

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2014

Τις παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες επιμελήθηκαν οι:

Απόστολος Παπαβασιλείου, Κατερίνα Μανίκα, Σταματούλα Τσικρικά, Ίρις Καραχάλιου, Ιουλία Μπόσμη, Αιμιλία Τσαρουχά, Μιχάλης Τουμπής

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 Κορυδαλλού, 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. Μπόσμη Ιατροί ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Γρ. Επιστημονικών Συνεργατών Προέδρου ΔΣ	
Χ. Χατζηχριστοδούλου, Καθηγητής Επιδημιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Παν/μιο Θεσσαλίας	
Γ. Μαργαρίτη, τ. Δ/τρια Μικροβ. Εργαστηρίου Γ.Ο.Ν.Α. «Άγιοι Ανάργυροι»	
Μ. Τσολιά, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Διευθύντρια Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκ. Παίδων Π. και Α. Κυριακού	
Α. Παπαβασιλείου, 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 Τ-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	Καναμικίνη
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	Στρεπτομικίνη
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.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
II.	ΤΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	8
III.	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	9
	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Αντιφυματικών Φαρμάκων.....	11
	Βασικές Αρχές για τη Χορήγηση Αντιφυματικής Θεραπείας.....	13
	Διακοπή Αντιφυματικής Θεραπείας.....	17
	Θεραπεία σε παλαιά μη θεραπευθείσα φυματίωση.....	17
	Αναπνευστικές Κινολόνες και Φυματίωση.....	17
	Συμπληρωματική Χειρουργική Θεραπεία.....	18
IV.	ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ.....	18
V.	ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ.....	19
	Ορολογία.....	19
	MDR & XDR–TBΦυματίωση.....	19
	Ανάπτυξη αντοχής.....	20
	Η συμβολή των νεότερων μοριακών τεχνικών.....	22
	Αναζωπύρωση της φυματίωσης.....	22
	Διαχείριση ασθενών με υποψία ανθεκτικής φυματίωσης.....	23
	Θεραπευτική αποτυχία και πολυανθεκτική φυματίωση.....	25
	Ειδικές περιπτώσεις.....	27
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	28

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χορήγηση της ενδεδειγμένης αντιφυματικής αγωγής σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση (TB) δεν αποτελεί μόνο το σημαντικότερο βήμα προς την ίαση των πασχόντων. Αποτελεί επίσης τον ακρογωνιαίο λίθο στον επιδημιολογικό έλεγχο εξάπλωσης της νόσου στο γενικό πληθυσμό και αποτρέπει τη δημιουργία ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηριδίου. Η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού αντιφυματικών φαρμάκων είναι μια πρακτική που εμπειρέχει κάποιους κανόνες οι οποίοι πρέπει να τηρούνται πιστά από το θεράποντα ιατρό, ο οποίος με τη σειρά του οφείλει να είναι εξειδικευμένος και εξοικειωμένος τόσο με τη θεραπευτική στρατηγική όσο και με τις πιθανές παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων. Επιπλέον, πρέπει να είναι διατεθειμένος να υπεισέλθει σε μια διαδικασία μακροχρόνιας και στενής παρακολούθησης του ασθενούς που λαμβάνει αντιφυματική αγωγή.

Η αποτελεσματικότητα της αντιφυματικής αγωγής εξαρτάται καταρχήν από τρεις βασικούς άξονες:

- ✓ τη γνώση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (*M. tuberculosis*),
- ✓ τη γνώση της διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς των υποπληθυσμών του μυκοβακτηριδίου μέσα στις φυματικές αλλοιώσεις και, τέλος,
- ✓ τη γνώση της διαφορετικής δραστηριότητας των διαφόρων αντιφυματικών φαρμάκων σε αυτούς τους υποπληθυσμούς.

Η ανάπτυξη του *M. tuberculosis* είναι στενά συνδεδεμένη με τη μερική πίεση του οξυγόνου στο περιβάλλον. Σε περιοχές με υψηλή μερική πίεση οξυγόνου αναπτύσσεται σε αφθονία, ενώ σε περιοχές όπου η πίεση του οξυγόνου είναι χαμηλή, η ανάπτυξή του είναι σχετικά αργή. Ως προς τις φυματικές αλλοιώσεις, οι περιοχές με σπήλαια έχουν σαφώς υψηλή μερική πίεση οξυγόνου, σε αντίθεση με τις περιοχές που επικρατεί τυροειδοποίηση, που είναι σχετικά υποξικές.

Το μυκοβακτηρίδιο έχει μέσο χρόνο πολλαπλασιασμού περίπου 20 ώρες, γεγονός που εξηγεί γιατί τα αντιφυματικά φάρμακα μπορούν να χορηγούνται μία φορά την ημέρα, αλλά και γιατί απαιτείται ιδιαίτερα μεγάλη χρονική διάρκεια θεραπείας. Το γεγονός επίσης της ανάπτυξης υψηλών ποσοστών αντοχής στα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα εξηγεί την αναγκαιότητα της χορήγησης συνδυασμών φαρμάκων, ώστε να αποτραπεί η ελλιπής θεραπεία και η ανάπτυξη νέων ανθεκτικών στελεχών. Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης αυτόματων μεταλλάξεων που προσδίδουν αντοχή στην ισονιαζίδη (H) και τη στρεπτομυκίνη (S) ανέρχεται σε 1 στα 10^6 μυκοβακτηρίδια, στη Ριφαμπικίνη (R) στα 10^8 , στην Εθαμβουτόλη (E) στα 10^5 μυκοβακτηρίδια ^{1,2}.

Όσον αφορά στους διαφορετικούς υποπληθυσμούς μυκοβακτηριδίων στις φυματικές αλλοιώσεις, γνωρίζουμε ότι αυτοί διαχωρίζονται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες:

- α) Ο εξωκυττάριος πληθυσμός, που αναπτύσσεται μέσα σε σπήλαια, όπου επικρατεί ουδέτερο pH, έχει ταχεία και συνεχή ανάπτυξη, λόγω και της προαναφερθείσας υψηλής μερικής πίεσης οξυγόνου στις περιοχές αυτές και ανέρχεται σε $10^7 - 10^9$ βακίλους.
- β) Ο ενδοκυττάριος πληθυσμός, που αναπτύσσεται σε όξινο pH, έχει βραδεία ανάπτυξη και αριθμεί περί τους $10^4 - 10^5$ βακίλους.
- γ) Ο εξωκυττάριος πληθυσμός, που αναπτύσσεται μέσα σε τυρώδεις ή ινώδεις αλλοιώσεις, όπου, αν και το pH είναι ουδέτερο, η ανάπτυξη είναι βραδεία ή και διαλείπουσα λόγω του σχετικά υποξικού περιβάλλοντος. Ο πληθυσμός αυτός ανέρχεται σε λιγότερους από 10^5 βακίλους.

δ) Ο «εν υπνώσει»(dormant) πληθυσμός, μέσα σε ινώδεις ή αποπιτανωμένους ιστούς, που αριθμεί μικρό αριθμό βακίλων ο οποίος δεν επηρεάζεται από τα χορηγούμενα φάρμακα και τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του ξενιστή⁵.

Με βάση τα παραπάνω καθορίζεται και η δραστικότητα των αντιφυματικών φαρμάκων στους διάφορους υποπληθυσμούς, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα και δράση τους στους υποπληθυσμούς μυκοβακτηριδίων

Αντιφυματικό φάρμακο	Δράση
Ισονιαζίδη (H)	βακτηριοκτόνος δράση τόσο κατά των εξωκυττάρων όσο και κατά των ενδοκυττάρων βακίλων
ΡΙφαμπικίνη (R)	βακτηριοκτόνος δράση κατά των εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων βακίλων, αλλά επιπλέον αποστειρωτική δράση κατά των βραδέως πολλαπλασιαζόμενων υποπληθυσμών
Στρεπτομυκίνη (S) και άλλα ενέσιμα φάρμακα	βακτηριοκτόνος δράση μόνο σε εξωκυττάρους βακίλους και ιδιαίτερα στους ενδοκοιλοτικούς υποπληθυσμούς
Εθαμβουτόλη (E)	Σε δόση 25mg/kg/d: βακτηριοκτόνος, τόσο σε ενδοκυττάρους όσο και σε εξωκυττάρους βακίλους Σε δόση 15 mg/kg/d: βακτηριοστατική δράση
Πυραζιναμίδη (Z)	βακτηριοκτόνος δράση, κυρίως στους βραδέως πολλαπλασιαζόμενους βακίλους, και αποστειρωτική δράση συνεργικά με την H και την R

Συμπερασματικά, το πλέον δραστικό φάρμακο έναντι των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων βακίλων είναι η H και ακολουθούν κατά σειρά δραστικότητας η R, η S και η E. Αντιθέτως, η Z έχει ασθενέστερη βακτηριοκτόνο δράση, ειδικά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας, διότι δεν δρα στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους βακίλους. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τους συνδυασμούς φαρμάκων που δρουν βακτηριοκτόνα στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους βακίλους, ο συνδυασμός H και R μαζί με κάποιο άλλο συνοδό φάρμακο προλαμβάνει σε ικανό βαθμό την ανάπτυξη αντοχής, ενώ η Z δεν είναι εξίσου δραστική. Επομένως, ποτέ δεν πρέπει να χορηγείται μόνο Z μαζί με ένα άλλο φάρμακο στη θεραπεία ενεργού TB. Τέλος, η E και η S είναι φάρμακα με ικανή δραστικότητα έναντι της ανάπτυξης αντοχής¹.

Όσον αφορά στην αποστειρωτική δράση των φαρμάκων, τα πλέον ισχυρά είναι η R και η Z, ενώ ακολουθούν η H και η S. Η αποστειρωτική δράση της R ασκείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ της Z μόνο κατά το πρώτο δίμηνο³. Οπωσδήποτε, όταν δεν μπορεί να χορηγηθεί R για οποιοδήποτε λόγο, (π.χ. αντοχή, αλλεργία, δυσανεξία), τότε η Z μπορεί να χορηγηθεί σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα επί πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB).

Ως προς τη χρονική διάρκεια της θεραπείας, όταν χορηγείται η κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία για πνευμονική TB, ο ασθενής στο 80% των περιπτώσεων παύει να έχει θετικά πτύελα μέσα στο πρώτο δίμηνο. Σε αυτή την αρχική φάση θεραπείας, φονεύεται κυρίως ο εξωκυττάριος ταχέως αναπτυσσόμενος πληθυσμός των βακίλων. Οι άλλοι

πληθυσμοί είναι αυτοί που ενοχοποιούνται κυρίως για την αποτυχία ή υποτροπή, όταν η διάρκεια της θεραπείας δεν είναι κατάλληλη και δεν συνδυάζεται με αποστειρωτικά φάρμακα.

II. ΤΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

8

Ομάδα 1-Πρωτεύοντα:

- H – Ισονιαζίδη (H ή INH) 5mg/kg/ημ (max 300mg)
- R - Ριφαμπικίνη (R ή RIF) 10mg/kg/ημ (max 600mg)
- Ριφαμπουτίνη (Rfb) 5 mg/kg/ημ (max 300mg)
- Z – Πυραζιναμίδη (Z ή PZA) 20-30mg/kg/ημ (max 2000mg)
- E – Εθαμβουτόλη (E ή EMB) 15-25mg/kg/ημ (max 1600mg)

Ομάδα 2-Ενέσιμα

- Καπρεομυκίνη (Cm) 15 mg/kg/ημ (max 1000mg)
- Αμικασίνη (Am) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)
- Καναμυκίνη (Km) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)
- Στρεπτομυκίνη (S ή SM) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)

Ομάδα 3- Αναπνευστικές Κινολόνες

- Μοξιφλοξασίνη (Mfx) 400mg/ημ
- Λεβοφλοξασίνη (Lfx) 750-1000mg/ημ

Ομάδα 4-Δευτερεύοντα από του στόματος βακτηριοστατικά

- Εθειοναμίδη (Eto) 15-20mg/kg/ημ (max 1000mg) -Προθειοναμίδη (Pto)
- Κυκλοσερίνη (Cs) 10-15mg/kg/ημ (max 1000mg)-Τεριζιδόνη (Trd)
- Παρααμινοσαλικυλικό οξύ (PAS) 8-12g/ημ

Ομάδα 5-Εναλλακτικά, σε έλλειψη επιπλέον θεραπευτικών επιλογών

- Μπεντακιλίνη από το 2013

Ντελαμανίδη από το 2014

Λινεζολίδη (Lzd) 600mg/ημ

Κλοφαζιμίνη (Cfz) 100-200mg/ημ

Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη (Ipm / Cln) 1000mgx2/ημ

Κλαριθρομυκίνη 500mgx2/ημ

Υψηλή δόση ισονιαζίδης (INH) 15mg/kg/ημ

Θειοριδαζίνη (Tdz) 25mgx3/ημ

Θειακεταζόνη (Thz) 150mg/ημ

Αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό οξύ (Amx / Clv) 875/125 mgx2/ημ.^{6,14,24,25,26,31}

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις των αντιφυματικών φαρμάκων και διασταυρούμενη αντοχή

Αντοχή	Διασταυρούμενη Αντοχή
Ισονιαζίδη (H/INH)	Εθειοναμίδη (Eto)
Εθειοναμίδη (Eto)	Ισονιαζίδη (H/INH) Θειακεταζόνη (Thz) (μερική)
Ριφαμπικίνη (R)	Ριφαμπουτίνη(Rfb)
Αμικασίνη (Am)	Καναμυκίνη (Km)
Καναμυκίνη (Km)	Αμικασίνη (Am)

Σημαντικά σημεία:

- ✓ Σε αντοχή στη μικρή συγκέντρωση (0,2) της ισονιαζίδης (H), παρατηρείται και αντοχή στην εθειοναμίδη (Eto), και αντίστροφα.
- ✓ Σε αντοχή στη ριφαμπικίνη (R), παρατηρείται κατά 80% και πλέον αντοχή και στη ριφαμπουτίνη (Rfb).
- ✓ Αντοχή στην αμικασίνη (Am) δίνει αντοχή και στην καναμυκίνη (Km), και αντίστροφα.
- ✓ Παρατηρείται διασταυρούμενη αντοχή σε όλες τις κινολόνες [αν και μελέτες συμπεραίνουν ότι σε in vitro αντοχή της οφλοξασίνης μπορεί να παραμένει δραστική η μοξιφλοξασίνη (Mfx)]¹⁴.
- ✓ Η Εθειοναμίδη (Eto) και η Θειακεταζόνη (Thz) παρουσιάζουν μερική διασταυρούμενη αντοχή²⁵.

III. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Θεραπεία εκλογής πνευμονικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης σε περιπτώσεις ασθενών που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (τόσο οι ίδιοι όσο και η πηγή - εστία της λοίμωξης), για HIV(-) και HIV(+) ασθενείς, είναι το τετραπλό σχήμα με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη, γνωστό και ως HRZE, με τις παρακάτω δοσολογίες και υπό άμεση καθημερινή επίβλεψη της θεραπείας (όπου αυτό είναι εφικτό):

- ✓ H - (INH) 5mg/kg/ημ., max 300mg
- ✓ R - (RIF) 10mg/kg/ημ., max 600mg

- ✓ Z - (PZA) 20-30mg/kg/ημ., max 2000mg
- ✓ E - (EMB) 25mg/kg/ημ. το πρώτο δίμηνο και μετά 15mg/kg/ημ. max 1600mg.

Αρχική φάση θεραπείας: θεωρούνται **οι πρώτοι δύο μήνες** (8 εβδομάδες – 56 δόσεις). Κατά τη φάση αυτή χορηγούνται **και τα τέσσερα φάρμακα άπαξ ημερησίως** και αναμένεται ο έλεγχος ευαισθησίας με μοριακές μεθόδους (σε δύο-τρεις ημέρες), όσο και με συμβατικό έλεγχο, που είναι πιο αξιόπιστος (σε ένα μήνα μετά από απομόνωση και ταυτοποίηση σε υγρή καλλιέργεια (π.χ. σύστημα MGIT) ή περίπου δύο μήνες μετά από στερεά καλλιέργεια Löwenstein-Jensen).

Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας: εφόσον το στέλεχος αποδειχθεί (με την ταυτοποίηση) ότι είναι μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης (και όχι άτυπο μυκοβακτηρίδιο) και βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στα χορηγούμενα φάρμακα, μετά το πρώτο δίμηνο. Απαραίτητες προϋποθέσεις είναι ο ασθενής να παρουσιάζει:

- ✓ κλινική βελτίωση,
- ✓ απεικονιστική βελτίωση και
- ✓ αρνητικά πτύελα ή άλλο υλικό και
- ✓ το στέλεχος να είναι πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα.

Αν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινική και απεικονιστική βελτίωση, δεν πρέπει να διακόπτεται κανένα φάρμακο και ο ασθενής χρειάζεται επανεκτίμηση από εξειδικευμένο ιατρό στη φυματίωση.

Η συνεχιζόμενη φάση διαρκεί **τουλάχιστον τέσσερις μήνες** (18 εβδομάδες - 126 δόσεις), με τη χορήγηση του σχήματος HR στις ίδιες δόσεις (με την προϋπόθεση, πάντα, ότι το στέλεχος είναι πλήρως ευαίσθητο, ο ασθενής βελτιώνεται σημαντικά και έχει αρνητικά πτύελα). Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει εκτεταμένη νόσο ή σπηλαιώδη φυματίωση ή θετικές καλλιέργειες μετά από δίμηνη θεραπεία, η συνεχιζόμενη φάση πρέπει να συνεχιστεί για **τουλάχιστον** επτά μήνες (26 εβδομάδες – 182 δόσεις), και άρα η **συνολική θεραπεία τουλάχιστον εννέα μήνες** (34 εβδομάδες – 238 δόσεις)^{4,7}.

Ένα **δεύτερο θεραπευτικό σχήμα** με χρήση H 5mg/kg/ημ. (max 300mg), R 10mg/kg/ημ. (max 600mg) και E 15-25mg/kg/ημ. (max 1600mg) χρησιμοποιείται **εναλλακτικά στους ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών**, σε ασθενείς με κίνδυνο ηπατοτοξικότητας καθώς και σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Στην αρχική φάση θεραπείας (το πρώτο δίμηνο) χορηγούνται και τα τρία φάρμακα αναμένοντας τον έλεγχο ευαισθησίας των φαρμάκων (μοριακό και συμβατικό). Εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο μετά το πρώτο δίμηνο, ακολουθεί η συνεχιζόμενη φάση θεραπείας με τη χορήγηση του σχήματος HR (διακόπτεται η EMB) για επτά μήνες, και άρα η **συνολική διάρκεια θεραπείας θα είναι τουλάχιστον εννέα μήνες**^{4, 7, 33}.

Πίνακας 3: Εναλλακτικά διαλείποντα σχήματα χορήγησης θεραπείας άμεσα επιβλεπόμενης θεραπείας (DOT) σε νέες περιπτώσεις ασθενών χωρίς θεραπεία στο παρελθόν και στέλεχος πλήρως ευαίσθητο^{4,6}

	Αρχική φάση θεραπείας	Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας
1^ο Σχήμα	Καθημερινά HRZE 8 εβδομάδες – 56 δόσεις στην κανονική ημερήσια δόση	3 φορές την εβδομάδα 18-26 εβδομάδες, 54-78 δόσεις H 15mg/kg/ημ, max 900mg R 10mg/kg/ημ, max 600mg
2^ο Σχήμα	3 φορές την εβδομάδα 8 εβδομάδες – 24 δόσεις H 15mg/kg/ημ, max 900mg R 10mg/kg/ημ, max 600mg Z 33-40mg/kg/ημ, max 3000mg E 26-31mg/kg/ημ, max 2400mg	3 φορές την εβδομάδα 18-26 εβδομάδες, 54-78 δόσεις H 15mg/kg/ημ, max 900mg R 10mg/kg/ημ, max 600mg
	Δεν ενδείκνυται για άτομα HIV (+)	Δεν ενδείκνυται για άτομα HIV (+)

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Αντιφυματικών Φαρμάκων

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα αντιφυματικά φάρμακα είναι σχετικά σπάνιες, αλλά σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρές. Οι συχνότερες από αυτές σε συνδυασμό με τα εμπλεκόμενα φάρμακα παρατίθενται παρακάτω:

- α) δερματικό εξάνθημα (από οποιοδήποτε φάρμακο),
- β) γαστρεντερικές διαταραχές (από οποιοδήποτε φάρμακο),
- γ) ηπατοτοξικότητα (από ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη, εθειοναμίδη, PAS, μοξιφλοξασίνη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, κλαβουλανικό οξύ, ριφαμπουτίνη),
- δ) περιφερική νευρίτιδα, κυρίως σε ασθενείς ηλικιωμένους (>65 ετών), διαβητικούς, αλκοολικούς ή ανοσοκατεσταλμένους (από ισονιαζίδη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη),
- ε) οπτική νευρίτιδα, που εκδηλώνεται με μείωση της οπτικής οξύτητας και δυσχρωματοψία (από εθαμβουτόλη, λινεζολίδη και σπάνια από ισονιαζίδη),
- στ) ουρική αρθρίτιδα (από πυραζιναμίδη),
- ζ) νεφροτοξικότητα (από αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη, ριφαμπουτίνη, ιμιπενέμη, αμοξυκυκλίνη / κλαβουλανικό),
- η) νευροτοξικότητα (από τις αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη),
- θ) ωτοτοξικότητα (από τις αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη),
- ι) καταστολή του μυελού των οστών (από λινεζολίδη).

Σε περιπτώσεις που αναγνωρίζεται αντίδραση υπερευαισθησίας, (πυρετός, εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου ή δύσπνοια), συνιστάται διακοπή της αγωγής και αναζήτηση του υπεύθυνου φαρμάκου. Οι ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη) συχνά εμπλέκονται με αιματολογικές διαταραχές, συνηθέστερες των οποίων είναι η λευκοπενία και η θρομβοπενία, η οποία συνήθως εκδηλώνεται με πετεχειώδες εξάνθημα.

Η ηπατοτοξικότητα εκδηλώνεται αρχικά με κόπωση, ανορεξία, ναυτία και μετεωρισμό κοιλίας. Αργότερα εμφανίζονται έμετοι, κοιλιακά άλγη, ίκτερος και διαρροϊκές κενώσεις. Η εμφάνιση των ανωτέρω απαιτεί άμεση διακοπή της θεραπείας και αιματολογικό έλεγχο τρανσαμινασών (ALT, AST), χολερυθρίνης και πήξης αίματος. Η διακοπή της θεραπείας είναι επιβεβλημένη όταν υπάρχουν τα προαναφερθέντα συμπτώματα, και τα επίπεδα των τρανσαμινασών είναι τριπλάσια ή πενταπλάσια των φυσιολογικών με απουσία λοιπής συμπτωματολογίας. Επίσης, η θεραπεία διακόπτεται άμεσα όταν ανευρίσκεται υπερχολερυθριναιμία σε συνδυασμό με τιμές τρανσαμινασών διπλάσιες του ανώτερου φυσιολογικού. Η μεμονωμένη ύπαρξη υπερχολερυθριναιμίας χωρίς επηρεασμένες τρανσαμινάσες δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας. Ωστόσο, ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και να υποβληθεί σε επανέλεγχο μετά από δυο εβδομάδες, οπότε, εάν η υπερχολερυθριναιμία επιμένει, τότε η θεραπεία διακόπτεται. Στην περίπτωση πολύ βαριάς κλινικής εικόνας και εκτεταμένης φυματίωσης, συστήνεται η χρήση τουλάχιστον τριών μη ηπατοτοξικών φαρμάκων όπως: εθαμβουτόλη, ενέσιμο σκεύασμα (π.χ. αμικασίνη-καπρεομυκίνη), λεβοφλοξασίνη και κυκλοσερίνη ή εναλλακτικά αναμένεται η πτώση των τρανσαμινασών στις φυσιολογικές τιμές ή σε επίπεδα μικρότερα του διπλάσιου των φυσιολογικών και επαναχορηγούνται τα αντιφυματικά φάρμακα ένα – ένα, ανά εβδομάδα. Η σειρά επαναχορήγησης των φαρμάκων είναι: ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη, πυραζιναμίδη. Αν διαπιστωθεί νέα άνοδος των τρανσαμινασών, διακόπτεται το τελευταίο φάρμακο. Αν δεν παρατηρηθεί άνοδος με τα τρία πρώτα φάρμακα, η πυραζιναμίδη δεν χορηγείται και ακολουθείται σχήμα εννέα μηνών.

Ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο κλινικός γιατρός κατά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής είναι το δερματικό εξάνθημα. Εάν δεν είναι γενικευμένο και υπάρχει ήπιος κνησμός, τότε συγχωρούνται αντιισταμινικά και η θεραπεία συνεχίζεται. Στην περίπτωση που είναι γενικευμένο και ερυθηματώδες, διακόπτονται όλα τα φάρμακα και, μετά την υποχώρηση ή εξάλειψη του εξανθήματος, επαναχορηγείται το κάθε ένα φάρμακο ανά δύο-τρεις ημέρες.

Πίνακας 4: Σχήμα επαναχορήγησης αντιφυματικών φαρμάκων μετά την εμφάνιση εξανθήματος

Φάρμακο	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα
INH	50 mg	100 mg	300 mg
RIF	75 mg	300 mg	600 mg
PZA	250 mg	1000 mg	25-30 mg/kg
EMB	125 mg	500 mg	15-25 mg/kg
SM	125 mg	500 mg	15 mg/kg

Εάν εμφανιστεί και πάλι εξάνθημα, τότε ενοχοποιείται το φάρμακο που προστέθηκε τελευταίο. Αν όμως το εξάνθημα συνοδεύει βαριά φυματίωση και η διακοπή της θεραπείας δεν είναι δυνατή, χορηγούνται τρία νέα φάρμακα με την επαναχορήγηση να ξεκινά μετά την εξάλειψη του εξανθήματος. Σε πετεχειώδες εξάνθημα επιβάλλεται έλεγχος των αιμοπεταλίων και, αν διαπιστωθεί θρομβοπενία, η ριφαμπικίνη διακόπτεται οριστικά.

Η εμφάνιση γαστρεντερικής δυσανεξίας εκδηλώνεται με ναυτία, ανορεξία, έμετους και κοιλιακά άλγη. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να αποκλειστεί απαραίτητως η ηπατοτοξικότητα που εμφανίζεται με ανάλογη κλινική εικόνα. Στη συνέχεια μπορεί να γίνει αλλαγή της ώρας χορήγησης των φαρμάκων ή ακόμη αυτά να χορηγηθούν μαζί με κάποιο ελαφρύ γεύμα.

Σύνδρομο IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), γνωστό και ως **παράδοξη επιδείνωση της φυματίωσης**, είναι η εμφάνιση νέων κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων σε ασθενή υπό κατάλληλη αντιφυματική αγωγή. Το IRIS αντιπροσωπεύει μια φλεγμονώδη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα και παρατηρείται μετά την αρχική βελτίωση των ασθενών με φυματίωση ή ασθενών με HIV λοίμωξη, καθώς και σε συνύπαρξη και των δύο νόσων TB/HIV⁸.

Η συχνότητα του IRIS κυμαίνεται μεταξύ 11% - 45% και είναι συχνότερο σε ασθενείς με εξωπνευμονική φυματίωση, αιματογενή διασπορά και μειωμένα CD₄ λεμφοκύτταρα⁹.

Η παράδοση επιδείνωση μπορεί να εκδηλωθεί με οποιαδήποτε μορφή, συνήθως όμως αφορά λεμφαδενίτιδα τραχηλική ή μεσοθωρακικού, εμφάνιση νέων διηθημάτων στο πνευμονικό παρέγχυμα ή/και επιδείνωση σε βλάβες του ΚΝΣ. Πυρετός μπορεί να συνυπάρχει, αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις. Η διάρκεια της παράδοξης επιδείνωσης μπορεί να κυμαίνεται από λίγες ημέρες έως πολλές εβδομάδες, ενδεχομένως με πολλαπλές υποτροπές.

Η διάγνωση των παράδοξων αντιδράσεων βασίζεται στον αποκλεισμό τυχόν αναζωπύρωσης της φυματίωσης, στην κακή συμμόρφωση στη θεραπεία, στην παρουσία φαρμακευτικών παρενεργειών, στην ανοχή στα φάρμακα και, τέλος, στην παρουσία άλλης λοίμωξης ή νόσου.

Για την αντιμετώπιση του IRIS χορηγείται πρεδνιζόνη σε δόσεις 20-50mg ημερησίως για δυο εβδομάδες, ακολουθούμενη από σταδιακά μειούμενη δόση, η οποία συνήθως οδηγεί σε ύφεση και πλήρη εξάλειψη των παράδοξων αντιδράσεων. Οι ήπιες αντιδράσεις συνήθως δεν απαιτούν θεραπεία με κορτικοειδή.

Βασικές Αρχές για τη Χορήγηση Αντιφυματικής Θεραπείας

- 1) Ακόμα και αν δεν υπάρχει εργαστηριακή επιβεβαίωση, η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας μπορεί να βασιστεί στην πολύ σοβαρή κλινική και ακτινολογική υποψία⁵.
- 2) Όλοι οι ασθενείς, ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου, πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία θώρακος.
- 3) Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αποστέλλονται στο εργαστήριο τουλάχιστον τρία δείγματα πτυέλων ή άλλου υλικού (σε εξωπνευμονική εντόπιση) για:
 - ✓ άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξείαντοχα,
 - ✓ καλλιέργεια για *M. Tuberculosis* σε υγρό και στέρεο θρεπτικό υλικό,
 - ✓ μοριακή αναζήτηση *M. Tuberculosis* (AMTD, XpertMTB/RIF)^{28, 29},
 - ✓ ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου,
 - ✓ συμβατικό έλεγχο ευαισθησίας σε R, H, E, Z,
 - ✓ μοριακό έλεγχο ευαισθησίας σε R, H.
- 4) Όταν οι ασθενείς αδυνατούν να αποβάλουν πτύελα, υποβάλλονται σε πρόκληση με εισπνοή 10ml υπέρτονου διαλύματος NaCl 5-15%, σε κατάλληλα διαμορφωμένο χώρο με κύριο στόχο την αποφυγή διασποράς της νόσου. Σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ ή βρογχικό άσθμα, θα πρέπει να προηγείται εισπνοή με β₂ διεγέρτη.
- 5) Αν οι απλές εξετάσεις πτυέλων ή/και η μοριακή αναζήτηση μυκοβακτηριδίου (AMTD, XpertTB/RIF) είναι αρνητικές, τότε μπορεί να γίνει λήψη γαστρικού υγρού ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL).
- 6) Επί θετικών πτυέλων για οξείαντοχα βακτήρια ή επί θετικών μοριακών τεχνικών, πρέπει να γίνεται άμεσα και μοριακός έλεγχος ευαισθησίας για την ισονιαζίδη (H) και τη ριφαμπικίνη (R), τα αποτελέσματα του οποίου λαμβάνονται σε δύο-τρεις μέρες⁶.

- 7) Σε εξαιρετικά ισχυρή υποψία ανοτοχής, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, ο μοριακός έλεγχος μπορεί να γίνει και σε αρνητικά πτύελα ή άλλο υλικό από άλλα συστήματα εκτός του αναπνευστικού²².
- 8) Η φυματίωση αποτελεί τον μεγαλύτερο μίμο όλων των νόσων λόγω της άτυπης κλινικό-απεικονιστικής εμφάνισής της. Πνευμονικό υλικό και άλλο βιοπτικό υλικό μετά από χειρουργική επέμβαση πνεύμονα ή άλλου οργάνου θα πρέπει να λαμβάνεται ξεχωριστά, να μην τοποθετείται σε φορμόλη και να ελέγχεται με καλλιέργεια για την πιθανότητα φυματικής λοίμωξης¹⁶.
- 9) Όταν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης θεραπείας για φυματίωση, πριν τη χορήγηση κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, είναι **αυστηρά απαραίτητος ο μοριακός και ο συμβατικός έλεγχος ευαισθησίας**⁶.
- 10) Όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα HRZE λαμβάνονται με κενό στομάχι, με μεσοδιάστημα δύο ωρών πριν/μετά αντιόξινων με αλουμίνιο, όλα μαζί **άπαξ** ημερησίως, καθώς ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού του μυκοβακτηριδίου είναι είκοσι ώρες. Οι διαιρούμενες δόσεις σκόπιμο είναι να αποφεύγονται λόγω της κακής συμμόρφωσης του ασθενούς^{1,2,5,28}. Η συγχορήγηση της R με άλλα φάρμακα πρέπει να γίνεται με προσοχή, λόγω της πιθανότητας επιτάχυνσης του ηπατικού μεταβολισμού τους και πιθανής τροποποίησης των δόσεών τους (π.χ. αντιδιαβητικά, αντισυλληπτικά, αντιπηκτικά, στεροειδή, διγοξίνη, αντιυπερτασικά κτλ).
- 11) Σε έλλειψη του ενζύμου G6PD, χορηγείται σχήμα RZE για έξι-εννέα μήνες τουλάχιστον, εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα, ή RZE το πρώτο δίμηνο και μετά RE για άλλους δέκα μήνες. Η ισονιαζίδη (H), οι αναπνευστικές κινολόνες και τα ενέσιμα αντιφυματικά φάρμακα εμπλέκονται στην εμφάνιση αιμόλυσης.
- 12) Σε απομόνωση και ταυτοποίηση *M. bovis* (βόειος τύπος), συνήθως μετά από θεραπευτική έγχυση BCG σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης, χορηγείται θεραπευτικό σχήμα HRE για δύο μήνες και, εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, θα συνεχιστεί για τουλάχιστον επτά μήνες ακόμα. Σημειώνεται ότι το *M. bovis* είναι πάντα ανθεκτικό στην πυραζιναμίδη⁷.
- 13) Σε κρούσματα φυματίωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προτείνεται η χορήγηση σχήματος HRE για τουλάχιστον εννέα μήνες. Οι ενέσιμες αμινογλυκοσίδες, η καπρεομυκίνη και οι αναπνευστικές κινολόνες αποκλείονται λόγω πιθανότητας τερατογένεσης. Η χορήγηση της πυραζιναμίδης προτείνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), αλλά όχι και από την Αμερικανική Εταιρεία Θώρακα, η οποία θεωρεί ότι δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκή δεδομένα για την ασφάλειά της. Στην κύηση και στον θηλασμό πρέπει να χορηγείται συμπληρωματικά B₆ (πυριδοξίνη) σε δόση 15-25mg ημερησίως¹⁴. Τα αντιφυματικά φάρμακα που λαμβάνονται από τη μητέρα περνούν σε μικρές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα, χωρίς να βλάπτουν το βρέφος, αλλά δεν αποτελούν επαρκή αντιφυματική θεραπεία για αυτό.
- 14) Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο με επίπεδα τρανσαμινασών μικρότερα από το τριπλάσιο των φυσιολογικών τιμών, χορηγείται μόνο ένα ηπατοτοξικό φάρμακο. Προτιμάται η ριφαμπικίνη (R) ως λιγότερο ηπατοτοξική. Αν όμως υπάρχει υπερχοληρυθριναιμία, προτιμάται η ισονιαζίδη (H). Ένα αποδεκτό σχήμα, εφόσον το στέλεχος βρεθεί ευαίσθητο, περιλαμβάνει: δωδεκάμηνη (12) θεραπεία συνολικά με ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη και ένα ενέσιμο αντιφυματικό (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη για τουλάχιστον τρεις μήνες).
- 15) Σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ηπατική νόσο με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να χορηγείται σχήμα για είκοσι τέσσερις (24) μήνες συνολικά, αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο, χωρίς ηπατοτοξικό φάρμακο με εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, ενέσιμο σκεύασμα (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη για έξι μήνες) και κυκλοσερίνη.

Σε φορείς ηπατίτιδας Β ή C χωρίς συνοδό άνοδο των τρανσαμινασών χορηγείται σχήμα HRE για δύο μήνες, και εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο, συνεχίζεται η θεραπεία με HR για ακόμη επτά μήνες^{14,23}. Σημειώνεται, τέλος, ότι η φυματίωση μπορεί να προσβάλει το ήπαρ και άρα να προκαλεί αύξηση των τρανσαμινασών, που υποχωρούν πλήρως με την αντιφυματική θεραπεία.

- 16) **Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια** με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min αλλά και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είναι δυνατό να χορηγηθούν καθημερινά τα παρακάτω φάρμακα στην προβλεπόμενη από το σωματικό τους βάρος δόση: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μοξιφλοξασίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη. Τρεις φορές εβδομαδιαίως στην κανονική τους δόση χορηγούνται η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδα. Οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη χορηγούνται σε δόση 12-15 mg/kg, δύο-τρεις φορές την εβδομάδα. Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250mg ή τρεις φορές την εβδομάδα σε δόση 500mg. Το PAS χορηγείται καθημερινά σε δόση 4g x 2. Η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη χορηγείται σε δόση 500mg x 3 με κάθαρση κρεατινίνης 20-40 ml/min, ενώ σε κάθαρση <20 ml χορηγείται σε δόση 500mg x 2¹⁴.
- 17) **Στην περίπτωση συνδρόμου AIDS**, δηλαδή στη συλλοίμωξη φυματίωσης και HIV λοίμωξης, το τετραπλό σχήμα πρώτης επιλογής HRZE θεωρείται ικανοποιητικό, υπό την προϋπόθεση ότι το απομονωθέν στέλεχος του μυκοβακτηριδίου είναι πλήρως ευαίσθητο σε όλα τα φάρμακα. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι εννέα μήνες ή να συνεχίζεται για έξι μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών του ασθενούς. Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι η θεραπεία στους ασθενείς με TB/HIV+ (σύνδρομο AIDS) είναι πολύπλοκη και απαιτεί συνεργασία με άλλες ειδικότητες (π.χ. λοιμωξιολογία) που παρακολουθούν το υποκείμενο νόσημα. Ο συνδυασμός της αντιφυματικής και αντιρετροϊκής θεραπείας βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση τους. Η αλληλεπίδραση των αντιρετροϊκών με τις ριφαμυκίνες, (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη) απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Μεταξύ των δύο, προτιμότερη είναι η ριφαμπουτίνη, λόγω μικρότερης αλληλεπίδρασης με τα αντιρετροϊκά φάρμακα.
- 18) **Ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε ένα αμφίβολο ή αποτυχημένο σχήμα θεραπείας.** Η φυματίωση θεραπεύεται με σχήμα τουλάχιστον δύο φαρμάκων στα οποία το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο³¹.
- 19) **Μεγάλη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση της πυριδοξίνης - B₆** γιατί ανταγωνίζεται πλήρως την ισονιαζίδη (H) mg προς mg^{18,19}. Η πυριδοξίνη συνιστάται σε ημερήσια δόση 10-25 mg ή 50mg δύο φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, AIDS και οργανικό ψυχοσύνδρομο.
- 20) **Τα κορτικοστεροειδή** (πρεδνιζόνη 35-40 mg/ημέρα) χορηγούνται κυρίως στην εξωπνευμονική φυματίωση, και συγκεκριμένα σε φυματιώδη μηνιγγίτιδα, περικαρδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, λεμφαδενίτιδα με πίεση βρόγχου και σε επαπειλούμενη για τη ζωή κλινική εικόνα με αιματογενή διασπορά – κεγχροειδή φυματίωση.
- 21) **Διαλείποντα σχήματα θεραπείας χορηγούνται μόνο υπό άμεσα επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT).**
- 22) Η αρχική εργαστηριακή εκτίμηση των ασθενών περιλαμβάνει: γενική αίματος, ALT, AST, ALP, γGT, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ουρικό οξύ, σάκχαρο, έλεγχος για HIV, Ηπατίτιδα Β και C, οφθαλμολογική εκτίμηση (οπτική οξύτητα, δυσχρωματοψία).

- 23) Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται έλεγχος με χρώση και καλλιέργειες πτυέλων κάθε μήνα, **μέχρι να ληφθούν δύο συνεχόμενες αρνητικές καλλιέργειες**. Σημειώνεται ότι **το 80% των ασθενών αρνητικοποιείται μετά από δύο μήνες θεραπείας και το 95% μετά από τρίμηνη θεραπεία**⁴.
- 24) Οι ασθενείς πρέπει να **παρακολουθούνται κάθε μήνα** για τυχόν συμπτώματα, όπως δυσανεξία ή παρενέργειες, και γίνεται έλεγχος σωματικού τους βάρους. Επιπλέον, πρέπει να ελέγχονται με γενική αίματος, ALT, AST, ALP, γGT, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ουρικό οξύ, γενική ούρων και να πραγματοποιείται οφθαλμολογική εκτίμηση.
- 25) Ακτινολογικός έλεγχος ανταπόκρισης στη θεραπεία (ακτινογραφία θώρακος) γίνεται αρχικά με τη συμπλήρωση του δεύτερου μήνα θεραπείας και στη συνέχεια ανά τρίμηνο, καθώς επίσης και στο τέλος της θεραπείας.
- 26) Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, και πριν αποφασιστεί η διακοπή κάποιου φαρμάκου, πρέπει να γίνει δοκιμή με προσθήκη συμπτωματικής θεραπείας, η αλλαγή της ώρας των δόσεων και η χορήγηση των φαρμάκων με ένα ελαφρύ γεύμα.
- 27) **Οι ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο αποτυχίας** ή υποτροπής-αναζωπύρωσης, όπως ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, σπηλαιώδη TB, θετική καλλιέργεια μετά τη συμπλήρωση δύο μηνών θεραπείας, φαρμακευτική δυσανεξία, προβλήματα συμμόρφωσης, σωματικό βάρος χαμηλότερο από 10% του ιδανικού, **πρέπει να λάβουν τουλάχιστον εννεάμηνη θεραπεία**^{7,22}.
- 28) Η φυματίωση του ΚΝΣ και η φυματιώδης μηνιγγίτιδα, η φυματίωση των οστών και αρθρώσεων καθώς και η λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου είναι προτιμότερο να θεραπεύονται τουλάχιστον για εννέα και κατά προτίμηση για δώδεκα μήνες. Τα αντιφυματικά φάρμακα με καλή συγκέντρωση στο ΕΝΥ είναι η ισονιαζίδη, η πυραζιναμίδα, η μοξιφλοξασίνη, η κυκλοσερίνη, η εθειοναμίδη και η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη^{5,6}.
- 29) Σε θετική καλλιέργεια μετά τρίμηνη θεραπεία ή σε μη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση, απαιτείται επανάληψη του ελέγχου ευαισθησίας του ασθενούς, έλεγχος για μη συμμόρφωση και μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό⁴.
- 30) **Το τέλος της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από το συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία, και δεν πρέπει να βασίζεται μόνο στη χρονική διάρκεια της θεραπείας σε μήνες.**
- 31) **Μετά το τέλος της θεραπείας, οι ασθενείς παρακολουθούνται για δυο χρόνια, κάθε τέσσερις μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε έξι μήνες το δεύτερο, με κλινικό, βακτηριολογικό και απεικονιστικό έλεγχο**⁷.
- 32) Σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται **στενή επίβλεψη** για την εξέλιξη του θεραπευτικού αποτελέσματος, αλλά και για το ενδεχόμενο μη συμμόρφωσης. Όλες οι οδηγίες πρέπει να δίνονται στον ασθενή με λεπτομέρειες και στη μητρική του γλώσσα ή σε γλώσσα που κατανοεί.
- 33) Η χορήγηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με γνώση και εμπειρία στην αντιμετώπιση της φυματίωσης.

- 34) Η διάρκεια θεραπείας εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, όπως το θεραπευτικό σχήμα, την αρνητικοποίηση των πτυέλων, την εντόπιση και την έκταση της νόσου, τις πιθανές διακοπές της θεραπείας, τον κίνδυνο αναζωπύρωσης και την ανοσολογική κατάσταση του ασθενή.

Διακοπή Αντιφυματικής Θεραπείας

- ✓ Εάν η αντιφυματική θεραπεία διακοπεί για διάστημα μεγαλύτερο των δεκατεσσάρων ημερών κατά την αρχική φάση της θεραπείας, τότε θα πρέπει να ξεκινήσει από την αρχή.
- ✓ Σε διακοπή μικρότερη των δεκατεσσάρων ημερών συνεχίζεται κανονικά μέχρι τη συμπλήρωση του προβλεπόμενου αριθμού των δόσεων των δύο μηνών (56 δόσεις).
- ✓ Αν η διακοπή της θεραπείας συμβεί κατά τη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας και εφόσον έχει ληφθεί ποσοστό μεγαλύτερο του 80% της προβλεπόμενης θεραπείας και ο ασθενής αρχικά είχε αρνητικά πτύελα, η θεραπεία διακόπτεται. Αν, όμως, η αρχική εξέταση πτυέλων ήταν θετική, τότε η αγωγή συνεχίζεται μέχρι συμπλήρωσης του απαιτούμενου χρόνου.
- ✓ Αν έχει ληφθεί ποσοστό μικρότερο του 80% του προβλεπόμενου και η διακοπή είναι διάρκειας μεγαλύτερης των τριών μηνών, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει από την αρχή.
- ✓ Αν στην παραπάνω περίπτωση η διακοπή είναι μικρότερη των τριών μηνών, απλά θα συμπληρωθεί ο απαιτούμενος χρόνος και οι δόσεις της θεραπείας ως έχει οριστεί αρχικά με πιο τακτική παρακολούθηση.

Θεραπεία σε παλαιά μη θεραπευθείσα φυματίωση

Όταν ένα άτομο, ανεξαρτήτως ηλικίας, έχει ακτινογραφία θώρακος συμβατή με παλαιά φυματίωση (π.χ. ινωδοσκληρυντικά στοιχεία στα οπίσθια τμήματα των άνω λοβών), με θετική Mantoux ή θετική δοκιμασία ιντερφερόνης-γ (Quantiferon – T.spotTB), έχει υψηλό κίνδυνο αναζωπύρωσης της φυματίωσης^{10,11}. Επειδή δεν είναι εφικτό από την ακτινογραφία θώρακος να διαπιστωθεί η δραστηριότητα των βλαβών και η ύπαρξη ενεργού νόσου φυματίωσης, σκόπιμο είναι τα άτομα αυτά να υποβάλλονται αρχικά σε θεραπεία με το τετραπλό θεραπευτικό σχήμα HRZE (εκτός αντενδείξεων) για δύο μήνες^{12,13}. Πριν τη χορήγηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνουν τουλάχιστον τρεις καλλιέργειες πτυέλων για μυκοβακτηρίδιο και εκτίμηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας με AST, ALT, χολερυθρίνη, κρεατινίνη, γενική ούρων, έλεγχο για ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, HIV λοίμωξη, γενική αίματος, με τον έλεγχο να επαναλαμβάνεται σε μηνιαία βάση. Σε θετική καλλιέργεια, ο ασθενής συνεχίζει τη θεραπεία του για ενεργό φυματίωση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου της ευαισθησίας στα φάρμακα.

Σε αρνητική καλλιέργεια, χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντιφυματικής θεραπείας και χωρίς ακτινολογική μεταβολή μετά από δύο ή τρεις μήνες θεραπείας, διακόπτονται η Z και η E. Η ισονιαζίδη (H) και η ριφαμπικίνη (R) θα πρέπει να ληφθούν συνολικά για διάστημα τεσσάρων μηνών.

Σε αρνητική καλλιέργεια με ακτινολογική βελτίωση μετά τη συμπλήρωση δύο μηνών θεραπείας με το σχήμα HRZE, θα πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση με HRE για τουλάχιστον άλλους τέσσερις μήνες⁶.

Αναπνευστικές Κινολόνες και Φυματίωση

Οι αναπνευστικές κινολόνες μοξιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη έχουν βακτηριοκτόνο αντιφυματική δράση και αποτελούν «φάρμακα κλειδιά» στην αποτελεσματική θεραπεία της πολυανθεκτικής και εκτεταμένα ανθεκτικής (MDR – XDR) φυματίωσης¹⁴. Η διάλυση της πρώην Σοβιετικής Ένωσης, η αποδιοργάνωση των υπηρεσιών υγείας

σε νεοσύστατα κρατίδια, καθώς και η μετανάστευση από χώρες ενδημικές για τη νόσο από την Ασία και την Αφρική, σε συνδυασμό με τις χαμηλές κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες διαβίωσης, είναι η κύρια αιτία αύξησης αντοχής των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης μετά το 1990¹⁵. Σημαντικός αριθμός των ασθενών αυτών παρουσιάζει αντοχή σε ένα-δύο ή και περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα.

Δεν συνιστάται η χρήση των κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιφυματικής θεραπείας, χωρίς τεκμηριωμένο έλεγχο ευαισθησίας, και ιδιαίτερα όταν δεν αναμένεται έλεγχος ευαισθησίας, για τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στις κινολόνες.

Μια άλλη σημαντική αιτία αύξησης της αντοχής των αναπνευστικών κινολονών που χρησιμοποιούνται σε θεραπευτικά σχήματα κατά της φυματίωσης είναι η αλόγιστη χρήση τους στη θεραπεία πνευμονίας της κοινότητας, ιδίως επί υποψίας φυματίωσης¹⁶. Όταν χορηγείται αναπνευστική κινολόνη με την υποψία πνευμονίας (ενώ στην πραγματικότητα υπάρχει φυματίωση), ο ασθενής μπορεί αρχικά να παρουσιάσει μικρή βελτίωση, αλλά είναι πιθανή η ανάπτυξη αντοχής του μυκοβακτηριδίου στην κινολόνη, ιδίως επί χορήγησης της κινολόνης για περισσότερες από δέκα ημέρες.

Οι αναπνευστικές κινολόνες έχουν θέση στη θεραπεία της ανθεκτικής και πολυανθεκτικής φυματίωσης, υπό την προϋπόθεση ότι ο έλεγχος ευαισθησίας των αντιφυματικών φαρμάκων είναι γνωστός τόσο για τα πρωτεύοντα όσο και για τα δευτερεύοντα σκευάσματα. Επιπρόσθετα, σε περίπτωση αλλεργίας ή δυσανεξίας στα αντιφυματικά φάρμακα, όπως και σε συνύπαρξη φυματίωσης με ηπατική νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια.

Συμπληρωματική Χειρουργική Θεραπεία

Ενδείκνυται όταν υπάρχει κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά εξακολουθεί να παραμένει ένα ευμέγεθες σπήλαιο χωρίς βελτίωση μετά το τέλος της φαρμακευτικής αγωγής ή εντοπισμένες βρογχιεκτασίες που συχνά προκαλούν αιμοπύσεις.

IV. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

Η βακτηριολογική επιβεβαίωση της φυματίωσης με θετικές καλλιέργειες επιτυγχάνεται περίπου στο 80% των κρουσμάτων. Για το υπόλοιπο 20% πιθανά αίτια μη απομόνωσης μυκοβακτηριδίου είναι η μη κατάλληλη συλλογή δειγμάτων, η ανεπαρκής ποσότητα δειγμάτων ή μη αποστολή δειγμάτων για βακτηριολογικό έλεγχο, συνήθως λόγω μη υποψίας της νόσου από τον θεράποντα ιατρό. Επίσης, αρνητικές καλλιέργειες μπορεί να υπάρχουν σε παρουσία μικρού αριθμού βακίλων. Είναι απαραίτητο κάθε βιοπτικό υλικό για το οποίο υπάρχει υποψία για φυματίωση να αποστέλλεται εκτός από την ιστολογική εξέταση και για καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδιο (χωρίς να τοποθετηθεί σε φορμόλη).

Η ιστολογική εξέταση, για να είναι απόλυτα συμβατή για φυματίωση, θα πρέπει να περιγράψει κοκκιώματα με τυροειδή νέκρωση, ευρήματα, τα οποία όμως δεν διαφέρουν από τις βλάβες που οφείλονται σε άτυπα μυκοβακτηρίδια. Μόνο η καλλιέργεια μπορεί να ταυτοποιήσει το είδος του μυκοβακτηριδίου και να δώσει έλεγχο ευαισθησίας στα φάρμακα.

Οι ασθενείς με πολύ σοβαρή υποψία για φυματίωση θα λάβουν το τετραπλό χορηγούμενο σχήμα με HRZE, εκτός και αν έχουν αντένδειξη σε κάποιο από τα φάρμακα ή πρόκειται για έγκυο γυναίκα. Μετά από δύο μήνες θεραπείας πρέπει να επανεκτιμώνται κλινικά και, αν η αρχική ακτινογραφία θώρακα ήταν παθολογική, τότε να ζητείται και

νέος απεικονιστικός έλεγχος για τον καθορισμό της πορείας της νόσου. Αν υπάρχει κλινική ή/και απεικονιστική βελτίωση μετά από δίμηνη θεραπεία, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για τέσσερις επιπλέον μήνες, τουλάχιστον με τα τρία φάρμακα HRE (διακόπεται η πυραζιναμίδα), λόγω της πιθανότητας της πρωτοπαθούς αντοχής⁶. Σε περίπτωση που ο ασθενής νοσεί μετά από στενή επαφή με ασθενή με φυματίωση ο οποίος έχει διαγνωστεί με πλήρως ευαίσθητο στέλεχος, τότε μόνον μετά τη χορήγηση δίμηνης αρχικής θεραπείας μπορούν να διακοπούν η πυραζιναμίδα και η εθαμβουτόλη.

Όταν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση ή/και η ακτινογραφία θώρακος σε σύγκριση με αυτή προ δύο μηνών παραμένει αμετάβλητη, η διάγνωση της ενεργού φυματίωσης είναι αμφίβολη και η συνέχιση της θεραπείας για ενεργό φυματίωση δεν συνιστάται. Αν η δερμοαντίδραση φυματίνης–mantoux ήταν θετική και η αρχική ακτινογραφία θώρακος συμβατή με παλαιά φυματίωση ενώ παραμένει αμετάβλητη μετά από δίμηνη θεραπεία, ο ασθενής δύναται να συνεχίσει για δύο μήνες ακόμη την ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για θεραπεία παλαιάς, επουλωθείσας φυματίωσης⁴.

Σε περίπτωση που υπάρχει κλινική ή/και απεικονιστική επιδείνωση, ο ασθενής θα πρέπει να επανεκτιμάται από την αρχή για τυχόν λανθασμένη διάγνωση ή για την περίπτωση πολυανθεκτικού στελέχους φυματίωσης.

V. ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Ορολογία

- **Πρωτοπαθής αντοχή (primary resistance):** η αντοχή η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς που στο παρελθόν δεν είχαν λάβει αντιφυματική αγωγή.
- **Δευτεροπαθής ανθεκτικότητα ή επίκτητη ανθεκτικότητα (acquired resistance):** η αντοχή η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς με ιστορικό αντιφυματικής αγωγής.
- **Μονοανθεκτικότητα (monoresistance):** η αντοχή σε ένα από τα τέσσερα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη ή πυραζιναμίδα).
- **Σύνθετη ανθεκτικότητα:** η αντοχή σε δύο ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα.
- **Πολυανθεκτικότητα (Multi Drug Resistance, MDR-TB):** η ταυτόχρονη ανθεκτικότητα τουλάχιστον και οπωσδήποτε σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, και πιθανόν και σε άλλα επιπλέον αντιφυματικά φάρμακα. Η MDR διαχωρίζεται σε αυτή που εμφανίζεται σε νέα κρούσματα και σε MDR όπου έχει προηγηθεί αντιφυματική αγωγή.
- **Υπερανθεκτικότητα (Extensive Drug Resistance, XDR-TB):** η ανθεκτικότητα οπωσδήποτε σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη και κινολόνες, και σε ένα από τα τρία ενέσιμα αντιφυματικά φάρμακα (αμικασίνη, καναμυκίνη ή καπρεομυκίνη).

MDR & XDR-TB Φυματίωση

Η κλινική υποψία πολυανθεκτικής φυματίωσης τίθεται όταν ένας ασθενής με ενεργό φυματίωση:

- ✓ έχει ιστορικό προηγούμενης αποτυχημένης θεραπείας,
- ✓ έχει θετικά πτύελα, απλές χρώσεις ή καλλιέργειες, μετά τον δεύτερο μήνα κατάλληλης θεραπείας,
- ✓ παρουσιάζει κλινική και ακτινολογική επιδείνωση υπό θεραπεία,
- ✓ προέρχεται από χώρα με υψηλή επίπτωση ανθεκτικής φυματίωσης,
- ✓ έχει εκτεθεί σε πολυανθεκτική φυματίωση.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται μόνο με τον έλεγχο της ευαισθησίας του στελέχους στα αντιφυματικά φάρμακα με την παραδοσιακή - συμβατική μέθοδο μετά από καλλιέργεια σε υλικό Löwenstein – Jensen, όπου αναδεικνύεται ανθεκτικότητα τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη. Πολύ ισχυρή ένδειξη αποτελούν οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης ανθεκτικότητας (Line Probe Assays--XpertMTB/RIF)^{30,31,32}.

Ανάπτυξη ανοχής

Οι πάσχοντες από φυματίωση ανήκουν στην πλειοψηφία τους σε ιδιαίτερες κοινωνικές ομάδες, καθώς πρόκειται συχνά για ασθενείς αλκοολικούς, HIV (+), άστεγους, χρήστες ναρκωτικών ουσιών, ηλικιωμένους που διαμένουν μόνοι τους ή άτομα με ψυχικές και νοητικές διαταραχές, γεγονός που καθιστά προβληματική την εφαρμογή της αντιφυματικής θεραπείας.

Επιπρόσθετα, ο ασθενής μπορεί να μην ακολουθεί σωστά τις ιατρικές οδηγίες για τη λήψη όλων των φαρμάκων, αλλά και των σωστών δόσεων στο σωστό χρόνο. Κάτι τέτοιο συνήθως συμβαίνει μετά το αρχικό χρονικό διάστημα σωστής θεραπείας, οπότε ο ασθενής αισθάνεται τελείως καλά και είτε διακόπτει εντελώς τα φάρμακα, είτε τα παίρνει κατά διαστήματα, ή λαμβάνει μόνο ορισμένα από αυτά. Τέλος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων πολλές φορές έχουν ως αποτέλεσμα τη διακοπή ή μείωσή τους με πρωτοβουλία του ίδιου του ασθενούς.

Τα ιατρικά λάθη και η ιατρογενής ανάπτυξη ανοχής του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στα αντιφυματικά φάρμακα αποτελεί σήμερα μια από τις βασικότερες αιτίες του προβλήματος. Σημαντικό μερίδιο ευθύνης κατέχει η απειρία του ιατρού που συνταγογραφεί την αντιφυματική αγωγή, αλλά και η διαχείριση της νόσου από μη ειδικούς.

Τα συχνότερα ιατρικά λάθη που έχουν καταγραφεί ως αίτια ανάπτυξης ανθεκτικότητας περιλαμβάνουν:

- ✓ τη μη χορήγηση του τετραπλού σχήματος HRZE,
- ✓ τη χορήγηση θεραπείας χωρίς βακτηριακή επιβεβαίωση–αυτοποίηση και έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα,
- ✓ τη διακοπή αντιφυματικών φαρμάκων πριν να γίνει γνωστό το αποτέλεσμα της ευαισθησίας,
- ✓ τη συνταγογράφηση φαρμάκων σε υποθεραπευτική δοσολογία,
- ✓ την αυξημένη χορήγηση Β₆ (εξουδετέρωση της δράσης της ισονιαζίδης mg προς mg),
- ✓ την προσθήκη ενός μόνο φαρμάκου σε ένα σχήμα που δεν αποδίδει,
- ✓ την πρόωρη έξοδο από το νοσοκομείο,

- ✓ την απρόσωπη σχέση με τον ασθενή,
- ✓ τη λανθασμένη αντιμετώπιση παρενεργειών (π.χ. διακοπή ή μείωση δοσολογίας σε μη επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς παρενέργειες),
- ✓ την ατελή διάρκεια της θεραπείας (εξάμηνο σχήμα σε εκτεταμένη σπηλαιώδη νόσο),
- ✓ τη χειρουργική επέμβαση πριν την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής,
- ✓ την έλλειψη συνεργασίας με έμπειρους συναδέλφους στην αντιμετώπιση της φυματίωσης^{16,17}.

Η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης σε ένα μόνο αντιφυματικό φάρμακο σπάνια αποτελεί αιτία αποτυχίας της αντιφυματικής θεραπείας, εφόσον χορηγούνται τρία φάρμακα. Ταυτόχρονα γίνεται σωστός έλεγχος και αξιολόγηση των πληροφοριών για πιθανή προηγούμενη λήψη φαρμάκων από τον ίδιο ασθενή ή από άτομα του περιβάλλοντός του, τα οποία πιθανόν να αποτέλεσαν και την πηγή μόλυνσης.

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης καθίσταται ανθεκτικό στα αντιφυματικά φάρμακα, μέσω χρωμοσωμιακών μεταλλάξεων, που εμφανίζονται αυτόματα και τυχαία, πριν έρθει σε επαφή με τα φάρμακα. Η αντοχή στην ισονιαζίδη οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις των γονιδίων *katG* και *inhA* που αναστέλλουν τη σύνθεση του μυκολικού οξέος. Η αντοχή στη ριφαμπικίνη οφείλεται σε μετάλλαξη του *groB* (β-υπομονάδα της RNA πολυμεράσης), της εθαμβουτόλης, σε μεταλλάξεις του γονιδιώματος *embCAB*, της πυραζιναμίδης στο γονίδιο *rncA* και της στρεπτομυκίνης στο γονίδιο *rpsL*, που αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση²³.

Η μέση συχνότητα μεταλλάξεων που συμβαίνουν στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και οδηγούν σε ανθεκτικότητα στα διάφορα αντιφυματικά έχει υπολογιστεί ανά διαίρεση κυττάρου.

Πίνακας 4: Μέση συχνότητα μεταλλάξεων του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης ανά διαίρεση κυττάρου

Φάρμακο	Συχνότητα μεταλλάξεων
INH	1 :10⁶
RIF	1:10⁸
EMB	1:10⁵
S	1:10⁶

Η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής σε δύο φάρμακα από τυχαίες μεταλλάξεις ενός πληθυσμού βακίλων της φυματίωσης υπολογίζεται από τον πολλαπλασιασμό των ανωτέρω αναλογιών που αντιστοιχούν στα δύο αυτά φάρμακα. Κατόπιν αυτού, μεταλλάξεις ανθεκτικών βακίλων για την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, για παράδειγμα, θα μπορούσαν να συμβούν σε λιγότερες από μία σε ένα τυχαίο πληθυσμό 10¹⁴ βακίλων φυματίωσης (1:10⁶ X 1:10⁸ = 1:10¹⁴).

Οι πνευμονικές φυματικές κοιλότητες (σπήλαια) περιέχουν μεγάλο αριθμό μυκοβακτηριδίων (περίπου 10⁷-10⁹ βακίλους), ενώ είναι πιθανό να έχουν έναν μικρό αριθμό βακίλων ανθεκτικών σε κάθε ένα αντιφυματικό φάρμακο, και εντελώς άπιθανο να περιέχουν βακίλους ανθεκτικούς σε δύο φάρμακα ταυτόχρονα.

Η συνύπαρξη και άλλων νοσημάτων μπορεί να συμβάλει στην αποτυχία της χημειοθεραπείας, όπως στην περίπτωση HIV/AIDS, ηπατίτιδων, μη ρυθμιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη, ψυχικής νόσου και πηλημμελούς

απορρόφησης των αντιφυματικών φαρμάκων. Πλημμελής απορρόφηση των αντιφυματικών φαρμάκων μπορεί να οφείλεται σε χειρουργική εκτομή του στομάχου ή σημαντικού τμήματος του λεπτού εντέρου, στη λήψη του αντιφυματικού φαρμάκου με αντιόξινα ή άλλα φάρμακα και ουσίες που δύναται να αντιδρούν ή να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του. Αυτός είναι ο λόγος που τα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται πριν τη λήψη φαγητού. Επί υποψίας πλημμελούς απορρόφησης των αντιφυματικών φαρμάκων από το γαστρεντερικό, πρέπει να γίνεται μέτρηση της στάθμης των φαρμάκων στο αίμα.

Η συμβολή των νεότερων μοριακών τεχνικών

Λόγω της βραδείας ανάπτυξης του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και των υπόλοιπων παθογόνων μυκοβακτηριδίων, η διαδικασία απομόνωσης, ταυτοποίησης και ευαισθησίας τους είναι δυνατόν να διαρκέσει μερικές εβδομάδες ή ακόμη και μήνες. Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν πολλές μοριακές τεχνικές για την άμεση ανίχνευση των μυκοβακτηριδίων, την ταυτοποίηση του είδους και τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα, με την εφαρμογή των οποίων περιορίζεται ο απαιτούμενος διαγνωστικός χρόνος από εβδομάδες σε ημέρες. Στην άμεση ανίχνευση των μυκοβακτηριδίων από κλινικά δείγματα χρησιμοποιούνται μέθοδοι πολλαπλασιασμού νουκλεϊκών οξέων (Nucleic Acid Amplification, NAA) που επιτρέπουν την ανίχνευση μυκοβακτηριακού DNA ή RNA απευθείας από το δείγμα, προτού η καλλιέργεια δώσει κάποιο αποτέλεσμα (AMTD, Xpert – TB/RIF)^{20, 32}.

Τα πλεονεκτήματα από τη χρήση των μοριακών τεχνικών είναι αφενός η άμεση έναρξη θεραπείας, με αποτέλεσμα την πρόληψη της διασποράς και τη μείωση της θνητότητας, και αφετέρου η μείωση των ημερών νοσηλείας, με απώτερο αποτέλεσμα τη μείωση του κόστους νοσηλείας για τα συστήματα υγείας.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι μοριακές τεχνικές δεν είναι δυνατόν προς το παρόν να υποκαταστήσουν τη μικροσκοπική εξέταση, την καλλιέργεια και τη δοκιμασία ευαισθησίας. Ο ρόλος τους είναι συμπληρωματικός στην κλασική μεθοδολογία. Οι δοκιμασίες αδυνατούν να διακρίνουν τους ζωντανούς από τους νεκρούς οργανισμούς, επομένως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της αντιφυματικής θεραπείας. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να συναξιολογεί τα αποτελέσματα των μοριακών τεχνικών ανίχνευσης αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα, σε συνδυασμό με την κλινική και ακτινολογική εικόνα.

Αναζωπύρωση της φυματίωσης

Η αναζωπύρωση είναι μία κλινική οντότητα κατά την οποία, μετά από επιτυχή συμπλήρωση της θεραπείας με αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών, οι ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπή με νέες θετικές καλλιιεργειες ή κλινική και ακτινολογική επιδείνωση συμβατή με ενεργό νόσο. Συνήθως, η αναζωπύρωση εμφανίζεται σε έξι-δώδεκα μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Στην περίπτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη, τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (για τουλάχιστον δώδεκα μήνες με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη) και αναμένεται η νέα ευαισθησία, από τον μοριακό κυρίως αλλά και συμβατικό έλεγχο. Όταν δεν είναι γνωστή η προηγούμενη θεραπεία που έλαβε ο ασθενής και σε αναμονή του μοριακού ελέγχου ευαισθησίας, χορηγείται σχήμα με τα 5 φάρμακα HRZES.

Σε διαφορετική περίπτωση, όταν απειλείται η ζωή του ασθενή, όπως για παράδειγμα σε βαρύτατη κλινική κατάσταση, σε προσβολή ΚΝΣ, σε ανοσοκαταστολή ή σε αναπνευστική ανεπάρκεια, χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον τέσσερα νέα φάρμακα τα οποία δεν έχουν ληφθεί κατά το παρελθόν, μέχρι να ληφθεί η νέα ευαισθησία⁵.

Διαχείριση ασθενών με υποψία ανθεκτικής φυματίωσης

Σε ασθενείς με υποψία ανθεκτικής – πολυανθεκτικής φυματίωσης, αποστέλλονται στο εργαστήριο τουλάχιστον τρία δείγματα πτυέλων, καθώς και βρογχικές εκκρίσεις ή άλλο βιοπτικό υλικό από το αναπνευστικό. Επί θετικών επιχρισμάτων για οξεάντοχα ή επί θετικών μοριακών τεχνικών (NAA-AMTD), πρέπει να γίνεται άμεσα και έλεγχος ευαισθησίας σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη με τη μοριακή μέθοδο, οπότε το αποτέλεσμα να είναι γνωστό εντός ολίγων ημερών. Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού ο έλεγχος αυτός είναι δυνατόν να περιλαμβάνει και δείγματα με αρνητική χρώση για οξεάντοχα ή προερχόμενα από άλλα συστήματα εκτός του αναπνευστικού, εφόσον υπάρχει εξαιρετικά σοβαρή κλινική υποψία.

Πρέπει να τονιστεί ότι η ευαισθησία της μοριακής μεθόδου για ανάδειξη ανθεκτικότητας στη ριφαμπικίνη κυμαίνεται στο 97%, ενώ για την ισονιαζίδη οι μελέτες δείχνουν μικρότερα ποσοστά. Επομένως, ο μοριακός και συμβατικός έλεγχος για την ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη κατά κανόνα συμπίπτουν, ενώ για την ισονιαζίδη είναι πιθανό ο μοριακός έλεγχος να δείχνει ευαισθησία, αλλά ο συμβατικός να αποκαλύψει ανθεκτικότητα. Παράλληλα, οι ασθενείς με ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη είναι κατά 90% ανθεκτικοί και στην ισονιαζίδη, χωρίς να ισχύει το αντίστροφο.

Απαραίτητη προϋπόθεση στη χορήγηση των παρακάτω σχημάτων θεραπείας είναι η προηγούμενη γνώση της ευαισθησίας (μοριακός ή/και συμβατικός έλεγχος).

Η χορήγηση κινολονών και δευτερευόντων αντιφυματικών χωρίς γνώση του ελέγχου ευαισθησίας των συγκεκριμένων σκευασμάτων είναι πολύ επικίνδυνη, λόγω πιθανής ανάπτυξης φαινομένου αντοχής^{14, 15, 16, 17}.

Πίνακας 5: Αντοχή στα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα και συστηνόμενα εναλλακτικά σχήματα

Αλλεργία-Δυσανεξία Αντοχή	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια	Σχόλια
INH (± SM)	RIF, PZA, EMB	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο χορηγείται και κινολόνη
INH και PZA	RIF, EMB, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
INH και EMB	RIF, PZA, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
RIF	INH, EMB, κινολόνη και τουλάχιστον 2 μήνες PZA	12-18 μήνες	Χορηγείται και ένα ενέσιμο σε εκτεταμένη νόσο
RIF και EMB (± SM)	INH, PZA, κινολόνη και ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
RIF και PZA(± SM)	INH, EMB, κινολόνη και ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (± SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (EtO, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
PZA	INH, RIF και 2 μήνες τουλάχιστον EMB	9 μήνες	Επί αντοχής συνήθως αφορά <i>M. bovis</i>

- **Στους ασθενείς με αποτέλεσμα αντοχής σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη βάσει μοριακών μεθόδων**, δηλαδή σε εν δυνάμει κρούσματα πολυανθεκτικής TB, συνιστάται **διακοπή της χορήγησης ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης**. Προστίθενται **τέσσερα τουλάχιστον από τα δευτερεύοντα αντιφυματικά** κατά σειρά δραστηριότητας και απαραίτητα ένα ενέσιμο (καπρεομυκίνη ή αμικασίνη). Μετά το ενέσιμο, κατά σειρά δραστηριότητας, μπορεί να χορηγηθεί: αναπνευστική κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη), εθειοναμίδη (προθειοναμίδη), και κυκλοσερίνη ή PAS, ενώ η πυραζιναμίδη και η εθαμβουτόλη παραμένουν στο θεραπευτικό σχήμα. Διαμορφώνεται, έτσι, ένα εμπειρικό θεραπευτικό σχήμα που χορηγείται μέχρι τη γνωστοποίηση του αποτελέσματος ευαισθησίας στα αντιφυματικά με τη συμβατική μέθοδο, οπότε και τροποποιείται κατάλληλα³¹.
- **Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μονοανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη με τη μοριακή μέθοδο** πιθανότατα πάσχουν από πολυανθεκτική φυματίωση επειδή η μονοανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη είναι σπάνια. Στην περίπτωση αυτή, διακόπτεται η ριφαμπικίνη και χορηγούνται τέσσερα νέα φάρμακα κατά σειρά δραστηριότητας, ενέσιμο (αμικασίνη-καπρεομυκίνη), αναπνευστική κινολόνη (μοξιφλοξασίνη-λεβοφλοξασίνη), εθειοναμίδη (προθειοναμίδη) και κυκλοσερίνη ή PAS, ενώ η πυραζιναμίδη και η εθαμβουτόλη παραμένουν μέχρι τη λήψη της ευαισθησίας με την κλασική-συμβατική μέθοδο³¹.
- **Σε ασθενείς που παρουσιάζουν μονοανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη με τη μοριακή μέθοδο** διατηρείται το αρχικό κλασικό τετραπλό θεραπευτικό σχήμα και προστίθεται (ιδίως επί εκτεταμένης νόσου) ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη) και μια αναπνευστική κινολόνη (μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη). Με την παραλαβή του τεστ ευαισθησίας με την κλασική μέθοδο, οι ασθενείς με ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη, κατά προτίμηση εννέα μήνες. Σε εκτεταμένη νόσο, στο παραπάνω σχήμα θα πρέπει να προστίθεται και αναπνευστική κινολόνη. Όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί πυραζιναμίδη, τότε χορηγείται ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και αναπνευστική κινολόνη για τουλάχιστον εννέα, κατά προτίμηση δώδεκα μήνες¹⁴.
- **Σε αντοχή μόνο στη ριφαμπικίνη** (με τη συμβατική μέθοδο), χορηγείται σχήμα με ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη και κινολόνη για δώδεκα – δεκαοκτώ μήνες, μαζί με πυραζιναμίδη τους πρώτους δυο μήνες. Σε εκτεταμένη νόσο, στο παραπάνω σχήμα προστίθεται και ενέσιμο σκεύασμα (αμινογλυκοσίδη ή καπρεομυκίνη), τουλάχιστον για το πρώτο τρίμηνο θεραπείας, με συνολική διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον δώδεκα μήνες¹⁴.
- **Οι ασθενείς με αντοχή στην ισονιαζίδη και την πυραζιναμίδη**, θα λάβουν ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και κινολόνη για δώδεκα μήνες.
- **Σε αντοχή στην ισονιαζίδη και την εθαμβουτόλη**, συστήνεται η χορήγηση ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης και κινολόνης για δώδεκα μήνες.
- **Σε αντοχή σε ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη** χορηγείται ριφαμπικίνη, κινολόνη, εθειοναμίδη και ενέσιμο φάρμακο για τρεις έως έξι, συνολικά για δεκαοκτώ μήνες.
- **Σε αντοχή σε ριφαμπικίνη και πυραζιναμίδη** χορηγείται ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη, αναπνευστική κινολόνη και ενέσιμο φάρμακο για τρεις έως έξι μήνες, συνολικά για δεκαοκτώ μήνες.
- Όταν υπάρχει **αντοχή σε ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη** χορηγούμε ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, κινολόνη, ενέσιμο φάρμακο για τρεις έως έξι μήνες, συνολικά για δεκαοκτώ μήνες.
- Τέλος, **σε αντοχή σε ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη** χορηγούμε ισονιαζίδη, κινολόνη, εθειοναμίδη και ενέσιμο φάρμακο για τρεις έως έξι μήνες, συνολικά για δεκαοκτώ μήνες¹⁴.

Κάθε ασθενής πρέπει να νοσηλεύεται σε απομονωμένο θάλαμο υπό αρνητική πίεση και ο εξερχόμενος από τους θαλάμους θα πρέπει να φιλτράρεται. Επίσης, όλοι οι κοινόχρηστοι χώροι όπου συγχρωτίζονται οι ασθενείς θα πρέπει να αερίζονται επαρκώς και να γίνεται τακτικά χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας. Το ιατρονοσηλευτικό

προσωπικό πρέπει να φορά μάσκες υψηλής αναπνευστικής προστασίας (FFP2 ή FFP3), ενώ για τον ασθενή συστήνεται η χρήση απλής χειρουργικής μάσκας που αντικαθίσταται συχνά, ώστε να μην υγραίνεται. Η χρήση μασκών υψηλής αναπνευστικής προστασίας από τους ασθενείς απαγορεύεται ³².

Θεραπευτική αποτυχία και πολυανθεκτική φυματίωση

Θετικές καλλιέργειες μετά από τέσσερις μήνες βέβαιης θεραπείας υποδηλώνουν αποτυχία θεραπείας. Πιθανά αίτια της θεραπευτικής αποτυχίας περιλαμβάνουν:

- ✓ τη μη συμμόρφωση με τη θεραπεία,
- ✓ την πρωτοπαθή ανθεκτικότητα,
- ✓ το ιατρικό λάθος (συνταγογράφηση, δοσολογία, διάρκεια θεραπείας κλπ.),
- ✓ τη δυσασπορόφηση των φαρμάκων και
- ✓ την αναμόλυνση με νέο στέλεχος.

Ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής είναι τα άτομα με ιστορικό λήψης αντιφυματικής θεραπείας στο παρελθόν, άτομα που εκτίθενται σε νοσούντες από ανθεκτική φυματίωση και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με μεγάλη επίπτωση της φυματίωσης. Η πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης είναι επίσης αυξημένη όταν ο ασθενής έλαβε ανεπαρκή θεραπεία για περισσότερο από δεκαπέντε ημέρες, καθώς και σε επιμένουσα θετική καλλιέργεια πέραν του διμήνου θεραπείας^{14,31}.

Στις περιπτώσεις αυτές, σε αναμονή του νέου συμβατικού ελέγχου ευαισθησίας (όταν δεν είναι εφικτός ο μοριακός έλεγχος ευαισθησίας), η απόφαση για άμεση χορήγηση θεραπείας εξαρτάται από τη σταθερότητα της κλινικής κατάστασης του ασθενή και τον εναπομείναντα χρόνο για το νέο αποτέλεσμα ευαισθησίας στα φάρμακα. Αν η κλινική κατάσταση τους ασθενούς το επιτρέπει, υπάρχει αναμονή συνήθως μέχρι τρεις ή τέσσερις εβδομάδες, διαφορετικά χορηγείται εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα με πέντε αντιφυματικά φάρμακα στα οποία το στέλεχος είναι ευαίσθητο και τα οποία δεν έχουν ξαναχρησιμοποιηθεί προηγουμένως. Ειδικά για ασθενείς με αμφίπλευρη και εκτεταμένη νόσο αλλά και για όλους τους ασθενείς, δύναται να χρησιμοποιηθεί και σχήμα με περισσότερα των πέντε φαρμάκων. Χορηγούνται **καθημερινά οι μέγιστες επιτρεπτές δόσεις και πρέπει να προτιμώνται τα βακτηριοκτόνα** από τα βακτηριοστατικά. Το θεραπευτικό σχήμα για τους νοσούντες από έκθεση σε γνωστό ασθενή με πολυανθεκτική νόσο, θα πρέπει να βασιστεί στο τελευταίο αποτέλεσμα ελέγχου ευαισθησίας του εν λόγω ασθενή στα αντιφυματικά φάρμακα.

Σε αναμονή του αποτελέσματος του νέου ελέγχου ευαισθησίας, χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με **τουλάχιστον τέσσερα φάρμακα**, μεταξύ των οποίων απαραίτητα ένα ενέσιμο (καπρεομυκίνη ή αμικασίνη) και μία αναπνευστική κινολόνη (μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη).

Οι βασικές αρχές για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB) περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

1. Δεν χρησιμοποιούνται αντιφυματικά φάρμακα στα οποία είναι γνωστό ότι υπάρχει αντοχή.
2. Όσα φάρμακα έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί θεωρούνται αμφίβολης αποτελεσματικότητας, τουλάχιστον μέχρι το αναμενόμενο αποτέλεσμα της ευαισθησίας.
3. Το θεραπευτικό σχήμα πρέπει να σχεδιαστεί βασισμένο ισχυρά στα υπόλοιπα αντιφυματικά φάρμακα με τον παρακάτω ιεραρχικό αλγόριθμο:

α) ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η ενέσιμη καπρεομυκίνη και η αμικασίνη. Χορηγούμενη δόση 15mg/kg (max 1g) σε ασθενείς κάτω των εξήντα ετών. Σε ηλικιωμένους άνω των εξήντα ετών χορηγείται δόση 10mg/kg (max 750mg), τουλάχιστον για οκτώ μήνες, και οπωσδήποτε τέσσερις μήνες μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων.

β) απαραίτητο είναι να συμπεριλαμβάνεται στο θεραπευτικό σχήμα η αναπνευστική κινολόνη, αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως, με προτίμηση στη μοξιφλοξασίνη (400mg ημερησίως) και τη λεβοφλοξασίνη (1000mg ημερησίως).

γ) από τα άλλα δευτερεύοντα φάρμακα προτιμάται κυρίως η εθειοναμίδη (15-20mg/kg ημερησίως, max 1g, συνήθης δόση 750mg σε δύο-τρεις δόσεις μετά το φαγητό), η κυκλοσερίνη (10-15mg/kg ημερησίως σε 2-3 δόσεις, κρατώντας τα επίπεδα στο αίμα < 35mcg/ml) και, τέλος, το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ(PAS) (8-12g ημερησίως σε δύο-τρεις δόσεις).

δ) χορηγούνται τα πρωτεύοντα φάρμακα στα οποία το στέλεχος παραμένει ευαίσθητο. Στην πυραζιναμίδη (25-30mg/kg ημερησίως, max 2g) δεν παρατηρείται συχνά αντοχή, και ο έλεγχος για την αντοχή σε αυτό το φάρμακο παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες, οπότε δύναται να συμπεριληφθεί στο θεραπευτικό σχήμα, χωρίς να προσμετράται στα τέσσερα δραστικά φάρμακα.

ε) εναλλακτικά, και σε απειλητικά για τη ζωή περιστατικά, χορηγούνται και μπεντακιλίνη, ντελαμανίδη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, ιμιπενέμη, ριφαμπουτίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, θειοριδαζίνη, θειοακεταζόνη, κλαριθρομυκίνη, ισονιαζίδη, σε δόση 16-20mg/kg ημερησίως^{14,23,24,33}.

Με τη λήψη του αποτελέσματος της ευαισθησίας, προστίθεται κάθε φάρμακο με αποδεδειγμένη ευαισθησία και διακόπτονται τυχόν χορηγούμενα με αποδεδειγμένη ανθεκτικότητα.

Σκοπός της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι το τελικό σχήμα στην αρχική φάση της θεραπείας να βασίζεται σε τουλάχιστον τέσσερα ή, κατά προτίμηση, περισσότερα δραστικά αντιφυματικά φάρμακα, μεταξύ των οποίων ένα ενέσιμο και μία αναπνευστική κινολόνη (μοξιφλοξασίνη-λεβοφλοξασίνη, όχι σιπροφλοξασίνη), με διάρκεια τουλάχιστον διαρκεί οκτώ μηνών. Το ενέσιμο πρέπει να χορηγείται σε όλη την αρχική φάση θεραπείας (οκτώ μήνες) ή για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργείων. Ελάχιστο συστηνόμενο διάστημα συνολικής θεραπείας είναι οι 20 μήνες.³³

Στη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας χορηγούνται τουλάχιστον τρία ή κατά προτίμηση περισσότερα δραστικά φάρμακα για περισσότερο από δεκαοκτώ μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργείων, υπό κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση³³.

Η βακτηριολογική πορεία των καλλιεργείων ελέγχεται κάθε μήνα μέχρι το τέλος της θεραπείας. Αν το σχήμα πρέπει να αναπροσαρμοστεί λόγω παρενεργειών ή αποτυχίας, υπό θετικά πτύελα, θα πρέπει να προστεθούν ταυτόχρονα, αν είναι διαθέσιμα, τουλάχιστον δύο άλλα φάρμακα. Ποτέ δεν πρέπει να προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε ένα αμφίβολο ή αποτυχημένο σχήμα θεραπείας.

Οι βασικές αρχές για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της εκτεταμένα ανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB) περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

- 1) χρησιμοποιείται οποιοδήποτε πρωτεύον φάρμακο από την Ομάδα 1 στο οποίο το στέλεχος είναι ευαίσθητο,
- 2) προστίθεται ενέσιμο αντιφυματικό, κατά προτίμηση η αμινογλυκοσίδη ή η καπρεομυκίνη, σε συνδυασμό με αναπνευστική κινολόνη, σύμφωνα την ευαισθησία

- 3) προστίθενται φάρμακα από την Ομάδα 4 (αν είναι διαθέσιμα) στα οποία το στέλεχος είναι ευαίσθητο και δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν
- 4) αν δεν έχει συμπληρωθεί σχήμα με 4-6 φάρμακα από τις Ομάδες 1- 4, τότε χορηγούνται φάρμακα από την Ομάδα 5 ^{4, 33}.

Σε κάθε περίπτωση, η αντιμετώπιση της XDR-TB πρέπει να γίνεται σε συνεργασία με ειδικούς στο θέμα.

27

Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει όταν υπάρχει ικανοποιητική φαρμακευτική ανταπόκριση χωρίς ανάλογη ακτινολογική βελτίωση ενός ευμεγέθους σπηλαιού και εφόσον έχει προηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για τρεις μήνες περίπου. Μετά το χειρουργείο, απαιτείται θεραπεία για δεκαοκτώ έως είκοσι τέσσερις μήνες τουλάχιστον. **Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιλογή χειρουργικής θεραπείας είναι η εντοπισμένη νόσος, η μετεγχειρητική καλή αναπνευστική λειτουργία και η ύπαρξη ευαισθησίας μόνο σε δύο-τρία δευτερεύοντα φάρμακα** ³³.

Μια ακόμη ένδειξη χειρουργικής εξαίρεσης υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις αποτελεί η μη ανταπόκριση στην MDR-TB/XDR-TB θεραπεία, η οποία όμως ενέχει σημαντικά ποσοστά θνητότητας και μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ο τεχνητός πνευμοθώρακας μπορεί να βελτιώσει την έκβαση των συγκεκριμένων ασθενών⁵.

Ειδικές περιπτώσεις

Στις γυναίκες με πολυανθεκτική φυματίωση πρέπει να συστήνεται η αποφυγή πιθανής εγκυμοσύνης, αλλά δεν συνιστάται η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών λόγω της αλληλεπίδρασης με τα αντιφυματικά φάρμακα.

Στις εγκύους, η θεραπεία πολυανθεκτικής φυματίωσης είναι προτιμότερο να αρχίζει μετά το πρώτο τρίμηνο, εκτός και αν η κλινική κατάσταση δεν το επιτρέπει. Οι ασθενείς στο πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης έχουν αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης από τη λήψη αμινογλυκοσίδων, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο ακουστικό νεύρο του εμβρύου. Συμπερασματικά, στην εγκυμοσύνη, όταν είναι εφικτό, αρχίζουμε θεραπεία στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο με τουλάχιστον τρία ή/και τέσσερα δραστικά φάρμακα, και αμέσως μετά τον τοκετό χορηγούμε αμινογλυκοσίδη ή καπρεομυκίνη, ενδεχομένως μαζί με άλλο ή άλλα φάρμακα. Ο κίνδυνος αιματογενούς διασποράς στο νεογέννητο είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Οι μητέρες με θετικά πτύελα πρέπει να απομακρύνονται από το βρέφος και δεν συστήνεται ο θηλασμός λόγω του αυξημένου κινδύνου μετάδοσης της λοίμωξης.

Σε περίπτωση συνύπαρξης πολυανθεκτικής φυματίωσης με νεφρική ανεπάρκεια: αν η κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min, καθώς και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση, η συχνότητα χορήγησης και η δοσολογία των φαρμάκων πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

- ✓ Η πυραζιναμίδη, η εθαμβουτόλη και η λεβοφλοξασίνη χορηγούνται στην ίδια ημερήσια δοσολογία, αλλά τρεις φορές την εβδομάδα.
- ✓ Οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη χορηγούνται σε δόση 12-15mg/kg, δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα.
- ✓ Η εθειοναμίδη χορηγείται καθημερινά σε δόση 500mg.
- ✓ Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250mg ή τρεις φορές την εβδομάδα σε δόση 500mg.
- ✓ Το PAS χορηγείται σε δόση 4g, δις την εβδομάδα.
- ✓ Ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος σε καθημερινή δόση 1g αμοξικιλίνης.

- ✓ Η μοξιφλοξασίνη και η κλοφαζιμίνη χορηγούνται καθημερινά στην κανονική τους δοσολογία.
- ✓ Η ισονιαζιδη δίνεται καθημερινά, στην ίδια δόση ή σε δόση 900mg, τρεις φορές την εβδομάδα.
- ✓ Η ριφαμπικίνη δίνεται στην κανονική της δόση καθημερινά ή τρεις φορές την εβδομάδα.

Όλα τα φάρμακα χορηγούνται αμέσως μετά την αιμοδιάλυση, και σκόπιμο είναι να υπολογίζονται τακτικά τα επίπεδα τους στον ορό¹⁴.

Όταν η πολυανθεκτική φυματίωση αφορά λοίμωξη ΚΝΣ, τότε χορηγείται κυκλοσερίνη στη μέγιστη δόση, διότι έχει αποδεδειγμένα την καλύτερη διεισδυτικότητα στο ΕΝΥ από όλα τα δευτερεύοντα φάρμακα. Καλή διεισδυτικότητα έχουν επίσης τα: ισονιαζιδη, πυραζιναμίδη, εθειοναμίδη, μοξιφλοξασίνη και ιμιπενέμη/σιλαστατίνη¹⁴.

Η συνύπαρξη πολυανθεκτικής φυματίωσης και HIV λοίμωξης αυξάνει τον κίνδυνο κακής έκβασης (θνητότητα) και απαιτεί άμεση έναρξη αντιφυματικής θεραπείας σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή αγωγή, ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD₄ και τη συνεργασία έμπειρου προσωπικού στη θεραπεία του AIDS. Απαιτείται τακτική παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων, για την προφύλαξη και θεραπεία από τυχόν ευκαιριακές λοιμώξεις και κατάλληλη κοινωνική και ψυχολογική υποστήριξη³². (βλ. σχετικές Οδηγίες για την Αντιμετώπιση HIV-TB Λοίμωξης)

Τονίζεται ότι η ανθεκτική και πολυανθεκτική φυματίωση είναι σχεδόν πάντα αποτέλεσμα ακατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης, λόγω ανεπάρκειας του εφαρμοζόμενου προγράμματος για τον έλεγχο της φυματίωσης.

Η φυματίωση είναι ένα νόσημα που μπορεί να ιαθεί και να ελεγχθεί. Απαιτεί όμως ορθό σχεδιασμό όλων των κινήσεων και υποστήριξη του ασθενή, ώστε να επιτευχθεί συμμόρφωση στη μακρόχρονη θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short course chemotherapy. *Tubercle* 1985, 212-25
2. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980, 121:939-41
3. Grosset J. Bacteriologic basis of short course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980, 1:231
4. American Thoracic Society/Centres for Disease Control and Prevention/ Infections Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003, 167:603-62
5. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία Β' τόμος, 1593-1869 σελ., Β' έκδοση, Πασχαλίδης 2005
6. WHO, Treatment of tuberculosis: Guidelines, 4th edition, 2010. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf
7. California Department of Health Services/California Tuberculosis Controllers Association Joint Guidelines, Guidelines for the treatment of Active Tuberculosis Disease. www.ctca.org/guidelines/IIA1treatmentactivetb.pdf

8. Breen et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004, 59: 704-707
9. Michailidis C et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antiviral Therapy* 2005, 10: 417-422
10. Comstock GW. Untreated inactive pulmonary tuberculosis risk of reactivation. *Public health reports* 1962, 77:461-470
11. International Union against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Org* 1982, 60(4): 555-64
12. New York City DOH, Bureau of TB control. Clinical Policies and Protocols, third edition, 1999
13. American Thoracic Society, Centres for Disease Control Infections. Disease Society of America. The control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Resp Dis* 1992, 146:1623-33
14. Drug-Resistant Tuberculosis. A Survival guide for Clinicians, 2nd edition. Francis J. Curry, National Tuberculosis Centre and California department of Public Health, 2008
15. Sullivan EA, et al. Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995, 345:1148-1150
16. Παπαβασιλείου Α, Σγούντζος Β., Σιμοπούλου Σ., Τσαρουχά Α. Φυματίωση: διαγνωστικά λάθη. Παρενέργειες φαρμάκων στον πνεύμονα. Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της Κλινικής Πνευμονολογίας. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, σελ. 507-518. 2008
17. Σγούντζος Β., Παπαβασιλείου Α, Σιμοπούλου Σ., Τσαρουχά Α. Συνήθη σφάλματα κατά τη θεραπεία της φυματίωσης. Παρενέργειες φαρμάκων στον πνεύμονα - Ιατρικά λάθη κατά την άσκηση της Κλινικής Πνευμονολογίας. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, σελ. 519-526. 2008
18. Snaider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980, 61:191-196
19. Davies PDO, Ormerod L.P. Case presentations in Clinical Tuberculosis PP 76-77, 1999 Arnold
20. Report of Expert Consultations on Rapid Molecular Testing to Detect Drug-Resistant Tuberculosis in USA (11/2008): www.cdc.gov/topic/Laboratory/rapidmoleculartesting/MoIDSTreport.pdf
21. Khan A., Sterling T et al. Lack of Weight Gain and Relapse Risk in a Large Tuberculosis Treatment Trial. *Am J RespirCrit Care Med* 2006, 174: 344-346
22. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J RespirCrit Care Med* 2006,174: 935-952.
23. Mukherjee J et al: Programmes and principles in treatment of multidrug – resistant tuberculosis. *Lancet* 2004; 363: 474-81
24. Caminero J et al: Best drug treatment for multidrug – resistant and extensively drug –resistant tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases* 2010; 10:621-629.
25. Amaral L et al: Thioridazine cures extensive ex drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) and the need for global trials is now. *Int J of Antimicrobial Agents* 2010; 35: 524-26.
26. TB Drug Portfolio, www.tballiance.org/new/portfolio.php

27. Peloquin CA et al: Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food and with antacids. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(8): 703-10.
28. WHO endorses new rapid tuberculosis test, A major milestone for global TB diagnosis and care, www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/index.html
29. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al, Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1005-15. doi: 10.1056/NEJMoa0907847. Epub 2010 Sep 1.
30. Lew W et al: Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008,149(2):123-124.
31. WHO, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update: www.who.int/tb/laboratory/policy_statements_xpert/rif_2013
32. Tuberculosis- Protecting Healthcare Workers from Workplace Exposure- Sep 2011, Health & Safety Authority, Ireland. Available at [www.hsa.ie/eng/Publications_and_Forms/Publications/Information_Sheets/Tuberculosis - Protecting Healthcare Workers From Workplace Exposure.pdf](http://www.hsa.ie/eng/Publications_and_Forms/Publications/Information_Sheets/Tuberculosis_-_Protecting_Healthcare_Workers_From_Workplace_Exposure.pdf)
33. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition 2013, Chap 8: <http://www.respiratoryguidelines.ca/tb-standards-2013>