. Miliary Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2). doi:10.1128/microbiolspec. TNMI7-0013-2016
3. Tamura A, Shimada M, Matsui Y, et al. The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses. *Intern Med.* 2010;49(2):95-102. doi:10.2169/internalmedicine.49.2686
4. Chen NH, Liu YC, Tsao TCY, et al. Combined bronchoalveolar lavage and polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in smear-negative patients. *IntJTubercLungDis.* 2002;6(4):350-355.
5. Wang J-Y, Hsueh P-R, Wang S-K, et al. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):39-46. doi:10.1097/MD.0b013e318030b605
6. Crump JA, Reller LB. Two decades of disseminated tuberculosis at a university medical center: the expanding role of mycobacterial blood culture. *ClinInfectDis.* 2003;37(8):1037-1043. doi:10.1086/378273
7. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990;89(3):291-296. doi:10.1016/0002-9343(90)90340-j.
8. WHO | The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. <https://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/>. Accessed November 28, 2019
9. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603-662. doi:10.1164/rccm.167.4.603
10. Tuberculosis. NICE Guideline. NICE; 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng33
11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al.: Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64:111–115.
12. Zhai K, Lu Y, Shi H-Z: Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis* 2016; 8:E486-494.
13. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al.: Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1:CD012768 .
14. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, et al.: Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14:e0213728.
15. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooira S, et al.: Comparative accuracy of pleural fluid unstimulated interferon-gamma and adenosine deaminase for diagnosing pleural tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16:e0253525
16. Sivakumar P, Ahmed L The diagnostic utility of pleural fluid adenosine deaminase for tuberculosis in a low prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(6):697.
17. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Fine needle aspiration diagnosis of mycobacterial lymphadenitis. Sensitivity and predictive value in the United States. *Acta Cytol.* 1999;43(2):153-157. doi:10.1159/000330969
18. Abdissa K, Tadesse M, Abdella K, et al.: Diagnostic performance of fluorescent light-emitting diode microscopy for tuberculous lymphadenitis in a high-burden setting. *Trop Med Int Health* 2015; 20:1543–1548.
19. Asimacopoulos EP, Berry M, Garfield B, et al.: The diagnostic efficacy of fine-needle aspiration using cytology and culture in tuberculous lymphadenitis. *IntJTubercLungDis* 2010; 14:93–98.
20. Fontanilla J-M, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *ClinInfectDis.* 2011;53(6):555-562. doi:10.1093/cid/cir454
21. Shu C-C, Wang J-Y, Yu C-J, et al.: Mycobacterial arthritis of large joints. *AnnRheumDis* 2009; 68:1504–1505
22. Leonard MK, Blumberg HM: Musculoskeletal Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017; 5.
23. Oguz E, Sehrioglu A, Altinmakas M, et al. A new classification and guide for surgical treatment of spinal tuberculosis. *Int Orthop.* 2008;32(1):127-133 12.
24. Tao L, Ning H-J, Nie H-M, et al.: Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79:102–107.
25. Su S-B, Qin S-Y, Guo X-Y, et al.: Assessment by meta-analysis of interferon-gamma for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *WorldJGastroenterol* 2013; 19:1645–1651.
26. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(8):685-700. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02645.
27. Hickey AJ, Gounder L, Moosa M-YS, et al.: A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. *BMC Infect Dis* 2015; ada:209

28. Pulimood AB, Peter S, Ramakrishna B, et al.: Segmental colonoscopic biopsies in the differentiation of ileocolic tuberculosis from Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:688–696
29. Rock RB, Olin M, Baker CA, et al.: Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *ClinMicrobiolRev* 2008; 21:243–261, tableofcontents
30. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:68–75
31. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1_9789241506335_eng.pdf. Accessed February 19, 2015.
32. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al.: Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1: CD012768
33. Xu H-B, Jiang R-H, Li L, Sha W, Xiao H-P. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):1382-1387.
34. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(3):198-207. doi:10.3109/00365540903428158
35. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1741-1751.
36. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med*. 1977;63(3):410-420. doi:10.1016/0002-9343(77)90279-0
37. Mortier E, Pouchot J, Girard L, Boussougant Y, Vinceneux P. Assessment of urine analysis for the diagnosis of tuberculosis. *BMJ*. 1996;312(7022):27-28. doi:10.1136/bmj.312.7022.27
38. Aziz EM, Hassan FM. Tuberculous prostatitis: mimicking a cancer. *Pan Afr Med J*. 2016;25:130. doi:10.11604/pamj.2016.25.130.7577
39. Kulchavenya E, Kholtohin D. Diseases masking and delaying the diagnosis of urogenital tuberculosis. *Ther Adv Urol*. 2015;7(6):331-338. doi:10.1177/1756287215592604
40. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis - epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019;16(10):573-598. doi:10.1038/s41585-019-0228-9
41. Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, et al.: Diagnosing tuberculous pericarditis. *QJM* 2006; 99:827–839
42. Reuter H, Burgess LJ, Carstens ME, Doubell AF. Adenosine deaminase activity--more than a diagnostic tool in tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*. 2005;16(3):143-147
43. Chang S-A: Tuberculous and Infectious Pericarditis. *CardiolClin* 2017; 35:615–622
44. Cheitlin MD, Glasser SP. Tuberculous pericarditis: is limited pericardial biopsy sufficient for diagnosis? Report of two cases. *Am Rev Respir Dis*. 1968;98(2):287-291. doi:10.1164/arrd.1968.98.2.287
45. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195. doi:10.1093/cid/ciw376
46. Fikri M, Abu-Zidan, Mohamud Sheek-Hussein. Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay? *World Journal of Emergency Surgery* (2019) 14:33
47. S Marais, G Thwaites et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research? *Lancet Infect Dis* 2010;10: 803–12