

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ - ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2014

Τις παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες επιμελήθηκαν οι:

Χρυσούλα Μπότση, Πνευμονολόγος – Φυματιολόγος –HIV, Γραφείο Επιστημονικών Συνεργατών ΚΕΕΛΠΝΟ, Μονάδα Λοιμώξεων Ν. «Α. Συγγρός»

Σταματούλα Τσικρικά, Πνευμονολόγος –Φυματιολόγος,

και έγιναν αποδεκτές από τους

Ομάδα Εργασίας για τη Φυματίωση- ΚΕΕΛΠΝΟ Συνεδρίαση 8/12/2014	ΔΣ Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας Συνεδρίαση 11/12/2014
Τζένη Κουρέα – Κρεμαστινού, τ. Πρόεδρος Δ.Σ. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ (2011-2015)	Τουμπής Μιχάλης, Πρόεδρος
Ε. Βογιατζάκης, Δ. Παπαβέντσης, Σ. Καράμπελα	
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων (ΕΚΑΜ), ΝΝΘΑ Σωτηρία	Κατής Κωνσταντίνος, Αντιπρόεδρος
Α. Γεωργιάδης, Ιατρός Ε.Κ.ΕΠ.Υ., Υπουργείο Υγείας	Βασιλακόπουλος Θεόδωρος, Γενικός Γραμματέας
Σ. Γεωργούλας, Ιατρός Νοσοκομείου Κρατουμένων Κορυθαλλού, Υπ. Δικαιοσύνης Διαφάνειας & Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων, Γεν. Δ/ση Σωφρονιστικής Πολιτικής	Χειλάς Γεώργιος, Ταμίας
Αικ. Εξάρχου, Ιατρός Εργασίας Δ/σης Υγειονομικού Ελληνικής Αστυνομίας	Ζακυνθινός Σπύρος, Ειδικός Γραμματέας
Φ. Καλύβα, Κ. Τσαλίκογλου,	
Ιατροί Δημόσιας Υγείας, Δ/ση Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας	Κουλούρης Νίκος, Μέλος
Θ. Γεωργακοπούλου, Ο. Καλκούνη, Θ. Λύτρας, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Τμ. Επιδημιολογικής Επιτήρησης & Παρέμβασης	Κοσμάς Επαμεινώνδας, Μέλος
Α. Μπάκα, Α. Μπαλάσκα Σ. Τσικρικά, Χ. Μπότση ιατροί ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Γρ. Επιστημονικών Συνεργατών Προέδρου ΔΣ	
Χ. Χατζηχριστοδούλου, Καθηγητής Επιδημιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Παν/μιο Θεσσαλίας	
Γ. Μαργαρίτη, τ. Δ/ντρια Μικροβ. Εργαστηρίου Γ.Ο.Ν.Α. «Άγιοι Ανάργυροι»	
Μ. Τσολιά, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Διευθύντρια Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκ. Παιδων Π. και Α. Κυριακού	
Α. Παπαβασιλείου, Διευθυντής, Πνευμονολόγος- Φυματιολόγος, ΝΝΘΑ Σωτηρία, Αντιφυματικό Τμήμα	
Ε. Πετρουλάκη, Παθολόγος Μονάδων Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ)	

ΓΛΩΣΣΑΡΙ	
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome/ Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας
ALP	Αλκαλική φωσφατάση
ALT	Πυροσταφυλική τρανσαμινάση
Am	Αμικασίνη
AMTDXpert	Μοριακή μέθοδος ανίχνευσης RNA μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης με τη μέθοδο Amplification Mycobacterium Tuberculosis Direct test
Amx/Civ	Αμοξικιλίνη/ Κλαβουλανικό Οξύ
ART	Antiretroviral therapy/ Αντιρετροϊκή αγωγή
AST	Οξαλοξική τρανσαμινάση
BACTEC	τεχνική ανίχνευσης ευαισθησίας αντιμυκοβακτηριδιακών φαρμάκων
BAL	Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
BCG	Εμβόλιο κατά της φυματίωσης Calmette - Guerin
CCR5	Chemokine receptor type 5/ CCR5 υποδοχέας χυμοκινών τύπου 5 της επιφάνειας των CD4 λεμφοκυττάρων
CDC	Center for Disease Control and Prevention/ αναφέρεται στο Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ
CD ₄	CD ₄ T-λεμφοκύτταρα
Cfz	Κλοφαζιμίνη
Cs	Κυκλοσερίνη
DNA	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
DOT	Άμεσα επιβλεπόμενη θεραπεία
E/ETH	Εθαμβουτόλη
Eto	Εθειοναμίδη
G6PD	Ένζυμο αφυδρογονάση της φωσφορικής-6-γλυκόζης
H/INH	Ισονιαζίδη
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy/ Υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή αγωγή
HIV	Ιός Ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου
HRZE	Τετραπλό σχήμα θεραπείας TB: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη
IGRAs	Interferon Gamma Release Essays/ μέθοδοι ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης
IL-6	Interleukin-6/ Ιντερλευκίνη-6
Ipm/Cln	Ιμιπενέμη/ Σιλαστατίνη
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome/ Σύνδρομο φλεγμονώδους ανοσοαποκατάστασης
Kg	Kilogram/ Κιλό
Km	Καναμυκίνη
Lzd	Λινεζολίδη
MDR-TB	Πολυανθεκτική Φυματίωση
Mfx	Μοξιφλοξασίνη
NAA-AMTD test	Nucleic Acid Amplification- Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct test
NNRTIs	Non Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitors/ Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης
PAS	Παρα-αμινο-σαλικυλικό οξύ
PCR	Polymerase Chain Reaction / Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
PIs	Protease Inhibitors / Αναστολείς πρωτεάσης
Pto	Προθειοναμίδη
PZA/PRZ/Z	Πυραζιναμίδη
R/RIF	Ριφαμπικίνη
Rfb	Ριφαμπουτίνη
RNA	Ριβονουκλεϊκό οξύ

S / SM	Στρεπτομυκίνη
TB	Φυματίωση
Tdz	Θειοριδαζίνη
Thz	Θειακεταζόνη
TNF- a	Tumor Necrosis Factor-a / Παράγοντας νέκρωσης όγκων- α
Trd	Τεριζιδόνη
TST	Tuberculin Skin Testing/ Φυματινοαντίδραση Mantoux
TU	Μονάδες φυματίνης
WHO	World Health Organization
XDR-TB	Εκτεταμένα Ανθεκτική Φυματίωση
γGT	γ-γλουταμική τρανσπεπτιδάση
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
Z/PRZ/PZA	Πυραζιναμίδη
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή	7
II. HIV ανοσοπαθογένεια και TB	7
Κλινικές - Ακτινολογικές Εκδηλώσεις.....	7
Εργαστηριακός έλεγχος	8
III. Διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης στην HIV λοίμωξη	9
IV. Χημειοπροφύλαξη	10
V. MDR-XDR φυματίωση και HIV/AIDS	10
VI. Θεραπεία φυματίωσης σε HIV (+) ασθενείς	11
Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων στη θεραπεία της HIV/TB	13
Θεραπευτική αποτυχία	13
VII. Συμπεράσματα	14

I. Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι τα δύο τρίτα του πληθυσμού παγκοσμίως, ή περίπου δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι, έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (TB), ενώ αντίστοιχα περισσότεροι από 36.000.000 άνθρωποι ζουν με την HIV λοίμωξη. Η συνύπαρξη των δύο επιδημιών επηρεάζει περίπου 11.000.000 ανθρώπους. Η HIV επιδημία είναι η πιο σημαντική αιτία για τη δραματική αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης την τελευταία δεκαετία στην υπό τη Σαχάρα Αφρική,¹ αλλά και στο βιομηχανικό κόσμο². Αν και η υπό τη Σαχάρα Αφρική αποτελεί το μεγαλύτερο πρόβλημα της συλλοίμωσης HIV/TB, η Ινδία και η Βραζιλία αποτελούν επίσης «καυτά σημεία» για τη συνύπαρξη των δύο νοσημάτων.

Η φυματίωση και η HIV λοίμωξη είναι δύο από τις μεγαλύτερες απειλές για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, ενώ ο συνδυασμός τους τις κάνει ακόμη πιο επικίνδυνες. Η φυματίωση είναι η πιο συχνή λοίμωξη που σχετίζεται με τον HIV, αλλά και η πιο συχνή αιτία θανάτου των οροθετικών ατόμων. Ο HIV επηρεάζει τη φυματική λοίμωξη αυξάνοντας τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της λανθάνουσας φυματίωσης, επιταχύνοντας την εξέλιξη μιας νέας TB λοίμωξης σε ενεργό φυματίωση και την επανεμφάνιση του νοσήματος, τόσο λόγω αναμόλυνσης όσο και λόγω υποτροπής. Η ανοσοκαταστολή που προκαλεί η HIV λοίμωξη δυσκολεύει τη διάγνωση της ενεργού φυματικής λοίμωξης. Συχνά, στη συλλοίμωση υπάρχει άτυπη συμπτωματολογία, άτυπη κλινική εικόνα, εξωπνευμονική εντόπιση της νόσου, καθώς και χαμηλή διαγνωστική ικανότητα των διαθέσιμων διαγνωστικών εργαλείων³.

II. HIV ανοσοπαθογένεια και TB

Η ανοσοκαταστολή σε ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι το αποτέλεσμα τόσο ποσοτικών όσο και λειτουργικών διαταραχών των CD₄ T λεμφοκυττάρων⁵. Τα άτομα που διατηρούν ικανοποιητικό αριθμό CD₄ T λεμφοκυττάρων συνήθως αναπτύσσουν κοκκίωματα, ενώ σχηματισμοί επιθηλιοειδών κυττάρων και «άτυπα» μακροφάγα εντοπίζονται σε ασθενείς με σοβαρότερες μορφές ανοσοανεπάρκειας.

Σε ασθενείς που πάσχουν από φυματίωση και HIV λοίμωξη, οι κλινικές ενδείξεις σοβαρής νόσου, όπως η εξωπνευμονική εντόπιση, η μυκοβακτηριδαιμία και τα θετικά για οξεοάντοχα μικρόβια άμεσα δείγματα πτυέλων, απαντώνται συχνότερα όσο μειώνεται ο αριθμός των CD₄ λεμφοκυττάρων, με τη συχνότητα της μικροβιαιμίας να αυξάνει από 4% σε ασθενείς με περισσότερα των 200 CD₄ c/μL, σε 49% σε εκείνους με <100 CD₄ c/μL⁶.

Η πορεία της HIV λοίμωξης τροποποιείται σημαντικά από την παρουσία ενεργού φυματίωσης. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, διεγείροντας την παραγωγή TNF-α και IL-6, δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον που διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό του ιού^{7,8}.

Κλινικές - Ακτινολογικές Εκδηλώσεις

Η πνευμονική φυματίωση μπορεί να εμφανισθεί σε ένα οροθετικό άτομο σε όλο το φάσμα εξέλιξης του νοσήματος, παρά το γεγονός ότι έχει κατηγοριοποιηθεί από το CDC ως νόσημα που ορίζει το AIDS. Οι κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της υπάρχουσας ανοσοκαταστολής.

Περίπου το 70% των περιπτώσεων φυματίωσης σε οροθετικά άτομα αφορούν στην πνευμονική φυματίωση και το 30% σε εξωπνευμονική. Όσο νωρίτερα στην πορεία της HIV λοίμωξης εμφανισθεί η φυματίωση τόσο πιο τυπική είναι η εικόνα της. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η σχέση κλινικής και απεικονιστικής εικόνας ενεργού TB/HIV λοίμωξης, σε συνάρτηση με τον βαθμό ανοσοκαταστολής των CD₄.

Πίνακας 1: Σχέση κλινικής/ακτινολογικής εικόνας ενεργού TB και βαθμού ανοσοκαταστολής λόγω HIV λοίμωξης

	CD ₄ > 300 c/mm ³	CD ₄ < 200 c/mm ³
Φυματιοαντίδραση Mantoux	Θετική	Αρνητική (συνήθως)
A/a θώρακος	Οζώδεις σκιάσεις Κοιλότητες	Λεμφαδενοπάθεια (Πυλαία/ μεσοθωρακίου) Διάμεσες διηθήσεις
Πνευμονική κατανομή	Άνω λοβοί	Κάτω και μέσοι λοβοί
Συμπτώματα	Πυρετός Νυχτερινές εφιδρώσεις Βήχας Απώλεια βάρους	Πυρετός Διάρροια Βήχας Απώλεια βάρους >10 Kg

Αντίθετα, με το γεγονός ότι η μολυσματικότητα της νόσου σε μη οροθετικούς συνδέεται με την ύπαρξη πνευμονικής βλάβης και κοιλότητας, οι οροθετικοί ασθενείς μπορούν να είναι πολύ μολυσματικοί, ακόμη και με αρνητική ακτινογραφία θώρακος.

Η εμφάνιση εξωπνευμονικής TB είναι συχνότερη στον οροθετικό από ό,τι στον οροαρνητικό πληθυσμό ασθενών. Διαφέρει ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις και σχετίζεται άμεσα με τον χαμηλό αριθμό των CD₄ κυττάρων.

Εργαστηριακός έλεγχος

Η άμεση εξέταση πτυέλων για μυκοβακτηρίδια είναι αρνητική στο 55% των αρρώστων με HIV λοίμωξη, ειδικά σε εκείνους με προϋούσα ανοσοανεπάρκεια, σε σχέση με το 19% των οροαρνητικών⁹. Εάν, ωστόσο, χρησιμοποιηθούν ευαίσθητες τεχνικές καλλιέργειας, η ευαισθησία τους είναι αρκετά υψηλή.

Οι τελευταίες διαγνωστικές τεχνικές περιλαμβάνουν τις ταχείες καλλιέργειες και μεθόδους ανασυνδυασμού DNA. Το σύστημα BACTEC μειώνει το χρόνο αναμονής σε δύο εβδομάδες. Νεότερες μέθοδοι, όπως η PCR, μπορούν να μας δώσουν τη διάγνωση μέσα σε λίγες ώρες. Η μέθοδος υπό ιδανικές συνθήκες μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία λιγότερων από δέκα (10) μικροοργανισμών. Η ευαισθησία της ξεπερνά το 90% σε όλες τις περιπτώσεις θετικού άμεσου παρασκευάσματος και η ειδικότητα κυμαίνεται από το 85% σε μη πνευμονικά δείγματα, στο 95% για τα δείγματα πτυέλων¹⁰.

Ο έλεγχος ευαισθησίας των αντιφυματικών φαρμάκων οφείλει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με φυματίωση, ανεξαρτήτως από το υλικό, καθώς η αντοχή στην INH και/ή στη ριφαμπικίνη συνδέεται με υψηλή πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας ή υποτροπής. Η παρουσία MDR ή XDR TB συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα¹¹. Ο έλεγχος ευαισθησίας οφείλει να επαναλαμβάνεται, εάν οι καλλιέργειες πτυέλων παραμένουν θετικές μετά τέσσερις μήνες θεραπευτικής αγωγής ή επαναθετικοποιούνται σε ένα μήνα ή περισσότερο μετά την αρχική αρνητικοποίηση της καλλιέργειας. Ο γονοτυπικός έλεγχος που εντοπίζει μεταλλάξεις οι οποίες συνδέονται με τη φαρμακευτική αντοχή επιτρέπει γρήγορο εντοπισμό της αντοχής.

Η ύπαρξη **αντοχής** θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή με:

- ✓ Γνωστή έκθεση σε άτομο με ανθεκτική φυματίωση.
- ✓ Διαμονή σε/προέλευση από περιοχή με γνωστή αντοχή στα αντιφυματικά, όπως χώρες ή περιοχή με υψηλά ποσοστά ανθεκτικής φυματίωσης σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς.¹²
- ✓ Επίμονα θετική καλλιέργεια μετά από τέσσερις μήνες θεραπείας.
- ✓ Προηγούμενα αντιφυματική θεραπεία, ειδικά εάν δεν ήταν επιβλεπόμενη ή διακόπηκε για οποιαδήποτε αιτία.

III. Διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης στην HIV λοίμωξη

Ο εκτιμώμενος ετήσιος κίνδυνος ενεργού φυματίωσης μεταξύ των HIV οροθετικών ασθενών με λανθάνουσα φυματίωση είναι 3 -12 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Η συνύπαρξη της HIV/TB αυξάνει το ιικό φορτίο, και την πιθανότητα HIV νόσησης και θανάτου, σε σχέση με τα HIV οροθετικά άτομα χωρίς φυματίωση με αντίστοιχα CD₄^{13,14}. Μεταξύ των HIV οροθετικών ατόμων, η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης μειώνει τον κίνδυνο της φυματίωσης κατά 62% και του θανάτου κατά 26%.¹⁵ Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης στα οροθετικά άτομα προκειμένου να προληφθεί η εξέλιξη της λανθάνουσας φυματίωσης σε ενεργό νόσο αποτελεί βασική σύσταση.

Σήμερα, τα μόνα διαθέσιμα διαγνωστικά τεστ για την ανίχνευση των ατόμων που έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι η φυματινοαντίδραση (TST) και οι μέθοδοι ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης (IGRAs). Η απόδοση της εξέτασης επηρεάζεται από το χαμηλό αριθμό CD₄ λεμφοκυττάρων στους οροθετικούς ασθενείς και πιθανώς και από άλλους παράγοντες.

Η φυματινοαντίδραση Mantoux έως σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης. Με δεδομένη την έκπτωση της κυτταρικής ανοσίας -που αποτελεί τη βάση της φυματινοαντίδρασης- στην HIV λοίμωξη, η διαγνωστική αξία της εξέτασης σταδιακά εκπίπτει. Όταν ο αριθμός των CD₄ λεμφοκυττάρων είναι μικρότερος των 100 c/mm³, συνήθως είναι αρνητική. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι πάνω από το 60% των αρρώστων με HIV/AIDS και φυματίωση παρουσιάζουν λιγότερο από 10mm διήθησης στη φυματινοαντίδραση με 5TU και η μετά εβδομάδα επανάληψη του τεστ (boosting) δεν αυξάνει την απάντηση.

Τα προβλήματα της φυματινοαντίδρασης Mantoux αύξησαν το ενδιαφέρον για τις IGRAs, που σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις έχουν υψηλότερη ειδικότητα (92-97%) από την TST (56-95%) και μικρότερη διασταυρούμενη αντίδραση, λόγω προηγθέντος εμβολιασμού με BCG ή λόγω έκθεσης σε άτυπα μυκοβακτηρίδια^{16,17}. Στους οροθετικούς ασθενείς, η αλληλοσυσχέτιση μεταξύ TST και IGRAs είναι πτωχή έως μέτρια^{18,19}. Παρ' όλα αυτά, η TST παραμένει ακόμη η εξέταση ένδειξης χορήγησης προφυλακτικής αγωγής στους οροθετικούς ασθενείς, και δεν συνιστάται η χρήση και των δύο μεθόδων ως ρουτίνα για τον έλεγχο της λανθάνουσας φυματίωσης.

Η ανοσολογική αποκατάσταση μετά τη χορήγηση HAART μπορεί να συνοδεύεται από τη μεταβολή μιας αρνητικής φυματινοαντίδρασης Mantoux ή IGRA σε θετική. Οι ασθενείς με αρνητική φυματινοαντίδραση Mantoux ή IGRA και προχωρημένη HIV λοίμωξη ($CD_4 < 200$ c/mm³) θα πρέπει να επαναλάβουν την TST ή την IGRA μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας και την αύξηση του υποπληθυσμού λεμφοκυττάρων ($CD_4 > 200$ c/mm³).

IV. Χημειοπροφύλαξη

Πολλές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ισονιαζίδης (INH) για την πρόληψη εξέλιξης της φυματίωσης σε HIV αρνητικά άτομα. Καθώς εξελισσόταν η HIV επιδημία και αναγνωρίσθηκε η σημασία της φυματίωσης, σχεδιάστηκε σειρά μελετών με στόχο να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της INH στην πρόληψη της φυματίωσης που συνοδεύει την HIV λοίμωξη. Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης INH ως χημειοπροφύλαξης ήταν παρόμοια με εκείνα των HIV αρνητικών ατόμων. Η επίπτωση της φυματίωσης μπορούσε να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά. Το ευεργετικό αποτέλεσμα, ωστόσο, της χημειοπροφύλαξης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ διαρκεί κατά μέσο όρο περίπου 1- 3 χρόνια.²⁰

Η συνιστώμενη χημειοπροφύλαξη αφορά στη χορήγηση **INH για εννέα μήνες**, με καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα. Η INH επιτείνει τον κίνδυνο εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας, όταν χρησιμοποιείται με κάποια από τα αντιρετροϊκά φάρμακα, κυρίως με τα διδοξυνουκλεοσιδικά (didanosine, stavudine), που ωστόσο δεν τυγχάνουν πλέον ευρείας χρήσης στην κλινική πράξη. Η INH χρησιμοποιούμενη με θεραπείες που περιλαμβάνουν efavirenz ή nevirapine δεν έχει μεγάλη ηπατοτοξικότητα.^{21, 22}

Η χορήγηση ριφαπεντίνης για την αντιμετώπιση λανθάνουσας φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ART δεν συνιστάται ²⁴.

V. MDR-XDR φυματίωση και HIV/AIDS

Η φυματίωση απειλεί τα οφέλη που προέκυψαν από την παροχή αντιρετροϊκής θεραπείας και ιατρικής φροντίδας στα άτομα με HIV λοίμωξη. Δυστυχώς, η πρόοδος που έχει επιτευχθεί στην αντιμετώπιση της ενεργού φυματίωσης σε οροθετικούς ασθενείς απειλείται σήμερα από την εμφάνιση της ανθεκτικής και πολυανθεκτικής φυματίωσης. Την ανακοίνωση του CDC το 2006 για την εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών φυματίωσης,

ακολούθησε γρήγορα μια ανησυχητική αναφορά από το Kwa Zulu Natal στη Ν. Αφρική για την παρουσία ΧDR στελεχών φυματίωσης σε σαράντα τέσσερις ασθενείς οι οποίοι ήταν HIV θετικοί²⁴. Από τη γονοτυπική ανάλυση των στελεχών προέκυψε κοινή προέλευση της λοίμωξης. Πάνω από το ήμισυ των ασθενών δεν είχε ποτέ πριν λάβει αντιφυματική θεραπεία, ενώ τα δύο τρίτα από αυτούς είχαν νοσηλευθεί στο νοσοκομείο τα προηγούμενα δύο χρόνια. Αυτό ανέδειξε το γεγονός ότι υπήρξε σημαντική κοινή μετάδοση MDR και ΧDR στελεχών φυματίωσης, η οποία ήταν ενδονοσοκομειακή. Έτσι αναδύθηκε σαφώς το θέμα του ελέγχου των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, αλλά και του ευάλωτου των οροθετικών ατόμων στα πολυανθεκτικά στελέχη της φυματίωσης, αναδεικνύοντας επίσης τη σημασία της πρόληψης²⁵.

Η καλύτερη επικοινωνία των υπηρεσιών για την HIV λοίμωξη και την ανθεκτική φυματίωση είναι αναγκαία τόσο σε χώρους υψηλού επιπολασμού του HIV όσο και όπου η λοίμωξη TB-HIV είναι συχνή μεταξύ των ασθενών με φυματίωση. Η αντιμετώπιση και διαχείριση της πολυανθεκτικής φυματίωσης σε ασθενείς με HIV απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της κατάλληλης αντιφυματικής και αντιρετροϊκής θεραπείας, υποστήριξη του ασθενή, αλλά και αυστηρά μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων.

VI. Θεραπεία φυματίωσης σε HIV (+) ασθενείς

Η φυματίωση σε οροθετικά άτομα με σημαντική ανοσοανεπάρκεια μπορεί να έχει γρήγορη και μοιραία εξέλιξη, εάν καθυστερήσει η έναρξη θεραπείας. Μετά τη συλλογή των κατάλληλων δειγμάτων για τις καλλιέργειες και τον μοριακό έλεγχο, στους ασθενείς με κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της φυματίωσης, πρέπει να χορηγείται **εμπειρική αντιφυματική αγωγή**.¹

Η χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας στα οροθετικά άτομα επιβάλλει τη **χορήγηση τεσσάρων αντιφυματικών** φαρμάκων: ισονιαζίδη (INH), ριφαμπικίνη (RIF) ή ριφαμπουτίνη (RFB), πυραζιναμίδα (PZA) και εθαμβουτόλη (ETH) ή στρεπτομυκίνη (S/Sm). Αν υπάρχει ισχυρή υποψία αντοχής στη ριφαμπικίνη, πρέπει να χρησιμοποιείται εκτεταμένη αρχική θεραπεία, που συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον μια αναπνευστική κινολόνη (moxifloxacin ή levofloxacin) και μια αμυνογλυκοσίδη ή καπρεομυκίνη. Εάν υπάρχει υποψία αντοχής, πρέπει να αναζητείται πρώιμα η συμβουλή ειδικού στη φυματίωση.

Τα περισσότερα HIV(+) άτομα με φυματίωση απαντούν καλά στην αντιφυματική θεραπεία που περιέχει INH και RIF. Η ETH μπορεί να διακοπεί όταν επιβεβαιωθεί η ευαισθησία στην INH και τη RIF. Η PZN μπορεί να διακοπεί μετά από δίμηνο. Η θεραπεία πρέπει να συνεχισθεί για **τουλάχιστον έξι μήνες**. Επέκταση της θεραπείας για εννέα μήνες συνιστάται για εκείνους που έχουν θετική καλλιέργεια πτυέλων μετά από δίμηνη θεραπεία. Εάν συμμετέχει το ΚΝΣ, η θεραπεία παρατείνεται για δώδεκα μήνες. Η προσθήκη κορτικοστεροειδών ενδείκνυται για τους οροθετικούς ασθενείς με συμμετοχή του ΚΝΣ ή του περικαρδίου²⁶. Δεν υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικές δόσεις και διάρκεια χορήγησης των κορτικοστεροειδών. Εκείνοι που δεν θα μπορέσουν να πάρουν ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη πρέπει να πάρουν θεραπεία για τουλάχιστον δεκαοκτώ μήνες.

Όλοι οι ασθενείς με HIV/TB νόσημα οφείλουν να λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο χρόνος έναρξης αντιρετροϊκής θεραπείας σε ασθενείς με φυματίωση που δεν έχουν ξεκινήσει ART εξαρτάται από τον αριθμό των CD₄ λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής: Εάν τα CD₄ < 50 c/mm³, έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής οφείλει να γίνει δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής, ενώ για όλους τους υπόλοιπους ασθενείς έως και μετά από οκτώ-δώδεκα εβδομάδες. Με δεδομένη την ανάγκη έναρξης πολλών φαρμάκων ταυτόχρονα, υπάρχει ανάγκη υποστήριξης του ασθενή με στόχο τη συμμόρφωση.

Εάν η TB εμφανίζεται ενώ ο ασθενής είναι υπό ART, η αντιφυματική αγωγή οφείλει να ξεκινήσει άμεσα και να ακολουθήσει η μεταβολή της ART, με στόχο τη μείωση των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων και τη διατήρηση της ιολογικής καταστολής. Σε περίπτωση έναρξης της αντιφυματικής αγωγής ενώ συνυπάρχει ιολογική αποτυχία, είναι απαραίτητος ο γονοτυπικός έλεγχος αντοχής έναντι των αντιρετροϊκών φαρμάκων, καθώς και ο ανασχεδιασμός της αντιρετροϊκής αγωγής.

Παρά τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων, η ριφαμυκίνη πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην αντιφυματική θεραπεία των ασθενών υπό αντιρετροϊκή θεραπεία, με αντίστοιχη προσαρμογή της δοσολογίας όταν αυτό είναι αναγκαίο.

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία επέφερε σημαντική μείωση της θνητότητας και των ευκαιριακών λοιμώξεων. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής και αντιφυματικής θεραπείας είναι πολύπλοκη. Όταν η HAART χορηγείται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αντιφυματική αγωγή, μπορεί να παρατηρηθεί παράδοξη επιδείνωση της φυματίωσης (IRIS-immune reconstitution inflammatory syndrome) με πυρετό, επιδείνωση των συμπτωμάτων, εμφάνιση λεμφαδενοπάθειας, πνευμονικών διηθήσεων ή πλευριτικής συλλογής^{16,17}. Η παθογένεια αυτών των αντιδράσεων, πιθανώς, συνδέεται με την αποκατάσταση των CD₄ και CD₈ T λεμφοκυττάρων λόγω έναρξης της HAART^{17,27}. Το φαινόμενο IRIS στο νόσημα HIV/TB παρατηρείται με μεγαλύτερη συχνότητα στο πρώτο τρίμηνο έναρξης της αντιφυματικής θεραπείας. Η σοβαρότητα του IRIS ποικίλλει από το απλό και το σοβαρό, έως, σπάνια, το απειλητικό για τη ζωή. Το IRIS έχει αναφερθεί στο 8% έως 43% των ασθενών που ξεκίνησαν αντιρετροϊκή θεραπεία αφού διαγνώσθηκε η φυματίωση²⁸. Πρόσφατη μετα-ανάλυση εκτιμά την επίπτωση του συνδρόμου στο 15,7%²⁹. Προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση IRIS αποτελούν τα CD₄ < 50c/mm³, οι υψηλές τιμές ιικού φορτίου πριν τη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας, οι υψηλές τιμές CD₄ μετά τη χορήγηση ART, η σοβαρότητα της φυματίωσης και το μικρότερο των τριάντα ημερών χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης αντιφυματικής και αντιρετροϊκής αγωγής^{30,31,32}.

Η διάγνωση του TB-IRIS βασίζεται κυρίως στη χαρακτηριστική κλινική του εικόνα:

- ✓ βελτίωση της κλινικής εικόνας της φυματίωσης πριν τη χορήγηση της ART,
- ✓ επιδείνωση των συμπτωμάτων αμέσως μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας.

Σε όλες τις περιπτώσεις είναι **απαραίτητη η πλήρης διερεύνηση**, με στόχο τον αποκλεισμό άλλων αιτιών για την επιδείνωση του ασθενούς, αλλά ειδικότερα η αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα. Η αντιφυματική, αλλά και η αντιρετροϊκή θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζονται παράλληλα με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών

φαρμάκων για πιο ήπιες καταστάσεις. Μπορεί να χρειαστεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις για μία έως τέσσερις εβδομάδες, ανάλογα με τον ικανοποιητικό έλεγχο των συμπτωμάτων. **Δεν συνιστάται διακοπή ούτε της αντιφυματικής ούτε της αντιρετροϊκής αγωγής** κατά τη διάρκεια του IRIS.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων στη θεραπεία της HIV/TB

Η τάξη των ριφαμυκινών είναι το κλειδί της αποτελεσματικής μικρής διάρκειας αντιφυματικής θεραπείας. Ωστόσο, οι διαθέσιμες ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, και ριφαπεντίνη) έχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με πολλά αντιρετροϊκά φάρμακα αναστολείς πρωτεάσης, μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, καθώς και με τους αναστολείς ιντεγκράσης και τους ανταγωνιστές υποδοχών CCR5. Οι ριφαμυκίνες επιταχύνουν το μεταβολισμό τους (μέσω επαγωγής των οξειδασών του ηπατικού κυτοχρώματος P450), προκαλώντας υποθεραπευτικά επίπεδα των φαρμάκων αυτών, ενώ αντίστοιχα οι αναστολείς πρωτεάσης επιβραδύνουν το μεταβολισμό των ριφαμυκινών, αυξάνοντας τα επίπεδά τους και την πιθανότητα εμφάνισης φαρμακευτικής τοξικότητας. Οι αλληλεπιδράσεις στο επίπεδο του κυτοχρώματος είναι ο κύριος λόγος αντικατάστασης της ριφαμπικίνης με ριφαμπουτίνη, όταν οι ασθενείς είναι σε αγωγή με PIs ή με NNRTIs. Εναλλακτικά μπορεί να επιλεγεί:

- ✓ Αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν περιέχει αναστολέα πρωτεάσης ή ιντεγκράσης.
- ✓ Χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας που βασίζεται στη ριφαμπουτίνη με αναπροσαρμογή/μεταβολή των δόσεων των συγχορηγούμενων αντιρετροϊκών φαρμάκων (δεν συνιστάται ωστόσο πλέον αύξηση της δόσης του efavirenz).
- ✓ Για τους ασθενείς που έχουν HIV στελέχη ανθεκτικά στα NNRTIs ή δεν ανέχονται το efavirenz ή το nevirapine επιλέγεται αντιρετροϊκή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης που συγχορηγούνται με norgir και ριφαμπουτίνη. Ωστόσο, καθώς όλοι οι αναστολείς πρωτεάσης αυξάνουν τα επίπεδα της ριφαμπουτίνης, η δόση της οφείλει να μειώνεται προκειμένου να προληφθεί η τοξικότητα. Η προτιμητέα δόση της ριφαμπουτίνης παραμένει θέμα συζήτησης. Εν αναμονή των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg ημερησίως, εφόσον συγχορηγείται αναστολέας πρωτεάσης.

Όταν η ριφαμπικίνη συγχορηγείται με maraviroc ή raltegravir, συνιστάται αύξηση της δόσης των αντιρετροϊκών. Η συγκέντρωση του raltegravir μειώνεται όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη και απαιτείται αύξηση της δόσης του σε 800 mg δις ημερησίως, αλλά ακόμη δεν υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες. Επίσης, δεν υπάρχουν μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις των ριφαμυκινών και του elvitegravir με το cobisistat, παρόλο που αναμένεται η προσαρμογή των δόσεων να ακολουθήσει αυτή των boosted PIs³³.

Θεραπευτική αποτυχία

Οι ασθενείς που είναι ύποπτοι θεραπευτικής αποτυχίας θα πρέπει

- ✓ να επανεκτιμώνται κλινικά και ακτινολογικά για το αν υπάρχει κλινική βελτίωση παρά την παρουσία θετικών καλλιιεργειών,
- ✓ να διερευνάται το ιστορικό τους και

- ✓ να εκτιμάται η συμμόρφωσή τους στη θεραπεία.

Σημαντική είναι η διερεύνηση της ανάπτυξης ανοχής στα αντιφυματικά φάρμακα και, έως τη λήψη των αποτελεσμάτων, πρέπει να χορηγείται εμπειρική αντιφυματική αγωγή διευρυμένη με δεύτερης γενιάς αντιφυματικά φάρμακα.

VII. Συμπεράσματα

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης μπορεί να παραμείνει σε βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος σε λανθάνουσα κατάσταση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Αυτό προδιαθέτει στην ανάπτυξη ενεργού νόσου στους οροθετικούς ασθενείς, όταν δεν υπάρχει ανοσολογική επάρκεια και επομένως η πρόληψη έχει εξέχουσα σημασία.

Η αντιμετώπιση της ενεργού φυματίωσης/HIV λοίμωξης απαιτεί κλινικούς με εμπειρία στη χορήγηση τόσο θεραπειάς για τη φυματίωση αλλά και για την HIV λοίμωξη.

Η συνύπαρξη των πανδημιών της φυματίωσης και της HIV λοίμωξης τις τελευταίες δύο δεκαετίες είχε δραματικές συνέπειες για τον έλεγχο και των δύο νοσημάτων, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η αντιμετώπισή τους αποτελεί **επείγον ζήτημα δημόσιας υγείας** και απαιτεί πολιτική βούληση, αλλά και την ενεργοποίηση των πολιτών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chaisson Richard E, Martinson Neil: Tuberculosis in Africa-Combating an HIV driving crisis. *N Engl J Med* 2008, 358 (11):1089-1092.
2. Grabar S, et al., on behalf of the clinical epidemiology Group of the French hospital database on HIV: causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined ART. *HIV Med* 2008, 9(4): 246-256.
3. El –Sadr WM, Tsiouris SJ, *Semin Respr Crit Care Med* 2008 Oct; 29 (5): 525-31.
4. Tuberculosis control, report by the secretariat, WHO, 15th Session Provisional agenda item 4.11, EB 126/14 26 Nov. 2009.
5. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS, et al. The immunopathogenesis of HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:327-335.
6. Jones BE, Young SM, Antoniskis D et al. Relationship of the manifestations of the tuberculosis to CD4 cell counts in patients with HIV infection. *Am Rev Resp Dis* 1993;148:1292-1297.
7. Nakata K, Rom WN, Honda Y, et al. Mycobacterium tuberculosis enhances HIV-1 replication in the lung. *Am J Resp Crit Care Med*. 1997;155:996-1003
8. Toosi Z, Nicolacakis K, Xia L, et al. Activation of latent HIV-1 by mycobacterium tuberculosis and its PPD in alveolar macrophages from HIV-infected individuals in vitro. *J Acquired Immune Def Syndr Hum Retrovirol* 1997;15:325-331.
9. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg*. Feb 1993;96(1):1-11.
10. Borun M, Sajduda A, Pawlowska I, McFadden JJ, Dziadek J Detection of mycobacterium tuberculosis in clinical samples using insertion sequences IS110 and IS990. *Tuberculosis* 2001;81: 271-278.
11. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2010;181(1):80-86.
12. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Accessed on April 19, 2012, at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf

13. Day JH, Grant AD, Fielding KL, et al. Does tuberculosis increase HIV load? *J Infect Dis* 2004;190(9):1677-1684.
14. Lopez-Gatell H, Cole SR, Margolick JB, et al. Effect of tuberculosis on the survival of HIV-infected men in a country with low tuberculosis incidence. *AIDS* Sep 12 2008;22(14):1869-1873.
15. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD000171.
16. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3(1):103-110.
17. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* Mar 6 2007;146(5):340-354.
18. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* Apr 1 2007;175(7):737-742.
19. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis* 2009;9: 15.
20. Woldehanna S, Volmink J Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000171.
21. Tedla Z, Nyirenda S, Peeler C, et al. Isoniazid-associated hepatitis and antiretroviral drugs during tuberculosis prophylaxis in hiv-infected adults in Botswana. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 15 2010;182(2):278-285.
22. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS* Jun 19 2007;21(10):1301-1308.
23. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* Dec 8 2011;365(23):2155-2166.
24. Department of Health & Human Services-USA: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infections Adults and adolescents available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/24/4/2015>
25. The Emerging Threat of Drug-Resistant Tuberculosis in Southern Africa, Global and Local Challenges and Solutions, Summary of a Joint Workshop, Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development, and Translation; Academy of Science of South Africa., Washington (DC): [National Academies Press \(US\)](#); 2011
26. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* Aug 2000;84(2):183-188.
27. De Simone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of HAART therapy. *Ann Intern Med*. 2000 Sep 19;133(6):447-54.
28. Lopez-Gatell H, Cole SR, Margolick JB, et al. Effect of tuberculosis on the survival of HIV-infected men in a country with low tuberculosis incidence. *AIDS*. Sep 12 2008;22(14):1869-1873.
29. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Apr 2010;10(4):251-261.
30. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Dec 2007;11(12):1282-1289.
31. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIVco-infection. *Thorax* Aug 2004;59(8):704-707.
32. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* Jan 30 2007;21(3):335-341.
33. Department of Health & Human Services-USA: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, Accessed on 11/9/2014.