

**ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ
ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΙΟΥΛΙΟΣ 2012

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ 2011 - 2014

Πρόεδρος: Κ.Ι. Γουργουλιάνης
Αντιπρόεδρος: Β. Πολυχρονόπουλος
Γεν. Γραμματέας: Μ. Τουμπής
Ειδικός Γραμματέας: Θ. Βασιλακόπουλος
Ταμίας: Κ. Κωνσταντίνου
Μέλη: Κ. Κατής
Μ. Αλχανάτης

Συγγραφείς

(Με αλφαβητική σειρά)

Αντώνης Βασιιάς	Χρυσούλα Μποτσι	Σοφία Σιμοπούλου
Ειρήνη Γερογιάννη	Μαρία Παλαύρα	Απόστολος Σιούτας
Ανδριανή Ζηκέρη	Απόστολος Παπαβασιλείου	Λαμπρινή Στουρνάρα
Σπυρίδων Καραγιάννης	Μαρία Παπαλά	Βασίλης Ταμβάκης
Μαρία Κοσμαρίκου	Ελένη Παπανδρέου	Μιχάλης Τουμπής
Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου	Σωτηρία Πελετίδου	Βασιλική Τσαγκάρη
Ευάγγελος Μαλέσιος	Μαρία Ράλλη	Αιμιλία Γ. Τσαρουκά
Ηλίας Μανιαδάκης	Βασίλειος Σγούντζος	

Υπεύθυνοι έκδοσης:

Μ. Τουμπής: Συντονιστής Διευθυντής, 6^η Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Κ. Κωνσταντίνους: Συντονιστής Διευθυντής, Αντιφυματικού Τμήματος Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Έχουν περάσει σχεδόν δεκαπέντε χρόνια (1997) από τη πρώτη έκδοση της τελευταίας εκτενούς μονογραφίας της ΕΠΕ για τη φυματίωση. Η επανέκδοση αυτής το 2004 κάλυψε απλώς την αυξημένη ζήτηση από τους συνάδελφους Πνευμονολόγους- Φυματιολόγους. Όμως, κατά τη διάρκεια των χρόνων που μεσολάβησαν μέχρι σήμερα παρουσιάστηκαν σημαντικές εξελίξεις στους τομείς της επιδημιολογίας, διάγνωσης και θεραπείας της φυματίωσης, που άλλαξαν σημαντικά την όλη αντιμετώπιση της νόσου.

Τα περισσότερα μηνύματα της τελευταίας ετήσιας Αναφοράς για τη Φυματίωση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (2011) είναι ελπιδοφόρα. Ο απόλυτος αριθμός των περιπτώσεων φυματίωσης και θανάτων εξ αυτής μειώνεται σταθερά από το 2006 και το 2002 αντίστοιχα. Μεταξύ 1997-2010 τέθηκαν σε επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT) 55 εκατομμύρια φυματικών, η δε θεραπευτική επιτυχία για αυτούς ξεπέρασε το 80%. Υπολογίζεται ότι με την εφαρμογή αυτής της στρατηγικής σώθηκαν περισσότερα από 7 εκατομμύρια ασθενών με φυματίωση.

Για το 2010 υπολογίζεται ότι υπήρχαν 8.8 εκατομμύρια περιπτώσεων φυματίωσης. Εξ αυτών δηλώθηκαν μόνα 5.7 εκατομμύρια (65%). Το παρήγορο είναι ότι οι δηλωθέντες είχαν θεραπευτική επιτυχία που ξεπερνούσε το 87%. Οι υπολογιζόμενοι θάνατοι από τη νόσο ήταν 1.1 εκατομμύρια. Σε αυτούς θα πρέπει να προστεθούν και άλλα 0.35 εκατομμύρια θανάτων ασθενών με ταυτόχρονη λοίμωξη φυματίωσης και AIDS.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με πολύ- και υπέρ-ανθεκτική φυματίωση εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, που μεγεθύνεται με τη πάροδο των χρόνων. Από το σύνολο των υπολογιζόμενων νέων ή αναθεραπευόμενων περιπτώσεων φυματίωσης μόνο το 5% ελέγχθηκε για ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα. Κατά το 2010 έλαβαν αγωγή για πολύ-ανθεκτική φυματίωση 46.000 άτομα. Όμως, ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει μόνο το 16% των υπολογιζόμενων 290.000 ατόμων με πολύ-ανθεκτική φυματίωση.

Παρά το γεγονός ότι η χώρα μας διαθέτει αντιπροσωπευτικά (και όχι συνολικά) στοιχεία για τη νόσο, εντούτοις είναι γενική η πεποίθηση ότι τα γενικά δεδομένα της Αναφοράς αντανακλούν και τα αντίστοιχα της χώρας μας, δηλαδή μείωση δεικτών της νόσου, αλλά με ταυτόχρονη υποδήλωση, υψηλή θεραπευτική επιτυχία, χωρίς όμως καταγραφή αυτής και προβληματική αντιμετώπιση ανθεκτικών μορφών της νόσου. Σε αυτά θα πρέπει να προσθέσουμε τη σημαντικά αυξημένη συμμετοχή αλλοδαπών στη διαμόρφωση του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων φυματίωσης.

Στη διαγνωστική φαρέτρα για τη φυματίωση προστέθηκαν πολύτιμες μοριακές και μη τεχνικές που μειώνουν σημαντικά τον απαιτούμενο διαγνωστικό χρόνο. Οι τεχνικές αυτές ήδη εφαρμόζονται και για τη ταχεία αναγνώριση περιπτώσεων με αντοχή στα δύο κύρια αντιφυματικά φάρμακα, δηλαδή την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη. Για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης ήδη εφαρμόζονται ευρέως και οι δοκιμασίες που στηρίζονται στην

ιντερφερόνη-γ. Η σημαντικότερη ειδικότητα αυτών των τεχνικών επιτρέπει την αναγνώριση ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση ακόμα και αν έχουν εμβολιασθεί με BCG.

Κατά τα τελευταία χρόνια ελάχιστη πρόοδος έχει επιτευχθεί στο τομέα της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της φυματίωσης. Νέα αντιφυματικά φάρμακα δεν υπάρχουν. Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος με ποικίλη δραστικότητα έναντι του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης αποτελούν πλέον νέες ομάδες (δεύτερη και πέμπτη ομάδα) αντιφυματικών φαρμάκων, η χρήση των οποίων επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις ανθεκτικής και πολύ-ανθεκτικής φυματίωσης.

Λόγω του τεράστιου ενδιαφέροντος για τη φυματίωση και των νέων στοιχείων που υπάρχουν γι' αυτή, τα Πνευμονολογικά Θέματα παραβιάζουν συνειδητά τη βασική τους αρχή «του σημαντικού αλλά συνοπτικού» και δημοσιεύουν κατά τρόπο εκτεταμένο όλα τα κύρια κεφάλαια της φυματίωσης μαζί με τις νεότερες εξελίξεις τους. Τα θέματα, προσαρμοσμένα και στην Ελληνική Κλινική Πρακτική, αναπτύχθηκαν λεπτομερώς από μια πλειάδα αξίων συναδέλφων με ιδιαίτερη ενασχόληση με τη νόσο.

Μ. Τουμπής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	9
<i>Σ. Πελετίδου, Ε. Γερογιάννη</i>	
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	22
<i>Α. Παπαβασιλείου, Β. Σγούντζος, Σ. Καραγιάννης, Α.Γ. Τσαρουχά, Λ. Στουρνάρα, Σ. Σιμοπούλου, Μ. Τουμπής, Κ. Κωνσταντίνου</i>	
ΣΥΝΗΘΗ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	26
<i>Α. Παπαβασιλείου, Α.Γ. Τσαρουχά, Η. Μανιαδάκης, Μ. Ράλλη, Α. Σιούτας, Ε. Παπανδρέου, Β. Σγούντζος, Κ. Κωνσταντίνου</i>	
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	33
<i>Α. Παπαβασιλείου, Μ. Παλαύρα, Α. Βασιιάς, Α.Γ. Τσαρουχά, Β. Σγούντζος, Β. Ταμβάκης, Μ. Τουμπής, Κ. Κωνσταντίνου</i>	
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ <i>M. Tuberculosis</i>	44
<i>Α. Παπαβασιλείου, Α. Ζηκέρη, Ε. Γερογιάννη, Κ. Κωνσταντίνου</i>	
ΣΥΝΗΘΗ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	46
<i>Β. Σγούντζος, Α. Παπαβασιλείου, Σ. Σιμοπούλου, Α.Γ. Τσαρουχά, Η. Μανιαδάκης, Μ. Παλαύρα, Β. Ταμβάκης, Κ. Κωνσταντίνου</i>	
ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ	50
<i>Α. Παπαβασιλείου, Σ. Καραγιάννης, Β. Τσαγκάρη, Α.Γ. Τσαρουχά, Μ. Κοσμαρίκου, Β. Σγούντζος, Β. Ταμβάκης, Ε. Μαλέσιος, Κ. Κωνσταντίνου</i>	
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	56
<i>Ε. Γερογιάννη</i>	
ΑΝΤΙ-TNF-ΑΡΡΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ	61
<i>Ε. Γερογιάννη</i>	
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΑΙ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ	64
<i>Χ. Μποτση</i>	
ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ WHO / WHO STANDARDS	69
<i>Μ. Παπαλά</i>	

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Σωτηρία Πελετίδου¹, Ειρήνη Γερογιάννη²

¹Ειδ. Πνευμονολόγος, ²Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Η διάγνωση της ενεργούς φυματίωσης αποτελεί και θα αποτελεί αντικείμενο της καθημερινής κλινικής πράξης. Δεν υπάρχει καμία διαγνωστική μέθοδος που να μπορεί να πραγματοποιηθεί απλά, γρήγορα και με χαμηλό κόστος. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η εξάρτηση από τη γρήγορη αλλά ανακριβή οξεάντοχο χρώση μπορεί να οδηγήσει σε υποδιάγνωση της νόσου. Από την άλλη, σε αναπτυγμένες χώρες η διαθεσιμότητα συμβατικών μεθόδων (ακτινογραφία θώρακος, άμεσο παρασκευάσμα, καλλιέργεια) μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του αριθμού κρουσμάτων¹. Πρόσφατα το FDA ενέκρινε τη χρήση πιο γρήγορων και με μεγαλύτερη ακρίβεια μοριακών μεθόδων (NAA). Πρόκειται για διαγνωστικές μεθόδους πολλά υποσχόμενες το κόστος ωστόσο των οποίων περιορίζει την ευρεία χρήση τους. Υπάρχουν επίσης διαθέσιμες ανοσολογικές ορολογικές δοκιμασίες που πραγματοποιούνται γρήγορα, με χαμηλό κόστος, απλά με το μειονέκτημα όμως της χαμηλής διαγνωστικής ακρίβειας.

Εξαιτίας, επομένως, των περιορισμών στις διαθέσιμες διαγνωστικές εργαστηριακές μεθόδους η κλινική υποψία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της φυματίωσης. Η υποψία για φυματίωση οδηγεί στη χρήση των διαγνωστικών μεθόδων και η υποψία για ενεργό νόσο οδηγεί στην απόφαση για έναρξη αντιφυματικής αγωγής. Η επίδραση της κλινικής υποψίας ποικίλλει από μεγάλη όταν η αξιοπιστία της διαγνωστικής δοκιμασίας είναι μικρή, σε μικρή σε περίπτωση υψηλής αξιοπιστίας της διαγνωστικής μεθόδου, ωστόσο πάντοτε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση.

II. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ο στόχος της λήψης ιστορικού και της φυσικής εξέτασης είναι η αναγνώριση ατόμων στους οποίους θα πρέπει να πραγματοποιείται ιδιαίτερος έλεγχος για φυματίωση. Οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν ένα σημαντικό βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση. Εξαιτίας της αερογενούς μετάδοσης της φυματίωσης, οποιοδήποτε άτομο βρίσκεται σε στενή επαφή με ασθενή είναι δυνητικά σε κίνδυνο. Οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη φυματίωση είναι οι εθνικές μειονότητες, μετανάστευση από χώρα με μεγάλη επίπτωση, χαμηλό εισόδημα, οι άστεγοι, η διαμονή σε χώρους συγχρωτισμού (π.χ ιδρύματα) και η επαγγελματική έκθεση²⁻⁸. Οι υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις που προδιαθέτουν είναι το AIDS,

ο σακχαρώδης διαβήτης, η κακοήθεια, η μεταμόσχευση οργάνου, η νεφρική ανεπάρκεια/αιμοκάθαρση, η κακή διατροφή και η σιλίκωση⁹⁻¹¹ για την επαγγελματική έκθεση.

Η φυματίωση είναι γενικά ύπουλη στην αρχή, τα συμπτώματα μπορεί να είναι ελάχιστα ή ανύπαρκτα μέχρι η νόσος προχωρήσει. Στην πνευμονική φυματίωση, τα βασικά συμπτώματα είναι βήχας, πυρετός, εφιδρώσεις ή φρίκια, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους και αδιαθεσία^{12,13}. Ο επίμονος βήχας ο οποίος μπορεί να είναι ξηρός ή παραγωγικός αποτελεί το πιο σύνηθες σύμπτωμα^{14,15}. Η αιμόπτυση συνήθως εμφανίζεται σε προχωρημένη νόσο¹⁶. Η δύσπνοια σχετίζεται συνήθως με υπεζωκοτική συλλογή, αλλά σε εκτεταμένη παρεγχυματική νόσο ή κεχροειδή φυματίωση, μπορεί να προκύψει σημαντική αναπνευστική ανεπάρκεια¹⁷. Η θωρακαλγία συχνά σχετίζεται με συμμετοχή του υπεζωκότα ή του παρακείμενου παρεγχύματος¹⁶. Τα συμπτώματα των ασθενών δεν είναι ούτε ειδικά ούτε ευαίσθητα για τη διάγνωση. Ο βήχας, ο πιο ευαίσθητος δείκτης ενεργού νόσου περιγράφεται σε ένα ποσοστό από 40% έως 80% των ασθενών με φυματίωση πνευμόνων, ενώ ο πυρετός και η απώλεια σωματικού βάρους συναντώνται σε λιγότερο από τις μισές περιπτώσεις και η αιμόπτυση σε λιγότερο από το ένα τέταρτο των ασθενών^{12,13,18}. Σε μία μελέτη, η παρουσία των ακόλουθων συμπτωμάτων: βήχας για περισσότερο από 21 μέρες, θωρακαλγία για περισσότερο από 15 μέρες, απουσία απόχρεμψης και απουσία δύσπνοιας, είχε μία ευαισθησία 86% αλλά μία ειδικότητα μόνο 49%¹⁵. Παρόμοια, τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης είναι μη ειδικά και καθόλου ευαίσθητα για τη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης¹⁴.

Οι εργαστηριακές έλεγχοι ρουτίνας είναι φυσιολογικοί εκτός από τις περιπτώσεις προχωρημένης νόσου¹³. Τα πιο συνήθη αιματολογικά ευρήματα είναι αναιμία και λευκοκυττάρωση^{12,19}. Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις υπονατριαιμίας και υπερασβεστιαϊμίας^{20,21}.

III. Η ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Συνολικά, ένα 75% έως 90 % των ασθενών με ενεργό φυματίωση αντιδρούν στην ενδοδερμική έγχυση της φυματίνης²². Μερικές ομάδες ασθενών, με ανοσοκαταστολή συμπεριλαμβανομένων αυτών με AIDS μπορεί να έχουν αρνητική φυματινοαντίδραση σε ποσοστό που ξεπερνά το 50%^{22,23}. Επίσης, μπορεί να υπάρξουν και ψευδώς θετικά αποτελέσματα γεγονός που οφείλεται σε λάθος στη χορήγηση και στην ερμηνεία της δερμοαντίδρασης, σε προηγούμενο εμβολιασμό με τον βάκιλλο Calmette-Guerin (BCG), και προηγούμενη μόλυνση με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια (NTM)²². Παρόλα αυτά, η φυματινοαντίδραση πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με υποψία φυματίωσης. Μία θετική φυματινοαντίδραση προσφέρει επιδημιολογικά δεδομένα υπέρ της

διάγνωσης της φυματίωσης όταν τα υπόλοιπα στοιχεία δημιουργούν αμφιβολίες.

IV. INTERFERON RELEASE ASSAYS (ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ)

Η ανοσιακή απάντηση στη μόλυνση της φυματίωσης σχετίζεται με μία ισχυρή αντιφλεγμονώδη απάντηση Th1, μία εκ των οποίων είναι και η απελευθέρωση της ιντερφερόνης γ (IFN-γ) από τα CD4 κύτταρα. Έχουν αναπτυχθεί δύο τεχνικές που μετράνε την IFN-γ που παράγεται μετά από ειδικό αντιγονικό ερεθισμό. Η Quantiferon (Cellestis Ltd., Melbourne, Australia) χρησιμοποιεί τη μέθοδο Elisa για να μετρήσει την ποσότητα της IFN- γ που απελευθερώνεται in vitro μετά από αντιγονικό ερεθισμό. Η T-SPOT (Oxford Immunotec, Oxford, U.K.) χρησιμοποιεί την ELISPOT για να μετρήσει τον αριθμό των κυττάρων που παράγουν ιντερφερόνη γ. Οι δύο μέθοδοι είναι προσαρμοσμένες να χρησιμοποιούν μία ποικιλία από αντιγόνα του *M. tuberculosis* συμπεριλαμβανομένων του πιο ειδικά ανασυνδυασμένα CFP 10 και του ESAT 6, τα οποία κωδικοποιούνται από την περιοχή RD1 του μυκοβακτηριδιακού γενώματος. Η περιοχή αυτή δεν υπάρχει σε κανένα στέλεχος του BCG ή στα πιο συνήθη περιβαλλοντικά μυκοβακτήρια όπως το *Mycobacterium avium intracellulare*, έτσι υπάρχει αυξημένη ειδικότητα σε σχέση με τη φυματινοαντίδραση²⁴.

Η Quantiferon είναι εγκεκριμένη από το FDA σαν μέθοδος διάγνωσης της μόλυνσης από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (αλλά και νόσηση) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τους παράγοντες κινδύνου, την ακτινολογική εικόνα και άλλες ιατρικές και διαγνωστικές εκτιμήσεις²⁵. Σε μία μελέτη για την Quantiferon gold στην Ιαπωνία οι ερευνητές κατέγραψαν ευαισθησία 89% σε 118 επιβεβαιωμένες με καλλιέργεια φυματίωσης σε ασθενείς με λιγότερο από μία εβδομάδα αγωγής και μία ειδικότητα 98.1% σε 216 ασθενείς εμβολιασμένους με BCG και χαμηλού κινδύνου για φυματίωση²⁶. Η Quantiferon δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αγωγή είτε χημειοπροφύλαξη είτε θεραπεία, σε ασθενείς με AIDS, και σε παιδιά. Όπως και στην περίπτωση της φυματινοαντίδρασης, η Quantiferon μπορεί να είναι χρήσιμο αλλά από μόνη της ανεπαρκές διαγνωστικό μέσο για φυματίωση, απλά ένα θετικό αποτέλεσμα ενισχύει τη διάγνωση. Παρόλα αυτά, η μόλυνση από άλλα μυκοβακτηρίδια όπως *Mycobacterium Kansassi* μπορεί να δώσει επίσης θετικό αποτέλεσμα²⁵. Χρειάζονται, επομένως, άλλα διαγνωστικά μέσα για να επιβεβαιώσουν ή να αποκλείσουν τη διάγνωση.

Η T-SPOT TB βρίσκεται ακόμη υπό δοκιμή αλλά δεν έχει ακόμη λάβει έγκριση από το FDA. Τα εμφανή πλεονε-

κτήματα της Quantiferon και της T-SPOT συγκριτικά με τη φυματινοαντίδραση είναι ότι απαιτούν μία μόνο επίσκεψη, εξαλείφουν την υποκειμενικότητα του εξεταστή, και δεν επηρεάζουν τα αποτελέσματα από μελλοντικά τεστ.

Επιπρόσθετα, με τις παραπάνω δοκιμασίες, απαιτείται λίγη ποσότητα αίματος και είναι τεχνικά λιγότερο απαιτητικό. Η χρήση τους στην κλινική πράξη εξαπλώνεται όσο παράλληλα γίνονται επιπρόσθετες μελέτες. Οι πληροφορίες που μας παρέχουν οι Quantiferon TB και η T-SPOT TB επεκτείνουν τις γνώσεις μας στην κατανόηση της φυσικής ιστορίας της φυματίωσης και μας βοηθούν στον καλύτερο έλεγχο της νόσου.

V. ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Η πρωτοπαθής μόλυνση αναφέρεται στην αρχική μόλυνση των πνευμόνων μετά από την εισπνοή των σταγονιδίων που περιέχουν *M. tuberculosis*. Η ακτινογραφία θώρακος στην πρωτοπαθή μόλυνση είναι συνήθως φυσιολογική. Εναλλακτικά, μπορεί να εμφανίζεται με τη μορφή μίας μη ειδικής πνευμονίτιδας που δύσκολα διακρίνεται από τη βακτηριακή πνευμονία ή με τη μορφή πυλαίας ή παρατραχειακής λεμφαδενοπάθειας^{14,27,28}. Η διόγκωση των πυλαίων λεμφαδένων και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου απαντάται στο 43% των ενηλίκων και στο 96% των παιδιών με πρωτοπαθή μόλυνση^{27,29}. Οι παρεγχυματικές βλάβες που έχουν ιαθεί εμφανίζονται στην ακτινογραφία με τη μορφή αποπιτανωμένων οζιδίων (φυματώματα) και συχνά σχετίζονται με επασβεστωμένους πυλαίους λεμφαδένες. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών η αρχική μόλυνση εξαπλώνεται και μπορεί να εκδηλωθεί με (i) υπεζωκοτική συλλογή (<10% των ασθενών), (ii) εκτεταμένη πνευμονία, ή (iii) λεμφαδενική διόγκωση που προκαλεί βρογχική απόφραξη (πυκνωτική βλάβη) περισσότερο συνηθισμένη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών^{27,28}. Τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα υποχωρούν χωρίς θεραπεία με αποτέλεσμα η TB να υποδιαγιγνώσκεται. Η κεχροειδής ή εκτεταμένη φυματίωση, που αποτελεί το 1 έως 7 % των μορφών της φυματίωσης μπορεί επίσης να αποτελεί εκδήλωση της πρωτοπαθούς μόλυνσης^{27,30}.

Η αναζωπύρωση της φυματίωσης χαρακτηριστικά εμφανίζεται με τη μορφή διηθήματος στον κορυφαίο ή οπίσθιο των άνω λοβών^{27,28}. Μεμονωμένα διηθήματα στα πρόσθια τμήματα των άνω λοβών ή στα κατώτερα τμήματα των κάτω λοβών σπάνια συναντώνται και πιο πιθανόν σε συνδυασμό με ευρήματα στις περιοχές που προαναφέρθηκαν³¹. Το διήθημα μπορεί να έχει τη μορφή εξιδρωματικού στοιχείου ή ινώδους αλλοίωσης, αν και στο 80% των περιπτώσεων εμφανίζεται με τη μορφή και των δύο²⁷. Ο κοιλοτικός σχηματισμός εμφανίζεται στο 50% των περιπτώσεων και η ίνωση με μείωση του όγκου στο 30%^{27,30}. Η στένωση των βρόγχων και οι βρογχεκτασίες

αποτελούν συχνές εκδηλώσεις αναζωπύρωσης φυματίωσης και συχνά απεικονίζονται στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος και όχι στην απλή ακτινογραφία²⁷. Σε σπάνιες περιπτώσεις, εμφανίζεται με τη μορφή σημαντικών διαταραχών αερισμού – αιμάτωσης και με τη μορφή ARDS³².

Η ακτινολογική εικόνα της φυματίωσης των πνευμόνων σε ασθενείς με AIDS είναι συνήθως «μη τυπική». Συνήθως, μιμείται αυτή της πρωτοπαθούς μόλυνσης π.χ. πυλαία ή λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου με ή χωρίς κοιλοτικούς σχηματισμούς^{33,34}. Η κεγχροειδής νόσος εμφανίζεται στο 19% των ασθενών με AIDS και οι υπεζωκοτικές συλλογές σε ένα ποσοστό 10%^{33,34}. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογική σε ένα ποσοστό από 12% έως 14% των ασθενών με AIDS και με φυματίωση πνευμόνων επιβεβαιωμένη με θετική ή καλλιέργεια για b-Koch^{33,34}.

Όταν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία και τα ακτινολογικά ευρήματα είναι αμφισβητήσιμα, μπορεί να βοηθήσει η υπολογιστική τομογραφία θώρακος. Η απεικονιστική αυτή μέθοδος φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητη από την απλή ακτινογραφία στον εντοπισμό κοιλοτήτων, στην ενδοθωρακική λεμφαδενοπάθεια, στην κεγχροειδή νόσο, στις βρογχεκτασίες, στη βρογχική στένωση και στην υπεζωκοτική συλλογή^{27,35}. Προς το παρόν, η μαγνητική τομογραφία θώρακος δεν φαίνεται να έχει θέση στη διάγνωση της φυματίωσης των πνευμόνων³⁵.

VI. ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΠΤΥΕΛΩΝ: ΑΜΕΣΗ ΧΡΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

Εάν υπάρχει υποψία για φυματίωση πνευμόνων βάσει των κλινικών και ακτινολογικών δεδομένων, το επόμενο βήμα προκειμένου να τεθεί η διάγνωση είναι η μικροσκοπική εξέταση των πτυέλων. Στην περίπτωση των ασθενών με έντονο παραγωγικό βήχα, συστήνεται η πρωινή απόχρεμψη^{14,36}. Στην περίπτωση αντίθετα των ασθενών χωρίς παραγωγικό βήχα θα πρέπει να γίνεται πρόκληση πτυέλων³⁷. Βάσει πρωτοκόλλου, συλλέγονται τουλάχιστον 3 δείγματα πτυέλων με διαφορά από 8 έως 24 ώρες³⁸. Εάν δεν είναι δυνατή η πρόκληση, γίνεται η λήψη γαστρικού υγρού για να ανακτηθούν τα μυκοβακτηρίδια του γαστρικού περιεχομένου, αν και αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται πρωτίστως σε παιδιά. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η βρογχοσκόπηση με βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, οι βρογχικές εκκρίσεις, η διαβρογχική βιοψία και η αναρρόφηση με βελόνη. Τα δείγματα που λαμβάνονται με τη βρογχοσκόπηση μπορεί να επιταχύνουν τη διάγνωση^{39,40}. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες, δεν απέδειξαν ότι η βρογχοσκόπηση υπερτερεί των προκλητών πτυέλων σε ό,τι αφορά τη διάγνωση⁴¹.

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση για b-Koch (AFB) είναι μία εύκολη, με χαμηλό κόστος και γρήγορη διαδικασία. Σε σχέση με την καλλιέργεια, η ευαισθησία για ένα άμεσο παρασκεύασμα κυμαίνεται από 30 έως 40% αλλά αυξάνει σε 65 με 80% με πολλαπλά δείγματα^{42,43}. Το άμεσο παρασκεύασμα έχει περισσότερες πιθανότητες να είναι θετικό σε περίπτωση εκτεταμένης νόσου (πολλαπλά διηθήματα ή κοιλοότητες)⁴⁴. Ωστόσο, η μικροσκοπική εξέταση αδυνατεί να κάνει διάκριση μεταξύ του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και των άτυπων μυκοβακτηριδίων. Η επίπτωση των περιβαλλοντικών άτυπων μυκοβακτηριδίων καθώς και η νόσος που οφείλεται σε αυτά ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή και τον πληθυσμό. Εξαιτίας της επίπτωσης της φυματίωσης στον πληθυσμό πολλές δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το άμεσο παρασκεύασμα εξακολουθεί να έχει υψηλή ειδικότητα (>90%) και θετική προγνωστική αξία (70 -90%), ακόμη και σε οροθετικούς ασθενείς όπου η επίπτωση των άτυπων μυκοβακτηριδίων μπορεί να είναι υψηλή^{18,45-47}.

Η καλλιέργεια είναι πιο ευαίσθητη και ειδική για τη διάγνωση της φυματίωσης σε σχέση με το άμεσο παρασκεύασμα. Η ευαισθησία της καλλιέργειας είναι μεγαλύτερη από 80% εάν θεωρήσουμε σαν τελική κλινική διάγνωση τη φυματίωση^{44,45}. Μπορεί επίσης, να προκύψουν πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα που οφείλονται σε επιμόλυνση του δείγματος είτε κατά τη διάρκεια λήψης ή μεταφοράς του δείγματος είτε στο εργαστήριο. Παρόλα αυτά, η ειδικότητα της καλλιέργειας έχει καταγραφεί σε ποσοστό 98%⁴⁵.

Το μεγαλύτερο μειονέκτημα της καλλιέργειας είναι η καθυστέρηση στα αποτελέσματα. Ακόμη και με τη χρήση των τελευταίων υγρών θρεπτικών υλικών (BACTEC-460 ή BACTEC MGIT-960, Becton Dickinson, Sparks, MD), η ανίχνευση και ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης απαιτεί κατά μέσο όρο δύο εβδομάδες⁴⁸.

VII. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

Είναι δυνατόν να τεθεί η διάγνωση της φυματίωσης ακόμη και επί αρνητικής καλλιέργειας. Ο συνδυασμός μίας θετικής φυματινοαντίδρασης και μίας ακτινογραφίας θώρακος συμβατής με φυματίωση συχνά οδηγεί τον κλινικό ιατρό στην απόφαση να ξεκινήσει την αντιφυματική αγωγή ακόμη και με αρνητικό άμεσο παρασκεύασμα. Η κλινική και ακτινολογική απάντηση στην αντιφυματική αγωγή μετά από ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (από ένα έως τρεις μήνες) είναι αρκετή για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της φυματίωσης σε αρνητικές καλλιέργειες^{16,49}.

VIII. ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Η εξωπνευμονική φυματίωση απαντάται μόνο σε ένα ποσοστό έως 15% των ανοσοεπαρκών ατόμων και σε ένα

70% των ασθενών με προχωρημένο AIDS^{10,50,51}. Τα πιο συνηθισμένα όργανα της εξωπνευμονικής φυματίωσης είναι οι περιφερικοί λεμφαδένες, ο υπεζωκότας, τα οστά και οι σύνδεσμοι, το ουρογεννητικό, το περιτόναιο, ο γαστροεντερικός σωλήνας και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)^{50,51}. Όταν υπάρχει διαπιστωμένη ενεργός πνευμονική φυματίωση, μία συμβατή κλινική ή ακτινολογική εικόνα συνήθως επαρκεί για να θέσει τη διάγνωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης. Ειδικά, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, η νόσος σε εξωπνευμονική εστία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μίας δευτεροπαθούς διαδικασίας (π.χ. ένας οροθετικός ασθενής με πνευμονική φυματίωση και τοξόπλασμα του κεντρικού νευρικού συστήματος). Σε αυτή την περίπτωση, εάν υπάρχει επιδείνωση ή αποτυχία θεραπευτικής αγωγής στην εξωπνευμονική εστία, θα πρέπει να γίνεται επιπρόσθετη διαγνωστική αξιολόγηση. Στην εξωπνευμονική φυματίωση, μπορεί να χρειαστεί η συλλογή από εκκρίματα (ούρα ή κόπρανα), η παρακέντηση υγρού (π.χ. υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτη, εγκεφαλονωτιαίο υγρό) ή η ιστική βιοψία για άμεσο παρασκεύασμα, καλλιέργεια και ιστολογική^{50,52,53}.

Επιπρόσθετα, σε πολλές μελέτες υψηλές τιμές ADA και IFN- γ στο πλευριτικό υγρό είναι ενδεικτικές φυματιώδους πλευρίτιδας^{54,55}. Τα παραπάνω διαγνωστικά μέσα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μόνο εφόσον είναι διαθέσιμα. Παρόλα αυτά, η ευαισθησία και η ειδικότητά τους δεν έχουν εκτιμηθεί πλήρως σε χαμηλά ενδημικές περιοχές.

ΙΧ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ: ΣΥΓΚΡΙΝΟΝΤΑΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ PPV (ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ) ΚΑΙ NPV(ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ)

Η ποιότητα ενός διαγνωστικού τεστ αξιολογείται βάσει σύγκρισης με ένα gold standard, το οποίο ορίζει τη φυματίωση βάσει καλλιέργειας και απάντησης στην αντιφυματική αγωγή. Η ευαισθησία και η ειδικότητα περιγράφουν τα λειτουργικά χαρακτηριστικά ενός διαγνωστικού τεστ καταγράφοντας την ικανότητα του να εντοπίζει τις περιπτώσεις γνωστής φυματίωσης και μη φυματιωδών περιπτώσεων, αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, στην κλινική πράξη, είναι χρήσιμη η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία. Σε θετικό τεστ, ο θετικός προγνωστικός δείκτης δηλώνει την πιθανότητα να έχει ένας ασθενής φυματίωση. Σε αρνητικό τεστ, ο αρνητικός προγνωστικός δείκτης δηλώνει την πιθανότητα ένας ασθενής να μην πάσχει τελικά από φυματίωση. Η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία εξαρτώνται από την επίπτωση της νόσου στον πληθυσμό στον οποίο απευθύνεται. Σε ασθενείς με μεγάλη κλινική υποψία, υψηλή επίπτωση της φυματίωσης οδηγεί σε υψηλότερες τιμές θετικής προγνωστικής αξίας αλλά χαμηλότερες αρνητικής προγνωστικής αξίας. Επομένως, με

δεδομένο ένα αποτέλεσμα, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να αξιολογούν τους προδιαθεσικούς παράγοντες που έχει ο κάθε ασθενής πριν επεξεργαστούν την πληροφορία ότι ο ασθενής έχει ή όχι ενεργό φυματίωση.

Χ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΤΕΣΤ: ΝΑΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Τα πρώτα PCR τεστ για τη διάγνωση της φυματίωσης ήταν διαθέσιμα με την πρόοδο που σημειώθηκε στη μοριακή βιολογία το 1990^{56,57}. Βασίζονται στην επέκταση των ακολουθιών DNA ή RNA που μπορούν μετά να ανιχνευθούν με probes νουκλεϊνικού οξέος. Η μέθοδος επιτρέπει την ανίχνευση από 1 έως 10 βάκιλλους σε κλινικά δείγματα όπως πτύελα και άλλα υγρά. Σε σύγκριση με το άμεσο παρασκεύασμα το οποίο απαιτεί σχετικά μεγάλο φορτίο από βάκιλλους (10^4 /ml) και επιπλέον αναγνωρίζει και άλλα οξεάντοχα βακτήρια, η PCR αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εργαστηριακής διάγνωσης⁵⁸. Επιπρόσθετα, τα τεστ μπορούν να πραγματοποιηθούν μέσα σε 24 ώρες καθιστώντας τα ελκυστικά σε ότι αφορά τη γρήγορη διάγνωση σε σχέση με την καλλιέργεια⁵⁹. Εξαιτίας του γεγονότος, ότι η PCR ανιχνεύει και νεκρούς και ζωντανούς οργανισμούς, είναι περισσότερη χρήσιμη στην αρχική διάγνωση και λιγότερο στο follow up για τη θεραπεία.

Οι βασικές τεχνικές μέθοδοι αυτών των τεστ είναι πλέον διαθέσιμες στα περισσότερα εργαστήρια του βιομηχανοποιημένου κόσμου. Επιπρόσθετα, κυκλοφορούν στο εμπόριο ένας αριθμός εμπορικών kit, μεταξύ αυτών το Gen – Probe Amplified M. Tuberculosis Direct Test [AMTDH]⁶⁰⁻⁶⁸, το Roche Amplicor COBAS PCR test⁶⁹⁻⁷³, το Abbott LCx ligase chain reaction assay⁷⁴⁻⁷⁷, και πιο πρόσφατα το Becton-Dickinson ProbeTec ET strand σύστημα αντικατάστασης⁷⁸⁻⁸⁰. Τα δύο πρώτα έχουν εγκριθεί από την FDA για τη χρήση τους στη διάγνωση της πνευμονικής νόσου⁸¹, το Gen – Probe format είναι προς το παρόν το μόνο εγκεκριμένο για τη διάγνωση σε ασθενείς με άμεσο πτυέλων είτε αρνητικό είτε θετικό^{58, 81}. Παρόλο που κανένα από τα παραπάνω προϊόντα δεν είναι εγκεκριμένο στις Ηνωμένες Πολιτείες για εφαρμογή σε άλλα κλινικά δείγματα, που αφορούν στη διάγνωση εξωπνευμονικής νόσου, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον σε ότι αφορά την εφαρμογή τους σε αυτόν τον τομέα όπως φαίνεται και από τον μεγάλο αριθμό μελετών που υπάρχουν στη βιβλιογραφία^{77,82-88}.

Σε εργαστηριακές δοκιμές, η ευαισθησία στα δείγματα που προέρχονται από το αναπνευστικό κυμαίνεται από 50% έως 95% και η ειδικότητα από 95% έως 100%⁴². Η ευαισθησία είναι σταθερά υψηλή σε ασθενείς με θετικό άμεσο παρασκεύασμα και χαμηλή σε δείγματα που προέρχονται από ασθενείς με άμεσο αρνητικό^{89,90} και/ή σε

HIV οροθετικούς ασθενείς^{10,91,92}. Αντίθετα, η ειδικότητα παραμένει σταθερά υψηλή. Παρόμοια, η ευαισθησία είναι χαμηλή σε άλλα δείγματα όπως γαστρικό υγρό^{93,94}, αίμα⁹⁵⁻¹⁰⁰, ΕΝΥ¹⁰¹⁻¹⁰⁴, ούρα^{105,106} και κυρίως πλευριτικό υγρό^{103,107-109}, ενώ η ειδικότητα παραμένει υψηλή. Παρόλα αυτά, συγκριτικά με το άμεσο παρασκεύασμα και την καλλιέργεια, τα αποτελέσματα κάποιων μελετών είναι ενθαρρυντικά σε ό,τι αφορά στη διάγνωση της νόσου στα παιδιά^{93,110}, ή στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα^{101,103,111}. Η ποικιλομορφία στην ειδικότητα των NAAs έχει μειωθεί σημαντικά σε πιο πρόσφατες δοκιμές. Σε συνδυασμό με τις νέες δυνατότητες της τεχνολογίας όπως την εκκαθάριση του γενετικού υλικού, τη χρήση μεθόδων που ανιχνεύουν και εξουδετερώνουν τους αναστολείς και τις βελτιώσεις στην προετοιμασία του δείγματος ή στις ανάγκες της ποσότητας^{113, 114} έχουν μειωθεί τα ανομοιογενή αποτελέσματα.

Ίσως, ο πιο σημαντικός λόγος για μειωμένη ποικιλομορφία είναι η ανίχνευση των προϋποθέσεων της ερευνητικής μελέτης^{18,117}, γεγονός που βοηθά στη σωστή επιλογή των ασθενών βασισμένη σε κλινικά κυρίως κριτήρια και λιγότερο σε εργαστηριακά¹¹⁸⁻¹²¹. Επειδή οι εργαστηριακές μελέτες δεν παρέχουν στοιχεία για τις προγνωστικές αξίες, περιλαμβάνοντας και τις προδοκιμαστικές πιθανότητες, στις οποίες οι ειδικοί για τη φυματίωση γιατροί στηρίζονται για τη διαγνωστική τους προσέγγιση, η εφαρμογή τους σε ομάδες ασθενών με θετικά ή αρνητικά πτύελα πιθανόν να μην είναι αποτελεσματική εφόσον οι κλινικοί γιατροί δε στηρίζονται μόνο σε ένα κριτήριο για τη διαγνωστική τους προσέγγιση^{112,123}. Σε μία σημαντική μελέτη¹⁸, η θετική προγνωστική αξία των NAAs ήταν 100% σε ασθενείς μεσαίας και υψηλής υποψίας έναντι 30% (μεσαίας) και 94% (υψηλής) η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη επιχρισμάτων. Αντίθετα, η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 99% και 91% σε ασθενείς που θεωρούνται χαμηλής και μεσαίας υποψίας με κλινικά δεδομένα, έναντι 96% και 71% σε ασθενείς που ελέχθησαν βάσει των η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη αποτελεσμάτων. Σε αυτή τη μελέτη, η ομάδα μεσαίας υποψίας ήταν ανομοιογενής και συμπεριελάμβανε πολλούς οροθετικούς ασθενείς, δίνοντας έμφαση στη σημασία του εξατομικευμένου κλινικού προφίλ στην εκτίμηση των εργαστηριακών εξετάσεων.

Μελέτες μεταξύ των ίδιων των μεθόδων δεν έχουν δείξει ιδιαίτερες διαφορές στην ακρίβεια αν και μερικά εργαστήρια δείχνουν προτιμήσεις. Σε ό,τι αφορά τις PCR δοκιμές, η επιμόλυνση μέσα στο εργαστήριο μπορεί να οδηγήσει σε αναπαραγωγή του μολυσμένου προϊόντος και σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα¹³⁰⁻¹³². Παρόλα αυτά, η βασική τεχνολογία έχει βελτιωθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία και έχουν αναπτυχθεί εφαρμογές στο εμπόριο σχεδιασμένες να ανιχνεύουν και να ελαχιστοποιούν αυτά τα λάθη. Το U.S.CDC τρέχει ένα NAA πρόγραμμα αξιολό-

γησης που επιβλέπει τα εργαστηριακά πρωτόκολλα για τη λειτουργία των δοκιμασιών PCR στη διάγνωση της φυματίωσης¹³³. Συγκριτικά με το άμεσο παρασκεύασμα και την καλλιέργεια, τα μοριακά αυτά τεστ είναι σχετικά ακριβά και επομένως για τα εργαστήρια που λειτουργούν σε χαμηλά κοινωνικοοικονομικά ενδημικές περιοχές το κόστος τους πιθανόν να είναι απαγορευτικό¹³⁴⁻¹³⁶.

Σήμερα, το U.S. CDC και η American Thoracic Society έχουν υιοθετήσει μία αισιόδοξη στάση απέναντι στα NAAs, συνιστώντας την εφαρμογή τους σαν δοκιμασίες επιβεβαίωσης στις περιπτώσεις κλινικής υποψίας πνευμονικής νόσου βασισμένης στη φυσική εξέταση, στο άμεσο παρασκεύασμα, στα ακτινολογικά και επιδημιολογικά στοιχεία^{42,81}. Παραμένουν ωστόσο κάποια ερωτηματικά σχετικά με το κόστος –αποτελεσματικότητα αυτών των διαγνωστικών τεστ καθώς την κλινική τους εφαρμογή στη διάγνωση των ανοσοκατασταλμένων ασθενών καθώς επίσης και στους ασθενείς με εξωπνευμονική νόσο.

XI. ΕΝΑΣ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ ΤΗΣ ΤΒ ΚΑΙ ΤΙΣ ΝΑΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Το πρώτο βήμα είναι η συλλογή των πληροφοριών που έχουν συζητηθεί παραπάνω και ο καθορισμός της κλινικής υποψίας κατόπιν απάντησης στην ακόλουθη ερώτηση: “Ποια είναι η πιθανότητα στο τέλος της εκτίμησης ο ασθενής να πάσχει από ενεργό νόσο;” Εκφρασμένο σε ποσοστό, το ρίσκο μπορεί να θεωρηθεί χαμηλό, μεσαίο, ή υψηλό. Αυτή η πληροφορία θα χρησιμοποιηθεί στον καθορισμό των απαιτούμενων δειγμάτων και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των NAA δοκιμασιών και η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη έτσι ώστε να γίνει γρήγορη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης.

Σε όλες τις ομάδες κινδύνου (μικρού, μεσαίου, μεγάλου) θα πρέπει να ζητείται η συλλογή δύο διαδοχικών καλλιεργείων πτυέλων πρωινής απόχρεμψης. Σε περίπτωση που κάτι τέτοιο είναι αδύνατο, απαιτείται πρόκληση πτυέλων. Σε κάθε περίπτωση, το πρώτο τεστ που πρέπει να πραγματοποιείται σε όλα τα δείγματα είναι ένα NAA, όπως η MTD δοκιμασία, έχοντας υπόψη ότι είναι το μοναδικό εγκεκριμένο τεστ για τις περιπτώσεις είτε με θετικό είτε με αρνητικό άμεσο παρασκεύασμα πτυέλων. Η μικροσκοπική εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται ως follow up κάθε φορά που η MTD είναι θετική προκειμένου να καθοριστεί ο βαθμός της μολυσματικότητας.

Εξαιτίας της σημασίας των μυκοβακτηριδιακών τεστ στη διάγνωση της φυματίωσης σε περιπτώσεις με μη ειδικά συμπτώματα, υπάρχει η πεποίθηση ότι η διάγνωση της φυματίωσης θα πρέπει να τίθεται βάσει μικροβιολογικών

δεδομένων. Το πρόβλημα με αυτή την προσέγγιση είναι ότι υπάρχει ένα ποσοστό ψευδών θετικών αποτελεσμάτων αλλά και ένα πιο σημαντικό ποσοστό ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένου αυτών που αποκτώνται με τη χρήση NAA και των καλλιεργείων. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα εξαρτώνται από την κλινική συμπτωματολογία. Εξαιτίας του γεγονότος, ότι πολλοί ύποπτοι για φυματίωση έχουν μικρή ή μεσαία κλινική υποψία, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα απαντώνται συχνότερα σε αυτούς. Το σχήμα που ακολουθεί προϋποθέτει επιβεβαιωμένα θετικά κρούσματα. Περιστασιακά, συναντούμε και ψευδώς θετικά κρούσματα σε περιπτώσεις με υψηλή κλινική υποψία. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται χημειοπροφύλαξη και η θεραπεία για ενεργό φυματίωση είναι ένα βήμα παραπάνω από τη θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης. Σήμερα, οι οδηγίες των CDC συνιστούν ότι οι δοκιμασίες NAA θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε όλα τα δείγματα με θετικό άμεσο παρασκεύασμα. Θετική NAA σε δείγμα με θετικό άμεσο παρασκεύασμα είναι διαγνωστική φυματίωσης. Παρόλα αυτά, αυτές οι οδηγίες επαναπροσδιορίζονται και οι τελικές οδηγίες δεν έχουν ακόμη ορισθεί.

A, Πρώτο δείγμα

Το πρώτο δείγμα θα πρέπει να εξεταστεί με MTD γιατί μόνο το MTD είναι εγκεκριμένο από τον FDA για τα πτύελα με θετικό και αρνητικό άμεσο παρασκεύασμα. Εάν το MTD είναι θετικό, ακολουθεί η μικροσκοπική εξέταση. Η κλινική υποψία καθορίζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε αυτό το σημείο. Εάν η κλινική υποψία είναι μεσαία ή υψηλή, και το πρώτο δείγμα είναι και MTD και η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη θετική, ο ασθενής μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει φυματίωση και να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Θα πρέπει επίσης να διεξαχθεί έρευνα για πιθανές επαφές και έλεγχος του περιβάλλοντος. Σε περίπτωση που κλινική υποψία είναι μεσαία ή υψηλή, το MTD του πρώτου δείγματος είναι θετικό και η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη είναι αρνητική, ο ασθενής μπορεί να θεωρηθεί ότι πάσχει από ενεργό νόσο και να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Παρόλα αυτά, ο έλεγχος του περιβάλλοντος πρέπει να περιοριστεί στις στενές επαφές, Εάν η κλινική υποψία είναι μικρή, και το MTD αρνητικό, είναι προτιμότερο να συνεχιστεί ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος προτού τεθεί η διάγνωση.

B. Δεύτερο δείγμα

Το δεύτερο δείγμα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται από MTD διότι μόνο αυτό είναι εγκεκριμένο από τον FDA για τις περιπτώσεις πτυέλων με άμεσο παρασκεύασμα θετικό ή αρνητικό. Εάν το MTD είναι θετικό, θα πρέπει να γίνει μικροσκοπική εξέταση πτυέλων. Υπενθυμίζεται, ότι η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των τεστ εξαρτώνται από την κλινική υποψία. Εάν, η κλινική υποψία είναι

μεσαία ή υψηλή και το δεύτερο δείγμα είναι MTD θετικό (είτε το πρώτο δείγμα ήταν MTD θετικό είτε αρνητικό) ο ασθενής μπορεί να θεωρηθεί ότι πάσχει από φυματίωση και να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Εάν κάθε δείγμα είναι θετικό, θα πρέπει να διεξαχθεί έλεγχος περιβάλλοντος προκειμένου να εντοπιστούν οι ύποπτες επαφές και να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία.

Εάν η κλινική υποψία είναι χαμηλή και το δεύτερο δείγμα είναι MTD θετικό αλλά το πρώτο δείγμα ήταν MTD αρνητικό, θα πρέπει να ελεγχθεί και ένα τρίτο δείγμα. Εάν η κλινική υποψία είναι χαμηλή και το πρώτο και δεύτερο δείγμα είναι MTD αρνητικά, θα πρέπει να αποκλειστεί η διάγνωση της φυματίωσης.

Γ. Τρίτο δείγμα

Το τρίτο δείγμα είναι πραγματικά απαραίτητο όταν υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων της κλινικής υποψίας και πτυέλων.

Συμπερασματικά, ένα δείγμα μπορεί να είναι αρκετό να θέσει τη διάγνωση αν η κλινική υποψία είναι υψηλή ή ενδιάμεση και το MTD και η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη είναι θετική.

Πολλές φορές, χρειάζονται δύο δείγματα. Δύο θετικά MTD θέτουν τη διάγνωση ανεξάρτητα από την κλινική υποψία. Δύο αρνητικά MTDs είναι αρκετά να αποκλείσουν τη διάγνωση εάν η κλινική υποψία είναι χαμηλή. Η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη θα πρέπει μόνο να γίνεται σε δείγματα που είναι MTD θετικά προκειμένου να καθοριστεί ο βαθμός μολυσματικότητας. Παρόλο που αυτός ο προτεινόμενος αλγόριθμος δεν έχει άμεσα αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές, βασίζεται πάνω στην εμπειρία μας και την εκτίμηση δημοσιευμένων κλινικοεργαστηριακών εργασιών. Πολύ πιθανόν να υπάρξουν και άλλοι αξιολογοί αλγόριθμοι. Όποιος αλγόριθμος προκύψει στο μέλλον από το CDC, θα χρειαστεί περισσότερη εκτίμηση με περισσότερες κλινικές μελέτες

XIII. ΔΗΜΙΟΥΡΓΩΝΤΑΣ ΝΕΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΤΕΣΤ ΒΑΣΙΣΜΕΝΑ ΣΕ ΠΑΛΙΟΤΕΡΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

Οροδιάγνωση με ανοσολογικές δοκιμασίες

Τα οροδιαγνωστικά τεστ που χρησιμοποιούν διάφορα αντιγόνα για να μετρήσουν τα αντισώματα έναντι στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα. Υπάρχει μία ποικιλία τεχνικών (π.χ. ELISA) πολλές εκ των οποίων είναι άμεσα εφαρμόσιμες σε περιοχές με υψηλή επίπτωση της φυματίωσης και μειωμένα κονδύλια. Η διάγνωση στον ορό είναι χρήσιμη για την πρώιμη διάγνωση και στην πνευμονική και στην εξωπνευμονική νόσο¹³⁹ πολύ πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου¹⁴⁰. Δεν απαιτεί συλλογή δειγμάτων από την

περιοχή της μόλυνσης και επομένως είναι χρήσιμη σε ασθενείς με εξωπνευμονική φυματίωση καθώς και στα παιδιά όπου συχνά είναι αδύνατη η λήψη πτυέλων για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια^{141,142}.

Επιπλέον, υπάρχουν διάφορες προκλήσεις στην οροδιάγνωση της φυματίωσης. Τα πιο γνωστά τεστ χρησιμοποιούν κεκαθαυμένα πρωτεΐνη αλλά η απάντηση του ξενιστή με αντισώματα τείνει να είναι απέναντι σε επιλεγμένα αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου¹³⁹. Η ποικιλία στην ακρίβεια των τεστ φαίνεται να εξαρτάται από τον πληθυσμό στον οποίο εφαρμόζονται και να επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, η γεωγραφική προέλευση, η έκθεση σε άτυπα μυκοβακτηρίδια, το στάδιο της νόσου και το ιστορικό παλιάς φυματίωσης¹⁴²⁻¹⁴⁵. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ανοσοκαταστολή όπως συμβαίνει στην περίπτωση των HIV θετικών ασθενών είναι δυνατό να έχουν αρνητικά τεστ λόγω της αδυναμίας απάντησης του ανοσοακού τους συστήματος^{143,146}.

Οι επιστήμονες των εργαστηρίων έχουν αναγνωρίσει πολλά αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν διαγνωστικά, αρκετά από τα οποία έχουν συχνά μελετηθεί στην κλινική πράξη.

Το πρώτο αντιγόνο που αναγνωρίστηκε ήταν το MPT-64 παρά το ότι είναι αμφίβολη η χρήση του στη διάγνωση ακριβώς επειδή φάνηκε ότι υπάρχει σε πολλά BCG στελέχη¹⁴¹. Η 38 kDa πρωτεΐνη αντιγόνο χρησιμοποιήθηκε σε πρώιμες εμπορικές δοκιμασίες¹⁴⁷ και θεωρείται το διαγνωστικό αντιγόνο εκλογής¹³⁹.

Χρησιμοποιήθηκε με μεγάλη επιτυχία σε Αργεντινή και Κίνα, με 80 έως 90 % ευαισθησία, 84 % με 100% ειδικότητα και υψηλές προβλεπόμενες τιμές^{148,149}. Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες, έδειξαν χαμηλή ευαισθησία κυρίως σε ασθενείς με απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοξη αρνητική ή σε ασθενείς με παράλληλα μόλυνση με HIV¹⁴⁷. Επιπλέον, ασθενείς με λέπρα έχουν την ιδιότητα να παράγουν τεράστια ποσά από αντισώματα έναντι στο 38 kDa αντιγόνο¹⁵⁰. Το αντιγόνο 60 A (A60) που προκύπτει από παράγωγα κεκαθαυμένης πρωτεΐνης, χρησιμοποιείται ευρέως με ποικίλα αποτελέσματα σε διάφορους πληθυσμούς¹⁴³. Περιέχει μεγάλες ποσότητες LAM πολυσακχαριδικό αντιγόνο γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την ποικιλομορφία στα A60 τεστ. Σε κάποιους πληθυσμούς η ELISA με LAM παρείχε θετικά αποτελέσματα¹⁵¹, αλλά δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία. Η χρήση ενός άλλου αντιγόνου, το γλυκολιπίδιο (TBGL) οδήγησε σε αυξημένη ευαισθησία σε Ιαπωνία και σε ποικιλομορφία στην ειδικότητα μεταξύ των διαφόρων ομάδων των ασθενών¹⁴⁴. Ένα άλλο δυναμικό χρήσιμο αντιγόνο είναι το 30 kDa, μία μεγάλη πρωτεΐνη των μυκοβακτηριδίων. Πρόκειται για μία πρωτεΐνη που συνδέεται με τη φιλμπροεκτίνη που

μπορεί να είναι ένα μεγάλο αντιγόνο για την αναγνώριση του μυκοβακτηριδίου από τον ξενιστή. Παρόλο που είναι ευρέως διαδεδομένο μεταξύ των μυκοβακτηριδίων, φαίνεται να έχει επιτόπια ειδικά και να αποδίδει καλά στην οροδιάγνωση με ELISA^{152,153}. Πρόσφατα, δύο στενά συνδεδεμένες χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες ESAT 6 και CFP 10 χρησιμοποιήθηκαν^{141,154}. Αναγνωρίζονται άμεσα από τα κύτταρα του ξενιστή και απουσιάζουν από τα BCG στελέχη όπως τα περισσότερα περιβαλλοντικά είδη¹⁴¹. Μπορούν να ανιχνεύσουν πρώιμη ενεργό φυματίωση και υποκλινική μόλυνση^{155,156}.

Η απόδοση των οροδιαγνωστικών τεστ ποικίλλει μεταξύ των ερευνών και εξαρτάται από (i) τις cut off τιμές επιλεγμένες να διακρίνουν θετικά από αρνητικά τεστ (ii) τον πληθυσμό στόχο (π.χ. μόλυνση με HIV ή NTM, ή BCG εμβολιασμό) και (iii) τα control groups (π.χ. υγιείς μάρτυρες ή ασθενείς με άλλη πνευμονική νόσο).

Κάποια αντιγόνα είναι μεγαλύτερης αξίας σε νόσο με άμεσο παρασκεύασμα θετικό (π.χ. 38 -kDa αντιγόνο) ενώ κάποια άλλα σε νόσο με άμεσο παρασκεύασμα αρνητικό και θετική καλλιέργεια (π.χ. 19 -kDa αντιγόνο)¹⁵⁷. Πολλές μελέτες έχουν συγκρίνει τα οροδιαγνωστικά τεστ σε γνωστές περιπτώσεις φυματίωσης έναντι υγιών μαρτύρων. Η χρήση τους στην καθημερινή πράξη ήταν απογοητευτική στις περιπτώσεις πραγματικής φυματίωσης που έπρεπε να διακριθούν από τους ύποπτους για φυματίωση ασθενείς αλλά με άλλη τελική διάγνωση. Συνολικά, όλες οι μελέτες οροδιάγνωσης έχουν δείξει μειονεκτήματα είτε στην ευαισθησία, είτε στην ειδικότητα.

Με τον ολοένα αυξανόμενο αριθμό αντιγόνων, τους συνδυασμούς πολλαπλών αντιγόνων στις πολυπρωτεΐνες και μίγματα ή ενιαία αποτελέσματα από πολλαπλές δοκιμασίες έχουν βοηθήσει στην αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας στις μελέτες

HIV-αρνητικών and HIV-θετικών ασθενών με πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση. Μελέτες έχουν δείξει πως για την πνευμονική φυματίωση τα αντιγονικά τεστ με χαμηλή ευαισθησία από 47% έως 71% μπορεί να αυξηθεί από 76% έως 92%^{144,147,153} με τον συνδυασμό από δύο έως 5 αντιγόνων, και αντιγονικά τεστ με χαμηλή ειδικότητα από 18% έως 59% μπορεί να αυξηθούν στο 78% με τον συνδυασμό τεσσάρων αποτελεσμάτων τεστ¹⁵⁸. Επιπλέον, ο συνδυασμός του ESAT -6 και του CFP-10 άλλαξε την ευαισθησία από 73% στο 93%^{156,159} συγκριτικά με το 60% για κάθε αντιγόνο χωριστά¹⁵⁹, και ειδικότητα από 77% στο 93% (δεν υπάρχουν δεδομένα για κάθε αντιγόνο χωριστά)^{156,159}. Επιπλέον, μία μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός του ESAT 6 και του CFP -10 είναι παρόμοια ακριβής στη διάγνωση της πνευμονικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης σε HIV αρνητικούς ασθενείς με ευαισθησία 77% και ειδικότητα 94%¹⁵⁴.

Διάφορες εταιρείες έχουν αναπτύξει οροδιαγνωστικά kits χρησιμοποιώντας πολλαπλά αντιγόνα π.χ. λιποπολυσακχαρίδες, πεπτιδία) και μεθόδους (π.χ. τροποποιήσεις του ELISA). Σε μία μελέτη με HIV αρνητικούς ασθενείς, επτά kits άλλαξαν την ευαισθησία από 16% σε 57% και την ειδικότητα από 80% στο 97%.

Σε μία μελέτη με HIV θετικούς ασθενείς οκτώ kits άλλαξαν την ευαισθησία από 0% στο 63% και την ειδικότητα από το 39% στο 99%¹⁴⁶.

Η συνεκτίμηση των οροδιαγνωστικών αποτελεσμάτων και άλλων εργαστηριακών τεστ αυξάνει επιπλέον τη διαγνωστική ακρίβεια. Μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων των πολυαντιγονικών τεστ και η απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη προκάλεσε αύξηση της ευαισθησίας από 66% έως 76% και 93%^{147,158}, ενώ η ειδικότητα δεν άλλαξε σημαντικά (από 78%-76%)¹⁵⁸. Μία μελέτη σε ένα εμπορικό τεστ επίσης έδειξε ότι η ευαισθησία (55%) μπορεί να αυξηθεί στο 72% συνδυάζοντας τα αποτελέσματα από τα τεστ και την απλή εξέταση πτυέλων για οξεάντοχη¹⁶¹. Η ειδικότητα δεν καταγράφηκε. Επιπλέον, μία μελέτη βρήκε ότι συνδυάζοντας τα αποτελέσματα του TBGL τεστ και του NAA βελτίωσε την ευαισθησία από 57% και 52% αντίστοιχα στο 78%¹⁶². Η ειδικότητα δεν καταγράφηκε. Μία άλλη έρευνα επιπλέον έδειξε ότι συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των οροδιαγνωστικών kit και του Ampli-cor τεστ αύξησε την ευαισθησία του κάθε τεστ από 38% και 57% αντίστοιχα στο 75%. Οι τιμές της ειδικότητας από 87% και 100% μετέβησαν στο 90%¹¹².

Επομένως, η οροδιαγνωστική μπορεί να συνεισφέρει στη γρήγορη με χαμηλό κόστος διάγνωση της φυματίωσης, κυρίως όταν συνδυάζεται με πολλαπλά αντιγόνα ή χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα εργαστηριακά τεστ. Στρατηγικές που θα βοηθήσουν στο συνδυασμό της οροδιάγνωσης μαζί με την κλινική υποψία συνεχώς αναπτύσσονται.

XIV.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξέλιξη της τεχνολογίας οδήγησε στην ανάπτυξη διαφόρων νέων διαγνωστικών μέσων για τη φυματίωση χωρίς ωστόσο αυτά να χρησιμοποιούνται εξίσου σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Η χρήση των γρήγορων και με σχετικά μεγάλη ακρίβεια NAA δοκιμασιών έχει περιοριστεί σε βιομηχανικές χώρες με καλά εξοπλισμένα εργαστήρια και καλά εκπαιδευμένο προσωπικό. Η οροδιάγνωση υπόσχεται μία γρήγορη, απλή και με χαμηλό κόστος λύση για τις αναπτυσσόμενες χώρες αλλά απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες. Προς το παρόν, αυτά τα καινούρια τεστ δεν έχουν αντικαταστήσει τις συμβατικές διαγνωστικές μεθόδους. Οι οροδιαγνωστικές δοκιμασίες δεν μπορούν να διακρίνουν

μεταξύ ενεργού και μη νόσου, ή μόλυνση από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Οι NAA δοκιμές μπορεί να μην είναι χρήσιμες στην παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης. Το άμεσο παρασκεύασμα εξακολουθεί και αποτελεί την πιο χρήσιμη μέθοδο στο να καθοριστεί ο βαθμός μολυσματικότητας και στην εκτίμηση της θεραπείας και του follow up.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis: what's old, what's new. *Semin Respir Infect* 2003; 18(4):241–248.
2. Prevention and control of tuberculosis in migrant farm workers. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-10):1–15.
3. Braun MM, Truman BI, Maguire B, et al. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population. Association with HIV infection. *JAMA* 1989; 261(3):393–397.
4. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4):745–749.
5. Cantwell MF, Snider DE Jr., Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994; 272(7):535–539.
6. McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med* 1995; 332(16):1071–1076.
7. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995; 332(2):92–98.
8. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons: an outbreak in a nursing home. *Ann Intern Med* 1981; 94(5):606–610.
9. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 pt 2):S221–S247.
10. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340(5):367–373.
11. Snider DE Jr. The relationship between tuberculosis and silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(3):455–460.
12. Arango L, Brewin AW, Murray JF. The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108(4):805–812.
13. MacGregor RR. A year's experience with tuberculosis in a private urban teaching hospital in the postsanatorium era. *Am J Med* 1975; 58(2):221–228.
14. Friedman LN, Selwyn PA. Pulmonary tuberculosis: primary, reactivation, HIV related, and non-HIV related. In: Friedman LN, ed. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*. Boca Raton: CRC Press, 1994.
15. Samb B, Henzel D, Daley CL, et al. Methods for diagnosing

- tuberculosis among inpatients in eastern Africa whose sputum smears are negative. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1):25–30.
16. Hopewell PC. A clinical view of tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(4):641–653.
 17. Murray HW, Tuazon CU, Kirmani N, Sheagren JN. The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Chest* 1978; 73(1):37–43.
 18. Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA* 2000; 283(5):639–645.
 19. Cameron SJ. Tuberculosis and the blood—a special relationship? *Tubercle* 1974; 55(1):55–72.
 20. Abbasi AA, Chemplavil JK, Farah S, Muller BF, Arnstein AR. Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1979; 90(3):324–328.
 21. Chung DK, Hubbard WW. Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99(4):595–597.
 22. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17(6):968–975.
 23. Canessa PA, Fasano L, Lavecchia MA, Torraca A, Schiattone ML. Tuberculin skin test in asymptomatic HIV seropositive carriers. *Chest* 1989; 96(5):1215–1216.
 24. Lein AD, von Reyn CF, Ravn P, Horsburgh CR Jr., Alexander LN, Andersen P. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(4): 606–609.
 25. *Clinicians Guide to QuantiFERON-TB Gold*. Melbourne: AUS, Cellestis Ltd., 2005:1–13.
 26. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1):59–64.
 27. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(4):655–678.
 28. Palmer PE. Pulmonary tuberculosis—usual and unusual radiographic presentations. *Semin Roentgenol* 1979; 14(3):204–243.
 29. Leung AN, Muller NL, Pineda PR, FitzGerald JM. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. *Radiology* 1992; 182(1):87–91.
 30. Miller WT, Miller WT Jr. Tuberculosis in the normal host: radiological findings. *Semin Roentgenol* 1993; 28(2):109–118.
 31. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *Am J Roentgenol* 1986; 146(3):497–506.
 32. Lintin SN, Isaac PA. Miliary tuberculosis presenting as adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1988; 14(6):672–674.
 33. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193(1):115–119.
 34. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(3):393–396.
 35. Miller WT. Expanding options for the radiographic evaluation of tuberculosis. In: Rossman MD, MacGregor RR, eds. *Tuberculosis: Clinical Management and New Challenges*. New York: McGraw Hill, 1995.
 36. Christie JD, Callihan DR. The laboratory diagnosis of mycobacterial diseases. *Challenges and Common Sense*. *Clin Lab Med* 1995; 15(2):279–306.
 37. Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections due to organisms other than *Pneumocystis carinii*. *J Clin Microbiol* 1994; 32(1):131–134.
 38. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005. Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis 173
 39. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. *Chest* 1991; 99(1):92–97.
 40. Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, Moser KM. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981; 70(6):1189–1194.
 41. Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2238–2240.
 42. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 pt 1): 1376–1395.
 43. Daniel TM. Rapid diagnosis of tuberculosis: laboratory techniques applicable in developing countries. *Rev Infect Dis* 1989; 11(suppl 2):S471–S478.
 44. Greenbaum M, Beyt BE Jr., Murray PR. The accuracy of diagnosing pulmonary tuberculosis at a teaching hospital. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121(3):477–481.
 45. Levy H, Feldman C, Sacho H, van der MH, Kallenbach J, Koornhof H. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1989; 95(6):1193–1197.
 46. Long R, Scalcini M, Manfreda J, Jean-Baptiste M, Hershfield E. The impact of HIV on the usefulness of sputum smears for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Public Health* 1991; 81(10):1326–1328.
 47. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, Madej JJ, Hadley WK. High predictive value of the acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis* despite the high prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens. *Clin Infect Dis* 1994; 19(2):334–336.
 48. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of

- mycobacteria. *J Clin Microbiol* 2004; 42(5): 2321–2325.
49. Gordin FM, Slutkin G, Schecter G, Goodman PC, Hopewell PC. Presumptive diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis based on radiographic findings. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5):1090–1093.
 50. Talavera W, Lessnau KK, Handwerger S. Extrapulmonary tuberculosis. In: Friedman LN, ed. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*. Boca Raton: CRC Press, 1994.
 51. Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis, excluding the central nervous system. In: Rossman MD, MacGregor RR, eds. *Tuberculosis: Clinical Management and New Challenges*. New York: McGraw Hill, 1995.
 52. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53(5):377–390.
 53. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(7):989–999.
 54. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93(2):308–311.
 55. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993; 103(2):458–465.
 56. Clarridge JE III, Shaware RM, Shinnick TM, Plikaytis BB. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a routine mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol* 1993; 31(8):2049–2056.
 57. Eisenach KD, Siffford MD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(5):1160–1163.
 58. Woods GL. The mycobacteriology laboratory and new diagnostic techniques. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16(1):127–144.
 59. Mathur P, Sacks L, Auten G, Sall R, Levy C, Gordin F. Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals. *Arch Intern Med* 1994; 154(3):306–310.
 60. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Hernangomez S, et al. Evaluation of the upgraded amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test (gen-probe) for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41(1–2):51–56.
 61. Bergmann JS, Woods GL. Enhanced amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in positive BACTEC 12B broth cultures of respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1999; 37(6): 2099–2101.
 62. Bodmer T, Mockl E, Muhlemann K, Matter L. Improved performance of Gen-Probe Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test when 500 instead of 50 microliters of decontaminated sediment is used. *J Clin Microbiol* 1996; 34(1): 222–223.
 63. Chedore P, Jamieson FB. Routine use of the Gen-Probe MTD2 amplification test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens in a large public health mycobacteriology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35(3): 185–191.
 64. Coll P, Garrigo M, Moreno C, Marti N. Routine use of Gen-Probe Amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct (MTD) test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* with smear-positive and smear-negative specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(9):886–891.
 65. Gamboa F, Fernandez G, Padilla E, et al. Comparative evaluation of initial and new versions of the Gen-Probe Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36(3):684–689.
 66. Jonas V, Alden MJ, Curry JI, et al. Detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis* directly from sputum sediments by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol* 1993; 31(9):2410–2416.
 67. O'Sullivan CE, Miller DR, Schneider PS, Roberts GD. Evaluation of Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test by using respiratory and nonrespiratory specimens in a tertiary care center laboratory. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5):1723–1727.
 68. Smith MB, Bergmann JS, Onoroto M, Mathews G, Woods GL. Evaluation of the enhanced amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(11):1101–1103.
 69. Carpentier E, Drouillard B, Dailloux M, et al. Diagnosis of tuberculosis by Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* test: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 1995; 33(12):3106–3110.
 70. Cartuyvels R, De Ridder C, Jonckheere S, Verbist L, Van Eldere J. Prospective clinical evaluation of Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* PCR test as a screening method in a low-prevalence population. *J Clin Microbiol* 1996; 34(8):2001–2003. *Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis* 175
 71. Rajalahti I, Vuorinen P, Nieminen MM, Miettinen A. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in sputum specimens by the automated Roche Cobas Amplicor *Mycobacterium Tuberculosis* Test. *J Clin Microbiol* 1998; 36(4):975–978.
 72. Reischl U, Lehn N, Wolf H, Naumann L. Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR MTB assay for testing respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36(10):2853–2860.
 73. Shah JS, Liu J, Buxton D, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* directly from spiked human sputum by Q-beta replicase-amplified assay. *J Clin Microbiol* 1995; 33(2):322–328.
 74. Ausina V, Gamboa F, Gazapo E, et al. Evaluation of the semiautomated Abbott LCx *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35(8):1996–2002.
 75. Lumb R, Davies K, Dawson D, et al. Multicenter evaluation of the Abbott LCx *Mycobacterium tuberculosis* ligase chain reaction assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10):3102–3107.
 76. Palacios JJ, Ferro J, Ruiz PN, et al. Comparison of the ligase chain reaction with solid and liquid culture media for routine detection of *Mycobacterium tuberculosis* in nonrespiratory specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(11):767–772.
 77. Rantakokko-Jalava K, Marjamaki M, Marttila H, Makela L, Valtonen V, Viljanen MK. LCx *Mycobacterium tuberculosis*

- assay is valuable with respiratory specimens, but provides little help in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Ann Med* 2001; 33(1):55–62.
78. Bergmann JS, Keating WE, Woods GL. Clinical evaluation of the BDProbeTec ET system for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38(2):863–865.
 79. Little MC, Andrews J, Moore R, et al. Strand displacement amplification and homogeneous real-time detection incorporated in a second-generation DNA probe system, BDProbeTecET. *Clin Chem* 1999; 45(6 pt 1):777–784.
 80. Mazzarelli G, Rindi L, Piccoli P, Scarparo C, Garzelli C, Tortoli E. Evaluation of the BDProbeTec ET system for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary samples: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 2003; 41(4):1779–1782.
 81. Update: nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(26):593–594.
 82. Cloud JL, Shutt C, Aldous W, Woods G. Evaluation of a modified Gen-Probe amplified direct test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11):5341–5344.
 83. D'Amato RF, Hochstein LH, Colaninno PM, et al. Application of the Roche Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* (PCR) test to specimens other than respiratory secretions. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24(1):15–17.
 84. Ehlers S, Ignatius R, Regnath T, Hahn H. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *J Clin Microbiol* 1996; 34(9):2275–2279.
 85. Gamboa F, Dominguez J, Padilla E, et al. Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by ligase chain reaction amplification. *J Clin Microbiol* 1998; 36(5):1324–1329.
 86. Portillo-Gomez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extrapulmonary *Mycobacterium tuberculosis* by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(4):361–370.
 87. Rajo MC, Perez Del Molina ML, Lado Lado FL, Lopez MJ, Prieto E, Pardo F. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by ligase chain reaction amplification. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(1):14–16.
 88. Woods GL, Bergmann JS, Williams-Bouyer N. Clinical Evaluation of the Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in select nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39(2):747–749.
 89. Lebrun L, Mathieu D, Saulnier C, Nordmann P. Limits of commercial molecular tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10(8):1874–1876.
 90. Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7):3233–3240.
 91. Barnes PF, Lakey DL, Burman WJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16(1):107–126.
 92. Perry S, Catanzaro A. Use of clinical risk assessments in evaluation of nucleic acid amplification tests for HIV/tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(2 suppl 1):S34–S40.
 93. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995; 126(5 pt 1): 703–709.
 94. Pierre C, Olivier C, Lecossier D, Boussougant Y, Yeni P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(2):420–424.
 95. Condos R, McClune A, Rom WN, Schluger NW. Peripheral-blood-based PCR assay to identify patients with active pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1996; 347(9008):1082–1085.
 96. Figueira L, Delgado R, Palenque E, Aguado JM, Noriega AR. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia by PCR. *J Clin Microbiol* 1996; 34(3): 512–515.
 97. Richter C, Kox LF, Van Leeuwen JV, Mtoni I, Kolk AH. PCR detection of mycobacteremia in tanzanian patients with extrapulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(10):813–817.
 98. Ritis K, Tzoanopoulos D, Speletas M, et al. Amplification of IS6110 sequence for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in HIV-negative patients with fever of unknown origin (FUO) and evidence of extrapulmonary disease. *J Intern Med* 2000; 248(5):415–424.
 99. Rolfs A, Beige J, Finckh U, et al. Amplification of *Mycobacterium tuberculosis* from peripheral blood. *J Clin Microbiol* 1995; 33(12):3312–3314.
 100. Schluger NW, Condos R, Lewis S, Rom WN. Amplification of DNA of *Mycobacterium tuberculosis* from peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1994; 344(8917):232–233.
 101. Hadgu A, Sternberg M. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculous meningitis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(1):9–10.
 102. Kox LF, Kuijper S, Kolk AH. Early diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology* 1995; 45(12):2228–2232.
 103. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(10):633–643.
 104. Pfyffer GE, Kissling P, Jahn EM, Welscher HM, Salfinger M, Weber R. Diagnostic performance of amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test with cerebrospinal fluid, other nonrespiratory, and respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996; 34(4):834–841.
 105. Fontana D, Pozzi E, Porpiglia F, et al. Rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex on urine samples by Gen-Probe amplification test. *Urol Res* 1997; 25(6):391–394. Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis 177
 106. Sechi LA, Pinna MP, Sanna A, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by PCR analysis of urine and other clinical samples from AIDS and non-HIV-infected patients. *Mol Cell Probes* 1997; 11(4):281–285.
 107. Mitarai S, Shishido H, Kurashima A, Tamura A, Nagai H. Comparative study of amplicor *Mycobacterium tuberculosis* PCR and conventional methods for the diagnosis of pleuritis caused by mycobacterial infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(9):871–876.
 108. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest* 2001; 119(6):1737–1741.
 109. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, Galan A, Lopez EA, Pa-

- lenque E. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1):212–214.
110. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; 97(2):155–160.
111. Johansen IS, Lundgren B, Tabak F, et al. Improved sensitivity of nucleic acid amplification for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42(7):3036–3040.
112. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, Rene P, Gennaro ML, Menzies D. Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (4 pt 1):1323–1329.
113. Piersimoni C, Scarparo C, Piccoli P, et al. Performance assessment of two commercial amplification assays for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex from respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11):4138–4142.
114. Sloutsky A, Han LL, Werner BG. Practical strategies for performance optimization of the enhanced gen-probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *J Clin Microbiol* 2004; 42(4):1547–1551.
115. Kerleguer A, Koeck JL, Fabre M, Gerome P, Teyssou R, Herve V. Use of equivocal zone in interpretation of results of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41(4):1783–1784.
116. Middleton AM, Cullinan P, Wilson R, Kerr JR, Chadwick MV. Interpreting the results of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for detection of *M. tuberculosis* rRNA. *J Clin Microbiol* 2003; 41(6):2741–2743.
117. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? American Thoracic Society Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5):1804–1814.
118. Chin DP, Yajko DM, Hadley WK, et al. Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6):1872–1877.
119. Cohen RA, Muzaffar S, Schwartz D, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):156–161.
120. Lim TK, Mukhopadhyay A, Gough A, et al. Role of clinical judgment in the application of a nucleic acid amplification test for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 2003; 124(3):902–908.
121. Schluger NW, Rom WN. The polymerase chain reaction in the diagnosis and evaluation of pulmonary infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1):11–16.
122. Lim TK, Gough A, Chin NK, Kumarasinghe G. Relationship between estimated pretest probability and accuracy of automated *Mycobacterium tuberculosis* assay in smear-negative pulmonary tuberculosis. *Chest* 2000; 118(3):641–647.
123. Wisnivesky JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn TG, Crystal RG. Evaluation of clinical parameters to predict *Mycobacterium tuberculosis* in inpatients. *Arch Intern Med* 2000; 160(16):2471–2476.
124. Della-Latta P, Whittier S. Comprehensive evaluation of performance, laboratory application, and clinical usefulness of two direct amplification technologies for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Am J Clin Pathol* 1998; 110(3):301–310.
125. Gamboa F, Manterola JM, Lonca J, et al. Comparative evaluation of two commercial assays for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(3):151–157.
126. Ichiyama S, Iinuma Y, Tawada Y, et al. Evaluation of Gen-Probe Amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct Test and Roche PCR-microwell plate hybridization method (AMPLICOR MYCOBACTERIUM) for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1996; 34(1):130–133.
127. Scarparo C, Piccoli P, Rigon A, Ruggiero G, Scagnelli M, Piersimoni C. Comparison of enhanced *Mycobacterium tuberculosis* amplified direct test with COBAS AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 2000; 38(4):1559–1562.
128. Visca P, De Mori P, Festa A, Montrone ML, Amicosante M, Pucillo LP. Evaluation of the BDProbeTec strand displacement amplification assay in comparison with the AMTD II direct test for rapid diagnosis of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(4):332–334.
129. Iinuma Y, Senda K, Fujihara N, et al. Comparison of the BD-ProbeTec ET system with the Cobas Amplicor PCR for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(6):368–371.
130. Burkardt HJ. Standardization and quality control of PCR analyses. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(2):87–91.
131. Noordhoek GT, van Embden JD, Kolk AH. Reliability of nucleic acid amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: an international collaborative quality control study among 30 laboratories. *J Clin Microbiol* 1996; 34(10):2522–2525.
132. Noordhoek GT, Mulder S, Wallace P, van Loon AM. Multicentre quality control study for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by nucleic amplification methods. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(4):295–301.
133. Ridderhof JC, Williams LO, Legois S, et al. Assessment of laboratory performance of nucleic acid amplification tests for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2003; 41(11):5258–5261.
134. Doern GV. Diagnostic mycobacteriology: where are we today? *J Clin Microbiol* 1996; 34(8):1873–1876.
135. Dowdy DW, Maters A, Parrish N, Beyrer C, Dorman SE. Cost-effectiveness analysis of the gen-probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test as used routinely on smear-positive respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2003; 41(3): 948–953.
136. Lim TK, Cherian J, Poh KL, Leong TY. The rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis: a cost-effectiveness analysis. *Respirology* 2000; 5(4): 403–409.
137. Kambashi B, Mbulo G, McNerney R, et al. Utility of nucleic acid amplification techniques for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(4):364–369.
138. Roos BR, van Cleeff MR, Githui WA, et al. Cost-effectiveness of

- the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(3):235–241. Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis 179
139. Garg SK, Tiwari RP, Tiwari D, et al. Diagnosis of tuberculosis: available technologies, limitations, and possibilities. *J Clin Lab Anal* 2003; 17(5):155–163.
 140. Laal S, Samanich KM, Sonnenberg MG, et al. Surrogate marker of preclinical tuberculosis in human immunodeficiency virus infection: antibodies to an 88-kDa secreted antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1997; 176(1): 133–143.
 141. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356(9235):1099–1104.
 142. Lodha R, Kabra SK. Newer diagnostic modalities for tuberculosis. *Indian J Pediatr* 2004; 71(3):221–227.
 143. Chan ED, Heifets L, Iseman MD. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. *Tuber Lung Dis* 2000; 80(3):131–140.
 144. Okuda Y, Maekura R, Hirotani A, et al. Rapid serodiagnosis of active pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* by analysis of results from multiple antigen-specific tests. *J Clin Microbiol* 2004; 42(3):1136–1141.
 145. Silva VM, Kanaujia G, Gennaro ML, Menzies D. Factors associated with humoral response to ESAT-6, 38 kDa and 14 kDa in patients with a spectrum of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(5):478–484.
 146. Talbot EA, Hay B, Hone NM, et al. Tuberculosis serodiagnosis in a predominantly HIV-infected population of hospitalized patients with cough, Botswana, 2002. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1):e1–e7.
 147. Houghton RL, Lodes MJ, Dillon DC, et al. Use of multiepitope polyproteins in serodiagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(4):883–891.
 148. Balestrino EA, Daniel TM, de Latini MD, Latini OA, Ma Y, Scocozza JB. Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of IgG antibody to *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 and tuberculin purified protein derivative. *Bull World Health Organ* 1984; 62(5):755–761.
 149. Ma Y, Wang YM, Daniel TM. Enzyme-linked immunosorbent assay using *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in China. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(6):1273–1275.
 150. Bothamley G, Beck JS, Britton W, Elsaghier A, Ivanyi J. Antibodies to *Mycobacterium tuberculosis*-specific epitopes in lepromatous leprosy. *Clin Exp Immunol* 1991; 86(3):426–432.
 151. Sada E, Brennan PJ, Herrera T, Torres M. Evaluation of lipoarabinomannan for the serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1990; 28(12): 2587–2590.
 152. Sada E, Ferguson LE, Daniel TM. An ELISA for the serodiagnosis of tuberculosis using a 30,000-Da native antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1990; 162(4):928–931.
 153. Uma Devi KR, Ramalingam B, Raja A. Antibody response to *Mycobacterium tuberculosis* 30 and 16kDa antigens in pulmonary tuberculosis with human immunodeficiency virus coinfection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46(3):205–209.
 154. Munk ME, Arend SM, Brock I, Ottenhoff TH, Andersen P. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2001; 183(1):175–176.
 155. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2002; 40(2):704–706.
 156. Scarpellini P, Tasca S, Galli L, Beretta A, Lazzarin A, Fortis C. Selected pool of peptides from ESAT-6 and CFP-10 proteins for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42(8):3469–3474.
 157. Bothamley GH, Rudd R, Festenstein F, Ivanyi J. Clinical value of the measurement of *Mycobacterium tuberculosis* specific antibody in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1992; 47(4):270–275.
 158. Kanaujia GV, Lam PK, Perry S, Brusasca PN, Catanzaro A, Gennaro ML. Integration of microscopy and serodiagnostic tests to screen for active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(10):1120–1126.
 159. van Pinxteren LA, Ravn P, Agger EM, Pollock J, Andersen P. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(2):155–160.
 160. Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2227–2231.
 161. Perkins MD, Conde MB, Martins M, Kritski AL. Serologic diagnosis of tuberculosis using a simple commercial multi-antigen assay. *Chest* 2003; 123(1):107–112.
 162. Maekura R, Kohno H, Hirotani A, et al. Prospective clinical evaluation of the serologic tuberculous glycolipid test in combination with the nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol* 2003; 41(3):1322–1325.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

**Απόστολος Παπαβασιλείου¹, Βασίλειος Σγούντζος¹,
Σπυρίδων Καραγιάννης², Αιμιλία Γ. Τσαρουχά³,
Λαμπρινή Στουρνάρα², Σοφία Σιμοπούλου⁴,
Μιχάλης Τουμπής⁵, Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου⁵**

¹Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,

²Ειδ. Πνευμονολόγος, 8ης Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»,

³Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ,

⁴Παθολογοανατόμος, Επιμελήτρια Β',

⁵Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ

Η ανίχνευση της μόλυνσης από *M. tuberculosis* σε στοχευμένες ομάδες του πληθυσμού αποτελεί ουσιώδη παρέμβαση για την αποτροπή εμφάνισης ενεργού φυματίωσης και τον έλεγχο της νόσου. Η στρατηγική αυτή συνίσταται στη χορήγηση θεραπείας σε άτομα με λανθάνουσα υποκλινική φυματίωση που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ενεργού νόσου στο μέλλον.

Ο έλεγχος μη στοχευμένων ομάδων του πληθυσμού είναι αντιοικονομικός και έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση περιττής θεραπείας. Γενικά, τα άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενεργού νόσου χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, αυτά με μεγάλη πιθανότητα έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο και εκείνα με συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που ευνοούν την εξέλιξη της μόλυνσης σε νόσο^{1,2}.

Άτομα με αυξημένη πιθανότητα έκθεσης σε φυματικούς ασθενείς είναι:

- Οι έχοντες στενή επαφή με ασθενείς πάσχοντες από ενεργό πνευμονική φυματίωση.
- Οι προερχόμενοι από χώρες με μεγάλη επίπτωση της νόσου.
- Οι εργαζόμενοι σε χώρους που συχνά υπάρχουν νοσούντες από φυματίωση, όπως νοσοκομεία, γηροκομεία, ξενώνες, οίκοι ευγηρίας, μονάδες περιθαλψής ασθενών με AIDS κ.λπ.

Οι καταστάσεις που ευνοούν την εξέλιξη της μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης σε λοίμωξη είναι:

- HIV μόλυνση
- χρήση ενδοφλέβιων ουσιών
- ακτινογραφικά ευρήματα παλαιάς φυματίωσης
- μειωμένο σωματικό βάρος (10% κάτω του ιδανικού)

- άλλες συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η σιλικώση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό γαστρεκτομής ή νηστιδοειλικής αναστόμωσης, η μεταμόσχευση οργάνων, ο καρκίνος κεφαλής-τραχήλου, η χρόνια χρήση κορτικοειδών ή αντι-TNF παραγόντων

- πρόσφατη μεταστροφή φυματινοαντίδρασης mantoux, δηλαδή αύξηση του μεγέθους της κατά 10mm ή περισσότερο εντός δύο ετών.

- Βρέφη και παιδιά κάτω των πέντε ετών με θετική φυματινοαντίδραση (>10 mm).

Η διάγνωση της λανθάνουσας (υποκλινικής) φυματίωσης στηρίζεται στις πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό, τα αποτελέσματα του ανοσολογικού ελέγχου (mantoux [TST], ιντερφερόνη γ [IGRAs]), την ακτινογραφία θώρακος και τα κλινικά ευρήματα.

Η παρουσία ενεργού νόσου πρέπει απαραίτητα να αποκλειστεί πριν τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης λόγω του κινδύνου εμφάνισης ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Η διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων (φυματινοαντίδραση -TST, μέθοδος ανίχνευσης ιντερφερόνης γ - IGRAs) δεν ενδείκνυται σύμφωνα με τα CDC¹ σε άτομα με μικρή πιθανότητα φυματικής μόλυνσης γιατί οδηγεί σε λανθασμένες εκτιμήσεις.

Κατά παρέκκλιση των οδηγιών οι διαγνωστικές αυτές εξετάσεις γίνονται και σε άτομα που πρόκειται να λάβουν υπηρεσία σε σχολεία και νοσηλευτικά ιδρύματα.

Η φυματινοαντίδραση mantoux (TST) μας δείχνει εάν ένα άτομο έχει μολυνθεί από το *M. tuberculosis*. Χορηγούνται ενδοδερμικά 0,1 ml κεκαθαρωμένης φυματινής (2TU RT23) στην εκτατική επιφάνεια του πήχους. Η ανάγνωση και αξιολόγηση του αποτελέσματος γίνεται 48-72 ώρες αργότερα από έμπειρο εξεταστή. Δε γίνεται TST σε άτομα με προηγούμενο γνωστό θετικό αποτέλεσμα ή στους έχοντες λάβει αντιφυματική θεραπεία.

Η αξιολόγηση της TST (μέτρηση της διήθησης - σκληρίας σε mm και όχι της ερυθρότητας) είναι ανεξάρτητη της ύπαρξης εμβολιασμού με BCG (ουλή στο δελτοειδή μυ σε αυτά τα άτομα). Μια φυματινοαντίδραση θεωρείται θετική ή αρνητική από το ιατρό αφού συνυπολογιστούν συνυπάρχουσες καταστάσεις και δεδομένα.

ΘΕΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (TST) ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

1) Σκληρία > 5 mm

- AIDS
- στενή επαφή με νοσούντες φυματικούς (πνευμονική TB)

- ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος συμβατά με παλαιά φυματίωση
- μεταμοσχευθέντες
- ανοσοκατασταλμένοι (λήψη αντι-TNF παραγόντων ή πρεδνιζόνης >15 mg/ημέρα για περισσότερο από 1 μήνα)³

2) Σκληρία > 10 mm

- Έλληνες και μετανάστες διαμένοντες μόνιμα στην Ελλάδα. Στις ΗΠΑ η σκληρία >10 mm θεωρείται θετική σε όλα τα άτομα με παράγοντες κινδύνου, ενώ σε άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου με μικρή πιθανότητα μόλυνσης από μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης θετική θεωρείται αυτή που είναι ≥ 15 mm

Ο εμβολιασμός με BCG, ιδίως αρκετό χρόνο μετά τη γέννηση, θετικοποιεί την TST (ψευδώς θετική αντίδραση). Βέβαια με την πάροδο του χρόνου η TST εξασθενεί (μετά από τη δεκαετία).

Σύμφωνα με τις οδηγίες των CDC η αξιολόγηση της TST στις 2 προαναφερθείσες κατηγορίες γίνεται ανεξάρτητα της ύπαρξης ιστορικού εμβολιασμού με BCG. Μερικά άτομα παρουσιάζουν αρνητική TST λόγω παρέλευσης αρκετού χρόνου από τη μυκοβακτηριδιακή μόλυνση και επακόλουθης εξασθένησης της ανοσοβιολογικής αντίδρασης του οργανισμού στη φυματίνη (μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα). Επανάληψη της TST σε 1-3 εβδομάδες πιθανότατα οδηγεί σε θετικό αποτέλεσμα (φαινόμενο ενδυνάμωσης - Booster) που αξιολογείται ανάλογα.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται μέθοδοι ανίχνευσης της ιντερφερόνης γ (IGRAs) για τον εντοπισμό ατόμων που έχουν μολυνθεί από *M. tuberculosis*.

Τα **QuantIFERON TB Gold In-Tube test (QFT-GIT)** και **T-SPOT-TB** είναι εξετάσεις δειγμάτων αίματος και ανιχνεύουν την ανοσοβιολογική αντίδραση των εξεταζομένων σε ειδικά μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα⁴.

Στα άτομα που έχουν μολυνθεί γίνεται αναγνώριση αυτών των αντιγόνων από τα λευκά αιμοσφαίρια (ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα) με επακόλουθη έκκριση ιντερφερόνης γ (IFN- γ). Η εκτίμηση του αποτελέσματος των μεθόδων αυτών στηρίζεται στην ποσότητα της παραγόμενης ιντερφερόνης γ .

Οι IGRAs χρησιμοποιούν αντιγόνα ειδικά για το *M. tuberculosis* που δεν περιέχονται στα στελέχη του BCG ούτε και στα άτυπα μυκοβακτηρίδια, εκτός από το *M. Kansasii*, *M. Marinum* και *M. Szulgai* και έτσι δε δίνουν ψευδώς θετικές αντιδράσεις σε εμβολιασθέντα άτομα.

T-SPOT.TB

- Χρησιμοποιεί τα ειδικά αντιγόνα ESAT-6 και CFP-10
- Συλλέγονται 8 cc αίματος και τα μονοπύρνα του

περιφερικού αίματος πλένονται, απομονώνονται και ερεθίζονται με τα παραπάνω αντιγόνα. Επώάζονται για μια νύχτα και υπολογίζεται ο αριθμός των T λεμφοκυττάρων που παράγουν IFN- γ με ELISPOT.

- Στα πλεονεκτήματα του είναι ότι δε δίνει πολλά αδιευκρίνιστα αποτελέσματα.
- Απαιτεί αυξημένη εργαστηριακή φροντίδα και τα δείγματα μέσα σε 8 ώρες από την αιμοληψία πρέπει να σταλούν στο εργαστήριο.

QUANTIFERON-TB Gold In-Tube

- Συλλέγονται 3 cc αίματος που εκτίθεται στα αντιγόνα ESAT-6, CFP-10 και TB7.7.
- Επώάζεται για μια νύχτα, αφαιρείται το πλάσμα και με ELISA υπολογίζονται τα επίπεδα της παραγόμενης INF- γ .
- Δίνει συχνότερα αδιευκρίνιστα αποτελέσματα.
- Το αίμα πρέπει να εξεταστεί μέσα σε 16 ώρες.

Ερμηνεία των IGRAs

- **Θετικό** αποτέλεσμα σημαίνει **πιθανή λοίμωξη** από *M. tuberculosis*.
- Αρνητικό, σημαίνει ότι πιθανότατα δεν υπάρχει λοίμωξη από *M. tuberculosis*.
- Το Αδιευκρίνιστο, είναι ένα αβέβαιο αποτέλεσμα.
- Οριακό – borderline (όταν πρόκειται για T-Spot) επίσης είναι ένα αβέβαιο αποτέλεσμα.

Γιατί όμως υπάρχουν αδιευκρίνιστα αποτελέσματα στα IGRAs;

- Μειωμένη ανοσολογική απάντηση (\downarrow CD4, ανοσοκατασταλτική θεραπεία).
- Λανθασμένη συλλογή, μεταφορά, επώαση και επεξεργασία δειγμάτων.
- Ο επανέλεγχος στο 50% των περιπτώσεων δίνει συνήθως αποτέλεσμα.

Λανθάνουσα TB ή ενεργός TB;

- Δυστυχώς, όπως η *mantoux*, έτσι και οι IGRAs αδυνατούν να διακρίνουν τη λανθάνουσα από την ενεργό TB.
- Η διάγνωση λανθάνουσας TB απαιτεί αποκλεισμό ενεργού TB, μόνο μετά από ιατρική εκτίμηση, όπου θα αξιολογηθούν οι επιδημιολογικές πληροφορίες και το ιστορικό, τυχόν φυσικά σημεία και συμπτώματα, η α/α θώρακα και όταν κριθεί απαραίτητο, θα ληφθούν κλινικά δείγματα για βακτηριδιολογικό έλεγχο.

Οι IGRAs έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα όπως:

- χρειάζεται μόνο μια επίσκεψη του εξεταζόμενου
- δεν προκαλούν φαινόμενο ενδυνάμωσης (booster)

- στην εκτίμηση του αποτελέσματος υπεισέρχεται σε μικρότερο βαθμό η υποκειμενική αντίληψη του εξεταστή
- δεν επηρεάζονται από το BCG ή τη μόλυνση από άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Οι IGRAs όμως έχουν και περιορισμούς όπως:

- τα δείγματα του αίματος πρέπει να επεξεργάζονται σε 8-16 ώρες από τη λήψη
- υπάρχει περιορισμένη ενημέρωση ακόμη για την αξιοπιστία τους σε παιδιά μικρότερα των πέντε ετών, άτομα με πρόσφατη στενή επαφή με φυματικούς ασθενείς, ανοσοκατασταλμένους (αν και σε αυτούς θεωρούνται μέθοδοι με μεγαλύτερη ευαισθησία) και άτομα υποβαλλόμενα σε επαναλαμβανόμενο έλεγχο.

Πού προτιμούμε IGRAs;

- Σε εμβολιασμένους ή θεραπευμένους με BCG
- Σε άτομα που θεωρούμε ότι δε θα επιστρέψουν 2-3 μέρες αργότερα για να διαβαστεί η mantoux π.χ. άστεγοι, χρήστες τοξικών ουσιών κ.λπ.⁷

Πού προτιμούμε Mantoux;

- Σε παιδιά ηλικίας < 5 ετών
- Στην περίπτωση όμως που πρόκειται για παιδιά αυξημένου κινδύνου για TB τότε προτείνεται και IGRA όταν η mantoux είναι αρνητική ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία.

Mantoux ή IGRAs – (χωρίς προτίμηση)

- Σε γνωστή έκθεση σε TB, για τη mantoux αλλά και τις IGRAs θα πρέπει να λαμβάνεται ως χρόνος – παράθυρο, το διάστημα των 8 εβδομάδων από την τελευταία επαφή.
- Στο διαδοχικό έλεγχο ατόμων με επαγγελματική έκθεση σε TB π.χ. εργαζόμενοι στην υγεία.

Mantoux και IGRAs

Όταν ένα από τα δύο βρεθεί αρχικά αρνητικό

- Σε άτομα αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη που θα εξελιχθεί σε νόσο με αβέβαιη έκβαση.
- Σε σοβαρή υποψία με κλινικά αλλά και απεικονιστικά ευρήματα ύποπτα για ενεργό TB.
- Κανένας συνδυασμός αρνητικού αποτελέσματος δε μπορεί να αποκλείσει τη λοίμωξη από TB.

Όταν ένα από τα δύο βρεθεί αρχικά θετικό

- Για επιβεβαίωση και καλύτερη συμμόρφωση σε χορήγηση θεραπείας για λανθάνουσα TB
 - Σε υγιή άτομα χαμηλού κινδύνου, όταν βρεθεί και το δεύτερο test θετικό αυξάνει η πιθανότητα λοίμωξης.
- Όταν το πρώτο test είναι IGRA με αδιευκρίνιστο απο-

τέλεσμα, ο έλεγχος με mantoux και η επανάληψη της IGRA πιθανά θα ωφεληθούν.

- Όταν αποφασιστεί να γίνουν mantoux και IGRA, η λήψη του αίματος για IGRA, πρέπει να γίνει το αργότερο, την ημέρα της μέτρησης της mantoux (≤72 ώρες) για να αποφεύγονται φαινόμενα ενίσχυσης (booster) και ψευδώς θετικού αποτελέσματος⁸⁻¹⁰.

Γίνονται IGRAs σε εμβολιασμένους;

Εμβόλια με ζώντες ιούς μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα των IGRAs όπως και της mantoux γι' αυτό είτε θα γίνονται την ίδια ημέρα είτε με τουλάχιστον διαφορά ενός μήνα.

Η πιθανότητα μετάπτωσης από υποκλινική (λανθάνουσα) φυματίωση σε ενεργό νόσο είναι 10% σε όλη τη διάρκεια της ζωής των μη ανοσοκατασταλμένων ατόμων. Σε μη θεραπευόμενους HIV+ ασθενείς η πιθανότητα αυτή είναι 7% - 10% κάθε χρόνο. Το αρνητικό αποτέλεσμα των TST ή IGRA σε HIV+ άτομα δεν αποκλείει τη μυκοβακτηριδιακή μόλυνση και οφείλεται στην υπάρχουσα ανοσοκαταστολή.

Τα άτομα αυτά θα πρέπει να ελέγχονται ετησίως με TST ή IGRA όταν υπάρχει πιθανότητα έκθεσης σε *M. tuberculosis*. Μετά την έναρξη χορήγησης των αντιρετροϊκών φαρμάκων (ART), απαιτείται επανάληψη του ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση λόγω αποκατάστασης της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού⁵.

Σε άτομα που έχουν στενή επαφή με πάσχοντες φυματικούς (ενεργός πνευμονική φυματίωση - κυρίως με θετικά πτύελα) απαιτείται επανάληψη ελέγχου (TST ή IGRA) σε 8 - 10 εβδομάδες εάν τα αρχικά αποτελέσματα ήταν αρνητικά.

Όταν όμως πρόκειται για παιδιά μικρότερα των πέντε ετών ή ανοσοκατασταλμένους, επί αρνητικών αποτελεσμάτων χορηγείται χημειοπροφύλαξη εάν η ακτινογραφία θώρακα είναι μη παθολογική. Επαναλαμβάνεται ο έλεγχος με TST ή IGRA σε 8-10 εβδομάδες και επί θετικού αποτελέσματος συνεχίζεται η λήψη χημειοπροφύλαξης, αλλιώς αυτή διακόπτεται.

Όταν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ενεργού νόσου μετά από μυκοβακτηριδιακή μόλυνση σε άτομα σε στενή επαφή με νοσούντες, χορηγείται πλήρης σχετική θεραπεία ακόμα και επί αρνητικών TST ή IGRA, εφόσον βέβαια διαπιστωθεί ότι δε νοσοούν ήδη.

Απαραίτητη επίσης προϋπόθεση για τον έλεγχο των επαφών είναι η χρησιμοποίηση της ίδιας επαναληπτικής μεθόδου (TST ή IGRA) με την αρχική.

Στις εγκυμονούσες, ο έλεγχος είναι απαραίτητος όταν συντρέχουν οι παράγοντες κινδύνου μόλυνσης από *M. tuberculosis* που έχουν προαναφερθεί ή υπάρχει η υποψία της μετάπτωσης της υφιστάμενης μόλυνσης σε ενεργό νόσο.

ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ Ν.Ν.Θ.Α.

Mantoux/ IGRA	Κίνδυνος Υψηλός			Κίνδυνος Χαμηλός		
	IGRA θετική	IGRA αρνητική	IGRA απροσδιόριστη	IGRA θετική	IGRA αρνητική	IGRA απροσδιόριστη
Mantoux Θετική	Θεραπεία λανθάνουσας λοίμωξης			Θεραπεία	Όχι Θεραπεία	Επανάλαβε IGRA ή Ερμάνευσε Mantoux
Mantoux Αρνητική	Θεραπεία	Όχι θεραπεία (επί Ανοσο Επάρκειας)	Επανάλαβε IGRA ή ερμάνευσε Mantoux	Συμβουλή από ειδικό για TB	Όχι θεραπεία	

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

Σε περίπτωση θετικών TST ή IGRA μπορεί να γίνει ακτινογραφία θώρακος στην έγκυο με την κατάλληλη προστασία στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης. Μετά από στενή επαφή ή ανοσοκαταστολή, η α/α θώρακος με προστάσια κοιλίας μπορεί να γίνει ακόμη και στο 1^ο τρίμηνο, ιδίως επί συμπτωμάτων.

Εάν η έγκυος έχει στενή επαφή με πάσχοντα από ενεργό TB ή όταν υπάρχει ανοσοκαταστολή (AIDS) χορηγείται θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση ακόμη και στο 1^ο τρίμηνο της κύησης.

Όταν υπάρχει μεταστροφή της TST τα 2 τελευταία χρόνια, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση στην έγκυο δίνεται μετά το 1^ο τρίμηνο. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις η θεραπεία δίνεται μετά τη λοχεία.

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, πριν από τη χορήγηση θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη ενεργού νόσου. Λαμβάνεται πάντοτε υπόψη η συμπτωματολογία του εξεταζομένου (βήχας, απόχρεμψη, πυρετική κίνηση, απώλεια βάρους, νυκτερινοί ιδρώτες), τα εργαστηριακά ευρήματα καθώς και τα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου.

Σε άτομα με θετική TST ή IGRA και απεικονιστικά ευρήματα ή συμπτωματολογία συμβατή με πνευμονική φυματίωση αποστέλλονται δείγματα πτυέλων για έλεγχο ανίχνευσης *M. tuberculosis* (απλή χρώση για οξεάντοχα, καλλιέργεια *β-Koch* και AMTD)⁶.

Η ακτινογραφία θώρακα είναι απαραίτητη για τα άτομα με θετικές δοκιμασίες ελέγχου (IGRA ή TST). Κατά τον έλεγχο των επαφών των νοσοούντων και επί αρνητικών TST ή IGRA, γίνεται οπωσδήποτε ακτινογραφία θώρακος όταν πρόκειται για παιδιά μικρότερα των πέντε ετών ή ανοσοκατασταλμένους, εν όψει της έναρξης χημειοπροφύλαξης. Στα μικρά παιδιά λαμβάνονται λήψεις και σε πλάγια θέση. Επίσης στην κατηγορία αυτή (στενή επαφή με πάσχοντα), ελέγχονται με ακτινογραφία θώρακα και

άτομα που παρουσιάζουν συμπτώματα συμβατά με ενεργό πνευμονική νόσο.

Κατά την εξέταση των υπόπτων για ύπαρξη λανθάνουσας φυματίωσης και πριν την έναρξη θεραπείας λαμβάνονται υπόψη προηγούμενα αποτελέσματα TST ή IGRA, τυχόν λήψη πλήρους αντιφυματικής θεραπείας ή θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση στο παρελθόν, ιστορικό συνύπαρξης ηπατικής νόσου ή αλλεργίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης σε στοχευμένες ομάδες του πληθυσμού αποτελεί ουσιώδες κεφάλαιο ενός ολοκληρωμένου Προγράμματος έλεγχου της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. CDC. Target tuberculin testing and treatment of latent TB infection. *MMWR* 2000;49 (No. RR-6)
2. Reichman LB, Bhavaraju R, eds. Guidelines for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in the 21st Century, 2nd Edition, 2008, Newark: New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute.
3. CDC. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor- alpha- California, 2002-2003. *MMWR* 2004; 53 (No. 30).
4. CDC. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States- 2010. *MMWR* 2010; 1-166.
5. CDC. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV- Exposed and HIV- Infected Persons-2009: Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2009; 58 1-198.
6. ATS/CDC/IDSA. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003; 52 (No. RR-11)
7. CDC, *MMWR* 2010,59 No RR-5
8. www.publichealth.gc.ca
9. CCDR 2010, vol 36, ACS-5
10. Van Zyl Smit et al., *Am J Respir Crit Care Med* April 2009

ΣΥΝΗΘΗ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

**Απόστολος Παπαβασιλείου¹, Αιμιλία Γ. Τσαρουχά²,
Ηλίας Μανιαδάκης³, Μαρία Ράλλη³,
Απόστολος Σιούτας³, Ελένη Παπανδρέου⁴,
Βασίλης Σγούντζος¹, Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου⁵**

¹Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,

²Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ,

³Είδ. Πνευμονολόγος, 8ης Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»,

⁴Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επίκ. Επιμελήτρια Β.

⁵Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ

Η φυματίωση ποτέ μέχρι σήμερα δεν έχει εξαλειφθεί. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι υπάρχει μία νέα παγκόσμια κρίση, κυρίως λόγω της μετανάστευσης και του AIDS. Κάθε χρόνο αναφέρονται 8.000.000-10.000.000 νέες περιπτώσεις και 2.000.000 θάνατοι από φυματίωση¹.

Ο καλύτερος τρόπος για να εμποδίσουμε την εξάπλωση της νόσου, είναι αρχικά η σοβαρή κλινική υποψία και ακολούθως η διάγνωση της, όσο έγκαιρα γίνεται, ώστε η θεραπεία κυρίως αλλά και τα άλλα μέτρα ελέγχου να μειώσουν τη μεταδοτικότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Πρόκειται για μία νόσο που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και για το λόγο αυτό συχνά η διάγνωση της μπορεί να διαλάβει ακόμη και από ιατρούς που δεν αναμενόταν.

Η αδιάγνωστη φυματίωση είναι η δεύτερη αιτία αγωγών κατά των ιατρών για αποζημιώσεις, για νόσους του αναπνευστικού συστήματος μετά την πνευμονική εμβολή².

Οι ιατροί οφείλουν να είναι εξοικειωμένοι με τις διαφορετικές μορφές εμφάνισης της φυματίωσης και γι' αυτό σε κάθε ασθενή, αλλά ιδιαίτερα στον ασθενή που εμφανίζει συμπτώματα από το αναπνευστικό, θα πρέπει πάντα να τίθεται και η υποψία της φυματίωσης.

Η φυματίωση είναι ο μεγαλύτερος μίμος όλων των ασθενειών. Μιμείται νόσους όπως, βακτηριακή πνευμονία, βρογχογενές καρκίνωμα, λέμφωμα, σαρκοείδωση, μυκητιασική πνευμονία, πνευμονοκονιώσεις, βρογχεκτασίες, κοκκιωμάτωση Wegener⁵.

Η κλινική εκδήλωση της νόσου στους πνεύμονες μπορεί να είναι τυπική ή άτυπη. Η άτυπη απαντάται κυρίως σε ανοσοκαταστολή και εμφανίζεται με βλάβες στους κάτω λοβούς, διάχυτα διηθήματα, ενδοβρογχικές βλάβες, φυματώματα και υπεζωκοτική συλλογή. Όταν εμφανίζεται ως οξεία κατάσταση π.χ. με δύσπνοια και αναπνευστική ανεπάρκεια, πολύ συχνά δεν την υποψιαζόμαστε³.

Διαγνωστικές δυσκολίες δημιουργούνται όταν η φυματίωση συνυπάρχει με άλλη νόσο π.χ. βρογχογενή καρκίνο, πνευμονοκονίωση, κολλαγονώσεις, σαρκοείδωση, λέμφωμα, βακτηριακή πνευμονία κλπ. Μεγάλη διαγνωστική δυσκολία υπάρχει επίσης στην αιματογενή διασπορά με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα, κυρίως σε ασθενείς ανοσοκατασταλμένους και ηλικιωμένους.

Η εξωπνευμονική φυματίωση παρουσιάζει και αυτή διαγνωστικές δυσκολίες και απαιτεί επεμβατικές εξετάσεις. Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο του σώματος δημιουργώντας αποστήματα, όπως πχ. στο δέρμα. Προσβάλλει επίσης το περικάρδιο και τον εγκέφαλο με φυματώμα, απόστημα και μηνιγγίτιδα. Για το λόγο αυτό δεν αποτελεί έκπληξη η ανεύρεση σε νεκροψίες φυματικών εστιών οι οποίες ποτέ δεν διαγνώστηκαν⁴.

Σήμερα, η αποτυχία για τη διάγνωση της φυματίωσης οφείλεται κυρίως στο ότι δεν την υποψιαζόμαστε. Οι κυριότερες αιτίες για αυτή την αποτυχία οφείλονται κυρίως στο ότι 1) σήμερα η φυματίωση απαντάται κυρίως στα πολύ μεγάλα αστικά κέντρα και είναι σπάνια στην επαρχία (συνθήκες διαβίωσης, μετανάστευση). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα όλο και λιγότεροι ιατροί να είναι έμπειροι στην ανεύρεση και αντιμετώπιση της νόσου. Ακόμη και μεταξύ των πνευμονολόγων, μερικές φορές, παρατηρούνται σοβαρά λάθη² και 2) οι φαρμακευτικές εταιρείες σε ένα σημαντικό ποσοστό συμμετέχουν στην επιμόρφωση – εκπαίδευση των ιατρών, δείχνοντας μεγαλύτερο ενδιαφέρον για νόσους των πλουσίων π.χ. άσθμα και όχι των φτωχών όπως η φυματίωση, συνδέοντας συχνά το βήχα με το άσθμα και αγνοώντας τη φυματίωση για την οποία εδώ και 40 χρόνια δεν έχουν ανακαλύψει κανένα πρωτεύον φάρμακο.

Οι κυριότερες μορφές εμφάνισης της πνευμονικής φυματίωσης είναι:

- 1) ασυμπτωματική μορφή, η οποία ανακαλύπτεται τυχαία σε ακτινογραφία θώρακος,
- 2) μορφή με εκδήλωση βήχα για διάστημα μεγαλύτερο από 2-3 εβδομάδες ή μεταβολή του βήχα σε καπνιστή η οποία οδηγεί σε ακτινογραφία θώρακος,
- 3) υποτροπιάζουσες λοιμώξεις,
- 4) αδικαιολόγητη κακουχία, κόπωση
- 5) πνευμονία που δεν υποχωρεί με τα συνήθη αντιβιοτικά (αποφυγή κινολόνης αλλά και αμινογλυκοσίδης),
- 6) δυσκολία στο να αναρρώσει κάποιος μετά από «επίμονο κρουολόγημα»,
- 7) ανεξήγητη απώλεια βάρους,
- 8) αιμόπτυση και
- 9) επιμένουσα δυσπεψία⁵.

Η διάγνωση της φυματίωσης τίθεται από το συνδυασμό των συμβατών κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων με θετική τη δερμοαντίδραση mantoux και τη βακτηριολογική επιβεβαίωση με θετική καλλιέργεια και ταυτοποίηση ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης. Συχνά (σε ποσοστό 20-25%) οι καλλιέργειες μπορεί να είναι αρνητικές. Τότε η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την απάντηση στην χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας (θεραπευτικό κριτήριο), δυστυχώς χωρίς όμως να έχουμε έλεγχο ευαισθησίας στα φάρμακα. Στην περίπτωση που έχουμε στη διάθεσή μας ένα θετικό αποτέλεσμα μοριακής τεχνικής (ιδίως της AMTD) το θεωρούμε σαφώς ως αποδεικτικό φυματίωσης αλλά θα πρέπει να αξιολογούμε πάντα τη σοβαρή κλινική υποψία και βεβαίως να έχουμε υπόψη μας ότι στερεί τη δυνατότητα να γίνει έλεγχος της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα⁵.

Τα διαγνωστικά λάθη στην προσέγγιση ενός ασθενή με φυματίωση θα μπορούσαν να είναι κάποια από τα παρακάτω:

1. Η ανεπαρκής αξιολόγηση του ιστορικού και των συμπτωμάτων

- Ιστορικό έκθεσης σε φυματίωση, παλαιά φυματίωση, προηγούμενη θετική mantoux και ιστορικό θεραπείας με αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να αξιολογείται ανάλογα.
- Βήχας που επιμένει για περισσότερο από 15 μέρες, βράγχος φωνής, θωρακικός πόνος, δύσπνοια και αιμόπτυση, συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα. Γενικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, πυρετός, νυκτερινές εφιδρώσεις, ανορεξία, κόπωση, ρίγη είναι ύποπτα και για φυματίωση.
- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν οι ανοσοκατασταλμένοι και οι ασθενείς με AIDS που εμφανίζουν πολύ συχνά κευχροειδή και εξωπνευμονική φυματίωση, η οποία προσβάλλει άλλα όργανα με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, σύγχυση, εμέτους, ισχιαλγία, υπερπυρεξία, αιματοουρία κ.λπ.
- Η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων, όπως ανοσοκαταστολής, AIDS, σακχαρώδους διαβήτη, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, πυριτίασης, κακοηθειών, γαστρεκτομής, ειλεοτυφλικής παράκαμψης, χρήσης στεροειδών ή ενδοφλέβιων ουσιών, θεραπείας με αντι-TNF παράγοντα κ.λπ.
- Η παρουσία κοινωνικό – οικονομικών παραγόντων όπως είναι η μετανάστευση, η χώρα προέλευσης, ο συγχρωτισμός, η επαγγελματική έκθεση σε πυριτίο (από τιμμεντοβιομηχανίες ή λατομεία).

2. Η ανεπαρκής αξιολόγηση τυχόν ευρημάτων από τη φυσική εξέταση

- Η φυσική εξέταση του ασθενούς είναι απαραίτητη και δεν υποκαθίσταται. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να μην είναι αποκαλυπτική. Ευρήματα όμως, όπως διογκωμένοι λεμφαδένες, ηπατομεγαλία, αυχενική δυσκαμψία, σύγχυση και ευρήματα συμβατά με υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή, μπορεί να οδηγήσουν σε ταχεία διάγνωση⁶.

3. Στην ερμηνεία της δερμοαντίδρασης mantoux

Διήθηση δέρματος >5 mm θεωρείται θετική:

- Όταν υπάρχει πρόσφατη στενή επαφή με φυματίωση
- Στους ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς με AIDS
- Όταν υπάρχουν ινωτικά στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος
- Όταν έχει προηγηθεί μεταμόσχευση οργάνου
- Σε λήψη πρεδνιζόνης >15 mg για διάστημα μεγαλύτερο από μήνα

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι ψευδώς αρνητικές φυματινοαντιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε αίτια που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση φυματίωσης
- Σε λανθασμένη τεχνική χορήγησης και απειρία
- Σε βαριές μορφές φυματίωσης (μηνιγγίτις, κευχροειδής, εκτεταμένη νόσος)
- Σε βαριά συστηματική νόσο
- Σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις
- Σε εμβολιασμό με ζώντες ιούς
- Σε υποσιτισμό
- Σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια
- Σε λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, στους ηλικιωμένους κ.α.

Όταν το αποτέλεσμα της mantoux δε θεωρείται αξιόπιστο είναι προτιμότερο να γίνεται και δοκιμασία με test ιντερφερόνης – γ, δηλαδή με Quantiferon gold¹⁶.

4. Η ανεπαρκής αξιολόγηση και διερεύνηση ευρημάτων από την ακτινογραφία θώρακος

Η α/α θώρακος πρέπει πάντα να γίνεται στα άτομα με θετική mantoux ούτως ώστε να γίνει διαφορική διάγνωση της φυματίωσης από τη λανθάνουσα φυματική λοίμωξη.

Απόλυτες ενδείξεις για ακτινογραφία θώρακος είναι:

1. Η πρόσφατη μεταστροφή της mantoux
2. Σε άτομα που παρουσιάζουν θετική mantoux για πρώτη φορά
3. Σε άτομα που είναι δύσκολο να υποβληθούν ξανά σε mantoux για παρακολούθηση
4. Σε ασθενείς με συμπτώματα ή και φυσικά σημεία συμβατά με φυματίωση
5. Στους ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς με AIDS ύποπτους για φυματίωση και στους οποίους η mantoux κατά κανόνα δεν είναι αξιόπιστη.

Τις περισσότερες φορές η οπισθοπρόσθια και πλάγια προβολή αρκούν. Μερικές φορές όμως, ανάλογα με την παρακίνηση του γιατρού, μια λορδωτική προβολή ίσως βοηθήσει καλύτερα.

Πρέπει πάντα να έχουμε υπόψη ότι η ακτινογραφία δεν αποδεικνύει ούτε αποκλείει τη διάγνωση της φυματίωσης. Ακτινολογικά ευρήματα όπως: 1) εντόπιση των βλαβών στο κορυφαίο ή οπίσθιο τμήμα του άνω λοβού ή στον κορυφαίο του κάτω λοβού και 2) παρουσία κοιλότητας ή κοιλοτήτων στα προαναφερθέντα τμήματα είναι λίαν ύποπτα φυματίωσης.

Βλάβες είναι δυνατόν να παρατηρηθούν οπουδήποτε στο πνευμονικό παρέγχυμα, οπουδήποτε μεγέθους, πυκνότητας και είναι συχνοί και οι κοιλοτικοί σχηματισμοί. Διογκωμένοι πυλαίοι και παρατραχειακοί λεμφαδένες, υπεζωκοτική συλλογή, παρεγχυματικές διηθήσεις, ατελεκτασία, οζιδιακή ή κεγχροειδής απεικόνιση μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με φυματίωση. Οι ανοσοκατασταλμένοι και οι ασθενείς με AIDS συνήθως εμφανίζουν άτυπη ακτινολογική εικόνα με διηθήσεις οπουδήποτε, συχνά χωρίς κοιλότητα. Η διογκωση πυλαίων ή μεσοθωρακικών λεμφαδένων μπορεί να είναι το μόνο ακτινολογικό εύρημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις σ' αυτούς τους ασθενείς η ακτινογραφία ερμηνεύεται ως αρνητική⁷. Θα πρέπει πάντα να ρωτάμε για διαθέσιμες παλιές ακτινογραφίες έτσι ώστε να γίνει σύγκριση με την πρόσφατη. Οποιαδήποτε αλλαγή στις ακτινογραφίες θα πρέπει να αξιολογείται και να διερευνάται κατάλληλα. Επίσης, οποιαδήποτε βλάβη παρατηρηθεί θα πρέπει να παρακολουθείται μέχρι εξαλείψεως της ή μέχρι τελικής διάγνωσης.

5. Παράλειψη αξονικής τομογραφίας θώρακα υψηλής ευκρίνειας (HRCT) επί αρνητικής ακτινογραφίας θώρακος

- Στους ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα συμβατά με φυματίωση πχ. αιμόπτυση,

- Σε όσους τίθεται σοβαρή κλινική υποψία και είναι ανοσοκατασταλμένοι και ασθενείς με AIDS,
- Όσοι βρίσκονται σε απειλητική για τη ζωή κλινική κατάσταση και
- Σε όσους ελήφθη μη αναμενόμενη εξέταση θετικών πτυέλων για οξεάντοχα ή θετική καλλιέργεια και έχουν ακτινογραφία θώρακος χωρίς ευρήματα θα πρέπει να ζητάμε πληρέστερο ακτινολογικό έλεγχο με αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας.

6. Ακατάλληλος και ανεπαρκής βακτηριολογικός έλεγχος πτυέλων

Στον ασθενή με κλινική και ακτινολογική υποψία πνευμονικής ή λαρυγγικής φυματίωσης θα πρέπει απαραίτητα να εξετάζονται μικροσκοπικά 3 τουλάχιστον δείγματα πρωινών πτυέλων, κατά προτίμηση συνεχόμενων ημερών, για οξεάντοχα μικρόβια και να ακολουθεί καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια.

Ο ασθενής όταν ξυπνήσει το πρωί, αμέσως ξεπλένει το στόμα του καλά με νερό, παίρνει 3 βαθιές εισπνοές και αμέσως βήχει δυνατά, με προσπάθεια για απόχρεμψη στο κατάλληλο αποστειρωμένο δοχείο που κρατά. Κατάλληλο είναι δείγμα τουλάχιστον 5 ml. Κλείνει καλά το καπάκι και το δοχείο μεταφέρεται στο ψυγείο του μικροβιολογικού εργαστηρίου άμεσα για να αποφυγούμε τυχόν επιμολύνσεις. Αν ο ασθενής είναι εξωτερικός, θα πρέπει το ταχύτερο να προσκομίσει το δείγμα στο εργαστήριο με παγοκύστη, εφόσον η εξωτερική θερμοκρασία είναι μεγάλη.

Οι ασθενείς που δεν έχουν απόχρεμψη θα πρέπει να υποβληθούν σε πρόκληση πτυέλων, εισπνέοντας με μάσκα, 10 ml υπέρτονου διαλύματος NaCl. Στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από βρογχικό άσθμα και ΧΑΠ, για να μην προκληθεί βρογχόσπασμος από την εισπνοή του υπέρτονου NaCl διαλύματος, είναι προτιμότερο να προηγηθεί εισπνοή βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου. Αυτό θα πρέπει να γίνει σε κατάλληλο χώρο απομόνωσης για να αποφευχθεί η πιθανή μεταδοτικότητα. Στην περίπτωση που ο ασθενής δε δίνει πτύελα ούτε με πρόκληση, τότε απαραίτητα πρέπει να ληφθεί γαστρικό υγρό νωρίς το πρωί, πριν σηκωθεί από το κρεβάτι του. Διαφορετικά, πρέπει να υποβληθεί σε βρογχοσκοπικό έλεγχο και λήψη εκπλύματος βρογχικού δένδρου και brushing ή και ενδοβρογχικής βιοψίας ενδεχομένως, ανάλογα πάντα από τα υπάρχοντα ευρήματα.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι όταν αποστέλλουμε υλικό βιοψίας (ιστοκαλλιέργεια) στο εργαστήριο για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια δεν θα πρέπει να βάζουμε φορμόλη.

Αν η απάντηση της μικροσκοπικής για οξεάντοχα είναι θετική και υπάρχει σοβαρή υποψία από τον λοιπό έλεγχο

(κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα), αυτό αποτελεί την πρώτη βακτηριολογική ένδειξη φυματίωσης. Μόνο η θετική καλλιέργεια σε στερεό ή υγρό υλικό και η ταυτοποίηση ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης αποδεικνύει και επισφραγίζει την κλινική διάγνωση.

Η καλλιέργεια σε στερεό θρεπτικό υλικό Loewenstein-Jensen απαιτεί 6-8 εβδομάδες ενώ σε υγρό υλικό 2-3 εβδομάδες (BACTEC, MGIT 960). Η καλλιέργεια είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

7. Η λαθεμένη αξιολόγηση μίας θετικής μικροσκοπικής εξέτασης πτυέλων

Μία από μόνη της θετική εξέταση πτυέλων δεν αρκεί για τη διάγνωση της πιθανής φυματίωσης, εάν δεν υπάρχουν κλινικά και απεικονιστικά συμβατά ευρήματα και τούτο διότι θετική απάντηση μπορεί να υπάρχει λόγω παρουσίας: άτυπων μυκοβακτηριδίων, Νοκάρδιας, *B. Subtilis*, κρυπτοσποριδίου και άλλων.

Ψευδώς θετική απάντηση υπάρχει 1) σε λάθη του εργαστηρίου όπως: επιμολύνσεις, λάθος στις τεχνικές, artifacts και από πρόσμιξη τροφών και επιμολυσμένου νερού από άτυπα μυκοβακτηρίδια και 2) σε ενεργοποίηση μικρής και παλαιάς φυματικής εστίας από νεόπλασμα ή οξεία λοίμωξη⁵.

Ψευδώς αρνητική απάντηση μπορεί να παρατηρηθεί όταν το κλινικό δείγμα είναι ακατάλληλο, ο αριθμός των μυκοβακτηριδίων είναι μικρός, υπάρχει έλλειψη εμπειρίας και λάθη στις τεχνικές.

8. Ψευδώς θετικές καλλιέργειες για φυματίωση

Λάθη γίνονται παντού, ακόμη και στα καλύτερα και ποιοτικότερα εργαστήρια του κόσμου. Ενδείξεις για ψευδώς θετική καλλιέργεια αποτελούν τα παρακάτω, όταν:

- Όλα τα δείγματα ενός ασθενή έχουν αρνητική τη μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα και δίδουν μόνο μια θετική καλλιέργεια
- Δεν υπάρχουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση
- Την ημέρα που προσκομίστηκε το δείγμα με τη «θετική» καλλιέργεια υπήρξε στο εργαστήριο και άλλο δείγμα με θετική μικροσκοπική και καλλιέργεια
- Η ανάλυση του DNA του «θετικού» δείγματος είναι παρόμοια με το άλλο θετικό χωρίς να σχετίζονται επιδημιολογικά τα δύο αυτά άτομα
- Υπήρξε παρατεταμένος χρόνος παρακολούθησης της ανάπτυξης ή ανευρέθηκαν ελάχιστες αποικίες σε στερεό υλικό, συνήθως κάτω από 50⁸.

9. Λάθη στην εφαρμογή μοριακής τεχνικής για τη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης

Οι νεώτερες μοριακές τεχνικές για την αναγνώριση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης είναι: η Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (AMTD) της εταιρείας Gen Probe που έχει λάβει έγκριση από το FDA για χρήση σε θετικά και αρνητικά πτύελα στη μικροσκοπική εξέταση και η Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test (Amplicor MTB) της εταιρείας Roche για χρήση μόνο σε θετικά πτύελα στη μικροσκοπική εξέταση. Το FDA προς το παρόν δεν έχει δώσει έγκριση για τα εξωπνευμονικά δείγματα.

Σήμερα στις ΗΠΑ η AMTD εφαρμόζεται απαραίτητα σαν εξέταση ρουτίνας σε κάθε θετικό δείγμα πτυέλων στη μικροσκοπική εξέταση, για επιβεβαίωση ότι η θετική μικροσκοπική οφείλεται σε φυματίωση και όχι σε άτυπο μυκοβακτηρίδιο, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν είναι σε θεραπεία για 7 ή περισσότερες μέρες και δεν έχει λάβει αντιφυματική θεραπεία τον τελευταίο χρόνο⁹.

Όταν λοιπόν έχουμε θετική μικροσκοπική πτυέλων και θετική μοριακή AMTD, τότε η φυματίωση είναι σχεδόν βεβαία. Στην περίπτωση θετικής μικροσκοπικής και αρνητικής μοριακής AMTD τότε μάλλον πρόκειται για άτυπο μυκοβακτηρίδιο.

Στην περίπτωση αρνητικών πτυέλων στη μικροσκοπική εξέταση (με την προϋπόθεση σοβαρής κλινικής υποψίας) και θετικής μοριακής AMTD μάλλον πρόκειται για φυματίωση. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα όμως της AMTD δεν αποκλείει τη νόσο και θα πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τις άλλες εξετάσεις και την κλινική υποψία. Όταν δεν υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία και η μικροσκοπική εξέταση είναι αρνητική τότε είναι προτιμότερο να μη γίνεται μοριακή τεχνική^{10,11}.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο οι επίσημες οδηγίες αναφέρουν ότι οι μοριακές τεχνικές πρέπει να εφαρμόζονται σε θετική μικροσκοπική πτυέλων, όταν το αποτέλεσμα τους θα αλλάξει την αντιμετώπιση των ασθενών ή πριν από εκτεταμένη διερεύνηση επαφών με φυματίωση¹². Πρόσφατα άρχισε να χρησιμοποιείται μια νεώτερη μοριακή τεχνική, η Xpert-TB/RIF, η οποία ανιχνεύει τόσο το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης κατευθείαν σε κλινικό δείγμα όσο και τυχόν ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη. Η μέθοδος υπόσχεται εξαιρετικά αποτελέσματα^{17,18}.

Συνοψίζοντας, η μοριακή τεχνική είναι πολύ χρήσιμη, ιδίως σε παρουσία σοβαρής κλινικής υποψίας αλλά ο ακρογωνιαίος λίθος της βακτηριολογικής διάγνωσης παραμένει η καλλιέργεια, από την οποία θα εφαρμόσουμε την ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

10. Όταν η πνευμονική φυματίωση με αρνητικά πτύελα μιμείται πνευμονία

Η πνευμονική φυματίωση μερικές φορές εμφανίζεται σαν μια οξεία κατάσταση μιμούμενη κλινικά και ακτινολογικά πνευμονία. Αν τα πτύελα είναι αρνητικά (τουλάχιστον 3) και ο ασθενής δεν εμφανίζει σημαντική κλινική βελτίωση μετά από μία εβδομάδα αγωγής με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, (δεν συνιστάται η χρήση κινολόνης) η διάγνωση της φυματίωσης θα πρέπει να θεωρείται πολύ πιθανή, ιδιαίτερα όταν απουσιάζει λευκοκυττάρωση^{5,13}.

Σε αυτή την περίπτωση και ενώ αναμένουμε τις καλλιέργειες, πολύ χρήσιμη θα ήταν η μοριακή τεχνική AMTD στα πτύελα του ασθενή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με βαριά και απειλητική για τη ζωή κλινική κατάσταση, όπου η διάγνωση πρέπει να επισπεύδεται, ιδίως όταν πρόκειται για ανοσοκατασταλμένα άτομα και ασθενείς με AIDS.

11. Όταν η πνευμονική φυματίωση θεωρείται «παλαιά»

Μερικές φορές όταν ένας ασθενής υποβάλλεται σε ακτινογραφία θώρακος για λόγους όπως: προεγχειρητικός έλεγχος, έλεγχος για άλλη νόσο, διορισμός στο δημόσιο, έναρξη εργασίας κ.λπ. παρατηρούνται ακτινολογικά ευρήματα που ερμηνεύονται ως «παλαιά φυματίωση» λόγω της παρουσίας ινωτικών βλαβών και ασβεστώσεων. Η περίπτωση ενεργού φυματίωσης θα πρέπει να διερευνάται πάντα και ιδιαίτερα σ' αυτούς που δεν έλαβαν θεραπεία στο παρελθόν.

12. Στη διάγνωση των βρογχεκτασιών

Κάθε ασθενής που διαγιγνώσκεται με βρογχεκτασίες πρέπει να ελέγχεται απαραίτητα με καλλιέργειες πτυέλων για πνευμονική φυματίωση.

13. Η μη χορήγηση θεραπείας με θεραπευτικό κριτήριο

Στις παρακάτω περιπτώσεις, όταν υπάρχει σοβαρή υποψία φυματίωσης, η έναρξη αντιφυματικής θεραπείας δεν πρέπει να καθυστερεί:

- 1) Σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως:
 - μηνιγγίτιδα, ιδιαίτερα επί λεμφοκυττάρωσης στο ENY
 - κευχροειδής φυματίωση
 - αναπνευστική ανεπάρκεια
 - μεγάλη αιμόπτυση, χωρίς άλλη προφανή αιτία
 - αυτόματος πνευμοθώρακας ιδιαίτερα με παρουσία βρογχοϋπεζωκοτικού συριγγίου
- 2) Όταν τα κλινικοακτινολογικά ευρήματα είναι πολύ ύποπτα για φυματίωση ενώ ο μέχρι στιγμής βακτηριολογικός έλεγχος είναι αρνητικός

Πριν αρχίσει η θεραπεία, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί ο ασθενής για τυχόν ευρήματα από τη φυσική εξέταση που διέλαθαν της προσοχής μας και αναμένεται να βοηθήσουν διαγνωστικά π.χ. διογκωμένοι λεμφαδένες. Επίσης θα πρέπει να βεβαιωθούμε ότι έχουν σταλεί επαρκή δείγματα για μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια ή βιοψία και αναμένονται αργότερα τα αποτελέσματα.

Παρακολουθούμε στενά τον ασθενή για να επιβεβαιώσουμε τη θεραπευτική ανταπόκριση. Όταν δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ελέγχουμε για άλλη διάγνωση ή συνύπαρξη με άλλη νόσο π.χ. βρογχογενή καρκίνο, σαρκοείδωση, πνευμονοκονίωση, κολλαγονώσεις.

14. Ανεπαρκής ή λανθασμένη αξιολόγηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με θεραπευτικό κριτήριο

- Η βελτίωση των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων στο δίμηνο και η ύπαρξη αρνητικών καλλιέργειών συνεπάγεται απαραίτητα συνέχιση της θεραπείας.
- Η επιδείνωση αντίθετα, επιβάλλει εντατικό έλεγχο 1) για άλλη νόσο, 2) για την πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης, 3) για την περίπτωση μη συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία, 4) για δυσαπορρόφηση των φαρμάκων (επί παρουσίας εμέτων)
- Η στασιμότητα είναι συμβατή με ανενεργό φυματίωση ή άλλη παθολογική κατάσταση
- Η αρχική ανταπόκριση ακολουθούμενη από επιδείνωση οφείλεται σε 1) μη συμμόρφωση στη χορηγούμενη αγωγή, 2) δευτεροπαθή ανθεκτικότητα, 3) συνύπαρξη με πνευμονία.

15. Ανεπαρκής διερεύνηση της πλευρίτιδας

- Υποψιαζόμαστε TB πλευρίτιδα επί παρουσίας συμβατών κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων, θετικής manpoux και παραγόντων κινδύνου ενδεχομένως.
- Ενισχύουμε τη διάγνωση με ανεύρεση εξιδρωματικού λεμφοκυτταρικού πλευρικού υγρού με χαμηλή γλυκόζη και αυξημένη ADA.
- Απαραίτητη είναι η υπεζωκοτική βιοψία για λήψη υλικού 1) για ιστοκαλλιέργεια για B - Koch στο μικροβιολογικό εργαστήριο χωρίς φορμόλη και 2) για ιστολογική εξέταση στο παθολογοανατομικό εργαστήριο.
- Πολύ συχνά η μικροσκοπική εξέταση για οξεία και η καλλιέργεια για B - Koch του υγρού είναι αρνητικές (ένα 20% μόνο δίνει θετική καλλιέργεια).
- Η ανεύρεση θετικής μοριακής AMTD στο υγρό είναι σχεδόν παθολογική για φυματίωση. Αρνητική απάντηση όμως δεν αποκλείει τη νόσο^{9,11}.

16. Καθυστερημένη διάγνωση της κεγχροειδούς φυματίωσης

Η κεγχροειδής φυματίωση παρουσιάζει μεγάλη θνησιμότητα, δυσκολίες στη διάγνωση και αρκετές φορές δεν την υποψιάζεται ο κλινικός γιατρός. Λόγω αιματογενούς διασποράς προσβάλλει πολλά όργανα και τα συχνότερα συμπτώματα της είναι ο πυρετός και η απώλεια βάρους. Ο βήχας, όταν είναι παρών, είναι συχνά ξηρός. Οι ασθενείς δεν εμφανίζουν πάντα οξεία κλινική εικόνα και τα συμπτώματα μπορεί να υπάρχουν από τριμήνου. Συνήθως η κλινική εξέταση του θώρακα είναι φυσιολογική ενώ η ακτινογραφία θώρακος στο 30% των περιπτώσεων είναι αρνητική. Τα συχνότερα ευρήματα στη φυσική εξέταση είναι: πυρετός 96%, ηπατομεγαλία 50%, λεμφαδενίτιδα 20%, ευρήματα από το ΚΝΣ 20%, σπληνομεγαλία 15%¹⁴.

Ο διαγνωστικός έλεγχος θα στραφεί στην παρουσία των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων. Η διάγνωση θα τεκμηριωθεί από υλικό πτυέλων, πλευρικού υγρού, αίματος, ENY και βιοψίες υπεζωκότα, ήπατος ή FNA λεμφαδένα για μικροσκοπική εξέταση, μοριακή τεχνική AMTD και καλλιέργεια.

Ο ασθενής με βαριά κλινική εικόνα, ύποπτος για αιματολογική διασπορά φυματίωσης, πρέπει να υποβάλλεται σε αιμοκαλλιέργεια ή και οστεομυελική βιοψία για μικροσκοπική, μοριακή τεχνική AMTD και καλλιέργεια, ιδιαίτερα οι ασθενείς που πάσχουν ήδη από AIDS¹⁵.

Στην περίπτωση που υπάρχει ηπατομεγαλία με αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT μπορεί να γίνει βιοψία ήπατος για λήψη υλικού για μικροσκοπική, μοριακή τεχνική, καλλιέργεια και ιστολογική εξέταση. Αντενδείξεις της βιοψίας ήπατος είναι η διαταραχή πήξεως του αίματος, η θρομβοκυτοπενία, ο ασκίτης και ο ίκτερος με διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων¹⁴.

17. Σε υποψία μηνιγγίτιδας

Κάθε ασθενής με ανεξήγητη διανοητική σύγχυση, μειωμένη αντίληψη ή μηνιγγιτισμό πρέπει να υποβάλλεται σε οσφυονωτιαία παρακέντηση. Ευρήματα συμβατά με φυματίωση αποτελούν: η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και στο ENY η αύξηση του λευκώματος και των κυττάρων > 100/ ml, η λεμφοκυττάρωση, η χαμηλή γλυκόζη, η αυξημένη ADA και τα φυμάτια του χοριοειδούς. Στο ENY επίσης, θα πρέπει απαραίτητα να γίνει μοριακή τεχνική AMTD, μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια για B-Koch^{5,11}.

18. Σε κάθε πιθανή εξωπνευμονική μορφή φυματίωσης

Σε κάθε επέμβαση που υποβάλλεται ένας ασθενής από χειρουργό, ακτινολόγο ή κλινικό ιατρό με σκοπό τη λήψη υλικού για παθολογοανατομική εξέταση θα πρέπει να λαμβάνεται ξεχωριστά, χωρίς να τοποθετείται σε φορμόλη,

υλικό από: FNA λεμφαδένα, πύον λεμφαδένα, οποιοδήποτε ιστό, ασκίτικο υγρό, αίμα, ENY και να αποστέλλεται για καλλιέργεια για B-Koch πάντα, (εξέταση ρουτίνας) είτε υπάρχει είτε δεν υπάρχει υποψία φυματίωσης.

Σε περίπτωση όμως σοβαρής υποψίας, χρήσιμη είναι και η μοριακή τεχνική AMTD και απαραίτητη η ακτινογραφία θώρακος για πιθανή συνύπαρξη πνευμονικής φυματίωσης¹².

19. Με την απόφαση χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας

Οφείλουμε να ελέγξουμε

- αν «εξαντλήσαμε» τις προσπάθειες για λήψη επαρκούς υλικού (τουλάχιστον 3 δειγμάτων) για βακτηριολογική διάγνωση και έλεγχο ευαισθησίας.
- αν πρόκειται για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση.
- Ποτέ δε χορηγούμε θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση επί παρουσίας συμπτωμάτων αν δεν αποκλείσουμε νόσο σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος.
- Ελέγχουμε πάντα για συνύπαρξη HIV, HbsAg, HCV
- Εκτιμούμε γενική αίματος, ούρων, ηπατική – νεφρική λειτουργία, οπτική οξύτητα και ακουόγραμμα ενδεχομένως

Τελειώνοντας, χρειάζεται βεβαίως να ενισχύσουμε την υποψία μας για τη φυματίωση, έχοντας κατά νου, ότι ο επόμενος ασθενής που θα διαβεί τη πόρτα του ιατρείου μας, ίσως έχει φυματίωση!

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.who.int/gtb
2. Daries PDO – The Challenge of tuberculosis. JRSoc Med 2003; 96: 262 – 5
3. Heffner JE, Strange C, Sahn SA. The impact of respiratory failure on the diagnosis of tuberculosis. Arch Intern Med 1998;148:1103-8
4. Katz I., Rosenthal MD., Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. Chest 1985;87:770-4
5. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία. Φυματίωση, τόμος Β, 1593-1870. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη 2005
6. Hudson CP, et al. Diagnosing HIV-associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4;240-5
7. Post FA., et al. Pulmonary tuberculosis in HIV infection. Tuberc Lung Dis 1995;76:518-521
8. Centers for Disease Control and Prevention: Multiple misdiagnoses of tuberculosis resulting from laboratory error. Wisconsin, 1999-6, MMWR 1997;46(34):800
9. www.doh.state.fl/us/disease_ctrl/guidelines/TB15/DiagnosisEval.pdf

10. Daniel Brodie, Neil.W.Schluger. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005;26:247-251
11. Health Technology Assessment 2007;vol 11:no 3
12. www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/TB
13. Hopewell P., Pai M., Maher D., Uplecar M., Roriglione M. International standards for tuberculosis care. *Lancet Inf Dis* 2006;6:710-25
14. Maartens G., et al. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990;89(3);291-6
15. von Gottberg A., et al. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:80-6
16. www.nice.org.uk/CG033
17. *NEJM* 2010;363(11):1005-1015
18. www.who.int/tb/laboratory/mtbrifrollout/en/index.html

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

**Απόστολος Παπαβασιλείου¹, Μαρία Παλαύρα²,
Αντώνης Βασιιάς³, Αιμιλία Γ. Τσαρουχά⁴,
Βασίλης Σγούντζος¹, Βασίλης Ταμβάκης¹,
Μιχάλης Τουμπής⁵, Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου⁵**

¹ Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,

² Πνευμονολόγος, Επίκ. Επιμελήτρια Β', 8ης Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

³ Πνευμονολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Γ' Παν/κης Παθολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ

⁴ Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ,

⁵ Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ

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 της 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 εμπεριέχει κάποιους κανόνες, οι οποίοι πρέπει να τηρούνται πιστά από το θεράποντα ιατρό, που με τη σειρά του πρέπει να είναι εξειδικευμένος και εξοικειωμένος τόσο με τη θεραπευτική στρατηγική όσο και με τις πιθανές παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων. Και επιπλέον 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 εν 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 οι οποίες είναι σχετικά υποξικές.

Επιπλέον, το μυκοβακτηρίδιο έχει μέσο χρόνο πολλαπλασιασμού γύρω στις 20 ώρες, γεγονός που εξηγεί γιατί τα αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται μία φορά την ημέρα αλλά και γιατί απαιτείται ιδιαίτερα μεγάλη χρονική διάρκεια θεραπείας. Το γεγονός επίσης της ανάπτυξης υψηλών ποσοστών ανθεκτικών στελεχών στα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα εξηγεί την αναγκαιότητα της χορήγησης συνδυασμών φαρμάκων, ώστε να αποτραπεί η ελλιπής θεραπεία αλλά και η ανάπτυξη νέων ανθεκτικών στελεχών. Για παράδειγμα στην Ισονιαζίδη (INH) και τη Στρεπτομυκίνη (SM) το ποσοστό ανθεκτικότητας ανέρχεται σε 10^{-6} , στη Ριφαμπικίνη (RIF) σε 10^{-8} και στην Εθαμβουτόλη (EMB) σε 10^{-5} ^{1,2}.

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

- 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.
- Ο ενδοκυττάριος, που αναπτύσσεται σε όξινο pH, έχει βραδεία ανάπτυξη και αριθμεί περί τους $10^4 - 10^5$ βακίλους.
- Ο εξωκυττάριος 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 κάτω από 10^5 βακίλους.
- Ο «εν υπνώσει» (dormant) πληθυσμός, μέσα σε ινώδεις ή αποπιτανωμένους ιστούς, που αριθμεί μικρό αριθμό βακίλων και δεν επηρεάζεται από τα χορηγούμενα φάρμακα και τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του ξενιστή⁵.

Με βάση τα παραπάνω καθορίζεται και η δραστηριότητα των αντιφυματικών φαρμάκων στους διάφορους υποπληθυσμούς. Αναλυτικότερα, η INH (H) έχει βακτηριοκτόνο δράση τόσο κατά των εξωκυττάρων όσο και κατά των ενδοκυττάρων βακίλων. Η RIF (R) επίσης έχει βακτηριοκτόνο δράση κατά των εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων βακίλων αλλά επιπλέον έχει και αποστειρωτική δράση κατά των βραδέως πολλαπλασιαζομένων υποπληθυσμών. Η Πυραζιναμίδα (PZA) δρα κυρίως στους βραδέως πολλαπλασιαζόμενους βακίλους και είναι βακτηριοκτόνος. Έχει όμως και αποστειρωτική δράση λειτουργώντας συνεργικά με την INH και RIF. Η Εθαμβουτόλη (E) έχει δράση που εξαρτάται από τη δοσολογία της και είναι βακτηριοκτόνος σε δόση 25 mg/kg ημερησίως, τόσο σε ενδοκυττάρους όσο και σε εξωκυττάρους βακίλους. Σε δόση 15 mg/kg ημερησίως έχει βακτηριοστατική δράση.

Η Στρεπτομυκίνη (S) και τα άλλα ενέσιμα φάρμακα είναι βακτηριοκτόνα μόνο σε εξωκυττάριους βακίλους και ιδιαίτερα στους ενδοκοιλοτικούς υποπληθυσμούς.

Συμπερασματικά, το πλέον δραστικό φάρμακο έναντι των ταχέως πολλαπλασιαζομένων βακίλων είναι η INH και ακολουθούν κατά σειρά δραστικότητας η RIF, η SM και η EMB. Αντιθέτως η PZA (Z) έχει ασθενέστερη βακτηριοκτόνο δράση ειδικά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας, διότι δεν δρα στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους βακίλους. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι τα φάρμακα που δρουν βακτηριοκτόνα στους ταχέως πολλαπλασιαζομένους βακίλους είναι αυτά που κυρίως αποτρέπουν την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών του μυκοβακτηριδίου. Στο θέμα του συνδυασμού φαρμάκων, ο συνδυασμός INH και RIF μαζί με κάποιο άλλο συνοδό φάρμακο προλαμβάνει σε ικανό βαθμό την ανάπτυξη αντοχής, ενώ η PZA δεν είναι εξίσου δραστική. Επομένως ποτέ δεν πρέπει να χορηγούμε μόνο PZA μαζί με ένα άλλο φάρμακο στη θεραπεία ενεργού TB¹. Η EMB και η SM τέλος, είναι φάρμακα με ικανή δραστικότητα έναντι της ανάπτυξης αντοχής.

Όσον αφορά στην αποστειρωτική δράση των φαρμάκων, τα πλέον ισχυρά είναι η RIF και η PZA ενώ ακολουθούν η INH και η SM. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η αποστειρωτική δράση της RIF ασκείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας ενώ της PZA μόνο κατά το πρώτο δίμηνο³. Οποσδήποτε, όταν δε μπορεί να χορηγηθεί RIF για οποιοδήποτε λόγο, (π.χ. αντοχή, αλλεργία, δυσανεξία) τότε η PZA 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 αποτυχία ή υποτροπή όταν η διάρκεια της θεραπείας δεν είναι κατάλληλη και δεν συνδυάζεται με αποστειρωτικά φάρμακα.

ΤΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ομάδα 1η (Πρωτεύοντα):

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

Ομάδα 2η (Ενέσιμα):

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

Ομάδα 3η (Φθοριοκινολόνες):

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

Ομάδα 4η (Δεύτερης γραμμής βακτηριοστατικά από του στόματος):

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

Ομάδα 5η (Παράγοντες με ακαθόριστη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της φυματίωσης):

- Λινεζολίδη (Lzd) 600mg/ημ / Κλοφαζιμίνη (Cfz) 100-200mg/ημ / Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη (Ipm / Cln) 1000mg x2/ημ,
- Ριφαμπουτίνη 5mg/kg/ημ (300-450 mg/ημ),
- Υψηλή δόση ισονιαζίδης (INH) 15mg/kg/ημ, θειοριδαζίνη (Tdz) 25mg x3/ημ, θειακεταζόνη (Thz) 150mg/ημ,
- Αμοξυκυκλίνη / κλαβουλανικό οξύ (Amx / Clv) 875/125 mg x2/ημ^{6,14,24-26}

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σε ανθεκτικότητα στη μικρή συγκέντρωση (0,2) της ισονιαζίδης (INH) παρατηρείται και ανθεκτικότητα στην εθειοναμίδη (Eto) και αντίστροφα.

Σε ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη (RIF) παρατηρείται κατά 80% και πλέον ανθεκτικότητα και στη ριφαμπουτίνη (Rfb).

Ανθεκτικότητα στην αμικασίνη (Am) δίνει ανθεκτικότητα και στην καναμυκίνη (Km) και αντίστροφα.

Παρατηρείται διασταυρούμενη ανθεκτικότητα 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 ανθεκτικότητα²⁵.

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 4πλο σχήμα με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη γνωστό και ως HRZE με τις παρακάτω δοσολογίες και αν είναι δυνατό υπό άμεση καθημερινή επίβλεψη της θεραπείας:

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

Το πρώτο δίμηνο της θεραπείας (8 εβδομάδες - 56 δόσεις) θεωρείται ως *αρχική φάση*. Κατά τη φάση αυτή χορηγούνται και τα τέσσερα φάρμακα άπαξ ημερησίως και αναμένουμε τον έλεγχο ευαισθησίας τόσο από τον μοριακό έλεγχο (σε 2-3 ημέρες) όσο και από τον συμβατικό έλεγχο που είναι πιο αξιόπιστος (σε 1 μήνα μετά από απομόνωση και ταυτοποίηση σε υγρή καλλιέργεια MGIT, περίπου στο δίμηνο από στέρεα καλλιέργεια Lowenstein-Jensen). 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, ακολουθεί η *συνεχιζόμενη φάση* θεραπείας. *Απαραίτητη προϋπόθεση* είναι ο ασθενής να παρουσιάζει 1) κλινική και 2) απεικονιστική βελτίωση και να έχει 3) αρνητικά πτύελα ή άλλο υλικό και 4) το στέλεχος να είναι πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα. Αν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινική και απεικονιστική βελτίωση δε θα διακόπτεται κανένα φάρμακο και ο ασθενής θα επανεκτιμάται από εξειδικευμένο ιατρό στη φυματίωση.

Η *συνεχιζόμενη φάση* διαρκεί τουλάχιστον 4 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 έχει σπηλαιώδη φυματίωση ή έχει θετικές καλλιέργειες μετά από 2μηνη θεραπεία, η *συνεχιζόμενη φάση* θα διαρκεί *τουλάχιστον* 7 μήνες (26 εβδομάδες - 182 δόσεις) και άρα η συνολική θεραπεία τουλάχιστον 9 μήνες (34 εβδομάδες - 238 δόσεις)^{4,7}.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα αντιφυματικά φάρμακα είναι σχετικά σπάνιες αλλά σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρές. Οι συχνότερες από αυτές και τα εμπλεκόμενα φάρμακα είναι:

- α) το εξάνθημα (από οποιοδήποτε φάρμακο),
- β) οι γαστρεντερικές διαταραχές (από οποιοδήποτε φάρμακο),
- γ) η ηπατοτοξικότητα (από την ισονιαζίδη, τη ριφαμπικίνη, την πυραζιναμίδη, εθειοναμίδη, PAS, μοξιφλοξασίνη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, κλαβουλανικό οξύ, ριφαμπουτίνη),
- δ) η περιφερική νευρίτιδα κυρίως στους ηλικιωμένους, διαβητικούς, αλκοολικούς, ανοσοκατασταλμένους (από την ισονιαζίδη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη),
- ε) η οπτική νευρίτιδα που εκδηλώνεται με μείωση της οπτικής οξύτητας και δυσχρωματοψία (από την εθαμβουτόλη, λινεζολίδη και σπάνια από την ισονιαζίδη),
- στ) η ουρική αρθρίτιδα (από την πυραζιναμίδη),

Εναλλακτικά διαλείποντα σχήματα χορήγησης θεραπείας υπό άμεση επίβλεψη θεραπείας (DOT) σε νέες περιπτώσεις ασθενών χωρίς θεραπεία στο παρελθόν και στέλεχος πλήρως ευαίσθητο (4, 6)

	Αρχική φάση θεραπείας	Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας
1	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	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
	Όχι επί HIV (+)	Όχι επί HIV (+)

- ζ) η νεφροτοξικότητα (από τις αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη, ριφαμπουτίνη, ιμιπενέμη, αμοξυκυκλίνη / κλαβουλανικό),
- η) η νευροτοξικότητα (από τις αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη)
- θ) η ωτοτοξικότητα (από τις αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη) και
- ι) η καταστολή του μυελού (λινεζολίδη)

Σε περιπτώσεις που αναγνωρίζεται αντίδραση υπερευαισθησίας, (πυρετός, εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου ή δύσπνοια) συνιστάται διακοπή της αγωγής και απομόνωση του υπεύθυνου φαρμάκου. Οι ριφαμυκίνες (Ριφαμπικίνη και Ριφαμπουτίνη) συχνά εμπλέκονται με αιματολογικές διαταραχές, συνηθέστερες των οποίων είναι η λευκοπενία και η θρομβοπενία. Η τελευταία 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 των φυσιολογικών 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. Ο ασθενής ωστόσο θα πρέπει να βρίσκεται σε στενή παρακολούθηση και να υποβληθεί σε επανέλεγχο μετά από 2 εβδομάδες, οπότε εάν η υπερχολερυθριναιμία επιμένει, τότε η θεραπεία θα διακοπεί. Στην περίπτωση που έχουμε πολύ βαριά κλινική εικόνα και εκτεταμένη φυματίωση χορηγούμε τουλάχιστον 3 μη ηπατοτοξικά φάρμακα όπως: εθαμβουτόλη, ενέσιμο (π.χ. αμικασίνη, καπρεομυκίνη), λεβοφλοξασίνη, και κυκλοσερίνη ή εναλλακτικά αναμένουμε την πτώση των τρανσαμινασών στις φυσιολογικές τιμές ή σε επίπεδα μικρότερα του διπλάσιου των φυσιολογικών και επαναχορηγούμε τα αντιφυματικά φάρμακα ένα – ένα, ανά εβδομάδα, αρχίζοντας από τη ριφαμπικίνη.

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 κνησμός, τότε συγχωρούνται αντιισταμινικά και συνεχίζουμε τη θεραπεία.

Στην περίπτωση που είναι γενικευμένο και ερυθματώδες, διακόπτονται τα φάρμακα και μετά την υποχώρηση ή εξάλειψη του εξανθήματος επαναχορηγούμε ανά 2-3 ημέρες κάθε φάρμακο.

Τα φάρμακα επαναχορηγούνται κάθε ένα ξεχωριστά με την πιο κάτω σειρά:

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 τελευταίο φάρμακο που προστέθηκε. Αν όμως το εξάνθημα συνοδεύει βαριά φυματίωση και η διακοπή της θεραπείας δεν είναι δυνατή, χορηγούνται 3 νέα φάρμακα και ξεκινά η επαναχορήγηση μετά την εξάλειψη του εξανθήματος.

Η εμφάνιση γαστρεντερικής δυσανεξίας εκδηλώνεται με ναυτία, ανορεξία, εμέτους 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 θεωρείται ότι είναι μια φλεγμονώδης απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα και η οποία παρατηρείται μετά την αρχική βελτίωση των ασθενών με φυματίωση ή και ασθενών με HIV καθώς και σε συνύπαρξη και των δύο νόσων TB και AIDS⁸.

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

Η παράδοξη επιδείνωση μπορεί να εκδηλωθεί με οποιαδήποτε μορφή, συνήθως όμως αφορά λεμφαδενίτιδα τραχηλική ή μεσοθωρακίου, εμφάνιση νέων διηθημάτων στο πνευμονικό παρέγχυμα ή και επιδείνωση σε βλάβες που αφορούν το ΚΝΣ. Πυρετός μπορεί να συνυπάρχει αλλά δεν είναι απαραίτητο.

Η διάρκεια της παράδοξης επιδείνωσης μπορεί να κυμαίνεται από λίγες ημέρες έως πολλές εβδομάδες με πολλαπλές υποτροπές ενδεχομένως.

Η διάγνωση των παράδοξων αντιδράσεων βασίζεται στον αποκλεισμό τυχόν αναζωπύρωσης της φυματίωσης, κακή συμμόρφωση στη θεραπεία, φαρμακευτικές παρενέργειες, ανθεκτικότητα στα φάρμακα, παρουσία άλλης λοίμωξης ή νόσου.

Η πρεδνιζόνη σε δόσεις 20-50 mg ημερησίως για 2 εβδομάδες και μετά σταδιακή διακοπή συνήθως δίδει ύφεση και πλήρη εξάλειψη των παράδοξων αντιδράσεων. Οι μικρές και ήπιες αντιδράσεις συνήθως δεν απαιτούν θεραπεία με κορτικοειδή.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- 1) Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας πρέπει να βασίζεται κυρίως στην πολύ σοβαρή κλινική και ακτινολογική υποψία ακόμα κι όταν δεν υπάρχει εργαστηριακή επιβεβαίωση⁵.
- 2) **Όλοι οι ασθενείς ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία θώρακος.**
- 3) **Πριν την έναρξη της θεραπείας** πρέπει να στέλλονται στο εργαστήριο τουλάχιστον 3 δείγματα πτυέλων ή άλλου υλικού (σε εξωπνευμονική εντόπιση) για άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα, απλή και καλλιέργεια για β - Koch σε υγρό και στερεό θρεπτικό υλικό, καθώς και μοριακή αναζήτηση *M. Tuberculosis* (AMTD, XpertMTB/RIF)^{28, 29}, ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου, καθώς και συμβατικό και μοριακό έλεγχο ευαισθησίας.
- 4) **Όταν οι ασθενείς αδυνατούν να αποβάλλουν πτύελα, υποβάλλονται σε πρόκληση με εισπνοή 10ml υπέρτονου διαλύματος NaCl 5-15%. Σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ ή βρογχικό άσθμα πρέπει να προηγείται εισπνοή β2 διεγέρτη.**
- 5) **Αν οι απλές πτυέλων ή η μοριακή αναζήτηση (AMTD, Xpert TB/RIF) είναι αρνητικές, τότε μπορεί να γίνει λήψη γαστρικού υγρού η βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL).**
- 6) **Επί θετικών πτυέλων για οξεάντοχα ή επί θετικών μοριακών τεχνικών να γίνεται άμεσα και μοριακός έλεγχος ευαισθησίας σε ισονιαζίδη (H) και ριφαμπικίνη (R) που το αποτέλεσμα λαμβάνεται σε 2-3 μέρες⁶.**
- 7) Σε εξαιρετικά ισχυρή υποψία ανθεκτικότητας, 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) Επειδή η φυματίωση είναι ο μεγαλύτερος μίμος όλων των νόσων, *κάθε βιοπτικό υλικό* (χωρίς να τίθεται σε μορμολή) πρέπει να ελέγχεται για πιθανή φυματίωση και με καλλιέργεια ιδίως μετά από χειρουργική επέμβαση στον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο¹⁶.
- 9) **Σε ιστορικό προηγούμενης θεραπείας, είναι αυστηρά απαραίτητος ο μοριακός και ο συμβατικός έλεγχος ευαισθησίας για τη χορήγηση κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος⁶.**
- 10) **Όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, ισονιαζίδη (H), ριφαμπικίνη (R), πυραζιναμίδα (Z) και εθαμβουτόλη (E) χορηγούνται με άδειο στομάχι, 2 ώρες μακριά από αντιόξινα με αλουμίνιο, όλα μαζί άπαξ ημερησίως, επειδή ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού του μυκοβακτηριδίου είναι 20 ώρες αλλά και για καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς. Οι διαιρούμενες δόσεις να αποφεύγονται^{1,2,5,28}.** Προσοχή στη χορήγηση της RIF με άλλα φάρμακα επειδή επιταχύνει το μεταβολισμό τους και απαιτείται τροποποίηση της δόσης τους (πχ αντιδιαβητικά, αντισυλληπτικά, αντιπηκτικά, στεροειδή, διγοξίνη, αντιυπερτασικά κτλ) .
- 11) **Σε έλλειψη του ενζύμου G6PD** χορηγείται σχήμα RZE για 6 - 9 μήνες τουλάχιστον εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα ή RZE το πρώτο 2μηνο και μετά RE για άλλους 10 μήνες (η ισονιαζίδη, οι κινολόνες και τα ενέσιμα ενέχονται για αιμόλυση).
- 12) **Σε απομόνωση και ταυτοποίηση *M. bovis* (βόειος τύπος)** συνήθως μετά από θεραπευτική έκχυση BCG σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, θα χορηγηθεί θεραπευτικό σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη θα συνεχίσει για τουλάχιστον 7 μήνες ακόμα HR. Το *M. bovis* είναι πάντα ανθεκτικό στην πυραζιναμίδα⁷.
- 13) **Σε εγκυμοσύνη και φυματίωση** χορηγείται HRE για τουλάχιστον 9 μήνες. Πυραζιναμίδα, ενέσιμες αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη και κινολόνες αποκλείονται λόγω τερατογόνου δράσης. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση B₆ σε δόση 15-25 mg ημερησίως¹⁴.
- 14) **Σε σοβαρή ηπατική νόσο** και φυματίωση με άνοδο των τρανσαμινασών λιγότερο από το τριπλάσιο χορηγείται ένα ηπατοτοξικό φάρμακο. Προτιμάται η ριφαμπικίνη ως λιγότερο ηπατοτοξικό. Αν όμως υπάρχει υπερχοληρυθριναιμία προτιμάται η ισονιαζίδη. Ένα αποδεκτό σχήμα περιλαμβάνει: ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη και ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη για τουλάχιστον 3 μήνες), 12 μήνες συνολικά εφόσον το στέλεχος βρεθεί ευαίσθητο. Σε πολύ σοβαρή ηπατική νόσο με ηπατική ανεπάρκεια, χορηγείται σχήμα χωρίς ηπατοτοξικό φάρμακο με εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, ενέσιμο (αμικασίνη

ή καπρεομυκίνη για 6 μήνες) και κυκλοσερίνη 24 μήνες συνολικά με στέλεχος ευαίσθητο. Όταν υπάρχει ιστορικό ηπατίτιδας Β ή C (φορείς) χωρίς άνοδο των τρανσαμινασών χορηγείται σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο συνεχίζεται η θεραπεία με HR για ακόμη 7 μήνες^{14,23}. Η φυματίωση από μόνη της μπορεί να προσβάλει το ήπαρ και να δίνει αυξημένες τρανσαμινάσες που υποχωρούν πλήρως με την αντιφυματική θεραπεία.

15) **Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια** και φυματίωση με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min αλλά και οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση λαμβάνουν *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 πυραζιναμίδη. Οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη χορηγούνται σε δόση 12-15 mg/kg δύο-τρεις φορές εβδομαδιαίως. Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250 mg ή τρεις φορές την εβδομάδα σε δόση 500 mg. Το PAS χορηγείται καθημερινά σε δόση 4g x 2. Η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη χορηγείται σε δόση 500 mg x 3 με κάθαρση κρεατινίνης 20-40 ml/min ενώ σε κάθαρση <20 ml χορηγείται σε δόση 500 mg x 2¹⁴.

16) **Στην περίπτωση HIV (+)** ασθενών το γνωστό 4πλό σχήμα 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 9μηνη ή να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιέργειών του ασθενούς. Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύπλοκη και απαιτεί συνεργασία με ειδικά τμήματα. Ο συνδυασμός της αντιφυματικής και αντιρετροϊκής θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση τους. Προτιμητέο είναι βέβαια, εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, να ολοκληρώνεται η αρχική φάση της θεραπείας και στη συνέχεια να προστίθεται η αντιρετροϊκή αγωγή. Η αλληλεπίδραση των αντιρετροϊκών με τις ριφαμυκίνες, (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη), απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Μεταξύ των δύο, προτιμότερη είναι η ριφαμπουτίνη λόγω μικρότερης αλληλεπίδρασης.

17) **Ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε ένα αμφίβολο ή αποτυχημένο σχήμα.** Η φυματίωση θεραπεύεται με σχήμα φαρμάκων το οποίο περιλαμβάνει τουλάχιστον 2, κατά προτίμηση, περισσότερα φάρμακα στα οποία το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο.

18) **Μεγάλη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση της πυριδοξίνης - B₆** γιατί ανταγωνίζεται πλήρως την ισονιαζίδη (H) mg προς mg^{18,19}. Συνιστάται σε ημερή-

σια δόση 10-25 mg ή 50 δύο φορές την εβδομάδα, σε σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, AIDS και ψύχωση.

19) **Τα στεροειδή** χορηγούνται κυρίως στην εξωπνευμονική φυματίωση και συγκεκριμένα σε μηνιγγίτιδα - βλάβη του ΚΝΣ, περικαρδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, λεμφαδενίτιδα με πίεση βρόγχου και σε επαπειλούμενη για τη ζωή κλινική εικόνα με αιματογενή διασπορά - κεχροειδή φυματίωση, σε δόσεις 35-40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως.

20) **Διαλείποντα σχήματα θεραπείας χορηγούνται μόνο υπό άμεση επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT).**

21) Αρχική εκτίμηση των ασθενών με γενική αίματος, ALT, AST, ALP, γGT, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ουρικό οξύ, σάκχαρο, έλεγχος για HIV, HbsAg, anti HCV, οπτική οξύτητα και τυχόν δυσχρωματοψία.

22) Μηνιαίος έλεγχος στα άμεσα πτύελα και καλλιέργειες μέχρι να ληφθούν δύο συνεχόμενες καλλιέργειες αρνητικές. Το 80% των ασθενών αρνητικοποιείται στο 2μηνο και το 95% μετά 3μηνη θεραπεία⁴.

23) Οι ασθενείς παρακολουθούνται κάθε μήνα για τυχόν συμπτώματα, δυσανεξία, παρενέργειες και γίνεται έλεγχος σωματικού βάρους. Επιπλέον, ελέγχονται με γενική αίματος, ALT, AST, ALP, γGT, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ουρικό οξύ, γενική ούρων και οφθαλμολογικά.

24) Ακτινολογικός έλεγχος ανταπόκρισης στη θεραπεία (ακτινογραφία θώρακος) γίνεται αρχικά στο 2μηνο, στη συνέχεια ανά 3μηνο και στο τέλος της θεραπείας.

25) Σε φαρμακευτικές παρενέργειες πριν αποφασιστεί η διακοπή κάποιου φαρμάκου εξετάζεται η προσθήκη συμπτωματικής θεραπείας, η αλλαγή της ώρας των δόσεων και η χορήγηση των φαρμάκων με ένα ελαφρύ γεύμα.

26) Οι ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο αποτυχίας ή υποτροπής - αναζωπύρωσης όπως: εκτεταμένη νόσος, σπηλαιώδης TB, θετική καλλιέργεια μετά 2μηνο θεραπεία, φαρμακευτική δυσανεξία, προβλήματα συμμόρφωσης, σωματικό βάρος χαμηλότερο από 10% του ιδανικού, πρέπει να λάβουν τουλάχιστον 9μηνη θεραπεία^{7,22}.

27) Η φυματίωση του ΚΝΣ και η μηνιγγίτιδα, η φυματίωση των οστών και αρθρώσεων καθώς και η λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου είναι προτιμότερο να θεραπεύονται τουλάχιστον 9 και κατά προτίμηση 12 μήνες^{5,6}. Τα αντιφυματικά φάρμακα με καλή συγκέντρωση στο ΕΝΥ είναι ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, μοξιφλοξασίνη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη και ιμιπενέμη/σιλαστατίνη.

28) Σε θετική καλλιέργεια μετά από 3μηνη θεραπεία ή σε μη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση, απαι-

τείται επανάληψη του ελέγχου ευαισθησίας, έλεγχος για μη συμμόρφωση και μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό⁴.

- 29) **Το τέλος της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από το συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία και δε βασίζεται μόνο στη χρονική διάρκεια της θεραπείας σε μήνες.**
- 30) **Μετά το τέλος της θεραπείας, οι ασθενείς ελέγχονται για 2 χρόνια, κάθε 4 μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε 6 μήνες το δεύτερο, με κλινικό, βακτηριολογικό και απεικονιστικό έλεγχο⁷.**
- 31) 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.
- 32) Η χορήγηση της θεραπείας θα πρέπει να βρίσκεται κάτω από την επίβλεψη ιατρού που είναι γνώστης και έμπειρος στη φυματίωση.

ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Όταν η αντιφυματική θεραπεία διακοπεί για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, κατά την αρχική φάση της θεραπείας, τότε θα πρέπει να ξεκινήσει από την αρχή. Σε διακοπή μικρότερη των 14 ημερών, συνεχίζεται κανονικά μέχρι τη συμπλήρωση 2 μηνών. Αν η διακοπή της θεραπείας λάβει χώρα κατά τη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας και εφόσον έχει ληφθεί ποσοστό μεγαλύτερο του 80% της προβλεπόμενης θεραπείας και ο ασθενής αρχικά είχε αρνητικά πτύελα, τερματίζουμε τη θεραπεία. Αν όμως η αρχική εξέταση πτυέλων ήταν θετική, τότε συνεχίζουμε την αγωγή μέχρι συμπλήρωσης του απαιτούμενου χρόνου. Αν έχει ληφθεί ποσοστό μικρότερο του 80% του προβλεπόμενου και η διακοπή είναι διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών, η θεραπεία αρχίζει από την αρχή. Αν στην παραπάνω περίπτωση η διακοπή είναι μικρότερη των 3 μηνών, απλά θα συμπληρωθεί ο απαιτούμενος χρόνος και οι δόσεις της θεραπείας.

ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗ

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 εμφανίζεται μετά από 6-12 μήνες. Στην περίπτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (τουλάχιστον 12 μήνες με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη) και

αναμένεται η νέα ευαισθησία, από τον μοριακό κυρίως αλλά και συμβατικό έλεγχο. Όταν δεν είναι εφικτό να γνωρίζουμε την προηγούμενη θεραπεία που έλαβε ο ασθενής και σε αναμονή του μοριακού ελέγχου ευαισθησίας χορηγούμε σχήμα με τα 5 φάρμακα, δηλ. HRZES.

Σε διαφορετική περίπτωση, όταν κινδυνεύει η ζωή του ασθενή, όπως βαριά κλινική κατάσταση, προσβολή ΚΝΣ, ανοσοκαταστολή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα, τα οποία δεν έχουν ληφθεί κατά το παρελθόν, μέχρι να ληφθεί το νέο test ευαισθησίας⁶.

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

Η βακτηριολογική επιβεβαίωση της φυματίωσης με θετικές καλλιιεργειες κυμαίνεται περίπου στο 80% των περιπτώσεων. Δυστυχώς το υπόλοιπο 20% αφορά σε μη κατάλληλη συλλογή δειγμάτων ή ανεπαρκή ποσότητα δειγμάτων ή μη αποστολή δειγμάτων για βακτηριολογικό έλεγχο, συνήθως λόγω μη υποψίας της νόσου από τον ιατρό. Επίσης, αρνητικές καλλιιεργειες μπορεί να έχουμε 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 καλλιιεργεια για β - Koch. Η ιστολογική εξέταση, για να είναι παθογνωμική για φυματίωση, θα πρέπει να περιγράφει κοκκιώματα με τυροειδή νέκρωση, ευρήματα, τα οποία όμως δε διαφέρουν από τα μη φυματικά (άτυπα) μυκοβακτηρίδια. Μόνο η καλλιιεργεια 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 4πλό χορηγούμενο σχήμα με HRZE, εκτός και αν έχουν αντένδειξη σε κάποιο από τα φάρμακα ή είναι σε εγκυμοσύνη. Μετά από 2 μήνες θεραπείας θα επανεκτιμώνται κλινικά και αν η αρχική ακτινογραφία θώρακα ήταν παθολογική τότε θα ζητηθεί και απεικονιστικός έλεγχος. Αν υπάρχει κλινική ή και απεικονιστική βελτίωση μετά από 2μηνη θεραπεία, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για επιπλέον 4 μήνες τουλάχιστον με τα 3 φάρμακα HRE (διακόπτεται η πυραζιναμίδη) λόγω της πιθανότητας της πρωτοπαθούς ανθεκτικότητας⁶. Σε περίπτωση που ο ασθενής νοσεί μετά από στενή επαφή με ασθενή με φυματίωση και στέλεχος πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα, τότε και μόνον τότε, μετά τη 2μηνη αρχική θεραπεία μπορούν να διακοπούν η πυραζιναμίδη και η εθαμβουτόλη.

Όταν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση ή/και η ακτινογραφία θώρακος σε σύγκριση με την προ 2 μηνών παραμένει αμετάβλητη, η διάγνωση της ενεργού φυματίωσης είναι αμφίβολη και η συνέχιση της θεραπείας για ενεργό φυματίωση δεν συνιστάται. Αν η δερμοαντίδραση φυματικής - 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 ενός πολυανθεκτικού στελέχους φυματίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΠΑΛΑΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Όταν ένα άτομο, ανεξαρτήτως ηλικίας, έχει συμβατή ακτινογραφία θώρακος με παλαιά φυματίωση (πχ. ινωδοσκληρυντικά στοιχεία στα οπίσθια τμήματα των άνω λοβών) με θετική mantoux ή θετική δοκιμασία ιντερφερόνης-γ (Quantiferon – T. spot TB) έχει υψηλό κίνδυνο για αναζωπύρωση της φυματίωσης^{10,11}. Επειδή συνήθως, δεν είναι εφικτό από την ακτινογραφία θώρακος να είμαστε βέβαιοι για τη δραστηριότητα των βλαβών και την ύπαρξη ενεργού νόσου φυματίωσης, σκόπιμο είναι αυτά τα άτομα να υποβάλλονται αρχικά σε θεραπεία με το 4πλο θεραπευτικό σχήμα HRZE (εκτός αντενδείξεων) για δύο μήνες^{12,13}. Πριν τη χορήγηση της θεραπείας θα δοθούν τουλάχιστον τρεις καλλιέργειες πτυέλων για β - Koch και θα γίνει εκτίμηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας με AST, ALT, χολερυθρίνη, κρεατινίνη, γενική ούρων, έλεγχο για HbsAg και αντισώματα HIV. Επίσης θα ελεγχθεί η γενική αίματος και ο έλεγχος θα επαναλαμβάνεται κάθε μήνα.

Σε θετική καλλιέργεια, ο ασθενής θα συνεχίσει 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 2-3 μήνες θεραπείας, θα διακόπτονται η πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη. Η ισονιαζίδη και η ριφαμπικίνη θα ληφθούν συνολικά 4 μήνες.

Σε αρνητική καλλιέργεια με ακτινολογική βελτίωση υπό θεραπεία, μετά την αρχική 2μηνη χορήγηση HRZE θα συνεχίζεται η χορήγηση με HRE για τουλάχιστον άλλους 4 μήνες⁶.

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

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

τη μετανάστευση των υπηκόων τους στη Δυτική Ευρώπη και Ελλάδα αλλά και η μετανάστευση από χώρες της Ασίας κυρίως και Αφρικής είναι η αιτία της αύξησης της ανθεκτικότητας των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης από το 1990 και μετά¹⁵. Σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε ένα-δύο ή και περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα. Το αντιφυματικό τμήμα του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία» δεν συνιστά τη χρήση των κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιφυματικής θεραπείας χωρίς τεκμηριωμένο έλεγχο ευαισθησίας των φαρμάκων αλλά και αποτρέπει τη χρήση των κινολονών σε σχήματα που δεν αναμένεται έλεγχος ευαισθησίας για τον κίνδυνο μονοθεραπείας και ανάπτυξης αντοχής στις κινολόνες.

Μια άλλη σημαντική αιτία της αύξησης της αντοχής των κινολονών της φυματίωσης είναι η αλόγιστη και μη κατάλληλη χρήση τους στη θεραπεία πνευμονίας γνωστής αιτιολογίας, ιδίως επί υποψίας φυματίωσης, χωρίς να αποκλειστεί προηγουμένως η φυματίωση¹⁶. Όταν χορηγηθεί κινολόνη σε «πνευμονία» (ενώ υπάρχει φυματίωση), ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει μικρή βελτίωση αλλά πιθανά θα αναπτυχθεί αντοχή του μυκοβακτηριδίου στην κινολόνη ιδίως επί χορήγησης της κινολόνης για περισσότερο από 10 ημέρες.

Ασφαλώς και έχουν θέση οι αναπνευστικές κινολόνες στη θεραπεία της φυματίωσης αλλά μόνο όταν είναι γνωστός ο έλεγχος ευαισθησίας των φαρμάκων, στη θεραπεία ανθεκτικής και πολυανθεκτικής φυματίωσης και σε εναλλακτικά σχήματα θεραπείας (με γνωστό τον έλεγχο ευαισθησίας), σε αλλεργία – δυσανεξία στα αντιφυματικά φάρμακα καθώς και σε συνύπαρξη φυματίωσης με ηπατική νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια.

ΣΧΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΛΛΕΡΓΙΑ – ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ – ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Απαραίτητη προϋπόθεση στη χορήγηση των παρακάτω σχημάτων θεραπείας είναι η προηγούμενη γνώση του ελέγχου ευαισθησίας (μοριακού ή/και συμβατικού).

Η χορήγηση κινολονών και δευτερευόντων αντιφυματικών χωρίς γνώση του ελέγχου ευαισθησίας είναι πολύ επικίνδυνη¹⁴⁻¹⁷.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟΤΥΧΙΑ

Σε θετικές καλλιέργειες μετά από 4 μήνες βέβαιης θεραπείας θεωρείται ότι υπάρχει αποτυχία. Τα αίτια της αποτυχίας είναι η μη συμμόρφωση, η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα, τα ιατρικά λάθη, η δυσαπορρόφηση των φαρμάκων και η αναμόλυνση με ένα νέο στέλεχος. Τα άτομα με υψηλό κίνδυνο ανθεκτικότητας είναι αυτά με ιστορικό αντιφυματικής θεραπείας στο παρελθόν, άτομα που

Αλλεργία-Δυσανεξία- Ανθεκτικότητα	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 M. Bovis

εκτίθενται με νοσούντες από ανθεκτική φυματίωση και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με μεγάλη επίπτωση της φυματίωσης. Η πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης είναι μεγάλη και σε λήψη ανεπαρκούς θεραπείας για > 15 ημέρες καθώς και σε επιμένουσα θετική καλλιέργεια πέραν του 2μήνου θεραπείας.

Ανθεκτική θεωρείται η φυματίωση όταν διαπιστωθεί αντοχή σε τουλάχιστον ένα από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα HRZE.

Πολυανθεκτική θεωρείται η φυματίωση σε ύπαρξη αντοχής τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (MDR – TB).

Υπερανθεκτική θεωρείται η φυματίωση όταν εμφανίζεται αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, κινολόνη και σε ένα από τα ενέσιμα καπρεομυκίνη ή αμικασίνη (XDR – TB)^{6,14,21,24,25}.

Ενώ αναμένουμε το νέο έλεγχο ευαισθησίας, χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα (μεταξύ των οποίων απαραίτητα ένα ενέσιμο, καπρεομυκίνη ή αμικασίνη). Ακολουθούμε την παρακάτω στρατηγική:

1. Διαγράφουμε από τη φαρέτρα μας όλα τα φάρμακα με γνωστή ανθεκτικότητα.
2. Θεωρούμε αμφίβολα όσα έχουν ήδη χορηγηθεί, τουλάχιστον μέχρι τον αναμενόμενο έλεγχο ευαισθησίας.
3. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η ενέσιμη καπρεομυκίνη ή αμικασίνη.
4. Ψάχνουμε στα πρωτεύοντα για φάρμακα που το στέλεχος να παραμένει ευαίσθητο (αν υπάρχει).

5. Αν δεν έχει χορηγηθεί, απαραίτητη είναι η κινολόνη (μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη).
6. Από τα άλλα δευτερεύοντα, προτιμούμε κυρίως την εθειοναμίδη, κυκλοσερίνη και το PAS.
7. Εναλλακτικά και σε απελπιστικές καταστάσεις χορηγούνται: λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, ιμιπενέμη, θειοριδαζίνη, αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό οξύ, 15 mg/kg ισονιαζίδης, ριφαμπουτίνη, PA – 824, TMC207.
8. Όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν πυριδοξίνη 150 mg ημερησίως.
9. Τα φάρμακα χορηγούνται στις μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις και δε φυλάσσονται κάποια για τυχόν εφεδρεία.
10. Οι ασθενείς νοσηλεύονται σε θαλάμους με αρνητική πίεση, με τον αέρα που βγαίνει να φιλτράρεται, ενώ στους κοινόχρηστους χώρους πρέπει να γίνεται χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας.
11. Το υγειονομικό προσωπικό πρέπει να φορά μάσκες κατάλληλων προδιαγραφών (3M 1873V).
12. Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 18 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιέργειών.
13. Απαραίτητη είναι η συνεργασία με ιατρό εξειδικευμένο στη φυματίωση.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδείκνυται όταν υπάρχει κλινική ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία αλλά παραμένει ένα μεγάλο σπήλαιο χωρίς βελτίωση 3 μήνες αργότερα.

Απαραίτητη προϋπόθεση του χειρουργείου η νόσος

να είναι εντοπισμένη, ο ασθενής να έχει ικανοποιητική μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία και να υπάρχει ευαισθησία μόνο σε 2-3 αδύναμα δευτερεύοντα φάρμακα που δεν αναμένονται να αποστειρώσουν τον ασθενή. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να συμπληρωθούν τουλάχιστον 24 μήνες συνολικά.

ΣΥΝΗΘΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΛΑΘΗ

1. Μη χορήγηση του 4πλού σχήματος HRZE.
2. Χορήγηση θεραπείας χωρίς βακτηριολογική επιβεβαίωση – ταυτοποίηση και έλεγχο ευαισθησίας.
3. Διακοπή φαρμάκων πριν το αποτέλεσμα ευαισθησίας.
4. Υποδοσολογία των φαρμάκων.
5. Αυξημένη χορήγηση Β6.
6. Προσθήκη ενός μόνου φαρμάκου σε ένα σχήμα που δεν αποδίδει.
7. Πρόωρη έξοδος από το νοσοκομείο.
8. Απρόσωπη σχέση με τους ασθενείς.
9. Λανθασμένη αντιμετώπιση παρενεργειών.
10. Ατελής διάρκεια θεραπείας.
11. Χειρουργικές επεμβάσεις χωρίς προηγούμενο έλεγχο για ύπαρξη ενεργού φυματίωσης.
12. Έλλειψη συνεργασίας με έμπειρους στη φυματίωση.

Η φυματίωση είναι ένα νόσημα που μπορεί όχι μόνο να ιαθεί αλλά και να περιοριστεί. Απαιτείται α σωστός σχεδιασμός όλων των κινήσεων και βοήθεια στο να επιτευχθεί συμμόρφωση στη θεραπεία. Η παγκόσμια κοινότητα και ιδίως η πολιτεία πρέπει να δρουν αποτελεσματικά χωρίς ευχολογία και είναι απόλυτα αναγκαία η ύπαρξη Εθνικού Προγράμματος για τη Φυματίωση.

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, fourth edition, 2010
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. Snuidet 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 www.cdc.gov/topic/Laboratory/rapidmoleculartesting/MolDSTreport.pdf 11/2008
21. Khan A, Sterling T et al. Lack of Weight Gain and Relapse Risk in a Large Tuberculosis Treatment Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 344-346
22. Saukkonen JJ et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit 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 Infections 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.

- International Journal 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. www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/index.html
29. www.nejm.org/doi/pdf/10.105b/NEJMoa0907847

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ *M. Tuberculosis*

**Απ. Παπαβασιλείου¹, Ανδριανή Ζηκέρη²,
Ειρήνη Γερογιάννη³, Κ. Κωνσταντίνου⁴**

¹Διευθυντής Αντιφυματικού Τμήματος Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»,

²Ειδ. Πνευμονολόγος,

³Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Α' Έσου,

⁴Συντονιστής Διευθυντής Αντιφυματικού Τμήματος Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

ΟΜΑΔΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ *M. Tuberculosis* ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΗΛΙΚΙΑΣ (ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

Άτομα με mantoux > 5 mm ή θετικό IGRA

1. με AIDS
2. ανοσοκατασταλμένοι
3. σε στενή επαφή με νοσούντα από ενεργό πνευμονική φυματίωση
4. μεταμοσχευθέντες
5. που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα¹
6. με λήψη πρεδνιζόνης >15mg/ημερησίως για >30 ημερών
7. με ινώδη στοιχεία στην α/α θώρακα συμβατά με παλαιά μη θεραπευθείσα φυματίωση

Άτομα με mantoux > 10 mm ή θετικό IGRA

1. πρόσφατοι μετανάστες (<5 έτη) από χώρες με μεγάλη επίπτωση φυματίωσης
2. ιατροί-νοσηλεύτες, προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων, φυλακών, γηροκομείων, ξενώνων
3. προσωπικό μυκοβακτηριδιολογικών εργαστηρίων
4. χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
5. άτομα <18 ετών σε επαφή με ενήλικες που πιθανά νοσοούν
6. με πρόσφατη μεταστροφή της mantoux (αύξηση τουλάχιστον κατά 10mm εντός της τελευταίας διαιτίας)
7. με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχ. διαβήτη, σιλίκωση, ΧΝΑ, λευχαιμία, λεμφώματα, καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, γαστρεκτομή, υποθρεψία

- **ένδειξη για θεραπεία** λανθάνουσας φυματίωσης έχουν όλα τα άτομα χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου, εφόσον έχουν θετικό IGRA ή mantoux > 15mm².
- **δεν συνιστάται mantoux ή IGRA χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου³.**
- **δεν έχουμε προτίμηση mantoux ή IGRAs** για έλεγχο μετά από έκθεση σε πνευμονική φυματίωση καθώς και στον διαδοχικό έλεγχο των ατόμων με επαγγελματική έκθεση. Λαμβάνεται ως χρόνος – παράθυρο οι 6-8 εβδομάδες μετά τη τελευταία επαφή με ασθενή με πνευμονική φυματίωση⁴.

- **προτιμούμε IGRAs** σε εμβολιασμένους ή θεραπευμένους με BCG⁴.
- **προτιμούμε mantoux** σε παιδιά <5 ετών⁴.
- **ελέγχουμε με mantoux και IGRAs**, όταν ένα από αυτά βρεθεί αρνητικό σε άτομα αυξημένου κινδύνου και σε σοβαρή υποψία με κλινικο-απεικονιστικά ευρήματα ύποπτα για ενεργό φυματίωση⁴.
- **αν γίνει πρώτα mantoux και αποφασισθεί IGRA**, η λήψη του αίματος πρέπει να γίνεται το αργότερο την ημέρα της μέτρησης της mantoux (< 72 ώρες)⁵.

* test Ιντερφερόνης - γ

ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΕΠΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

- σε έγκυο με στενή επαφή με ενεργό πνευμονική φυματίωση ή όταν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή χορηγείται χημειοπροφύλαξη ακόμη και στο 1^ο τρίμηνο⁸.
- σε μεταστροφή της mantoux (την τελευταία διαιτία) χορηγείται χημειοπροφύλαξη μετά το 1^ο τρίμηνο⁸.
- σ'όλες τις άλλες περιπτώσεις χορηγείται μετά την λοχεία.

ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ *M. Tuberculosis*

1. **Ισονιαζίδη** 5mg/kg/ημερησίως για ενήλικες, max 300mg 10mg/kg/ημερησίως για παιδιά, max 300mg για 9 μήνες καθημερινά, 270 δόσεις²
2. **Ισονιαζίδη** 15mg/kg max 900mg και **ριφαπεντίνη**, 900mg (<50kg 750mg) 1 φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες, 12 δόσεις **μόνο υπό επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT)**
 - Θεωρείται σχήμα ισοδύναμο της 9μηνιας χορήγησης ισονιαζίδης^{6,7}
 - Δεν συνιστάται σε παιδιά <2 ετών, σε AIDS με λήψη αντιρετροϊκών, σε εγκυμοσύνη καθώς και σε γνωστή ή πολύ πιθανή ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη ή ριφαμπικίνη^{2,6,7}
3. **Ισονιαζίδη** 15mg/kg για ενήλικες, 20-40mg/kg για παιδιά max 900mg, 2 φορές την εβδομάδα **υπό επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT)**, 76 δόσεις²
4. Εναλλακτικά, (καθώς και σε ανοχή στην ισονιαζίδη) χορηγείται **ριφαμπικίνη** 10mg/kg ημερησίως για ενήλικες max 600mg για 4 μήνες, 120 δόσεις. Στα παιδιά 10-20mg/kg ημερησίως max 600kg για 6 μήνες, 180 δόσεις².

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ – ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ

- Πριν την έναρξη της θεραπείας αποκλείεται η ύπαρξη ενεργού νόσου (α /α θώρακος και πιθανά καλλιέργειες πτυέλων για *B. Koch*).
- Αρχική εκτίμηση ηπατικής λειτουργίας (σημείο αναφοράς) και ακολούθως μηνιαίος έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και της συμπτωματολογίας, όσων λαμβάνουν θεραπεία.
- Ο αιματολογικός έλεγχος είναι επίσης απαραίτητος λόγω πιθανής τοξικής επίδρασης των φαρμάκων όπως και ο ιολογικός κατά την έναρξη της αγωγής (HIV – HCV – HBV).
- Συχνότερος έλεγχος ηπατικών ενζύμων σε άτομα με χρόνιες ηπατικές νόσους αλκοολικούς, ή σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και για 6 μήνες μετά τον τοκετό.
- Όταν υπάρχει ιστορικό παρενεργειών σε ένα από τα αναγραφόμενα φάρμακα αποκλείεται η χορήγηση του.
- Η αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης σε άτομα που έχουν μολυνθεί από πολυανθεκτικούς βακίλλους (MDR-TB) δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Για το λόγο αυτό είναι προτιμότερο τα άτομα αυτά να

παρακολουθούνται τακτικά, ανά τρίμηνο, τουλάχιστον για 2 χρόνια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. CDC. Tuberculosis Associated with Blocking Agents Against Tumor Necrosis Factor - Alpha – California, 2002–2003 *MMWR* 2004; 53 (No. 30)
2. http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/LTBI_treatment_options.pdf
3. ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent TB infection *MMWR* 2000;49(No. RR–6).
4. CDC. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States– 2010. *MMWR* 2010; 1-166.
5. van Zyl-Smit RN et al. *Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:49–58.
6. CDC. Recommendations for Use of an Isoniazid–Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR* 2011;60:1650–1653
7. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis* infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66.
8. New York City Department of Health and Mental Hygiene. Tuberculosis Clinical Policies and Protocols, 4th

ΣΥΝΗΘΗ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

**Βασίλης Σγούντζος¹, Απόστολος Παπαβασιλείου¹,
Σοφία Σιμποπούλου², Αιμιλία Γ. Τσαρουχά³,
Ηλίας Μανιαδάκης⁴, Μαρία Παλαύρα⁵,
Βασίλης Ταμβάκης¹, Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου⁶**

¹Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,

²Παθολογοανατόμος, Επιμελήτρια Β΄,

³Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ,

⁴Ειδ. Πνευμονολόγος, 8ης Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»,

⁵Πνευμονολόγος, Επίκ. Επιμελήτρια Β΄, 8ης Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

⁶Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ

Η φυματίωση είναι μια από τις πλέον συνήθεις λοιμώξεις παγκόσμια. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Π.Ο.Υ. το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, ενώ υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο εμφανίζονται τουλάχιστον 8,4 εκατομμύρια νέα περιστατικά νόσησης από όσους έχουν μολυνθεί και 1,9 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν από τη νόσο^{1,2}.

Στη χώρα μας επικράτησε αίσθηση ευφορίας κατά τη δεκαετία '90 σχετικά με το πρόβλημα και ήταν διάχυτη η αίσθηση ότι η φυματίωση όδευε προς εξαφάνιση.

Η κατάσταση ανετράπη μετά την ανεξέλεγκτη μετανάστευση ομογενών από τις χώρες του τέως Ανατολικού Συνασπισμού και Οικονομικών Μεταναστών. Η ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη ανήλθε από 3% σε πλέον του 10%, στη ριφαμπικίνη από 1% σε 3% (5%) και σε άλλα αντιφυματικά φάρμακα αγγίζει πλέον διψήφια ποσοστά³. Ήρθε η ώρα της αυτοκριτικής για την πνευμονολογική κοινότητα και της εξαγωγής συμπερασμάτων για τα σφάλματα που διεπράχθησαν.

ΣΦΑΛΜΑ ΠΡΩΤΟ

Οι οδηγίες του WHO και της IUATLD απευθύνονται όπως είναι φυσικό παγκόσμια, δηλαδή σε πάμπωχες χώρες της Αφρικής και της Ασίας, όπου συμποσούνται το 95% του προβλήματος της φυματίωσης. Για την Ελλάδα, τόσο για λόγους οικονομικούς, όσο και εθνολογικούς, οφείλουν να θεωρούνται πρότυπο οι οδηγίες της ATS.

Πράγματι, το 2020 υπολογίζεται επίσημα από την κυβέρνηση, ότι οι οικονομικοί μετανάστες με τα μέλη των οικογενειών τους που θα έχουν εγκατασταθεί μόνιμα στην Ελλάδα θα ανέρχονται σε 3 εκατομμύρια ενώ οι γηγενείς θα ανέρχονται σε 9 εκατομμύρια λόγω υπογεννητικότητας. Η Ελλάδα θα βρίσκεται στα ευάλωτα σύνορα της Ευρωπαϊκής

ΐκής Ένωσης και θα είναι χωνευτήρι εθνοτήτων, κατά τα πρότυπα των ΗΠΑ. Οι Έλληνες πνευμονολόγοι θα πρέπει με τις πολιτικές που θα εφαρμόσουν, να αντιρροπήσουν την πλήρη έλλειψη προληπτικού ελέγχου και πολιτικής μετανάστευσης του Κράτους. Στο Τμήμα μας, γνωστών συντηρητικών ανέκαθεν αρχών, χορηγούνται τα γνωστά τέσσερα από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά σε κάθε **νέα περίπτωση φυματίωσης**.

Όταν συμπληρωθεί ο δεύτερος μήνας θεραπείας διακόπτεται πάντα η πυραζιναμίδα αλλά όχι και η εθαμβουτόλη. Σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, επιμένουσα συμπτωματολογία και βραδύ ρυθμό αρνητικοποίησης των πτυέλων, η χορήγηση του αρχικού σχήματος δυνατόν να παραταθεί για ένα μήνα. Η εθαμβουτόλη διακόπτεται μόνο όταν υπάρχει ευαισθησία στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη⁴.

Πρέπει εδώ να τονισθεί ότι στις ΗΠΑ η ευαισθησία στα πρωτεύοντα αντιφυματικά είναι έτοιμη σε δύο έως έξι εβδομάδες, και προφανώς διαθέσιμη πριν τη διακοπή της πυραζιναμίδης και της εθαμβουτόλης. Σε πολλά Μικροβιολογικά Εργαστήρια της χώρας μας αυτό συμβαίνει συνήθως τον 3^ο ή 4^ο μήνα της θεραπείας. Πολλά περιστατικά ιατρογενώς πολυανθεκτικής φυματίωσης θα προλαμβάνονταν αν διεκόπτετο η εθαμβουτόλη επί του ασφαλούς και δεν εχορηγείτο πρακτικά μονοθεραπεία. Δεδομένου ότι το μυκοβακτηρίδιο μεταδίδεται χωρίς να κοιτά διαβατήριο, είναι λογικό ο γηγενής πληθυσμός να αποικίζεται με ανάλογα στελέχη και συνεπώς πρέπει να γενικευθεί η συντηρητική αυτή θεώρηση σε όλο τον πληθυσμό. Ίσως πάλι λύσουν το πρόβλημα οι μοριακές τεχνικές. Ακόμα μια φορά τονίζεται ότι τα ανωτέρω έχουν εφαρμογή στις **νέες περιπτώσεις φυματίωσης**.

ΣΦΑΛΜΑ ΔΕΥΤΕΡΟ

Είναι γνωστό ότι η **Β6 εξουδετερώνει mg προς mg την ισονιαζίδη**. Χορήγηση Β6 πέραν της συνήθους δόσεως (15mg ημερησίως) αχρηστεύει την ισονιαζίδη χωρίς όφελος. Συχνά οι γιατροί θεωρούν αβλαβή τη βιταμίνη και αχρηστεύεται ένα κύριο φάρμακο⁵. Στο τμήμα μας δεν χορηγούμε Β6 (παρά μόνο σε διαβητικούς, αλκοολικούς, δυσθρεπτικούς, εγκυμονούσες και θηλάζουσες) διότι μόνο το 10% των άνω των 50 ετών θα εμφανίσει πολυνευρίτιδα, που θεραπεύεται εύκολα όταν προκύψει και πρακτικά κανένας νεότερος ασθενής. Έτσι δεν ελλοχεύει ο κίνδυνος ανθεκτικότητας στην ισονιαζίδη.

ΣΦΑΛΜΑ ΤΡΙΤΟ

Σπανίως μόνο, η φυματίωση είναι επείγουσα νόσος. Πρωταρχικό είναι όχι η έναρξη της θεραπείας, αλλά η εξασφάλιση πολλαπλών δειγμάτων υλικού για απομόνωση του συγκεκριμένου στελέχους. Έτσι και η διάγνωση τεκμη-

ριώνεται αδιαμφισβήτητα και κυρίως υπάρχει ευαισθησία στα πρωτεύοντα αντιφυματικά. Εάν το περιστατικό επείγει αρχίζουμε θεραπεία άμεσα, αλλά άμεσα και επιθετικά στέλνονται επίσης δείγματα υλικού για βακτηριολογική διάγνωση.

Η παράλειψη λεπτομερούς οικογενειακού ιστορικού μπορεί να δημιουργήσει πολλά προβλήματα. Τυχόν (πολυ-) ανθεκτικό στέλεχος στο ιστορικό της οικογένειας είναι μεγάλη παράλειψη να μην επισημανθεί.

ΣΦΑΛΜΑ ΤΕΤΑΡΤΟ

Ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε προ-υπάρχον πλέον του μηνός σχήμα, αμφισβητούμενης αποτελεσματικότητας. Αν οι κλινικές υποψίες αποδειχθούν ορθές, λόγω μονοθεραπείας, θα χαθεί ένα ακόμα φάρμακο. Η φυματίωση, όπως ήδη τονίστηκε, σπανίως είναι επείγουσα νόσος.

Συνήθως, έχουμε χρόνο να στείλουμε πολλά δείγματα, ώστε να απομονωθεί το στέλεχος και να έχουμε ευαισθησία. Αν είναι ανάγκη συμβουλευόμαστε έμπειρο συνάδελφο, ή προσθέτουμε πάντα τρία κατ' ελάχιστο (minimum) καινούργια φάρμακα που δεν έχει πάρει στο παρελθόν ο ασθενής και πιθανολογείται ότι υπάρχει ευαισθησία⁴.

ΣΦΑΛΜΑ ΠΕΜΠΤΟ

Είναι σύνηθες να γίνονται μοιραία ιατρογενή σφάλματα, εάν ευθύς εξαρχής δεν κατηγοριοποιηθεί το περιστατικό:

- A. Νέα περίπτωση: είναι κάθε ασθενής με φυματίωση, που δεν έχει πάρει ποτέ στο παρελθόν αντιφυματικά φάρμακα ή πήρε για λιγότερο από 20-30 μέρες.
- B. Υποτροπή: είναι κάθε ασθενής με φυματίωση, που θεωρήθηκε από το θεράποντα ιατρό του θεραπευθείς στο παρελθόν μετά από πλήρες θεραπευτικό σχήμα.
- Γ. Θεραπεία μετά από διακοπή: είναι κάθε ασθενής που διέκοψε τη θεραπεία του για 2 μήνες ή περισσότερο (συνήθως αυτοβούλως), αλλά και λόγω των παρενεργειών (π.χ. φαρμακευτική ηπατίτιδα) και πρόκειται να επαναρχίσει θεραπεία.
- Δ. Θεραπευτική αποτυχία: είναι κάθε ασθενής που ενώ λαμβάνει αντιφυματική θεραπεία, παραμένει βακτηριολογικά θετικός (ή θετικοποιείται) 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στο Τμήμα μας, μόνο οι νέες περιπτώσεις τίθενται ευθύς εξαρχής στα 4 πρωτεύοντα φάρμακα. Οι υποτροπές, οι θεραπείες μετά από διακοπή και φυσικά οι θεραπευτικές αποτυχίες οφείλουν να αξιολογηθούν προσεκτικά από

πεπειραμένο φυματιολόγο και να τεθεί σχήμα μετά από περίσκεψη και λεπτομερή εκτίμηση των προηγούμενων σχημάτων, σε συνάρτηση με την κλινική, ακτινολογική και βακτηριολογική πορεία του ασθενούς, την προσωπικότητα και συνεργασιμότητα του, και το λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό. Συνήθως, αν δεν κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς, χορηγούμε όλα τα προηγούμενως στο παρελθόν ληφθέντα φάρμακα πέραν του μηνός και συλλέγονται πολλά δείγματα για καλλιέργειες β-Κoch.

Εάν απομονωθεί το στέλεχος, θα τεθεί νέο σχήμα μετά το test ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα. Αν κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς πρέπει κατ' ελάχιστον (minimum) να τεθούν 3 φάρμακα που δεν έχει λάβει ο ασθενής στο παρελθόν και όσα υπάρχει πιθανότητα να μην έχουν αχρηστευτεί. Συνήθως χορηγείται σχήμα με πλέον των 5 αντιφυματικών φαρμάκων. Γενικά χρειάζεται επανεκτίμηση του περιστατικού εάν έχει θετικό βακτηριολογικό έλεγχο στο τέλος του δεύτερου μήνα θεραπείας, για πρόληψη δυσάρεστων εκπλήξεων⁴.

ΣΦΑΛΜΑ ΕΚΤΟ

Ο ασθενής που μόλις έμαθε ότι πάσχει από φυματίωση, είναι ένας φοβισμένος άνθρωπος. Χρειάζεται χρόνος για συζήτηση, πρέπει να αναπτυχθεί στενή επαφή με τον θεράποντα ιατρό και την υπεύθυνη Επισκέπτρια Υγείας και πρέπει ο ασθενής να καθησυχαστεί ότι θα θεραπευθεί πλήρως αρκεί να είναι πειθαρχικός. Πρέπει ο χρόνος για εξοικείωση με τα σκευάσματα και τα συγκεκριμένα χάπια να είναι άφθονος. Όλα τα χάπια πρέπει να λαμβάνονται στη σωστή δοσολογία ΜΟΝΟ το πρωί. Σε κάθε κουτί αναγράφεται επίσης πόσα χάπια παίρνει ο ασθενής. Η δοσολογία αναπροσαρμόζεται όσο ο ασθενής κερδίζει βάρος. Συχνά χορηγούνται τεράστιες δόσεις σε ασθενείς 40-50kg ή αχρηστεύονται όταν χορηγούνται υποδοσολογημένα σε βαρείς ασθενείς πυραζιναμίδη ή εθαμβουτόλη. Πρέπει να τονισθεί εξ αρχής ότι τα φάρμακα θα ληφθούν από τον ασθενή τουλάχιστον για 6 μήνες.

Στην αρχική συνταγή αναγράφεται ποσότητα φαρμάκων μόνο για 15 ημέρες, ώστε αν κάνει λάθος ο ασθενής αυτό να είναι δυνατόν να διορθωθεί χωρίς απώλειες πρωτεύοντων αντιφυματικών. Πάντα ρωτάμε αν περισσεύουν φάρμακα, σημάδι ότι κάτι δεν πάει καλά. Η Επισκέπτρια Υγείας ελέγχει το χρώμα των πρωινών ούρων κατά την κατ' οίκον επίσκεψη ασθενών, καθώς και τα αποθέματα των φαρμάκων. Στην κάρτα κάθε ασθενούς αναγράφεται το όνομα και το τηλέφωνο του γιατρού που είναι υπεύθυνος γι' αυτόν καθώς και της Επισκέπτριας Υγείας, όπως και τρία ραντεβού ανά μήνα. Ο ασθενής ενθαρρύνεται να τηλεφωνεί αν έχει απορίες ή τυχόν παρενέργειες. Είναι λυπηρό κατά την έξοδο του ο ασθενής να λαμβάνει ένα ενημερωτικό σημείωμα και μια συνταγή για τον γιατρό του ταμείου του, στον οποίο και παραπέμπεται χωρίς αρχική

ακτινογραφία και χωρίς δυνατότητα βακτηριολογικής παρακολούθησης.

ΣΦΑΛΜΑ ΕΒΔΟΜΟ

Οι παρενέργειες των φαρμάκων και κύρια οι αλλεργίες, ευνοούν συχνά ιατρογενείς ανθεκτικότητες. Ο κνησμός χωρίς εξάνθημα δεν επιβάλλει συνήθως διακοπή της θεραπείας, παρά μόνο προσθήκη αντιϊσταμινικού και αναμονή. Αντιθέτως τα εξανθήματα επιβάλλουν διακοπή και αντιϊσταμινικά για λίγες ημέρες.

Μόλις το εξάνθημα παρέλθει, χορηγείται αρχικά συνήθως ριφαμπικίνη και κάθε νέο φάρμακο **προστίθεται εντός τριημέρου** στα προηγούμενα. Ποτέ δεν δίνουμε ένα μόνο αντιφυματικό κάθε φορά και δεν παρατείνουμε τις υποθεραπευτικές δόσεις κάθε αντιφυματικού πλέον του διημέρου, για να αποφύγουμε την πιθανότητα ανάπτουξης ανθεκτικότητας.

ΣΦΑΛΜΑ ΟΓΔΟΟ

Αν η απλή β-Koch πτυέλων είναι θετική (θετικά επιχρίσματα) ή υπάρχουν εκτεταμένες βλάβες ή σπήλαια πρέπει ο ασθενής να εισαχθεί σε κλινική και να απομονωθεί, μέχρι τρεις διαδοχικές εξετάσεις επιχρισμάτων αποβούν αρνητικές, οπότε και λαμβάνει εξιτήριο. Έτσι δε διασπείρεται η νόσος στο περιβάλλον, αλλά και ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία DOT κατά το αρχικό κρίσιμο διάστημα της θεραπείας του. Με λύπη παρατηρούμε ότι λίγες κλινικές διαθέτουν απομόνωση για φυματικούς σε κληροδότημα που προορίζονταν μόνο γι' αυτούς.

ΣΦΑΛΜΑ ΕΝΑΤΟ

Η θεραπεία παρατείνεται (σύμφωνα με την οδηγία της ATS) σε εννέα μήνες συνολικά (273 δόσεις) δηλ. 2 αρχικά μήνες εντατικής αγωγής και μετά τη διακοπή της πυραζιναμίδης σε ασθενείς που έχουν στην αρχική ακτινογραφία **σπηλαιώδη TB και συγχρόνως θετική καλλιέργεια πτυέλων** στο τέλος του διμήνου της αρχικής εντατικής θεραπείας (20% των ασθενών με ευαίσθητα στα πρωτεύοντα στέλεχος)⁴.

Εάν οι ασθενείς αυτοί πάρουν 6 μήνες συνολικής θεραπείας, αντί των 9 που επιβάλλεται, το ποσοστό υποτροπών ανέρχεται σε 21% αντί του συνήθους 2% (ή 5-6% εάν υφίσταται μόνο σπήλαια ή μόνο θετική καλλιέργεια στο τέλος του αρχικού διμήνου)⁶. Ομοίως η φυματιώδης αιματογενής διασπορά και η φυματιώδης μηνιγγίτις απαιτούν 9-12 μήνες συνολικής θεραπείας.

Σύμφωνα με άλλες απόψεις οι οποίες προσεγγίζουν και τις δικές μας θέσεις, η θεραπεία παρατείνεται σε εννέα μήνες συνολικά σε ασθενείς με εκτεταμένες βλάβες ή

θετική καλλιέργεια πτυέλων στο τέλος του διμήνου της αρχικής εντατικής θεραπείας, καθώς και με σπηλαιώδη φυματίωση⁷.

Η συντηρητική προσωπική μας θέση είναι η θεραπεία να παρατείνεται και πέραν του εννεαμήνου, εφ' όσον εξακολουθεί να βελτιώνεται η ακτινολογική εικόνα του ασθενούς και δεν έχει επιτευχθεί σταθερότητα 2-3 μηνών (πάντα σε ασθενείς με εκτεταμένες σπηλαιώδεις βλάβες και παρατεταμένη διάρκεια αρνητικοποίησης του βακτηριολογικού ελέγχου).

Σε περιπτώσεις παράλειψης δόσεων λόγω ηπατίτιδας, αλλεργιών, δυσανεξίας κ.λπ. πρέπει να συμπληρώνονται 182 δόσεις (αν και έχει παρατηρηθεί εμπειρικά ότι και 130 πραγματικές δόσεις είναι ικανοποιητικές). Πάντως διακοπή κατά το αρχικό δίμηνο εντατικής θεραπείας έχει πολύ περισσότερες συνέπειες και εμφανικά τονίζεται ότι ο ασθενής πρέπει να λάβει κατ' ελάχιστον 60 δόσεις τετραπλού αρχικού σχήματος. Ίσως είναι προτιμότερο στην περίπτωση αυτή η θεραπεία να επαναρχίζει από το μηδέν μετά τη νέα έναρξη. Αντίθετα διακοπή στη δεύτερη φάση έχει λιγότερες συνέπειες και απλά πρέπει ο ασθενής να συμπληρώνει κατ' ελάχιστον 182 δόσεις συνολικά.

Περιττό να τονιστεί η αξία της DOT. Νοσηλευόμενοι (π.χ. σε ψυχιατρικές κλινικές), φυλακισμένοι, ασθενείς σε ιδρύματα, ευρισκόμενοι σε πρόγραμμα μεθαδόνης, πρέπει υποχρεωτικά να λαμβάνουν θεραπεία DOT.

Η χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας σε ασθενείς με AIDS απαιτεί εξοικείωση και γνώση του αντικειμένου, λόγω συχνών περιορισμών στη συγχρόνηση φαρμάκων και για τις δύο νόσους, της ιδιομορφίας της κλινικής, ακτινολογικής και βακτηριολογικής εικόνας και τις παρενέργειες.

Είναι γνωστό επίσης ότι μεταξύ των παραγόντων που αυξάνουν τη δυνητική ηπατοτοξικότητα των αντιφυματικών φαρμάκων είναι και η μόλυνση με τους ιούς της ηπατίτιδας B και C⁹. Οι ασθενείς με ηπατίτιδα B (φορείς – με ενεργό νόσο) παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ηπατοτοξικότητας κατά τη διάρκεια λήψης αντιφυματικής αγωγής που μερικές φορές είναι αρκετά σοβαρή και οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια.

Η μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας C αυξάνει στο πενταπλάσιο την πιθανότητα ηπατοτοξικότητας των αντιφυματικών φαρμάκων. Σε συνύπαρξη AIDS και ηπατίτιδας C η πιθανότητα αυτή δεκατετραπλασιάζεται⁹. Είναι απαραίτητος λοιπόν ο ιολογικός έλεγχος πριν την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής και επί ευρημάτων ο καθορισμός του θεραπευτικού σχήματος σε συνεργασία με τους ειδικούς.

Ομοίως, ασθενείς με συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας ή πολυανθεκτική φυματίωση απαιτούν εξειδίκευση και εμπειρία.

Οι ασθενείς με πολυανθεκτική φυματίωση λαμβάνουν σχήματα δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων νοσηλεύομενοι σε κατάλληλα διαμορφωμένες μονάδες και δίνουν την τελευταία μάχη για τη ζωή τους. Τυχόν θεραπευτική αποτυχία συνεπάγεται την εμφάνιση ανιάτων μορφών φυματίωσης (XDR-TB) με τραγικά αποτελέσματα για τους ίδιους και το κοινωνικό σύνολο¹⁰.

Είναι επομένως απαραίτητο να χορηγούνται δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα από άπειρους ιατρούς που δεν έχουν επαρκή γνώση του αντικειμένου.

Η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό στο ήπαρ πολλών φαρμάκων. Η χορηγούμενη συνήθως δόση κορτικοστεροειδών πρέπει να διπλασιασθεί εάν συγχωρηγείται ριφαμπικίνη. Τυχόν λαμβανόμενα αντισυλληπτικά είναι αναποτελεσματικά. Προσοχή και μέτρηση στάθμης ορού χρειάζονται τυχόν συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά.

Πάντα ρωτάμε αν υπάρχει καθυστέρηση περιόδου ή εγκυμοσύνη όταν παραγγέλουμε ακτινογραφία.

ΣΦΑΛΜΑ ΔΕΚΑΤΟ

Η χορήγηση δραστικών αντιφυματικών φαρμάκων περιόρισε το ρόλο της χειρουργικής στην αντιμετώπιση της φυματίωσης. Αντιμετωπίζονται χειρουργικά μόνο οι επιπλοκές και οι μακρινές (απώτερες) συνέπειες της νόσου. Της χειρουργικής επέμβασης προηγείται η χορήγηση τουλάχιστον επί τρίμηνο κατάλληλης αντιφυματικής αγωγής. Η θεραπεία συνεχίζεται και μετά την επέμβαση μέχρι να συμπληρωθεί ο απαιτούμενος χρόνος. Σύμφωνα με τις τελευταίες απόψεις χορηγούνται μετεγχειρητικά σε άτομα με καλό ανοσοβιολογικό σύστημα τουλάχιστον δύο δραστικά φάρμακα (ισονιαζιδη και ριφαμπικίνη) για 6 μήνες. Σε ανοσοκατεσταλμένους η θεραπεία παρατείνεται για 9-12 μήνες.

Είναι λοιπόν απαραίτητο της χειρουργικής επέμβασης να προηγείται λεπτομερής έλεγχος των ασθενών για τυχόν ύπαρξη ενεργού πνευμονικής φυματίωσης και να χορηγείται όταν είναι δυνατόν τουλάχιστον τρίμηνη αντιφυματική αγωγή προεγχειρητικά. Αυτό όμως δεν γίνεται πάντα, με αποτέλεσμα να έχουμε μετεγχειρητικά διασπορά της νόσου και ρήξη των φλεγμαινόντων κολοβωμάτων με δημιουργία βρογχοϋπεζωκοτικών συριγγίων. Η συχνότητα εμφάνισης τους είναι μεγάλη και κυμαίνεται μεταξύ 20-25% των χειρουργηθέντων φυματικών⁸.

Αυτά είναι τα συνήθη σφάλματα που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία της φυματίωσης. Παρά τις πολλές επισήμανσεις που έχουν γίνει στο παρελθόν, δεν υπάρχει πάντα

ικανοποιητική συμμόρφωση με τα προαναφερθέντα. Η κατάσταση είναι όμως πλέον οριακή. Πρέπει όλοι μας να δείχνουμε τη δέουσα προσοχή και σοβαρότητα όταν χορηγούμε σε ασθενείς αντιφυματική αγωγή. Τα σφάλματα βέβαια είναι ανθρώπινα, αλλά η συνεχής επανάληψη των ίδιων λαθών είναι επικίνδυνη και καταστρεπτική.

Η συνεργασία με τους ειδικούς στην αντιμετώπιση της φυματίωσης είναι αναγκαία και όλοι οι πνευμονολόγοι πρέπει να σκέπτονται τα λόγια του Ιπποκράτη: «Δεν είναι απρεπές, αν ένας γιατρός, αμφιβάλλοντας για το τι πρέπει να κάνει σε μια περίπτωση αρρώστου του και βρισκόμενος σε αβεβαιότητα από απορία, προσκαλεί και άλλους συναδέλφους του για να εξετάσουν από κοινού τον άρρωστο και να συνεργαστούν για την εφαρμογή της καλύτερης θεραπείας».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing, WHO Report 2003, (WHO/CDC/TB/2003. 316). Geneva, WHO, 2003.
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med.* 2003, 163:1009-1021.
3. Επιδημιολογικές μεταβολές της φυματίωσης στην Ελλάδα, από τη συνεχιζόμενη μετανάστευση. Σ. Καναβάκη, Σ. Νικολάου, Σ. Καράμπελα, Α. Παπαβασιλείου, Α. Σκρουμπέλου, Ε. Βαρώνου, Π. Παπαγεωργίου, Φ. Κόντος, Σ. Αναγνώστου, Α. Ραυτοπούλου, Π. Κουμαντάκης, Β. Ταμβάκης. ΠΝΕΥΜΩΝ 2005, 18:74-83.
4. ATS/CDC/IDSA. Treatment of tuberculosis: *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:603-662.
5. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980, 61:191-196.
6. Benator D, Bhattacharya M, Boreman L, et al. Rifapentine and Isoniazid once a week Versus Rifampicin and Isoniazid twice a week for treatment of drug – susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized Clinical Trial. *Lancet* 2002, 360:528-534.
7. CDHS/CTCA JOINT GUIDELINES. Guidelines for the Treatment of Active Tuberculosis Disease, 2003.
8. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Gullo HC. Postpneumectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 112:1367-1371.
9. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquim CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DP, Bernardo J, Ven Kataramanan R and Sterling TR. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174(8): 935-52.
10. Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007, 13(3): 380-387.

ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

**Απόστολος Παπαβασιλείου¹, Σπύρος Καραγιάννης²,
Βασιλική Τσαγκάρη³, Αιμιλία Γ. Τσαρουχά⁴,
Μαρία Κοσμαρίκου⁵, Βασίλης Σγούντζος¹,
Βασίλης Ταμβάκης¹, Ευάγγελος Μαλέσιος⁶,
Κωνσταντίνος Κωνσταντίνου⁶**

¹Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,

²Ειδ. Πνευμονολόγος, 8ης Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»,

³Ειδ. Πνευμονολόγος, 8ης Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»,

⁴Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ,

⁵Ειδ. Μικροβιολογίας, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»

⁶Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αγώνας για την καταπολέμηση της φυματίωσης παγκοσμίως αντιμετωπίζει στις μέρες μας μια τεράστια πρόκληση. Η διαρκώς αυξανόμενη ανθεκτικότητα και πολυανθεκτικότητα του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στα αντιφυματικά φάρμακα καθιστούν τις προσπάθειες ελέγχου περισσότερο σύνθετες και απαιτητικές, προκειμένου να διαφυλαχθεί η δημόσια υγεία.

ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Πρωτοπαθής ανθεκτικότητα (primary resistance): η αντοχή, η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς οι οποίοι 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 1 από τα 5 πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, στρεπτομυκίνη, εθαμβουτόλη, πυραζιναμίδα).

Σύνθετη ανθεκτικότητα: η αντοχή σε 2 ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα.

Πολυανθεκτικότητα (Multi Drug Resistance – MDR): η ταυτόχρονη ανθεκτικότητα τουλάχιστον και οπωσδήποτε σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη και πιθανόν και σε άλλα επιπλέον αντιφυματικά φάρμακα. Η MDR διαχωρίζεται σε αυτή ανάμεσα σε νέες περιπτώσεις και σε αυτή σε περιπτώσεις με προηγούμενα αγωγή.

Υπερανθεκτικότητα: (Extensively Drug Resistance – XDR): η ανθεκτικότητα οπωσδήποτε σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη και κινολόνες και 1 από τα 3 ενέσιμα αντιφυματικά φάρμακα (αμικασίνη, καναμυκίνη, καπρεομυκίνη).

ΠΟΤΕ ΥΠΟΠΤΕΥΟΜΑΣΤΕ MDR/XDR - TB

Η κλινική υποψία πολυανθεκτικής φυματίωσης τίθεται όταν ένας ασθενής με ενεργό φυματίωση έχει ιστορικό προηγούμενης αποτυχημένης θεραπείας ή έχει θετικά πτύελα, απλές ή καλλιέργειες, μετά τον δεύτερο μήνα κατάλληλης θεραπείας ή παρουσιάζει κλινική και ακτινολογική επιδείνωση υπό θεραπεία ή προέρχεται από χώρα με υψηλή επίπτωση ανθεκτικής φυματίωσης ή τέλος, 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 Löewenstein – Jensen, όπου αναδεικνύεται ανθεκτικότητα τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη. Πολύ ισχυρή ένδειξη αποτελούν οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης ανθεκτικότητας (Xpert-TB/RIF).

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι πάσχοντες από φυματίωση ανήκουν στην πλειοψηφία τους σε ιδιαίτερες κοινωνικές ομάδες καθώς πρόκειται συχνά για ασθενείς αλκοολικούς, HIV οροθετικούς, άστεγους, χρήστες ναρκωτικών ουσιών, ηλικιωμένους που διαμένουν μόνοι τους ή έχοντες ψυχικές και νοητικές διαταραχές, γεγονός που καθιστά προβληματική την εφαρμογή της αντιφυματικής θεραπείας. Επίσης, ο ασθενής μπορεί να μην ακολουθεί σωστά τις ιατρικές οδηγίες για τη λήψη όλων των φαρμάκων, αλλά και των σωστών δόσεων, στο σωστό χρόνο. Αυτό συνήθως συμβαίνει μετά το αρχικό χρονικό διάστημα σωστής θεραπείας, οπότε ο ασθενής αισθάνεται τελείως καλά και θεωρεί σωστό ή να διακόψει τελείως τα φάρμακα, ή να τα παίρνει κατά διαστήματα, ή να παίρνει μόνο 1 από τα φάρμακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων πολλές φορές έχουν ως αποτέλεσμα τη διακοπή ή μείωση τους, με πρωτοβουλία του ίδιου του ασθενούς.

Τα ιατρικά λάθη και η ιατρογενής ανάπτυξη ανθεκτικότητας του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στα αντιφυματικά φάρμακα αποτελεί σήμερα μια από τις βασικότερες αιτίες του προβλήματος. Για το παραπάνω γεγονός σημαντικό μερίδιο ευθύνης κατέχει η απειρία του ιατρού που συνταγογραφεί την αντιφυματική αγωγή αλλά και η διαχείριση της νόσου από μη ειδικούς ιατρούς. Τα συχνότερα ιατρικά λάθη που έχουν καταγραφεί και οδήγησαν σε ανάπτυξη ανθεκτικότητας είναι: 1) η μη χορήγηση του 4πλού σχήματος HRZE, 2) η χορήγηση θεραπείας χωρίς βακτηριακή επιβεβαίωση – ταυτοποίηση και έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα, 3) η διακοπή φαρμάκων πριν να γίνει γνωστό το αποτέλεσμα της ευαισθησίας, 4) η συνταγογράφηση φαρμάκων σε υποθεραπευτική δοσολογία, 5) η αυξημένη χορήγηση Β6 (εξουδετέρωση της δράσης της ισονιαζίδης mg προς mg), 6) η προσθήκη ενός μόνο φαρμάκου σε ένα σχήμα που

δεν αποδίδει, 7) η πρόωρη έξοδος από το νοσοκομείο, 8) η απρόσωπη σχέση με τους ασθενείς, 9) η λανθασμένη αντιμετώπιση παρενεργειών (π.χ. διακοπή ή μείωση δοσολογίας σε μη επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς παρενέργειες), 10) η ατελής διάρκεια της θεραπείας (6μηνο σχήμα σε εκτεταμένη σπληνιάδη νόσο), 11) η χειρουργική επέμβαση πριν την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής, 12) η έλλειψη συνεργασίας με έμπειρους συναδέλφους στην αντιμετώπιση της φυματίωσης.

Η πρωτοπαθής αντίσταση των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης στα αντιφυματικά φάρμακα, σπάνια αποτελεί αιτία αποτυχίας της αντιφυματικής θεραπείας, εφόσον χορηγούνται 3 φάρμακα ταυτόχρονα και γίνεται σωστός έλεγχος και αξιολόγηση των πληροφοριών για προηγούμενη λήψη φαρμάκων από τον ίδιο ασθενή ή από άτομα του περιβάλλοντός του, τα οποία πιθανόν τον έχουν μολύνει.

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης καθίσταται ανθεκτικό στα αντιφυματικά φάρμακα, μέσω χρωμοσωμιακών μεταλλάξεων, αυτόματα και τυχαία, πριν έρθει σε επαφή με τα φάρμακα. Επίσης, η ανθεκτικότητα του μυκοβακτηριδίου οφείλεται και σε μεταλλάξεις γονιδίων. Η αντίσταση στην ισονιαζίδη οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις των γονιδίων *katG* και *inhA* που αναστέλλουν τη σύνθεση του μυκολικού οξέος. Η αντίσταση στη ριφαμπικίνη οφείλεται σε μετάλλαξη του *rpoB* (β-υπομονάδα της RNA πολυμεράσης), της εθαμβουτόλης σε μεταλλάξεις στη γενωμική περιοχή *emb CAB*, της πυραζιναμίδης στο γονίδιο *rncA* και της στρεπτομυκίνης στο γονίδιο *rpsL* που αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση.

Η μέση συχνότητα μεταλλάξεων που συμβαίνουν στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και οδηγούν σε ανθεκτικότητα στα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα έχει υπολογιστεί και είναι για την ισονιαζίδη 2.56×10^{-8} ανά διαίρεση κυττάρου, για τη ριφαμπικίνη 2.25×10^{-10} , για την εθαμβουτόλη 1.0×10^{-7} και για την στρεπτομυκίνη 2.95×10^{-8} . Η αναμενόμενη αναλογία των ανθεκτικών βακίλλων προς τους ευαίσθητους βακίλλους σε ένα πληθυσμό μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης είναι περίπου $1:10^6$ για την ισονιαζίδη, $1:10^6$ για τη στρεπτομυκίνη, $1:10^5$ για την εθαμβουτόλη και $1:10^8$ για τη ριφαμπικίνη.

Η πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης σε 2 φάρμακα από τυχαίες μεταλλάξεις ενός πληθυσμού βακίλλων της φυματίωσης υπολογίζεται από τον πολλαπλασιασμό των ανωτέρω αναλογιών που αντιστοιχούν στα 2 δεδομένα φάρμακα. Κατόπιν αυτού, μεταλλάξεις ανθεκτικών βακίλλων για την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, για παράδειγμα, θα μπορούσαν να συμβούν σε λιγότερες από μία σε ένα τυχαίο πληθυσμό 10^{14} βακίλλων φυματίωσης ($1:10^6 \times 1:10^8 = 1:10^{14}$).

Αφού οι πνευμονικές φυματικές κοιλότητες (σπήλαια) περιέχουν περίπου $10^7 - 10^9$ βακίλλους φυματίωσης, θα

έχουν έναν μικρό αριθμό βακίλλων ανθεκτικών στο κάθε ένα αντιφυματικό φάρμακο, αλλά είναι απίθανο να περιέχουν βακίλλους ανθεκτικούς σε δύο φάρμακα ταυτόχρονα.

Η συνύπαρξη και άλλων νοσημάτων μπορεί να συμβάλλει στην αποτυχία της χημειοθεραπείας, όπως στην περίπτωση AIDS, ηπατίτιδας, μη ρυθμιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη, ψυχοπάθειας, πλημμελούς 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 μπορεί να αντιδρούν ή να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του. Αυτός είναι ο λόγος που τα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται πριν το φαγητό. Επί υποψίας πλημμελούς απορρόφησης των αντιφυματικών φαρμάκων από το γαστρεντερικό, πρέπει να γίνεται μέτρηση της στάθμης του φαρμάκου στο αίμα.

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σε ανθεκτικότητα στη μικρή συγκέντρωση (0,2) της ισονιαζίδης (INH) παρατηρείται και ανθεκτικότητα στην εθειοναμίδη (Eto) και αντίστροφα.

Σε ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη (RIF) παρατηρείται κατά 80% και πλέον ανθεκτικότητα και στη ριφαμπουτίνη (Rfb).

Ανθεκτικότητα στην αμικασίνη (Am) δίνει ανθεκτικότητα και στην καναμυκίνη (Km) και αντίστροφα.

Παρατηρείται διασταυρούμενη ανθεκτικότητα 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 Θειακαεταζόνη (Thz) παρουσιάζουν μερική διασταυρούμενη ανθεκτικότητα²⁵.

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Λόγω της βραδείας ανάπτυξης του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και των υπόλοιπων παθογόνων μυκοβακτηριδίων, η διαδικασία απομόνωσης, ταυτοποίησης και ευαισθησίας τους δυνατόν να διαρκέσει μερικές εβδομάδες ή 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 μέρες. Για την 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, πριν η καλλιέργεια δώσει κάποιο αποτέλεσμα (AMTD, Xpert – TB/RIF). Τα πλεονεκτήματα από τη χρήση των μοριακών τεχνικών είναι αφενός η άμεση έναρξη θεραπείας με αποτέλεσμα την πρόληψη της διασποράς και τη μείωση της θνησιμότητας και αφετέρου η μείωση των ημερών νοσηλείας με απώτερο αποτέλεσμα τη μείωση του κόστους νοσηλείας για τα συστήματα υγείας.

Να τονιστεί στο σημείο αυτό, 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. Τα τεστ 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 NNA tests και της μοριακής ανίχνευσης αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα σε σχέση με την κλινικοακτινολογική εικόνα.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΨΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Σε ασθενείς με υποψία ανθεκτικής – πολυανθεκτικής φυματίωσης αποστέλλονται στο εργαστήριο τουλάχιστον 3 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 με το αποτέλεσμά της να γίνεται γνωστό εντός ολίγων ημερών. Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού ο έλεγχος αυτός δυνατόν να περιλαμβάνει και δείγματα με αρνητική χρώση για οξεάντοχα ή προερχόμενα από άλλα συστήματα εκτός του αναπνευστικού, αλλά σε 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 μελέτες δείχνουν μικρότερα ποσοστά.

Στους ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη με τη μοριακή μέθοδο, δηλαδή είναι πιθανότατα πολυανθεκτικοί, η στρατηγική μας στο θεραπευτικό σχήμα είναι να διακόψουμε τη χορήγηση της ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης. Χορηγούμε τα εναπομείναντα πρωτεύοντα εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη και προσθέτουμε 4 τουλάχιστον από τα δευτερεύοντα αντιφυματικά μεταξύ των οποίων απαραίτητα ένα ενέσιμο (καπρεομυκίνη- αμικασίνη). Μετά το ενέσιμο, κατά σειρά δραστηριότητας, χορηγούμε: α) κινολόνη (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη), β) εθειοναμίδη, γ) κυκλοσερίνη, δ) PAS. Διαμορφώνεται έτσι ένα εμπειρικό θεραπευτικό σχήμα που χορηγείται μέχρι τη γνωστοποίηση του αποτελέσματος ευαισθησίας στα αντιφυματικά με τη συμβατική μέθοδο, οπότε και τροποποιείται κατάλληλα.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν μονοανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη ή ριφαμπικίνη με τη μοριακή μέθοδο διατηρείται το αρχικό κλασικό 4πλό θεραπευτικό σχήμα και προστίθεται (ιδίως επί εκτεταμένης νόσου) 1 ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη) και 1 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 9 μήνες. Σε εκτεταμένη νόσο, στο παραπάνω σχήμα θα πρέπει να προστίθεται και κινολόνη. Όταν δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί πυραζιναμίδη, τότε χορηγείται ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και κινολόνη για τουλάχιστον 9, κατά προτίμηση 12 μήνες.

Σε ανθεκτικότητα μόνο στη ριφαμπικίνη, χορηγείται σχήμα με ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη και κινολόνη για 12 – 18 μήνες μαζί με πυραζιναμίδη το πρώτο δίμηνο. Σε εκτεταμένη νόσο, στο παραπάνω σχήμα προστίθεται και ενέσιμο (αμινογλυκοσίδη-καπρεομυκίνη) για το πρώτο τρίμηνο θεραπείας με συνολική διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 12 μήνες.

Οι ασθενείς με ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη και πυραζιναμίδη, θα λάβουν ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και κινολόνη για 12 μήνες. Σε ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη και εθαμβουτόλη θα λάβουν ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και κινολόνη για 12 μήνες. Σε ανθεκτικότητα ισονιαζίδης, εθαμβουτόλης και πυραζιναζίδης χορηγείται ριφαμπικίνη, κινολόνη, εθειοναμίδη και ενέσιμο (3 μήνες), συνολικά για 18 μήνες. Σε ανθεκτικότητα ριφαμπικίνης και πυραζιναζίδης χορηγείται ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη, κινολόνη και ενέσιμο (3 μήνες) για 18 μήνες. Όταν υπάρχει ανθεκτικότητα σε ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη χορηγούμε ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, κινολόνη, ενέσιμο (3 μήνες), για 18 μήνες. Τέλος, σε ανθεκτικότητα ριφαμπικίνης, εθαμβουτόλης και πυραζιναζίδης χορηγούμε ισονιαζίδη, κινολόνη, εθειοναμίδη και ενέσιμο (3 – 6 μήνες) για 18 μήνες.

Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται σε απομονωμένους θαλάμους υπό αρνητική πίεση και ο αέρας που βγαίνει από τους θαλάμους προς τα έξω 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 υγειονομικό προσωπικό είναι απαραίτητο να φορά μάσκες κατάλληλων προδιαγραφών (3M1873V).

ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗ

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 εμφανίζεται μετά από 6-12 μήνες. Στην περι-

πτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη, τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (τουλάχιστον 12 μήνες με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη) και αναμένεται η νέα ευαισθησία, από τον μοριακό κυρίως αλλά και συμβατικό έλεγχο. Όταν δεν είναι εφικτό να γνωρίζουμε την προηγούμενη θεραπεία που έλαβε ο ασθενής και σε αναμονή του μοριακού ελέγχου ευαισθησίας χορηγούμε σχήμα με τα 5 φάρμακα HRZES.

Σε διαφορετική περίπτωση, όταν κινδυνεύει η ζωή του ασθενή, όπως βαριά κλινική κατάσταση, προσβολή ΚΝΣ, ανοσοκαταστολή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα, τα οποία δεν έχουν ληφθεί κατά το παρελθόν, μέχρι να ληφθεί το νέο test ευαισθησίας.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Θετικές καλλιέργειες μετά από 4 μήνες βέβαιης θεραπείας υποδηλώνουν αποτυχία. Τα αίτια της αποτυχίας είναι η μη συμμόρφωση, η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα, τα ιατρικά λάθη, η δυσαπορρόφηση των φαρμάκων και η αναμόλυνση με ένα νέο στέλεχος. Τα άτομα με υψηλό κίνδυνο ανθεκτικότητας είναι αυτά με ιστορικό αντιφυματικής θεραπείας στο παρελθόν, άτομα που εκτίθενται με νοσούντες από ανθεκτική φυματίωση και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με μεγάλη επίπτωση της φυματίωσης. Η πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης είναι επίσης μεγάλη όταν ο ασθενής έλαβε ανεπαρκή θεραπεία για > 15 ημέρες καθώς και σε επιμένουσα θετική καλλιέργεια πέραν του 2μήνου θεραπείας.

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 το επιτρέπει, αναμένουμε συνήθως μέχρι 3-4 εβδομάδες, διαφορετικά χορηγούμε εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα με κατά προτίμηση 5 φάρμακα που θεωρούμε βάσιμα ότι το στέλεχος είναι ευαίσθητο σε αυτά και δεν έχουν ξαναχρησιμοποιηθεί. Μπορούμε να αρχίσουμε και με περισσότερα φάρμακα αν αυτό είναι εφικτό, ιδίως σε ασθενείς με αμφίπλευρο και εκτεταμένη νόσο. Δεν αφήνουμε φάρμακα για εφεδρεία, χορηγούμε καθημερινά τις μέγιστες επιτρεπτές δόσεις και προτιμούμε τα βακτηριοκτόνα από τα βακτηριοστατικά. Το θεραπευτικό σχήμα στους νοσούντες από έκθεση με γνωστό πολυανθεκτικό ασθενή θα πρέπει να βασιστεί στο τελευταίο αποτέλεσμα ελέγχου τις ευαισθησίας των φαρμάκων.

Ενώ αναμένουμε το νέο έλεγχο ευαισθησίας χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με *τουλάχιστον 4 φάρμακα* μεταξύ

των οποίων απαραίτητα ένα ενέσιμο (καπρεομυκίνη ή αμικασίνη).

1. Διαγράφουμε από τη φαρέτρα μας όλα τα φάρμακα με γνωστή ανθεκτικότητα
2. Θεωρούμε αμφίβολα όσα φάρμακα έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί τουλάχιστον μέχρι το αναμενόμενο αποτέλεσμα της ευαισθησίας
3. Σχεδιάζουμε θεραπευτικό σχήμα, ισχυρά βασισμένο στα υπόλοιπα 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 ≤ 60ετών. Σε ηλικιωμένους 10mg/kg (max 750mg), τουλάχιστον για 6 μήνες και οπωσδήποτε 4 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων, β) ψάχνουμε στα πρωτεύοντα για φάρμακα που το στέλεχος να παραμένει ευαίσθητο. Στην πυραζιναμίδα (25-30mg/kg ημερησίως, max 2g) δεν παρατηρείται συχνά ανθεκτικότητα και ο έλεγχος σε αυτή παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες, γ) απαραίτητη είναι η κινολόνη, αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί, με προτίμηση στις μοξιφλοξασίνη (400mg ημερησίως) και λεβοφλοξασίνη (1000mg ημερησίως), δ) από τα άλλα δευτερεύοντα φάρμακα προτιμούμε κυρίως την εθειοναμίδα (15-20mg/kg ημερησίως, max 1g, συνήθως δόση 750mg σε 2-3 δόσεις μετά το φαγητό), την 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 2-3 δόσεις, ε) εναλλακτικά, και σε απελπιστικές καταστάσεις, χορηγούνται και ριφαμπουτίνη, λινεζολίδα, κλοφαζιμίνη, ιμιπενέμη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, θειοριδαζίνη, θειοακεταζόνη, IFN-γ, ισονιαζίδη σε δόση 16-20mg/kg ημερησίως, PA-824, TMC207.

Με τη λήψη του αποτελέσματος της ευαισθησίας, προσθέτουμε κάθε φάρμακο με αποδεδειγμένη ευαισθησία και διακόπτουμε τυχόν χορηγούμενα με αποδεδειγμένη ανθεκτικότητα. Σκοπός μας είναι το τελικό σχήμα μας να βασίζεται σε τουλάχιστον 4, κατά προτίμηση περισσότερα, δραστικά φάρμακα, μεταξύ των οποίων ένα ενέσιμο στην αρχική φάση της θεραπείας. Απαιτούνται τουλάχιστον 18 μήνες θεραπείας μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων, κατά προτίμηση 24 ή και περισσότερο, υπό κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση. Η βακτηριολογική πορεία ελέγχεται τουλάχιστον ανά μήνα κατά το πρώτο εξάμηνο και στη συνέχεια ανά τρίμηνο μέχρι τέλους. Αν το σχήμα πρέπει να αναπροσαρμοστεί λόγω παρενεργειών ή αποτυχίας, υπό θετικά πτύελα, θα πρέπει να προστεθούν αν είναι διαθέσιμα, τουλάχιστον 2 άλλα φάρμακα ταυτόχρονα. Ποτέ δεν πρέπει να προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε μια αποτυχημένη θεραπεία. Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει όταν υπάρχει

ικανοποιητική φαρμακευτική ανταπόκριση χωρίς ανάλογη ακτινολογική βελτίωση ενός μεγάλου σπηλαιού και αφού έχει προηγηθεί φαρμακευτική αγωγή περίπου για 3 μήνες. Μετά το χειρουργείο, απαιτείται θεραπεία για 18-24 μήνες τουλάχιστον. Απαραίτητη προϋπόθεση της χειρουργικής θεραπείας είναι η εντοπισμένη νόσος, ο ασθενής να έχει καλή αναπνευστική λειτουργία και μετεγχειρητικά και να υπάρχει ευαισθησία μόνο σε 2-3 δευτερεύοντα φάρμακα. Η αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης σε άτομα που έχουν μολυνθεί από πολυανθεκτικούς βακίλλους δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Για το λόγο αυτό είναι προτιμότερο τα άτομα αυτά να παρακολουθούνται τακτικά, τουλάχιστον για 2 χρόνια.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Στα παιδιά, η πολυανθεκτική φυματίωση συνήθως είναι αποτέλεσμα μετάδοσης από ενήλικα ασθενή. Αν ο έλεγχος ευαισθησίας στα παιδιά δεν είναι εφικτός, τότε η θεραπεία βασίζεται στον έλεγχο ευαισθησίας του ενήλικα ασθενή. Ο σχεδιασμός της θεραπείας θα πρέπει να υπολογίσει το όφελος και τον κίνδυνο κάθε φαρμάκου ξεχωριστά. Όταν υπάρχει αποδεδειγμένα πολυανθεκτική φυματίωση δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις φαρμάκων στα παιδιά. Όλα τα φάρμακα συνήθως είναι σχετικά καλά ανεκτά και χορηγούνται ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Στις γυναίκες με πολυανθεκτική φυματίωση η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν αλληλεπίδραση με τα αντιφυματικά φάρμακα και δεν συνιστώνται. Στις εγκυμονούσες, 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. Οι αμινογλυκοσίδες όμως, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο ακουστικό νεύρο του εμβρύου, γι' αυτό και συνήθως δεν χρησιμοποιούνται στην εγκυμοσύνη. Συμπερασματικά, στην εγκυμοσύνη, όταν είναι εφικτό, αρχίζουμε θεραπεία στο δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο με τουλάχιστον 3 ή και 4 δραστικά φάρμακα και αμέσως μετά τον τοκετό, χορηγούμε αμινογλυκοσίδη ή καπρεομυκίνη μαζί με άλλο ή άλλα φάρμακα ενδεχομένως. Ο κίνδυνος αιματογενούς διασποράς στο νεογέννητο είναι μεγάλος. Οι μητέρες με θετικά πτύελα πρέπει να απομακρύνονται από το βρέφος.

Σε συνυπάρχουσα πολυανθεκτική φυματίωση με νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min αλλά και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση η συχνότητα χορήγησης και η δοσολογία των φαρμάκων πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα. Η πυραζιναμίδα, εθαμβουτόλη, σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη χορηγούνται στην ίδια ημερήσια δοσολογία αλλά 3 φορές την εβδομάδα. Οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη χορηγούνται σε δόση 12-15mg/kg 2-3 φορές την

εβδομάδα. Η εθειοναμίδη χορηγείται καθημερινά σε δόση 500mg. Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250mg ή 3 φορές την εβδομάδα από 500mg τη δόση. Το PAS χορηγείται σε δόση 4g, 2 φορές την εβδομάδα και ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος σε καθημερινή δόση 1g αμοξικιλίνης. Η μοξιφλοξασίνη και η κλοφαζιμίνη χορηγούνται καθημερινά στην κανονική τους δοσολογία. Αν χρειαστεί να τεθεί ισονιαζίδη, αυτή δίνεται καθημερινά, κανονικά στην ίδια δόση ή σε δόση 900mg, 3 φορές την εβδομάδα, ενώ η ριφαμπικίνη σε καθημερινή ή τρισεβδομαδιαία χορήγηση στην κανονική της δόση. Όλα τα φάρμακα χορηγούνται αμέσως μετά την αιμοδιάλυση και σκόπιμο είναι να υπολογίζονται τακτικά τα επίπεδα τους στον ορό.

Όταν η πολυανθεκτική φυματίωση αφορά λοίμωξη ΚΝΣ, τότε χορηγείται κυκλοσερίνη στη μέγιστη δόση, διότι έχει αποδεδειγμένα την καλύτερη διεισδυτικότητα από όλα τα δευτερεύοντα φάρμακα. Καλά είναι επίσης τα: ισονιαζίδη, πυραζιναμίδα, εθειοναμίδη. Όλα τα υπόλοιπα χορηγούνται μόνο επί φλεγμονής.

Η συνύπαρξη πολυανθεκτικής φυματίωσης και HIV λοίμωξης παρουσιάζει πολύ υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας και απαιτεί άμεση έναρξης αντιφυματικής θεραπείας σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φάρμακα και τη συνεργασία έμπειρου προσωπικού στη θεραπεία του AIDS. Απαιτείται παρακολούθηση για παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, προφύλαξη και θεραπεία από τυχόν ευκαιρικές λοιμώξεις και κατάλληλη κοινωνική και ψυχολογική υποστήριξη.

ΣΧΟΛΙΑ

Η πολυανθεκτική φυματίωση, σχεδόν πάντα, είναι το αποτέλεσμα μιας ακατάλληλης θεραπείας που οφείλεται: σε μη συμμόρφωση του ασθενή στις ιατρικές οδηγίες, σε ιατρικά λάθη, σε δυσσαπορρόφηση των φαρμάκων και σε ανεπάρκεια ενός προγράμματος κατάλληλου για τον έλεγχο της φυματίωσης. Η μη χορήγηση του τετραπλού σχήματος, η διακοπή φαρμάκων πριν το αποτέλεσμα της ευαισθησίας, η υποδοσολογία, η αυξημένη χορήγηση πυριδοξίνης, η προσθήκη ενός μόνου φαρμάκου σε ένα αποτυχημένο σχήμα θεραπείας και η χορήγηση θεραπείας χωρίς να καταβάλλεται προσπάθεια για βακτηριολογική διάγνωση, ταυτοποίηση του στελέχους και αποτέλεσμα ευαισθησίας στα φάρμακα αποτελούν πληγές της ιατρικής κοινότητας που σύντομα ευχόμαστε να επουλωθούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mukherjee J et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-81
2. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία. Δεύτερη έκδοση, τόμος Β, εκδόσεις Πασχαλίδη 2005

3. WHO, Treatment of tuberculosis: Guidelines, fourth edition, 2010
4. Ignacio Monedero and Jose A Caminero: what it was, current standards and what is ahead. *Expert Rev Resp Med* 3(2),133-145(2009)
5. Συμβολή του εργαστηρίου στην εκτίμηση του πνευμονολογικού ασθενούς, Εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας 2009
6. 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
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. New York City DOH, Bureau of TB control. Clinical Policies and Protocols, third edition, 1999
9. Drug-Resistant Tuberculosis. A Survival guide for Clinicians, 2nd edition. Francis J. Curry, National Tuberculosis Center and California department of Public Health, 2008
10. Sullivan EA, et al. Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995, 345:1148-1150
11. Report of Expert Consultations on Rapid Molecular Testing to Detect Drug-Resistant Tuberculosis in USA www.cdc.gov/topic/Laboratoy/rapidmoleculartesting/MoIDSTreport.pdf 11/2008
12. Caminero J et al. Best drug treatment for multidrug – resistant and extensively drug – resistant tuberculosis. *Lancet infections Diseases* 2010; 10:621-629
13. TB Drug Portfolio, www.tballiance.org/new/portfolio.php

Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Ειρήνη Γερογιάννη

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση στους ηλικιωμένους στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελεί ολοένα αυξανόμενο πρόβλημα. Εφόσον η μακροζωία αυξάνει στα πλούσια κράτη, η φυματίωση θα παραμείνει ένα σοβαρό πρόβλημα.

Τα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζεται είναι μη χαρακτηριστικά με αποτέλεσμα να υποδιαγιγνώσκεται. Εξαιτίας της μεγαλύτερης ευπάθειας των ηλικιωμένων, οι παρενέργειες από τα αντιφυματικά φάρμακα είναι πιο συχνές. Έτσι οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι τόσο για τη διαφορετική φύση της νόσου στους ηλικιωμένους όσο και για τη στενότερη παρακολούθησή τους.

Επιδημιολογία

Μεταξύ των γηγενών λευκών πληθυσμών των αναπτυσσόμενων χωρών της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής, η φυματίωση είναι κυρίως πρόβλημα της μεγάλης ηλικίας. Αυτό οφείλεται στο ότι οι ηλικιωμένοι αυτής της εποχής έζησαν σε μια εποχή που η φυματίωση ήταν ευρέως διαδεδομένη. Οι αναλογίες της νόσου είναι υψηλότερες στους ηλικιωμένους των λευκών πληθυσμών¹. Αντίθετα, οι αναλογίες της νόσου στην Αφρικανική Εθνική μειονότητα είναι υψηλότερες στις ηλικίες 15-34 αλλά πάλι υψηλότερες στους ηλικιωμένους Ινδούς.

Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι στους ηλικιωμένους λευκούς, η αναλογία των ανδρών είναι τριπλάσια από αυτή των γυναικών, αλλά δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των φύλων στους Ινδούς. Αυτή η υπεροχή των λευκών ανδρών έχει παρατηρηθεί από το 1940².

Η πτώση της ανοσοανεπάρκειας με την αύξηση της ηλικίας

Είναι καλά τεκμηριωμένο πως η ανοσία εξασθενεί με την ηλικία. Αυτό αποδεικνύεται με ένα μεγάλο αριθμό δερματικών δοκιμασιών. Μια μελέτη στο Liverpool σε πάνω από 2700 ηλικιωμένους έδειξε πως οι θετικές δερματικές δοκιμασίες Mantoux μειώνονται από 15% σε άτομα ηλικίας 70 ετών στο 3% σε ηλικίες άνω των 90 ετών³.

Η αυξημένη ευπάθεια των ηλικιωμένων στους καρκίνους, τα αυτοάνοσα νοσήματα, και κάθε λοίμωξη μαζί με την TB είναι καλά τεκμηριωμένη. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οφείλεται σε πτώση της ανοσοεπάρκειας και συγκε-

κρίμενα σε δυσλειτουργία των κυτοκινών και ειδικά της ιντερλευκίνης 2 και IFN-gamma⁴.

Κλινική παρουσίαση

Υπάρχει γενική αποδοχή πως τα συμπτώματα της φυματίωσης στους ηλικιωμένους δεν είναι τυπικά. Πρώιμη μελέτη από τη Ν. Υόρκη έδειξε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 70 ετών ότι είχαν πυρετό, ανορεξία, απώλεια βάρους, και βήχα όπως και νεώτερα άτομα ενώ πιο συχνά στους ηλικιωμένους ήταν η δύσπνοια και η αιμόπτυση. Ακτινολογικά, οι κοιλότητες και τα διηθήματα στους κάτω λοβούς ήταν πιο συχνά στους ηλικιωμένους. Άλλη μελέτη έδειξε πως ενώ ο βήχας, ο πυρετός και η κακουχία παρατηρούνταν σε όλες τις ηλικίες, η απώλεια βάρους και οι ρόγχοι στα κάτω πνευμονικά πεδία ήταν πιο συχνά στους ηλικιωμένους. Ακτινολογικά ευρήματα ήταν πιο συχνά στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Σε μια μαζική καταγραφή, οι συγγραφείς βρήκαν πως μόνο το 23% των μεγαλύτερων ανδρών που νοσούσαν είχαν διαγνωστεί από τις ιατρικές υπηρεσίες πριν την καταγραφή ενώ είχε διαγνωστεί το 54% των νεώτερων ανδρών.

Μια μελέτη από την Ταϊβάν έδειξε πως ο βήχας, η κακουχία, και η απώλεια βάρους συνέβαινε το ίδιο σε όλες τις ηλικίες αλλά ο πυρετός ήταν πιο συχνός στους νεώτερους. Οι ηλικιωμένοι είχαν πιο εκτεταμένες ακτινολογικές αλλαγές και πλευριτικές αντιδράσεις και πιο συχνά υποκείμενη νόσο. Η δερματική δοκιμασία φυματίνης ήταν πιο πιθανό να είναι ψευδώς αρνητική στους ηλικιωμένους⁵. Άλλη μελέτη στο Η.Β έδειξε ότι οι ηλικιωμένοι είχαν πιο συχνά πύκνωση στα κάτω πνευμονικά πεδία και κεγχροειδή νόσο. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ήταν έξι φορές πιο πιθανό να πεθάνουν από τη νόσο τους, και είκοσι φορές πιο πιθανό να έχουν διάγνωση κατά την αυτοψία και όχι νωρίτερα⁶. Άλλη αναφορά από το Εδιμβούργο δηλώνει ότι η παρουσία κεγχροειδούς νόσου και μάλιστα κρυπτογενούς είναι πιο συχνή στους ηλικιωμένους. Η θνητότητα σε αυτή την ομάδα ήταν 50%⁷.

Συμπερασματικά, φαίνεται πως δεν υπάρχει συνοχή στις μελέτες για το πώς η φυματίωση παρουσιάζεται στους ηλικιωμένους συγκριτικά με τους νεώτερους ανθρώπους, εκτός από τα ακτινολογικά δεδομένα για εντόπιση στα κάτω πνευμονικά πεδία και την κεγχροειδή νόσο στην πρώτη κατηγορία.

Θνητότητα

Μια καταγραφή 1312 ενηλίκων ασθενών με φυματίωση στην Αγγλία και Ουαλία από το 1978 ως το 1979 βρήκε ότι το 12% είχε πεθάνει πριν την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ θνητότητας και ακτινολογικής έκτασης της νόσου, ηλικίας, έκτασης της κοιλοποίησης, και θετικών στην άμεση χρώση πτυέλων. Μεταξύ των λευκών ασθενών, μόνο το

1% ήταν ηλικίας 15 ως 34 σε σύγκριση με το 51% αυτών που ήταν 75 ή παραπάνω ετών⁸.

Μια καταγραφή θνητότητας από την Αγγλία και Ουαλία από το 1974-1987 έδειξε πως η θνητότητα σε άτομα ηλικίας 75 ή μεγαλύτερα ήταν 32%, σε σύγκριση με 14% σε αυτούς ηλικίας 55-74 ετών, 4% σε άτομα ηλικίας 35-54 ετών, και 1% σε άτομα 15-34 ετών. Αντίθετα, η καταγραφή έδειξε μείωση της θνητότητας στα άτομα ηλικίας 75 ή παραπάνω ετών κατά τη διάρκεια των 18 ετών της μελέτης. Αυτή η βελτίωση δε συνεχίστηκε τα επόμενα πέντε χρόνια. Η συνολική θνητότητα στα άτομα ηλικίας 75 ή παραπάνω ετών στην πραγματικότητα αυξήθηκε ως αποτέλεσμα αύξησης της θνητότητας από μη αναπνευστικά νοσήματα⁹.

Η πιο τελευταία μελέτη σε αυτό τον πληθυσμό δείχνει βελτίωση στη θνητότητα. Η θνητότητα στον 75+ πληθυσμό μειώθηκε στο 21% μέχρι το 2001, ενώ η θνητότητα στις άλλες ηλικιακές ομάδες έμεινε σταθερή¹⁰. Σε μια μελέτη της Γενεύης, σε 1911 νεκροτομές σε γηριατρικό πληθυσμό, ενεργό TB βρέθηκε σε 60(3%). Από αυτούς, 37(62%) με μέσο όρο ηλικίας τα 85 έτη η διάγνωση έγινε στη νεκροτομή. Ο μέσος όρος διάγνωσης αυτών στη ζωή ήταν τα 80 έτη¹¹.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα από τη φυματίωση ακόμα και αν δεν υπάρχουν άλλες συννοσηρότητες. Η θνητότητα φθάνει το 30% για αυτούς άνω των 70 ετών και ίσως το 50% για αυτούς άνω των 80 ετών. Καθυστέρηση στη διάγνωση και πιο εκτεταμένη νόσο ή και τα δύο συνηγούν σε αυτό.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Θεωρητικά, η διάγνωση της TB στους ηλικιωμένους θα έπρεπε να μοιάζει με τον τρόπο διάγνωσης στους νεώτερους, υπάρχουν όμως διαφορές.

Οι συννοσηρότητες προκαλούν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της φυματίωσης και συχνά οδηγούν στην καθυστέρηση της διάγνωσης. Συμπτώματα όπως ο βήχας και η απώλεια βάρους σε έναν ηλικιωμένο άνθρωπο μπορούν εύκολα να αποδοθούν σε άλλα συνοδά νοσήματα. Ειδικά τα ακτινολογικά ευρήματα της φυματίωσης στους ηλικιωμένους είναι λιγότερο χαρακτηριστικά. Η δερματική δοκιμασία της φυματίνης συχνά είναι ψευδώς αρνητική, και η κεγχροειδής νόσος είναι πιο συχνή.

Η ηλικία του ασθενή και η παρουσία άλλων σοβαρών υποκείμενων νοσημάτων συχνά εμποδίζει τη διενέργεια επεμβατικών εξετάσεων όπως η βρογχοσκόπηση, η μεσοθωρακοσκόπηση, και άλλες βιοψίες. Ο πραγματικός κίνδυνος είναι να αποδοθούν συμπτώματα σε άλλα νοσήματα όπως η κακοήθεια και η σωστή (και ιάσιμη) νόσος της φυματίωσης να χαθεί.

Η καθυστέρηση στη διάγνωση ευθύνεται μερικά για τη μεγάλη θνησιμότητα από τη TB στους ηλικιωμένους. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι για τη νόσο σε αυτή την κατηγορία των ασθενών και πιθανόν να ξεκινούν αγωγή όταν υπάρχει κλινική υποψία ακόμα και όταν η διάγνωση δεν είναι τεκμηριωμένη και δεν είναι εύκολο να αποκτηθεί.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

A. Τοξικότητα των φαρμάκων

Γενικά, οι παρενέργειες από τα φάρμακα αυξάνουν με την ηλικία, και σχετίζεται με φυσιολογικές μεταβολές και τη συνύπαρξη άλλων ασθενειών που απαιτούν πολλαπλή φαρμακευτική θεραπεία. Αυτή η παρατήρηση αφορά και τα αντιφυματικά φάρμακα προκαλώντας ηπατίτιδα από την ισονιαζίδη και μερικές φορές μοιραία ηπατική νέκρωση.

Φαρμακοκινητικές μεταβολές με την ηλικία

Η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη, και η πυραζιναμίδη, μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ. Ο ηπατικός όγκος και η ροή του αίματος μειώνονται με την ηλικία, και ο ρυθμός του ηπατικού μεταβολισμού μειώνεται για ορισμένα φάρμακα. Υπάρχουν λίγες μελέτες για το αποτέλεσμα της ηλικίας στη φαρμακοκινητική των αντιφυματικών φαρμάκων, και οι περισσότερες μελέτες είναι μελέτες μεμονωμένων φαρμάκων σε υγιείς ηλικιωμένους.

Σε μια μελέτη για την ισονιαζίδη, ο φαινότυπος του ακετυλιωτή και ο χρόνος ημίσειας ζωής δεν επηρεαζόταν από την ηλικία, ενώ σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και συγκέντρωσης της ισονιαζίδης στο πλάσμα όταν διορθωνόταν για το φύλο και το βάρος^{12,13}. Μια ακόμη μελέτη έδειξε ότι όταν η ριφαμπικίνη χορηγείται μόνη της δεν έχει διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ έξι υγιών ηλικιωμένων και νεώτερων ατόμων¹⁴. Μόνο μια μελέτη εξέτασε το αποτέλεσμα της ηλικίας στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους των αντιφυματικών φαρμάκων όταν δίδονται σε συνδυασμό σε ασθενείς που νοσηλεύονται με φυματίωση. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις παραμέτρους για την ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη ή πυραζιναμίδη με την έναρξη της θεραπείας. Ένα μήνα όμως μετά τη θεραπεία, οι καθάρσεις της ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης σε σταθερή κατάσταση ασθενών 65 ετών και περισσότερο ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με αυτές στην αρχή της θεραπείας, πιθανόν λόγω της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων. Σε αυτή τη μελέτη, οι αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα και άλλες παρενέργειες ήταν πιο συχνές σε αυτό τον πληθυσμό σε σύγκριση με τους νεώτερους¹⁵.

Σύνδεση με τις πρωτεΐνες

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να επηρεάζει τη διάθεση των αντιφυματικών φαρμάκων στους ηλικιωμέ-

νους ανθρώπους είναι η σύνδεση τους με τις πρωτεΐνες. Σε γενικές γραμμές, τα όξινα φάρμακα συνδέονται με την αλβουμίνη, ενώ τα βασικά φάρμακα συνδέονται με την αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, αν και υπάρχουν εξαιρέσεις. Στους ηλικιωμένους, οι χρόνιες παθήσεις ή η κακοθρεψία καταλήγουν σε χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό ενώ η αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη αυξάνεται με την ηλικία. Έτσι η ελεύθερη συγκέντρωση των όξινων φαρμάκων μπορεί να αυξάνει, ενώ η συγκέντρωση των βασικών φαρμάκων μπορεί να μειώνεται με την ηλικία.¹⁶ Σε υγιή άτομα, η ισονιαζίδη συνδέεται σε μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες του ορού, ενώ το ποσοστό σύνδεσης της ριφαμπικίνης και εθαμβουτόλης υπολογίζονται σε 57-80% και 6-30% αντίστοιχα. Δεν υπάρχουν παρόμοια δεδομένα για την πυραζιναμίδη.

Το αποτέλεσμα της ηλικίας στη σύνδεση των πρωτεϊνών με τα αντιφυματικά φάρμακα δεν έχει μελετηθεί. Μελέτες για την επίδραση της ηλικίας και των ασθενειών στο ποσοστό σύνδεσης των αντιφυματικών φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του ορού και η σύνδεση των ελεύθερων συγκεντρώσεων των φαρμάκων με την πρόκληση τοξικότητας χρειάζεται να διερευνηθούν.

Τοξικοί μεταβολίτες

Ο ρόλος των δυνητικά τοξικών μεταβολιτών των αντιφυματικών φαρμάκων σε συνδυασμό με τη στενά συνδεδεμένη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στις μεγάλες ηλικίες δεν έχει διερευνηθεί. Η ηπατοτοξικότητα αυξάνει με την ηλικία, ακόμα και αν δεν υπάρχει προηγούμενη ηπατική νόσος. Πάραυτα, δεν είναι σαφές αν η ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη ή μεταβολίτες αυτών είναι υπεύθυνοι. Η ισονιαζίδη μεταβολίζεται σε ισονικωτικό οξύ είτε με υδρόλυση ή έμμεσα με ακετυλίωση σε ακετυλιωμένη ισονιαζίδη και μετά με υδρόλυση. Με τον άμεσο τρόπο, σχηματίζεται η υδραζίνη, ενώ με τον έμμεσο τρόπο σχηματίζεται η μονοακετυλυδραζίνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μονοακετυλυδραζίνης στο πλάσμα είναι πέντε φορές μεγαλύτερος από αυτόν της ισονιαζίδης, με αποτέλεσμα υψηλότερες συγκεντρώσεις μετά τις επανειλημμένες δόσεις¹⁷. Οι γρήγοροι ακετυλιωτές αναμένεται να έχουν αυξημένη επίπτωση της ηπατοτοξικότητας επειδή περισσότερη μονοακετυλυδραζίνη θα σχηματιστεί. Όμως σε αυτά τα άτομα η μονοακετυλυδραζίνη θα ακετυλιωθεί γρηγορότερα στη λιγότερο τοξική διακετυλυδραζίνη, έτσι ώστε ο κίνδυνος της ηπατικής αντίδρασης με την ισονιαζίδη κατά τη διάρκεια της θεραπείας να μην είναι μεγαλύτερος από τους βραδείς ακετυλιωτές¹⁷.

Η υδραζίνη είναι μια δυναμική ηπατοτοξίνη που επηρεάζει επίσης πολλές μεταβολικές λειτουργίες στο σώμα. Η ηλικιακή μείωση στο ρυθμό ακετυλίωσης της ισονιαζίδης καταλήγει σε υψηλότερα επίπεδα υδραζίνης, ειδικά στους βραδείς ακετυλιωτές. Η υδραζίνη έχει ανιχνευτεί στο πλάσμα υγιών εθελοντών που παίρνουν ισονιαζίδη καθημερινά 300 mg για δύο εβδομάδες. Σε ασθενείς με

αντιφυματική θεραπεία που αποτελούνταν από ίδιες δόσεις ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης, και εθαμβουτόλης ανά kg σωματικού βάρους, η μέγιστη συγκέντρωση της υδραζίνης μετά την πρώτη δοσολογία ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεώτερους¹⁸. Η συγκέντρωση υδραζίνης σε έναν ασθενή 72 ετών που πέθανε από μαζική ηπατική νέκρωση οχτώ ημέρες μετά την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας, ήταν περισσότερο από το διπλάσιο της μέσης τιμής+ SD από την ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών που δεν ανέπτυξε ηπατοτοξικότητα¹⁹.

Συνδυασμός των φαρμάκων

Ο συνδυασμός πολλών φαρμάκων μπορεί να προδιαθέτει σε πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αναφέρεται πως η σύγχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης και ισονιαζίδης προδιαθέτει σε μεγαλύτερη ηπατοτοξικότητα από ότι η μεμονωμένη χορήγηση της ισονιαζίδης²⁰. Η επαγωγή του μεταβολισμού από τη ριφαμπικίνη μπορεί να προκαλέσει αυξημένη παραγωγή των ηπατοτοξικών μεταβολιτών της ισονιαζίδης. Παρόλα αυτά, η προηγηθείσα θεραπεία με ριφαμπίνη δεν τροποποίησε το μεταβολισμό της ακετυλιωμένης ισονιαζίδης²¹. Από την άλλη πλευρά, θεωρείται πως η σύγχρονη χορήγηση της ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης μπορεί να καταλήξει σε αυξημένα επίπεδα της υδραζίνης, ειδικά στους βραδείς ακετυλιωτές²⁰. Έχει προταθεί πως μια ηλικιακά συσχετιζόμενη διαφορά στο μικροσωμικό φαρμακευτικό αντιοξειδωτικό σύστημα μπορεί να ευθύνεται για την αυξημένη επίπτωση του ικτέρου που εμφανίζεται στα παιδιά μετά τη χορήγηση ισονιαζίδης-ριφαμπικίνης. Αναλογικά, μια ίδια μεταβολή θα μπορούσε στους ηλικιωμένους και να εξηγήσει την αυξημένη ηπατοτοξικότητα στους ηλικιωμένους.

Μη φαρμακολογικοί παράγοντες

Μη φαρμακολογικοί παράγοντες στους ηλικιωμένους πιθανόν να προδιαθέτουν στην αυξημένη τοξικότητα των αντιφυματικών φαρμάκων. Η κεγχροειδής φυματίωση π.χ είναι πιο συνήθης στους ηλικιωμένους²². Έτσι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ηπατικής προσβολής από τα μυκοβακτηρίδια, που προδιαθέτει σε ηπατοτοξικότητα, ακόμη και αν δεν υπάρχει υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσος ή αλκοολισμός. Η υποθρεψία μπορεί να είναι ένας άλλος προδιαθεσικός παράγοντας, ειδικά αν συνυπάρχει λοίμωξη. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων και η τοξικότητα τους επηρεάζεται από τη διατροφή. Η μεγαλύτερη επίπτωση της ηπατοτοξικότητας (3-22%) σε ασθενείς στην Ινδία σε σύγκριση με αυτούς στις ΗΠΑ (2-3%) μπορεί να ερμηνευτεί μερικά από την κακή διατροφή²³.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη θεραπεία της φυματίωσης στους ηλικιωμένους, οι ακόλουθοι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπό-

ψη προκειμένου να προληφθεί η ηπατοτοξικότητα: η συγκέντρωση των δυνητικά τοξικών μεταβολιτών, ο συνδυασμός των φαρμάκων, η κατάσταση θρέψης, και η ηπατική συμμετοχή από την ίδια τη νόσο. Τα υπάρχοντα δεδομένα για τα θεραπευτικά σχήματα, και τις παρενέργειες δεν αφορούν τους άρρωστους ηλικιωμένους. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που θα καθορίσουν αν η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση επιπλέον παράγοντες εκτός από το σωματικό βάρος, και αν η τρέχουσα συνδυαστική φαρμακευτική θεραπεία χρειάζεται αλλαγή, με την παράλειψη ενός δυνητικά ηπατοτοξικού φαρμάκου χωρίς να επηρεάζεται η βακτηριοκτόνος δράση ή ο αριθμός των υποτροπών. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για τις σοβαρές παρενέργειες, να παρακολουθούν τους ασθενείς τακτικά, και να παρέχουν διατροφική υποστήριξη αν αυτό είναι απαραίτητο. Εφόσον τόσο ο αριθμός των ηλικιωμένων αυξάνει όσο και η επίπτωση της φυματίωσης, χρειάζονται καινούριες οδηγίες με στόχο τη μείωση των παρενεργειών και κυρίως της ηπατοτοξικότητας.

Προφυλακτική θεραπεία

Οι γενικές αρχές για την προστασία από την ενεργό λοίμωξη αφορούν τη μείωση της φτώχειας, την παροχή ιατρικής φροντίδας, και την προφυλακτική θεραπεία με αντιφυματικά φάρμακα. Η γενική αρχή είναι ότι άτομα με αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ενεργό TB πρέπει να υποβάλλονται στη δοκιμασία της φυματίνης και να παίρνουν θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση αν η δοκιμασία είναι θετική.

Τα θετικά αποτελέσματα ερμηνεύονται σύμφωνα με τα κριτήρια που ισχύουν για όλα τα υποψήφια άτομα και αναφέρονται σε άλλο κεφάλαιο. Η διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης προϋποθέτει πάντα τον αποκλεισμό της ενεργού φυματίωσης. Τα θεραπευτικά σχήματα της λανθάνουσας φυματίωσης για τους ηλικιωμένους είναι τα ίδια και για τους υπόλοιπους ενήλικες. Η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων συστήνεται από κάποιους ειδικούς για την πρόληψη παρενεργειών.

Σε γενικές γραμμές η επίπτωση των παρενεργειών από τη χημειοπροφύλαξη θεωρείται ότι ξεπερνά το δυνητικό όφελος από την προφυλακτική θεραπεία²⁴.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ισονιαζίδη και η ριφαμπικίνη είναι ηπατοτοξικά. Στην πραγματικότητα η χημειοπροφύλαξη σε ηλικίες μεγαλύτερες των 35 ετών αντενδείκνυται λόγω της μεγάλης ηπατοτοξικότητας^{25,26}. Σε ασθενείς με TB ο κίνδυνος είναι μικρός με τα χρησιμοποιούμενα σχήματα. Η πλειοψηφία των ασθενών που εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα είναι ασθενείς μέσης ηλικίας, αντανακλώντας τη μεγαλύτερη επίπτωση της TB σε αυτές τις ηλικίες την τελευταία δεκαετία²⁵. Πάραυτα, σε ορισμένες χώρες όπως το Χόνγκ Κόνγκ, ενώ η ολική επίπτωση της φυματίωσης

πέφτει, η επίπτωση της TB στους ηλικιωμένους αυξάνει.²⁷ Επομένως, η επίπτωση και η φύση των παρενεργειών που αναγράφεται στη βιβλιογραφία πιθανόν να μην αφορούν τους ασθενείς μεγάλης ηλικίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Org* 1992; 70:149–159.
2. Springett VH. An interpretation of statistical trends in tuberculosis. *Lancet* 1952;1:521–525.
3. Nisar M, Williams CSD, Ashby D, Davies PDO. Tuberculin screening of residential homes for the elderly. *Thorax* 1993; 48:1257–1260.
4. Jones DC, Manning BM, Daynes RA. A role for the peroxisome proliferationactivated receptor alpha in T-cell physiology and ageing immunology. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:363–369.
5. Tsai S-Y, Huang M-S, Hwang J-J, et al. Comparison of pulmonary tuberculosis in younger and elderly patients. *Kaohsiung J Med Sci* 1991; 7:107–114.
6. Teale C, Goldman JM, Pearson SB. The association of age with presentation and outcome of tuberculosis: a five-year survey. *Age Aging* 1993; 22:289–293.
7. Sime PJ, Chilvers ER, Leitch AG. Miliary tuberculosis in Edinburgh—A comparison between 1984–1992 and 1954–1987. *Respir Med* 1994; 88:609–611.
8. Humphries MJ, Byfield SP, Darbyshire J, et al. Deaths occurring in newly notified patients with pulmonary tuberculosis in England and Wales. *Br J Dis Chest* 1984;78:149–158.
9. Doherty MJ, Spence DPS, Davies PDO. Trends in tuberculosis in England and Wales: the proportion of deaths from non-respiratory disease is increasing in the elderly. *Thorax* 1995; 50:976–979.
10. Martineau A, Lowey H, Tocque K, Davies PDO. Case fatality from tuberculosis by age and site in England and Wales. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:732–742.
11. MacGee W. The frequency of unsuspected tuberculosis found post-mortem in a geriatric population. *Z Gerontol* 1989; 22:311–314.
12. Weber WW, Hein DW. Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:401–422.368 Davies et al.
13. Iselius L, Evans DA. Formal genetics of isoniazid metabolism in man. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8:541–544.
14. Advenier C, Gobert C, Houin G, Bidet D, Richelet S, Tillement JP. Pharmacokinetics studies of rifampicin in the elderly. *Ther Drug Monit* 1983; 5:61–65.
15. Walubo A, Chan K, Woo J, Chan HS, Wong CL. The disposition of antituberculous drugs in plasma of elderly patients. II. Isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13:551–556.
16. Woodford-Williams E, Alvarez AS, Webster D, Landless B, Dixon MP. Serum protein patterns in “normal” and pathological ageing. *Gerontologia* 1964; 10:86–99.
17. Back KC, Thomas AA. Aerospace pharmacology and toxicology. *Ann Rev Pharmacol* 1970; 10:396–397.
18. Walubo A, Chan K, Woo J, Chan HS, Wong CL. The disposition of antituberculous drugs in plasma of elderly patients.

- I. Isoniazid and hydrazine metabolite. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13:545–550.
19. Woo J, Chan HS, Walubo A, Chan K. Hydrazine: a possible cause of isoniazid induced hepatic necrosis. *J Med* 1992; 23:51–59.
 20. Centers for Disease Control. Adverse drug reactions among children treated for tuberculosis. *MMWR* 1980; 29:589–591.
 21. Jenner PJ, Ellard GA. Isoniazid-related hepatotoxicity: a study of the effect of rifampicin administration on the metabolism of acetylisoniazid in man. *Tubercle* 1989; 70:93–101.
 22. Farer LS, Lowell LM, Meador MP. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* 1979; 109:205–217.
 23. Campbell TC, Hayes JR. Role of nutrition in the drug-metabolising enzyme system. *Pharmacol Rev* 1974; 26:171–197.
 24. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculous infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1860–1866.
 25. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum pathology and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84:181–192.
 26. Girling DJ. The hepatic toxicity of anti-tuberculous regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1978; 59:13–32.
 27. Medical and Health Department, Hong Kong. Annual Report, 1985.

ΑΝΤΙ-TNF-ALPHA ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Ειρήνη Γερογιάννη

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Οι αντι-TNF-alpha παράγοντες αποτελούν σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία πολλών φλεγμονωδών ασθενειών όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες και τις φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρου. Οι ανταγωνιστές του TNF-alpha παράγοντα αποτελούν στοχευμένη θεραπεία σε σύγκριση με τα μη ειδικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα στις περισσότερες φλεγμονώδεις παθήσεις.

Οι πιο σημαντικές παρενέργειες των αντι-TNF-alpha παραγόντων είναι οι μυκοβακτηριδιακές, οι βακτηριδιακές, οι ιογενείς, οι μυκητιασικές λοιμώξεις, οι αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, η επαγωγή αυτοανοσίας, οι απομυελινωτικές νόσοι, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι κακοήθειες.

Έχουν εγκριθεί διάφοροι ανταγωνιστές του TNF-alpha παράγοντα: το Infliximab: χιμαϊρικό (ποντίκι/άνθρωπος) μονοκλωνικό αντίσωμα, το adalimumab, ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το etanercept, διαλυτή του TNF-alpha υποδοχέα πρωτεΐνη και το certolizumab pegol, Fab κλάσμα ανθρωπίου μονοκλωνικού αντισώματος.

Ο TNF-alpha παράγοντας προστατεύει από τις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις που περιλαμβάνουν το *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*¹. Ο TNF-alpha παράγοντας προάγει την επιστράτευση κυττάρων όπως μακροφάγων, πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων και λεμφοκυττάρων που συμμετέχουν στη δομή του κοκκιώματος². Οι αντι-TNF-alpha παράγοντες αυξάνουν την πιθανότητα αναζωπύρωσης της λανθάνουσας φυματίωσης (LTBI). Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για το Infliximab και Adalimumab σε σύγκριση με το Etanercept³⁻⁵. Για το certolizumab pegol δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία.

Η βάση δεδομένων AERS του FDA είναι ένα σύστημα καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Η καταγραφή που έγινε από το 1998-2002 έδειξε 28-54 περιπτώσεις TB / 100.000 ασθενών υπό αντι-TNF παράγοντα (Infliximab ή Etanercept)^{6,7}. Η επίπτωση αυτή ήταν υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (5.2-6.8 περιπτώσεις TB /100.000 ασθενών)⁸.

Ανάλογη βάση καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντι-TNF-alpha παραγόντων υπάρχει στην Ισπανία και την Πορτογαλία (BIOBADASER). Η επίπτωση ήταν το 2000 1.900 περιπτώσεις TB /100.000 ασθενών και το 2001 1.100 περιπτώσεις TB /100.000 ασθενών που

ελάμβαναν αντι-TNF-alpha παράγοντες. Εξωπνευμονική νόσος παρατηρήθηκε σε 11 από 17 περιπτώσεις και 6 περιπτώσεις κεγχροειδούς φυματίωσης. Η αυξημένη αυτή επίπτωση αποδόθηκε στην αυξημένη επίπτωση της LTBI^{9,10}.

Ερωτηματικά υπάρχουν για την επίδραση της υποκείμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην επίπτωση της TB στους ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF-alpha παράγοντες. Μελέτες έχουν δείξει πως ο σχετικός κίνδυνος (RR) στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με τον baseline πληθυσμό είναι 2 ενώ ο RR στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αντι-TNF-alpha παράγοντες φθάνει το 4^{11,12}. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος πρόκλησης φυματίωσης για το Infliximab αποδίδεται στα υψηλά επίπεδα που εμφανίζει στο αίμα μετά την έγχυση, το θάνατο των κυττάρων που παράγουν τον TNF-παράγοντα, τη μείωση κατά 50%-70% των TB-CD4 κυττάρων και τη μείωση κατά 65-70% των επιπέδων INF- γ ¹³. Η εμφάνιση φυματίωσης γίνεται σε 12-32 εβδομάδες για το Infliximab και 18-79 εβδομάδες για το Etanercept. Χαρακτηριστικά, μόνο το 10% των περιπτώσεων φυματίωσης με το Etanercept εμφανίζεται τις πρώτες 90 ημέρες της θεραπείας (γράφημα 1)⁶.

Κλινικά χαρακτηριστικά: Η φυματίωση σε ασθενείς υπό αντι-TNF alpha παράγοντες έχει συχνά εξωπνευμονική εντόπιση. Ασθενείς με γενικευμένη φυματίωση δεν έχουν συχνά συμπτώματα από τους πνεύμονες με αποτέλεσμα η διάγνωση να καθυστερεί^{14,15}. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται για την πνευμονική και εξωπνευμονική συμπτωματολογία που περιλαμβάνει βήχα, πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, νυχτερινούς ιδρώτες, και διογκωμένους λεμφαδένες. Ασθενείς με πιθανά συμπτώματα φυματίωσης πρέπει να υποβάλλονται άμεσα στις απαραίτητες εξετάσεις.

Έλεγχος και πρόληψη: Είναι απαραίτητος ο έλεγχος για LTBI σε όλους τους υποψήφιους για λήψη αντι-TNF alpha παράγοντα. Ο έλεγχος περιλαμβάνει ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση, δερμοαντίδραση TST, δοκιμασίες ιντερφερόνης (IGRAs) και ακτινογραφία θώρακα^{16,17}. Η αποτελεσματικότητα του ελέγχου και της πρόληψης έχει φανεί σε μελέτες στην Ισπανία και την Αμερική. Η BIOBADASER (Ισπανία) έδειξε 74% μείωση των TB περιπτώσεων το 2002 αλλά ο κίνδυνος παρέμεινε μεγαλύτερος από το γενικό πληθυσμό¹⁸. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι μελέτες στην Αμερική¹⁹. Ο BCG εμβολιασμός φαίνεται να παρέχει μερική προστασία και οδηγεί σε ψευδώς θετικές δοκιμασίες Mantoux. Οι δοκιμασίες ιντερφερόνης (IGRAs) μπορεί να βοηθήσουν σε αυτές τις περιπτώσεις αν και τα ποσοστά των ενδιάμεσων αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι σημαντικά υψηλότερα¹⁷. Η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση δεν θα προστατέψει από νέες λοιμώξεις, εκτός ίσως από το διάστημα

λήψης της αγωγής, και για αυτό συστήνεται η αποφυγή της έκθεσης (π.χ. επαγγελματική έκθεση σε ιδρύματα με υψηλή επίπτωση TB, άστεγους, φυλακισμένους, ταξίδια σε ενδημικές περιοχές). Η θεραπεία της LTBI με ισονιαζίδη δεν προστατεύει από ανθεκτικά στην INH στελέχη.

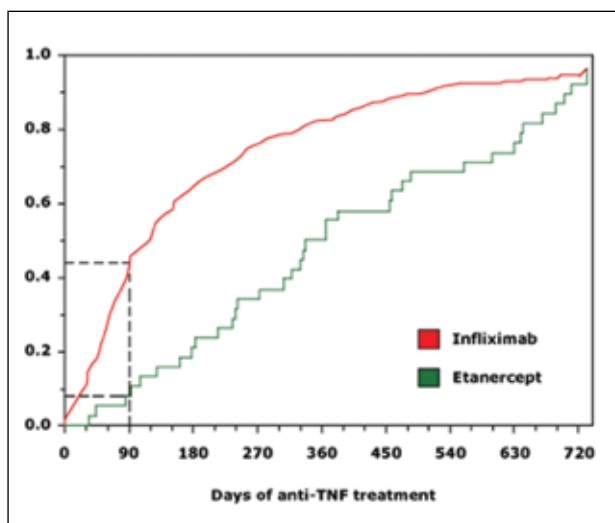
Αντιμετώπιση. Ενεργός φυματίωση. Στην περίπτωση που ο ασθενής έχει διηθήματα, σπηλαιοποίηση, πλευριτική συλλογή, λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου χρίζει διερεύνηση με χρώση Zeehl Neelsen, καλλιέργεια πτυέλων, βρογχοσκόπηση, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL). Αν πρόκειται για εξωπνευμονικές εστίες ανάλογα βιολογικά υλικά πρέπει να στέλνονται για διερεύνηση. Αν η ενεργός νόσος αποδειχτεί, η British Thoracic Society συστήνει πλήρη αντιφυματική θεραπεία και ολοκλήρωση της αγωγής πριν την έναρξη των αντι-TNF παραγόντων²⁰. Άλλοι ειδικοί υποστηρίζουν πως η θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες μπορεί να ξεκινήσει αμέσως μετά τα αποτελέσματα του αντιβιογράμματος και την κλινική βελτίωση του ασθενούς²¹. Στην περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει φυματίωση κατά τη διάρκεια χορήγησης των αντι-TNF παραγόντων και διακοπεί η χορήγηση τους είναι δυνατόν να υπάρξει παράδοση επιδείνωση της φυματίωσης. Αυτό αποδίδεται στο Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)²². Σε άλλη περίπτωση που ο ασθενής αναφέρει ενεργό φυματίωση από το ιστορικό του και έχει λάβει επαρκή θεραπεία δε χρειάζεται επιπλέον αγωγή. Συστήνεται μόνο κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση κάθε 3 μήνες, καλλιέργεια πτυέλων επί συμπτωμάτων και ιδιαίτερη προσοχή για συμπτωματολογία κατά το πρώτο τρίμηνο²⁰. Τέλος στην περίπτωση που ο ασθενής αναφέρει ενεργό TB πριν τους αντι-TNF παράγοντες με ανεπαρκή όμως θεραπεία, συστήνεται αποκλεισμός ενεργού νόσου, έναρξη θεραπείας για LTBI, και έναρξη των αντι-TNF πα-

ραγόντων μετά την ολοκλήρωση της αγωγής²⁰.

Λανθάνουσα φυματίωση. Σε ασθενείς με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα και Mantoux >/ 5 mm συστήνεται έναρξη θεραπείας για LTBI²³. Αν η Mantoux είναι <5 mm (αρνητική) δε συστήνεται θεραπεία. Αν όμως υπάρχει ένδειξη για LTBI (από την ακτινογραφία θώρακα, το ιστορικό, ενδημική περιοχή) συστήνεται έναρξη θεραπείας για LTBI. Τα σχήματα που συστήνονται είναι τα σχήματα που δίνονται σε όλες τις περιπτώσεις θεραπείας της λανθάνουσας φυματίωσης. Η χρονική στιγμή έναρξης των αντι-TNF παραγόντων ποικίλλει ανάλογα με τους ειδικούς και την κάθε περίπτωση. Στην περίπτωση που ο ασθενής αναφέρει ενεργό TB πριν τους αντι-TNF παράγοντες με ανεπαρκή όμως θεραπεία, συστήνεται αποκλεισμός ενεργού νόσου, έναρξη θεραπείας για LTBI, και έναρξη των αντι-TNF παραγόντων μετά την ολοκλήρωση της αγωγής όπως αναφέρεται ανωτέρω²⁰. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις συστήνεται η έναρξη των αντι-TNF παραγόντων είτε 1 μήνα μετά τη θεραπεία για LTBI²³ είτε παράλληλα με την έναρξη των αντι-TNF παραγόντων²⁰.

REFERENCES

1. Algood, HM, Lin, PL, Flynn, JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3:S189.
2. Randhawa, PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990; 22:153.
3. Keane, J, Gershon, S, Wise, RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098.
4. Brassard, P, Kezouh, A, Suissa, S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:717.
5. Tubach, F, Salmon, D, Ravaud, P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1884.
6. Wallis, RS, Broder, MS, Wong, JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261.
7. Wallis, RS, Broder, M, Wong, J, Beenhouwer, D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1254.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in Tuberculosis--United States, 1998 to 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(10):209-214.
9. Gomez-Reino, JJ, Carmona, L, Valverde, VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122.
10. Fonseca, JE, Canhao, H, Silva, C, et al. [Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha



Εικόνα 1.

- antagonists: the Portuguese experience]. *Acta Reumatol Port* 2006; 31:247.
11. Askling, J, Fored, CM, Brandt, L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1986.
 12. Carmona, L, Hernández-García, C, Vadillo, C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1436.
 13. Nestorov, I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ?. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:12.
 14. Saliu, OY, Sofer, C, Stein, DS, et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006; 194:486.
 15. Hill, PC, Brookes, RH, Fox, A, et al. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clin Infect Dis* 2004; 38:966.
 16. Hamilton, CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2085.
 17. Mazurek, GH, Jereb, J, Lobue, P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:49.
 18. Carmona, L, Gomez-Reino, JJ, Rodriguez-Valverde, V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1766.
 19. Wolfe, F, Michaud, K, Anderson, J, Urbansky, K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50:372.
 20. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):800-5.
 21. Matsumoto, T, Tanaka, T, Kawase, I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med* 2006; 355:740.
 22. Wallis, RS, van Vuuren, C, Potgieter, S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1429.
 23. Furst, DE, Keystone, EC, Kirkham, B, et al. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3:iii2

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΑΙ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

Χρυσούλα Μποτση

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος
Μονάδα Λοιμώξεων Ν. «Α. Συγγρός»

Υπολογίζεται ότι τα δύο τρίτα του πληθυσμού παγκοσμίως, ή περίπου δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι, έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, ενώ αντίστοιχα 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 Αφρική¹ αλλά και στο βιομηχανικό κόσμο². Αν και η Υπό τη Σαχάρα Αφρική αποτελεί το μεγαλύτερο πρόβλημα της νόσου 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 παγκοσμίως για τη δημόσια υγεία. 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 φυματίωση αυξάνοντας την επικινδυνότητα αναζωπύρωσης της λανθάνουσας φυματίωσης, επιταχύνοντας την εξέλιξη μιάς νέας TB λοίμωξης σε ενεργό φυματίωση και την επανεμφάνιση του νοσήματος τόσο λόγω αναμόλυνσης όσο και λόγω υποτροπής. Η ανοσοκαταστολή που μπορεί να συνοδεύει την HIV λοίμωξη κάνει ακόμη πιο δύσκολη και τη διάγνωση της ενεργού φυματίωσης λόγω της συχνής άτυπης συμπτωματολογίας και κλινικής εικόνας αλλά και της εξωπνευμονικής εντόπισης καθώς και της χαμηλής διαγνωστικής ικανότητας των διαθέσιμων διαγνωστικών εργαλείων³.

Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί για τον έλεγχο της φυματίωσης που συνδέεται με την HIV λοίμωξη μετράται με οδηγό τους στόχους που έχει θέσει το Διεθνές Σχέδιο ενάντια στη Φυματίωση (2006-2015). Ο έλεγχος σήμερα των οροθετικών ατόμων για τη φυματίωση και η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής και θεραπείας απέχουν πολύ από τους στόχους του Διεθνούς Σχεδίου όπως αναδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα⁴.

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 συχνά 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 οξεάντοχα μικρόβια άμεσα δείγματα πτυέλων, απαντώνται συχνότερα όσο μειώνεται ο αριθμός των CD₄ λεμφοκυττάρων. Οι Jones και συν.,⁶ έδειξαν ότι η συχνότητα μικροβιαμίας αυξάνει από 4% σε ασθενείς με περισσότερα των 200 CD₄ c/μL σε 49% σε εκείνους με 100 ή λιγότερα CD₄ c/μL.

Εξάλλου 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

Πίνακας 1. πρόοδος στον έλεγχο της φυματίωσης αναφορικά με τους στόχους του Διεθνούς Σχεδίου δράσης για τα έτη 2006, 2007 & 2008

Ενεργός φυματίωση / HIV λοίμωξη			
Δείκτες Διεθνούς Σχεδίου Δράσης			
Ασθενείς με φυματίωση που έχουν ελεγχθεί για τον HIV (%)			
	2006	2007	2008
Διεθνές Σχέδιο	47	56	64
Παρούσα κατάσταση	12	16	22

Αριθμός ασθενών με Ενεργό φυματίωση / HIV λοίμωξη που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία (εκατομμύρια)			
	2006	2007	2008
Διεθνές Σχέδιο	0,2	0,3	0,3
Παρούσα κατάσταση	0,1	0,1	0,1

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.

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

Η εμφάνιση εξωπνευμονικής TB είναι συχνότερη στον οροθετικό απ' ό,τι στον οροαρνητικό πληθυσμό. Διαφέρει ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις και έχει άμεση σχέση με το χαμηλό αριθμό των CD₄ κυττάρων.

Εργαστηριακός έλεγχος

Η απλή εξέταση πτυέλων για μυκοβακτηρίδια είναι αρνητική στο 55% των αρρώστων με AIDS σε σχέση με το 19% των οροαρνητικών. Δεδομένου ότι σε προχωρημένο AIDS (CD₄ <100 c/mm³) η εμφάνιση των άτυπων μυκοβακτηριδίων είναι συχνή, η ειδικότητα της εξέτασης είναι χαμηλή. Ωστόσο, ένα θετικό άμεσο παρασκεύασμα πτυέλων έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να οφείλεται στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης παρά σε άτυπα.

Οι τελευταίες διαγνωστικές τεχνικές περιλαμβάνουν τις ταχείες κ/ες και μεθόδους ανασυνδυασμού DNA. Το σύστημα BACTEC μειώνει το χρόνο αναμονής σε δύο εβδομάδες. Καινούργιες μέθοδοι όπως η PCR, μπορούν να μας δώσουν τη διάγνωση μέσα σε λίγες μέρες. Η μέθοδος υπό ιδανικές συνθήκες μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία λιγότερο από 10 μικροοργανισμών. Η ευαισθησία της ξεπερνά το 90% σε όλες τις περιπτώσεις θετικού

Πίνακας 2. Σχέση κλινικής/ακτινολογικής εικόνας ενεργού TBC και βαθμού ανοσοκαταστολής λόγω HIV λοίμωξης

	CD4 > 300 c/mm ³	CD4 < 200 c/mm ³
Φυματινο-αντίδραση	Θετική	Αρνητική συνήθως
Α/α θώρακος	Οζώδεις σκιάσεις Κοιλότητες	Λεμφαδενοπάθεια (Πυλαία/μεσοθωρακίου) Διάμεσες διηθήσεις
Πνευμονική κατανομή	Ανω λοβοί	Κάτω και μέσοι λοβοί
Συμπτώματα	Πυρετός Νυχτ. Ιδρώτες Βήχας Απώλεια βάρους	Πυρετός Διάρροια Βήχας Απώλεια βάρους > 10 Kg



Εικόνα 1. Διάχυτες μικροοζώδεις διηθήσεις-διάταση πυλαίων λεμφαδένων. Φυματίωση σε ασθενείς με HIV/AIDS

άμεσου παρασκευάσματος και η ειδικότητα κυμαίνεται από το 85% σε μη πνευμονικά δείγματα, στο 95% για τα δείγματα πτυέλων⁹.

Η κλασική ιστολογική εικόνα του κοκκιώματος δεν είναι η αναμενόμενη σε προχωρημένο AIDS. Ο σχηματισμός του κοκκιώματος οφείλεται πιθανώς στην παραγωγή TNF-α που θεωρείται πολύ μεγάλη στους HIV (+) και που επίσης ευθύνεται για την εμφάνιση του πυρετού και της απίσχνασης. Δείγματα για βιοψία πρέπει ωστόσο να λαμβάνονται από οποιαδήποτε θέση παρουσιάζει παθολογία όπως οι λεμφαδένες, το ήπαρ, ή ο μυελός των οστών.

Διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης στην HIV λοίμωξη

Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης στα οροθετικά άτομα προκειμένου να προληφθεί η εξέλιξη της λανθάνουσας φυματίωσης σε ενεργό νόσο αποτελεί βασική σύσταση. Η ύπαρξη μιας αποτελεσματικής εξέτασης για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης είναι ανάγκη.

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 αντιδράσεις που απελευθερώνουν ιντερφερόνη (IGRAs). Οι IGRAs μπορεί προοδευτικά να αντικαταστήσουν τη φυματινοαντίδραση, καθώς πολλές αναφορές επιβεβαιώνουν την υψηλότερη ειδικότητά τους και την αντίστοιχη ευαισθησία όταν ελέγχουν άτομα εμβολιασμένα με BCG, σε ανοσοεπαρκή άτομα ή σε πληθυσμούς που μπορεί να έχουν έλθει σε επαφή με άτυπα μυκοβακτηρίδια. Εν τούτοις λίγες αναφορές έχουν σχολιάσει το ρόλο τους στη διάγνωση της φυματίωσης σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (HIV οροθετικούς, υπό ανοσοτροποποιητική θεραπεία, καρκινοπαθείς κ.λπ.).



Εικόνα 2. Διάχυτες αμφοτερόπλευρες μικροζώδεις διηθήσεις, πυλαία λεμφαδενίτιδα, πλευριτική συλλογή δεξιά. Φυματίωση σε ασθενείς με HIV/AIDS

Η απόδοση της εξέτασης επηρεάζεται από το χαμηλό αριθμό CD₄ λεμφοκυττάρων στους οροθετικούς ασθενείς και πιθανώς και από άλλους παράγοντες. Αυτό μπορεί να περιορίζει τις δυνατότητες του τεστ στα οροθετικά άτομα¹⁰.

Η φυματινοαντίδραση 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 εξέταση σταδιακά εκπίπτει. Όταν ο αριθμός των CD₄ λεμφοκυττάρων είναι κάτω 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 10 mm διήθησης στη φυματινοαντίδραση με 5 TU και η μετά εβδομάδα επανάληψη του τεστ (boosting) δεν αυξάνει την απάντηση.

Η ανοσολογική αποκατάσταση μετά τη χορήγηση HAART, μπορεί να συνοδεύεται από τη μεταβολή μιας αρνητικής φυματινοαντίδρασης ή IGRA σε θετική. Οι ασθενείς με αρνητική φυματινοαντίδραση ή IGRA και προχωρημένη HIV λοίμωξη (CD₄ <200 c/mm³) θα πρέπει να επαναλάβουν την TST ή την IGRA μετά την έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας και την αύξηση του υποπληθυσμού λεμφοκυττάρων (CD₄ >200 c/mm³).

Θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης

Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης INH για την πρόληψη εξέλιξης της φυματίωσης σε HIV αρνητικά άτομα. Καθώς εξελισσόταν η HIV επιδημία και αναγνωρίστηκε 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 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 περίπου 1-3 χρόνια κατά μέσο όρο¹¹.

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη που έγινε στη Βραζιλία, ανέδειξε ότι ο συνδυασμός χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής και INH έχει το καλύτερο αποτέλεσμα για την πρόληψη της φυματίωσης συγκρινόμενη με τη χορήγηση μόνο INH ή μόνο αντιρετροϊκής θεραπείας¹².

Η συνιστώμενη θεραπεία αφορά στη χορήγηση INH (ισονιαζίδης) για 9 μήνες ή του συνδυασμού ριφαμπικίνης-πυραζιναμίδης για 2 μήνες, σε οροθετικά άτομα που έχουν εκτεθεί στο μυκοβακτηρίδιο, αφού πρώτα αποκλεισθεί η ενεργός νόσος¹³.

Πολυανθεκτική (MDR-XDR) Φυματίωση και HIV/AIDS

Η φυματίωση σαφώς απειλεί τα οφέλη που προέκυψαν από την παροχή αντιρετροϊκής θεραπείας και 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 XDR στελεχών φυματίωσης σε 44 ασθενείς που ήταν όλοι HIV θετικοί. Από τη γονοτυπική ανάλυση των στελεχών προέκυψε κοινή προέλευση της λοίμωξης. Πάνω από το ήμισυ των ασθενών δεν είχαν 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 XDR στελεχών φυματίωσης, η οποία ήταν ενδονοσοκομειακή. Το θέμα του ελέγχου των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων αλλά και του ευάλωτου των οροθετικών ατόμων στα πολυανθεκτικά στελέχη της φυματίωσης αναδύθηκε αναδεικνύοντας επίσης τη σημασία της πρόληψης¹⁴.

Θεραπεία ενεργού φυματίωσης σε HIV (+) ασθενείς¹

Η χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας στα οροθετικά άτομα επιβάλλει τη χορήγηση τεσσάρων αντιφυματικών φαρμάκων: ισονιαζίδη (INH), ριφαμπικίνη (RIF) ή ριφα-

¹Ορολογία: ο όρος ενεργός φυματίωση σε οροθετικά άτομα χρησιμοποιείται για να περιγράψει HIV θετικά άτομα με ενεργό φυματίωση που χρήζουν αντιφυματικής θεραπείας. Ο όρος συλλοίμωξη δεν χρησιμοποιείται πλέον λόγω του ότι μπορεί να αναφέρεται είτε σε ενεργό είτε σε λανθάνουσα φυματίωση σε HIV (+) άτομα.

μπουτίνη (RFB), πυραζιναμίδη (PZA) και εθαμβουτόλη (EMB) ή στρεπτομυκίνη (SM).

Τα περισσότερα HIV (+) άτομα με φυματίωση απαντούν καλά στην αντιφυματική θεραπεία που περιέχει INH και RIF. Η θεραπεία πρέπει να συνεχισθεί για τουλάχιστον 6 μήνες. Εκείνοι που δεν θα μπορέσουν να πάρουν ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη πρέπει να πάρουν θεραπεία για τουλάχιστον 18 μήνες.

Όλοι οι ασθενείς με HIV/TB νόσημα οφείλουν να λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο χρόνος έναρξης αντιρετροϊκής θεραπείας σε ασθενείς με φυματίωση εξαρτάται από τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής:

- Εάν τα CD4 <200 c/mm³, έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής 2-4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής
- Εάν CD4 = 200 – 500 c/mm³, έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής 2-4 εβδομάδες ή τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής
- Εάν CD4 >500 c/mm³ έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής 8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής.

Παρά τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων, μια ριφαμπικίνη πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην αντιφυματική θεραπεία των ασθενών υπό αντιρετροϊκή θεραπεία με αντίστοιχη προσαρμογή της δοσολογία όταν αυτό είναι αναγκαίο¹⁵.

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία επέφερε σημαντική μείωση της θνησιμότητας και των ευκαιριακών λοιμώξεων. Ωστόσο η ταυτόχρονη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής και αντιφυματικής θεραπείας είναι πολύπλοκη για 2 λόγους:

- 1) Όταν η HAART χορηγείται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αντιφυματική αγωγή, μπορεί να παρατηρηθούν παράδοξες αντιδράσεις (IRIS-immune reconstitution inflammatory syndrome): πυρετός, 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 HAART¹⁷. Τα περισσότερα φαινόμενα IRIS στο νόσημα HIV/TB, παρατηρούνται στο πρώτο τρίμηνο έναρξης της αντιφυματικής θεραπείας. Η σοβαρότητα του IRIS ποικίλει από το απλό και το σοβαρό έως το απειλητικό για τη ζωή. Το IRIS έχει αναφερθεί από 8% έως 40% στους ασθενείς που ξεκίνησαν αντιρετροϊκή θεραπεία αφού διαγνώσθηκε η φυματίωση¹⁸. Προδιαθετικούς παράγοντες του IRIS αποτελούν τα CD4 <50 c/mm³,

υψηλές τιμές ιικού φορτίου πριν τη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας, η σοβαρότητα της φυματίωσης και το μικρότερο των 30 ημερών χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης αντιφυματικής και αντιρετροϊκής αγωγής

Η αντιφυματική αλλά και η αντιρετροϊκή θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζονται παράλληλα με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για πιο ήπιες καταστάσεις αλλά ελέγχεται και η πιθανότητα χορήγησης κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις για 1-4 εβδομάδες με τη διάρκεια της χορήγησης να εξαρτάται από τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Δεν συνιστάται διακοπή ούτε της αντιφυματικής ούτε της αντιρετροϊκής αγωγής κατά τη διάρκεια του IRIS.

- 2) Υπάρχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ριφαμυκινών και των αναστολέων πρωτεάσης αλλά και με τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης καθώς και τους αναστολείς ιντεγκράσης και το maraviroc. Οι ριφαμυκίνες επιταχύνουν το μεταβολισμό τους (μέσω επαγωγής των οξειδωσών 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 μη νουκλεοσιδικό αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης ή ιντεγκράσης.
 - Αντιφυματική θεραπεία που χρησιμοποιεί στρεπτομυκίνη αντί της ριφαμπικίνης ή χρήση INH, EMB και PZA για 24 μήνες.
 - Χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας που βασίζεται στη ριφαμπουτίνη με αναπροσαρμογή/μεταβολή των δόσεων των συγχωρηγούμενων αντιρετροϊκών φαρμάκων.

Από τις συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων στους οροθετικούς ασθενείς είναι οι δερματικές εκδηλώσεις της ριφαμπικίνης. Όμως το κύριο πρόβλημα χορήγησης αντιφυματικών στους οροθετικούς αρρώστους, είναι οι αλληλεπιδράσεις τους με τα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Η χορήγηση αντιμυκητιασικών της τάξης των αζολών δυσχεραίνει την απορρόφηση της ριφαμπικίνης.

Το μεγαλύτερο ζήτημα ωστόσο προκύπτει στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς δεν υπάρχει δυνατότητα να χορηγηθούν τα κατάλληλα φάρμακα στους οροθετικούς

ασθενείς που πάσχουν από ενεργό φυματίωσης λόγω κυρίως μη πρόσβασης στην αντιρετροϊκή θεραπεία.

Συμπεράσματα

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης μπορεί να παραμείνει σε βλάβες σε λανθάνουσα κατάσταση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Αυτό προδιαθέτει την 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 θεραπείας 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 στον υπό ανάπτυξη κόσμο. Η αντιμετώπισή τους αποτελεί επείγον ζήτημα δημόσιας υγείας και απαιτεί πολιτική βούληση αλλά και την ενεργοποίηση των πολιτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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. 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.
10. Martine G Aabye, et al. The impact of HIV infection and CD4 Cell count on the performance of an interferon Gamma release assay in patients with pulmonary TBC.; *PLoS ONE*, v. 4(1)2009.
11. Woldehanna S, Volmink J. treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cohrane Database of systematic reviews*. 2004
12. Golub JE, Saracen V, Covalcante SC et al. the impact of ARV therapy and INH preventive therapy on TB incidence in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007, 21:1441-1444
13. ATS, CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161 (4 pt 2): S221-S247
14. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensive drug resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with TB and HIV in a rural area of S. Africa. *Lancet* 368 (9547):1575-80, 2006 nov 4.
15. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents, Jan, 15, 2011, DHHS panel, NIH, USA.
16. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-373.
17. De Simone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of HAART. *Therapy*.
18. Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24 (1): 103-108.

ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ WHO

WHO STANDARDS

Μαρία Παπαλά

Γενική Ιατρός

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οδηγία 1: Σε όλους τους ασθενείς με ανεξήγητο παραγωγικό βήχα διάρκειας 2-3 εβδομάδων ή περισσότερα θα πρέπει να αποκλειστεί η φυματίωση.

Οδηγία 2: Σε όλους τους ασθενείς (ενήλικες, εφήβους και παιδιά με παραγωγικό βήχα) με υποψία πνευμονικής φυματίωσης θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο, κατά προτίμηση τρία δείγματα πτυέλων για μικροσκοπική εξέταση. Όταν είναι εφικτό, θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον ένα πρωινό δείγμα πτυέλων.

Οδηγία 3: Σε όλους τους ασθενείς (ενήλικες, εφήβους και παιδιά) με υποψία εξωπνευμονικής φυματίωσης, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα δείγματα από τις ύποπτες εστίες για μικροσκοπική εξέταση και όπου υπάρχουν διαθέσιμα μέσα, για καλλιέργεια και ιστοπαθολογική εξέταση.

Οδηγία 4: Σε όλους τους ασθενείς με ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα πτυέλων για μικροβιολογική εξέταση.

Οδηγία 5: Η διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης με αρνητική μικροσκοπική εξέταση πτυέλων θα πρέπει να βασίζεται στα παρακάτω κριτήρια: τουλάχιστον τρία αρνητικά δείγματα πτυέλων (συμπεριλαμβανομένου ενός πρωινού δείγματος), ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση και μη ανταπόκριση σε ευρέως φάσματος αντιμικροβιακού παράγοντες. (ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι φθοριοκινολόνες είναι ενεργές έναντι του *M. tuberculosis complex* και μπορεί να προκαλέσουν παροδική βελτίωση σε ασθενείς με φυματίωση, θα πρέπει να αποφεύγονται). Για την κατηγορία αυτή των ασθενών, θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα πτυέλων για καλλιέργεια, εάν υπάρχουν διαθέσιμα μέσα. Οι διαγνωστικές ενέργειες σε ασθενείς με γνωστή ή ύποπτη μόλυνση με τον ιό HIV, θα πρέπει να επισπεύδονται.

Οδηγία 6: Η διάγνωση της ενδοθωρακικής (π.χ. πνευμονική, υπεζωκοτική και μεσοθωρακική ή πυλαία λεμφαδενοπάθεια) φυματίωσης σε συμπτωματικά παιδιά με αρνητικό άμεσο δείγμα πτυέλων, θα πρέπει να βασίζεται στα ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση και στο ιστορικό έκθεσης σε πηγή μόλυνσης ή ένδειξη φυματιώδους μόλυνσης (θετική δερματική δοκιμασία ή

δοκιμασία απελευθέρωσης της ιντερφερόνης-γ). Για την κατηγορία αυτή των ασθενών, θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα (πτύελα, γαστρικό υγρό ή προκλητά πτύελα) για καλλιέργεια, εάν υπάρχουν διαθέσιμα μέσα.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οδηγία 7: Οποιοσδήποτε ιατρός που θεραπεύει ασθενή με φυματίωση έχει σημαντική ευθύνη όσον αφορά τη δημόσια υγεία. Για την εκπλήρωση της ευθύνης αυτής, ο ιατρός δεν θα πρέπει να συνταγογραφεί μόνο την κατάλληλη αγωγή αλλά επιπλέον να είναι ικανός για την επίτευξη της συμμόρφωσης του ασθενούς και τη σημείωση της φτωχής συμμόρφωσης όταν την αντιληφθεί. Εκτελώντας όλα τα παραπάνω, ο θεράπων θα είναι ικανός να διασφαλίσει τη συμμόρφωση έως το πέρας της αγωγής.

Οδηγία 8: Όλοι οι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένου και αυτών με HIV μόλυνση) που θεραπεύονται πρώτη φορά θα πρέπει να λάβουν ευρέως αποδεκτή θεραπεία χρησιμοποιώντας φάρμακα γνωστής βιοδιαθεσιμότητας. Η αρχική φάση θα πρέπει να περιλαμβάνει δύο μήνες με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη. Η προτιμώμενη συνεχόμενη φάση αποτελείται από ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη που χορηγείται για τέσσερις μήνες. Η χορήγηση ισονιαζίδης και εθαμβουτόλης για έξι μήνες, αποτελεί εναλλακτική συνεχόμενη φάση που μπορεί να εφαρμοστεί όταν η συμμόρφωση δεν μπορεί να εκτιμηθεί αλλά σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας και υποτροπής, ειδικά σε ασθενείς με HIV μόλυνση.

Οι δόσεις των αντιφυματικών φαρμάκων θα πρέπει να συμβαδίζουν με τις διεθνείς οδηγίες. Οι συνδυασμοί δύο φαρμακευτικών ουσιών (ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη), τριών (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και πυραζιναμίδη) και τεσσάρων (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη) συστήνονται έντονα ειδικά σε περιπτώσεις που η λήψη των φαρμάκων δεν ελέγχεται.

Οδηγία 9: Για την επίτευξη και διατήρηση της συμμόρφωσης θα πρέπει να αναπτυχθεί εξατομικευμένη προσέγγιση χορήγησης της αντιφυματικής αγωγής βασισμένη στις ανάγκες του ασθενούς και τον αμοιβαίο σεβασμό μεταξύ του ασθενή και του ιατρού. Η επίβλεψη και η υποστήριξη θα πρέπει να βασίζεται στην ευαισθησία με βάση το φύλο και στην ειδικότητα με βάση την ηλικία και να συμβαδίζει με τις προτεινόμενες οδηγίες και τις διαθέσιμες υπηρεσίες συμπεριλαμβανομένου τη συμβουλευτική και εκπαίδευση του ασθενούς. Ένα βασικό στοιχείο της εξατομικευμένης στρατηγικής είναι η χρήση μεθόδων για την επίτευξη και προαγωγή της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή και σημείωση της πτωχής συμμόρφωσης όταν αυτή συμβαίνει. Οι μέθοδοι αυτοί πρέπει να διαμορφωθούν σύμφωνα με τις ανάγκες του

ασθενή και να είναι αποδεκτές τόσο από τον ίδιο όσο και από τον θεράποντα ιατρό. Τέτοιες μέθοδοι θα πρέπει να περιλαμβάνουν τον έλεγχο της λήψης των φαρμάκων (directly observed therapy- DOT) από κάποιο υπεύθυνο που είναι αποδεκτός και σημαντικός για τον ασθενή και το σύστημα υγείας.

Οδηγία 10: Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθείται η ανταπόκριση στη θεραπεία η οποία εκτιμάται καλύτερα σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση μέσω της παρακολούθησης των αποτελεσμάτων της μικροσκοπικής εξέτασης των πτυέλων (δύο δείγματα) τουλάχιστον τη στιγμή της ολοκλήρωσης της αρχικής φάσης θεραπείας (2 μήνες), σε διάστημα πέντε μηνών και στο πέρας της αγωγής. Οι ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα πτυέλων κατά τη διάρκεια του πέμπτου μήνα αγωγής θα πρέπει να θεωρούνται θεραπευτική αποτυχία και η αγωγή τους διαμορφώνεται ανάλογα (Βλ. Οδηγίες 14 και 15). Σε ασθενείς με εξωπνευμονική φυματίωση και στα παιδιά, η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται καλύτερα κλινικά. Η ακτινολογική παρακολούθηση συνήθως δεν είναι απαραίτητη και μπορεί να αποφευχθεί.

Οδηγία 11: Για όλους τους ασθενείς θα πρέπει να διατηρείται γραπτό αρχείο που να περιλαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή, τη βακτηριολογική απόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα αντιφυματικά φάρμακα.

Οδηγία 12: Σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό της HIV μόλυνσης στο γενικό πληθυσμό και όπου η φυματίωση και η HIV μόλυνση είναι πιθανό να συνυπάρχουν, η ενημέρωση και ο έλεγχος για HIV μόλυνση ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με φυματίωση ως μέρος του γενικού ελέγχου. Σε περιοχές με χαμηλότερα ποσοστά HIV μόλυνσης, η ενημέρωση και ο έλεγχος για HIV μόλυνση ενδείκνυται σε ασθενείς με φυματίωση με συμπτώματα και/ή σημεία που σχετίζονται με τη HIV μόλυνση και σε ασθενείς με φυματίωση με ιστορικό ενδεικτικό υψηλού κινδύνου σε έκθεση στον ιό.

Οδηγία 13: Σε όλους τους ασθενείς με φυματίωση και HIV μόλυνση θα πρέπει να εκτιμηθεί και να καθοριστεί εάν η αντιρετροϊκή θεραπεία ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της αντιφυματικής αγωγής. Για τους ασθενείς που τηρούν τα κριτήρια θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιηθούν οι κατάλληλοι χειρισμοί για την προσαρμογή στην αντιρετροϊκή αγωγή. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας της συγχρόνησης της αντιφυματικής και αντιρετροϊκής αγωγής συστήνεται η παρακολούθηση από ειδικό που είναι εξειδικευμένος στο χώρο αυτό πριν την έναρξη σύγχρονης θεραπείας για τη φυματίωση και τη HIV μόλυνση,

ανεξάρτητα από το ποια νόσος εμφανίστηκε πρώτη. Παρ' όλα αυτά, η έναρξη αντιφυματικής αγωγής δεν θα πρέπει να καθυστερήσει. Οι ασθενείς με φυματίωση και HIV μόλυνση θα πρέπει επίσης να λάβουν κοτριμοξαζόλη ως προφύλαξη για άλλες λοιμώξεις.

Οδηγία 14: Σε όλους τους ασθενείς, θα πρέπει να εκμαιευθούν στοιχεία του ιστορικού σχετικά με την εκτίμηση της πιθανότητας της ανθεκτικότητας στη φαρμακευτική αγωγή, ιστορικό προηγούμενης θεραπείας, έκθεσης σε πιθανό κρούσμα φυματίωσης με ανθεκτικότητα στις αντιφυματικές ουσίες και ο επιπολασμός της περιοχής στην ανθεκτικότητα στις αντιφυματικές ουσίες. Οι ασθενείς με αποτυχία στη θεραπευτική αγωγή και οι χρόνιες περιπτώσεις θα πρέπει να εκτιμηθούν για πιθανή ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα. Σε ασθενείς στους οποίους η πιθανότητα φαρμακευτικής ανθεκτικότητας θεωρείται υψηλή, η καλλιέργεια και οι δοκιμασίες ευαισθησίας στην ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη, θα πρέπει να εκτελούνται άμεσα.

Οδηγία 15: Οι ασθενείς με ανθεκτική φυματίωση (ειδικά από πολυανθεκτικούς -MDR- οργανισμούς) θα πρέπει να θεραπεύονται με ειδικά διαμορφωμένες φαρμακευτικές αγωγές που περιλαμβάνουν αντιφυματικά φάρμακα δεύτερης γραμμής. Στη θεραπεία, πρέπει να χρησιμοποιούνται, τουλάχιστον τέσσερα φάρμακα στα οποία το μυκοβακτηρίδιο έχει γνωστή ευαισθησία και η διάρκεια θεραπείας πρέπει να είναι τουλάχιστον 18 μήνες. Τα εξατομικευμένα μέτρα απαιτούνται για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η επικοινωνία με ειδικό στη θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης, ιατρό.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΥΘΥΝΕΣ ΤΗΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Οδηγία 16: Όλοι οι φροντιστές των ασθενών με φυματίωση θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι άτομα (ειδικά τα παιδιά κάτω των 5 ετών και ασθενείς με HIV μόλυνση) που είναι σε στενή επαφή με ασθενείς με μεταδοτική φυματίωση θεραπεύονται με βάση τις διεθνείς οδηγίες. Παιδιά κάτω των 5 ετών και ασθενείς με HIV μόλυνση που έχουν έρθει σε επαφή με μεταδοτική πηγή θα πρέπει να διερευνηθούν τόσο για λανθάνουσα φυματίωση με το *M. tuberculosis* όσο και για την ενεργό νόσο.

Οδηγία 17: Οι φροντιστές πρέπει να δηλώνουν τόσο τις νέες όσο και τις υποτροπιάζουσες περιπτώσεις φυματίωσης και την έκβαση της θεραπείας, στις τοπικές αρχές σε συνεννόηση με τις νόμιμες υπηρεσίες και αρχές.

