Κεφάλαιο 9

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Ομάδα Εργασίας:
Αγγελική Σύγγελου, Μαρίζα Τσολιά

1. Εισαγωγή

Η Φυματίωση (Tuberculosis, TB) εξακολουθεί και στις μέρες μας να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι παιδιά και νεαροί έφηβοι (<15 ετών) αντιπροσωπεύουν το 12% του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων της νόσου παγκοσμίως. Αυτό μεταφράζεται σε 1.300.000 παιδιά, εκ των οποίων ποσοστό 50% περίπου είναι ηλικίας <5 ετών. Υπολογίζεται ότι το 2022 η νόσος προκάλεσε 183.000 θανάτους σε παιδιά <15 ετών παγκοσμίως, ενώ 80% των θανάτων αφορούν παιδιά <5 ετών. Τα εθνικά προγράμματα επιδημιολογικής επιτήρησης καταγράφουν μόνο το 1/3 των περιστατικών, με αποτέλεσμα να υπάρχει υποδήλωση και υποεκτίμηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της παιδικής TB παγκοσμίως. Τα μεγαλύτερα κενά καταγραφής παρουσιάζονται σε παιδιά ηλικίας <5 ετών, ενώ υπολογίζεται ότι το 96% των παιδιών που πέθαναν από TB δεν είχαν πρόσβαση στη θεραπεία (WHO global TB report 2023).

Η TB στα παιδιά παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από τη νόσο των ενηλίκων και θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι τα παιδιά δεν είναι «μικροί ενήλικες» όσον αφορά το συγκεκριμένο νόσημα. Τα μικρής ηλικίας παιδιά με φυματιώδη λοίμωξη (TB infection-TBI) αναπτύσσουν συχνότερα ενεργό νόσο και μάλιστα σοβαρές μορφές, όπως είναι η κεχροειδής φυματίωση και η φυματιώδης μηνιγγίτιδα. Η συχνότερη εκδήλωση ενεργού TB στην παιδική ηλικία είναι η πνευμονική TB, η οποία εκδηλώνεται συνηθέστερα ως πυλαία αδενίτιδα με ή χωρίς παρεγχυματική βλάβη, ενώ η δημιουργία πνευμονικού σπηλαίου είναι εξαιρετικά σπάνια.

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, η φυματίωση στα παιδιά χαρακτηρίζεται από χαμηλό φορτίο μυκοβακτηριδίων, γεγονός που καθιστά τη μικροβιολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης δύσκολη, με αποτέλεσμα να μην είναι τις περισσότερες φορές διαθέσιμη και η ευαισθησία στα αντιφυματικά φάρμακα. Τέλος, ο μεταβολισμός των αντιφυματικών φαρμάκων διαφέρει στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Η δυσκολία στη λήψη δειγμάτων, καθώς και η έλλειψη ταχέων διαγνωστικών δοκιμασιών υψηλής ευαισθησίας, αποτελούν σύγχρονες προκλήσεις στη διάγνωση της παιδικής TB.

Στην χώρα μας, με βάση το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων, η υπολογιζόμενη μέση επίπτωση είναι 5,2 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού (ΕΟΔΥ). Λόγω της χαμηλής επίπτωσης της TB στη χώρα μας, το 2018 διεκόπη ο καθολικός προσυμπτωματικός έλεγχος στο νηπιαγωγείο με δερμοαντίδραση Mantoux, και η δοκιμασία συστήνεται πλέον μόνο σε παιδιά υψηλού κινδύνου (μετανάστες από χώρες υψηλής ενδημικότη-

τας, μειονότητες, παιδιά με HIV ή επαφή με ενήλικο με ΤΒ). Για τον ίδιο λόγο, σταμάτησε και ο εμβολιασμός με BCG (Bacillus-Calmette–Guérin) στα παιδιά στη χώρα μας (2016), και ο εμβολιασμός διενεργείται πλέον μόνο σε νεογνά υψηλού κινδύνου μετά τη γέννηση.
Ωστόσο, λόγω της σημαντικής υποδήλωσης, η πραγματική επίπτωση της φυματίωσης στην Ελλάδα υπολογίζεται μεγαλύτερη. Είναι γεγονός ότι η εκρίζωση της νόσου αποτελεί στόχο των Ηνωμένων Εθνών (United Nations Sustainable Development Goal-SDGs) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ-End TB Strategy). Σκοπός του ΠΟΥ είναι το 2030 να μειωθεί ο επιπολασμός της ΤΒ κατά 80% καθώς και ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με τη νόσο κατά 90%. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών με ενεργό νόσο αλλά και με φυματιώδη λοίμωξη.

2. Διάγνωση ενεργού φυματίωσης

Κάθε παιδί με ιστορικό ενδοοικογενειακής επαφής με ενήλικο με βακτηριολογικά επιβεβαιωμένη ΤΒ ή με συμπτώματα ενδεικτικά φυματίωσης (ανεπαρκής αύξηση βάρους ή στασιμότητα βάρους τους τελευταίους 3 μήνες, βήχας >2 εβδομάδες, πυρετός >2 εβδομάδες), θα πρέπει να ελέγχεται για ΤΒ. Σε νήπια και βρέφη, συμπτώματα συμβατά με ΤΒ αποτελούν ο λήθαργος και η μειωμένη όρεξη για παιχνίδι, μιας και ο βήχας μπορεί να απουσιάζει. Παιδιά που προσκομίζονται στο ιατρείο Φυματίωσης μετά από επαφή με ενήλικα με επιβεβαιωμένη ενεργό ΤΒ, λόγω της πρώιμης διάγνωσης της νόσου, μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικά. Παιδιά με HIV θα πρέπει να ελέγχονται για ΤΒ σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη, γιατί έχουν 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης.

2.1. Αρχικός έλεγχος

2.1.1. Λεπτομερής κλινική εξέταση και έλεγχος συμπτωμάτων ενδεικτικών Φυματίωσης
Σε περίπτωση επαφής με πάσχοντα ενήλικα, καταγράφονται τα κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία του ενήλικα (διάρκεια νόσησης, εντόπιση νόσου, άμεση μικροσκόπηση, μοριακές δοκιμασίες και καλλιέργεια πτυέλων, αντοχή στα φάρμακα).

2.1.2. Φυματινοαντίδραση Mantoux
Διενεργείται με ενδοδερμική χορήγηση 0,1 ml κεκαθαρμένης φυματίνης στην καμπτική επιφάνεια του πήχεος κατά τον επιμήκη άξονα. Αξιολογείται μετά από 48-72 ώρες με μέτρηση της διήθησης-σκληρίας (και όχι της ερυθρότητας) στο σημείο της δοκιμασίας στον κάθετο άξονα. Σε παιδιά χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου για ΤΒ το όριο θετικότητας είναι >15 mm. Σε παιδιά αυξημένου κινδύνου (π.χ. μετανάστες) τα 10 mm θεωρούνται το όριο θετικότητας της δοκιμασίας Mantoux, πλην των ακολούθων περιπτώσεων για τις οποίες μέγεθος Mantoux ≥5mm θεωρείται ως θετική δοκιμασία:

- Ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. HIV λοίμωξη, μεταμοσχευμένοι, άτομα υπό παράγοντες anti-TNF-α ή κορτικοειδή σε δόση αντίστοιχη με ≥15 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα).
- Άτομα με πρόσφατη (<2 έτη) επαφή με ασθενή με ενεργό μεταδοτική ΤΒ.

Η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια (Non Tuberculous Mycobacteria - NTM) και ο εμβολιασμός με BCG μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα Mantoux.

2.1.3. Δοκιμασίες ιντερφερόνης-γ (IGRAs)
Στη χώρα μας έχουμε τη δυνατότητα διενέργειας των δοκιμασιών ιντερφερόνης-γ (IGRAs), δοκιμασίες που έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα από τη φυματινοαντίδραση Mantoux, καθώς δεν επηρεάζονται από προηγούμενη έκθεση σε άτυπα μυκοβακτηρίδια, ούτε από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG. Η διαθέσιμη δοκιμασία IGRA στη χώρα μας είναι το Quantiferon-TB Gold Plus (QFT-Plus).

2.1.4. Ακτινογραφία θώρακος
Προσθιοπίσθια καθώς και πλάγια λήψη σε μικρής ηλικίας παιδιά <5 ετών. Η πλάγια ακτινογραφία είναι απαραίτητη για την ανάδειξη λεμφαδένων μεσοθωρακίου.

2.1.5. Έλεγχος για HIV λοίμωξη

2.2. Βακτηριολογική επιβεβαίωση
Η βακτηριολογική επιβεβαίωση επιτυγχάνεται με:

2.2.1. Καλλιέργεια βιολογικού δείγματος για απομόνωση Mycobacterium tuberculosis - Mtb
Είναι η εξέταση με την υψηλότερη ευαισθησία για τη διάγνωση της ΤΒ (όριο ανίχνευσης =10 - 100 cfu/ml), ενώ μειονέκτημα της μεθόδου είναι το καθυστερημένο αποτέλεσμα λόγω μεγάλου χρόνου επώασης (6 εβδομάδες).

2.2.2. Άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα βακτηρίδια (άμεση χρώση Ziehl-Nielsen)
Σήμερα συστήνεται η εξέταση με ανοσοφθορισμό με πηγή φωτός lead. Για τη θετική άμεση μικροσκοπική εξέταση απαιτείται υψηλή συγκέντρωση μικροοργανισμών στο δείγμα (5.000 - 10.000/ml). Επομένως, η ευαισθησία της μικροσκοπικής εξέτασης είναι μεγαλύτερη σε δείγματα του αναπνευστικού από ασθενείς με μεγαλύτερη αποβολή μυκοβακτηριδίων στα πτύελα, όπως ασθενείς με σπήλαιο και αποτελεσματικό βήχα. Στα παιδιά η ευαισθησία είναι πολύ χαμηλή λόγω του ότι η νόσος σε αυτά χαρακτηρίζεται από χαμηλό μυκοβακτηριδιακό φορτίο.

2.2.3. Ταχείες μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων (ΝΑΑ)
Σε παιδιά με υποψία ενεργού νόσου, συστήνεται να χρησιμοποιούνται οι ταχείες μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης νουκλεϊνικών οξέων (ΝΑΑ), που επιτρέπουν την ταχεία ανίχνευση του *Mtb* εντός 80min. Επισημαίνεται βέβαια ότι η ευαισθησία είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με την κλασική καλλιέργεια και υψηλότερη σε δείγμα πτυέλων και γαστρικού υγρού, λιγότερη σε κόπρανα και ρινοφαρυγγικό έκπλυμα. Αποτελούν πλέον εξέταση εκλογής για τον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο σε ασθενή με συμβατή κλινική εικόνα ή/και απεικονιστικά ευρήματα, επειδή επιτρέπουν την πρώιμη διάγνωση, όταν η άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα είναι αρνητική, που στα παιδιά είναι το πλέον σύνηθες. Επιπλέον, οι μοριακές δοκιμασίες μπορούν να δώσουν πληροφορίες για την ευαισθησία του *MTb* στη ριφαμπικίνη. Όταν ανιχνεύεται αντοχή στη ριφαμπικίνη, στο 90% των περιπτώσεων συνυπάρχει αντοχή στην ισονιαζίδη (πρόκειται δηλαδή για πολυανθεκτική φυματίωση, MDR-TB). Ο ΠΟΥ συστήνει τη χρήση του XpertMTB/RIFUltra σε δείγματα πτυέλων, ρινοφαρυγγικού εκπλύματος, γαστρικού/πλευριτικού υγρού, κοπράνων, ΕΝΥ ή υλικού βιοψίας αδένα ως αρχική και βασική εξέταση για όλα τα παιδιά με πιθανή ενεργό ΤΒ (Kay, 2022).
Σε όλα τα παιδιά με υποψία ενδοθωρακικής ΤΒ (πνευμονική, υπεζωκοτική ή με συμμετοχή των μεσοθωρακικών ή πυλαίων λεμφαδένων), η βακτηριολογική επιβεβαίωση πρέπει να επιδιώκεται με εξέταση των κατάλληλων βιολογικών δειγμάτων, όπως αποπτυόμενα (μεγάλα παιδιά) ή προκλητά πτυέλα (σε παιδιά <6 ετών), βρογχικές εκκρίσεις, πλευριτικό υγρό, πρωινό γαστρικό υγρό (ιδανικό δείγμα για μικρά παιδιά) ή κόπρανα. Η λήψη πολλών διαφορετικών αλλά και πολλαπλών ίδιων δειγμάτων αυξάνει την πιθανότητα ανίχνευσης του μυκοβακτηριδίου. Τα δείγματα αυτά αποστέλλονται για άμεση μικροσκόπηση, **ταχείες μοριακές δοκιμασίες (XpertMTB/RIFUltra)**, δοκιμασία ευαισθησίας στα φάρμακα (drug susceptibility test-DST) και καλλιέργεια σε ειδικό εργαστήριο με πιστοποίηση ποιότητας. Για παιδιά με υποψία εξωθωρακικής ΤΒ, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα δείγματα από τα σημεία της λοίμωξης, τα οποία υποβάλλονται επίσης σε μικροσκόπηση, ταχείες μοριακές δοκιμασίες, DST και καλλιέργεια.
Σε περίπτωση αρνητικών βακτηριολογικών αποτελεσμάτων, η διάγνωση πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό επαφής με ενήλικο, που πάσχει από μεταδοτική φυματίωση, στην ύπαρξη παθολογικών ευρημάτων στην ακτινογραφία θώρακος ή σε άλλη απεικόνιση (αξονική τομογραφία θώρακος), στη θετική δοκιμασία φυματινοα-

ντίδρασης Mantoux ή/και στη θετική δοκιμασία ιντερφερόνης-γ (IGRA) και στην πιθανή ύπαρξη συμπτωμάτων συμβατών με ΤΒ.

3. Βασικές αρχές και κατηγορίες αντιφυματικών φαρμάκων

Η θεραπεία της φυματίωσης βασίζεται στο συνδυασμό φαρμάκων, με απώτερο στόχο την εξουδετέρωση τόσο των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων μυκοβακτηριδίων (εξωκυττάρια και εντός κοιλοτήτων), όσο και των βραδέως αναπτυσσόμενων βακίλων (περιοχές με νέκρωση και όξινο pH), αλλά και του πληθυσμού σε λανθάνουσα κατάσταση που λαθροβιοί εντός των κυττάρων (μακροφάγα). Με βάση τα παραπάνω η αντι-ΤΒ αγωγή θα πρέπει να ελαττώνει ταχέως το μυκοβακτηριδιακό φορτίο, να αποστειρώνει τους ιστούς από λαθροβιώντες βακίλους και να παρεμποδίζει την ανάπτυξη αντοχής.
Τα αντιφυματικά φάρμακα διακρίνονται, για αρχή, ανάλογα με τη βακτηριοκτόνο ή τη βακτηριοστατική-αποστειρωτική τους δράση. Τα βακτηριοκτόνα που στοχεύουν στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα μυκοβακτηρίδια είναι απαραίτητα για την ταχεία μείωση του μυκοβακτηριδιακού φορτίου, με αποτέλεσμα την κλινική βελτίωση, τον περιορισμό της νόσου και τη διακοπή της μετάδοσης. Η ισονιαζίδη (INH) και η ριφαμπικίνη (RIF) ανήκουν στα πρώτης γραμμής βακτηριοκτόνα, με την INH να εμφανίζει την ταχύτερη βακτηριοκτόνο δράση (σημαντική ελάττωση του μικροβιακού πληθυσμού κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας). Από την άλλη, τα βακτηριοστατικά φάρμακα στοχεύουν στους βραδέως αναπτυσσόμενους πληθυσμούς και είναι απαραίτητα για την πρόληψη τυχόν υποτροπής της νόσου. Η πυραζιναμίδη (PZA) και η εθαμβουτόλη (EMB) εμφανίζουν βακτηριοστατική - αποστειρωτική δράση ενώ η RIF, λόγω της δράσης της και κατά των βραδέως πολλαπλασιαζόμενων μυκοβακτηριδίων, εμφανίζει εκτός της βακτηριοκτόνου και αποστειρωτική δράση.

3.1. Θεραπευτικά σχήματα

Οι αναθεωρημένες από τον ΠΟΥ οδηγίες αντιμετώπισης της παιδικής ΤΒ λαμβάνουν υπόψη διάφορες παραμέτρους ως προς την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Αυτές είναι η πιθανότητα αντοχής στα πρωτεύοντα αντιφυματικά, η σοβαρότητα/έκταση της πνευμονικής νόσου, η τυχόν εξωπνευμονική εντόπιση, και ιδιαίτερα η φυματιώδης μηνιγγίτιδα ή η οστεοαρθρίτιδα, η πιθανή ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV και η θετική οξεάντοχη χρώση των πτυέλων, διότι το εύρημα αυτό συσχετίζεται με μεγαλύτερο μικροβιακό φορτίο (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Θεραπευτικά σχήματα στην παιδική πνευμονική ΤΒ (αναθεωρημένες συστάσεις του ΠΟΥ, 2022)

Ηλικία και βαρύτητα πνευμονικής ΤΒ	**Αρχική φάση θεραπείας**	**Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας**
Ηλικία <3 μηνών και ΒΣ <3kg	**Πρώτοι δύο μήνες**	
Πνευμονική ΤΒ οποιασδήποτε βαρύτητας	INH + RIF+ PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[2]	4 μήνες INH + RIF
Ηλικία >3 μηνών έως <12 ετών		
Μη σοβαρή πνευμονική ΤΒ[1]	INH + RIF + PZA + EMB[2] *ή* INH + RIF + PZA	2 μήνες INH + RIF
Σοβαρή πνευμονική ΤΒ	INH + RIF + PZA + EMB	4 μήνες INH + RIF

Παιδιά ηλικίας >12 έως <16 ετών		
Μη σοβαρή πνευμονική ΤΒ	INH + RIF + PZA + EMB2[2] *ή* INH + RIF + PZA	2 μήνες INH + RIF
Σοβαρή πνευμονική ΤΒ	INH + RIF + PZA + EMB	4 μήνες INH + RIF
Πνευμονική νόσος οποιασδήποτε βαρύτητας	INH + Rifapentine[3] + PZA + Moxifloxacin	2μήνες INH + Rifapentine[3] + Moxifloxacin

1. *Η μη σοβαρή πνευμονική ΤΒ ορίζεται ως πυλαία αδενίτιδα, χωρίς απόφραξη αεραγωγού, με ανεπίπλεκτη πλευρίτιδα ή πνευμονική νόσος με χαμηλό μυκοβακτηριδιακό φορτίο, χωρίς σπήλαιο, περιοριζόμενη σε έναν πνευμονικό λοβό και χωρίς εικόνα κεχροειδούς. Επίσης, στον ίδιο ορισμό εμπίπτει η απουσία υποψίας ή απόδειξης πολυανθεκτικής ΤΒ ή ΤΒ με αντοχή στη ριφαμπικίνη (MDR/RR -TB).*
2. *Η εθαμβουτόλη θα πρέπει να εισάγεται στο σχήμα σε περιοχές με μεγάλο επιπολασμό σε HIV (≥1% σε ενήλικες έγκυες ή ≥5% σε ενήλικες που νοσούν από ΤΒ) καθώς και σε χώρες με υψηλή συχνότητα αντοχής στην ισονιαζίδη.*
3. *Η ριφαπεντίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.*

INH: ισονιαζίδη, **RIF:** ριφαμπικίνη, **PZA:** πυραζιναμίδη, **EMB:** εθαμβουτόλη.

Τα φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί εφάπαξ ημερησίως. Η λήψη τροφής εμποδίζει την απορρόφηση των φαρμάκων, και για τον λόγο αυτό συστήνεται να λαμβάνονται 1 ώρα πριν ή δυο ώρες μετά το πρωινό.

3.2. Εξωπνευμονική Φυματίωση

Η εξωπνευμονική φυματίωση αφορά κυρίως την φυματιώδη λεμφαδενίτιδα, την πλευρίτιδα, την φυματίωση του ΚΝΣ, των οστών και αρθρώσεων, την προσβολή του δέρματος ή του περικαρδίου, καθώς και του ουρογεννητικού και γαστρεντερικού συστήματος και τέλος την κεχροειδή φυματίωση. Στον **Πίνακα 2** αναγράφεται το αναθεωρημένο σχήμα αντιμετώπισης της εξωπνευμονικής ΤΒ (ΠΟΥ, 2022).

Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα στην παιδική εξωπνευμονική ΤΒ (αναθεωρημένες συστάσεις του ΠΟΥ, 2022)

Ηλικία και βαρύτητα εξωπνευμονικής ΤΒ	**Αρχική φάση θεραπείας**	**Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας**
Ηλικία <3 μηνών και ΒΣ <3kg		
ΤΒ λεμφαδενίτιδα	2 μήνες INH + RIF + PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[1]	4 μήνες INH + RIF
Ηλικία 3 μηνών έως <16 ετών		
ΤΒ λεμφαδενίτιδα	2 μήνες INH + RIF + PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[1]	2 μήνες INH + RIF
Έφηβοι ηλικίας >16 ετών		
ΤΒ λεμφαδενίτιδα	2 μήνες INH + RIF + PZA *ή* INH + RIF + PZA + EMB[1]	4 μήνες INH + RIF
Παιδιά και Έφηβοι 0-19 ετών		
Εξωπνευμονική ΤΒ[2]	2 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1]	4 μήνες INH + RIF
Φυματίωση ΚΝΣ (ισχυρή σύσταση)	2 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1]	10 μηνες INH + RIF
Φυματίωση ΚΝΣ (μέτρια σύσταση)	6 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1] + Ethionamide	
Φυματίωση οστών και αρθρώσεων	2 μήνες INH + RIF + PZA + EMB[1]	10 μήνες INH + RIF

1. Η εθαμβουτόλη θα πρέπει να εισάγεται σε περιοχές με μεγάλο επιπολασμό σε HIV (≥1% σε ενήλικες έγκυες ή ≥5% σε ενήλικες που νοσούν από TB), καθώς και σε χώρες με υψηλή αντοχή στην ισονιαζίδη.
2. Όχι περιφερικοί λεμφαδένες, ΚΝΣ, οστά ή κεχροειδή μορφή.
INH: ισονιαζίδη, **RIF:** ριφαμπικίνη, **PZA:** πυραζιναμίδη, **EMB:** εθαμβουτόλη.

4. Φυματίωση και HIV

Στα παιδιά με HIV η διάγνωση και θεραπεία της TB είναι άμεσης προτεραιότητας, καθώς οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία με αυξημένη θνησιμότητα λόγω συχνών ταυτόχρονων λοιμώξεων με άλλα παθογόνα, φτωχότερη απορρόφηση/διείσδυση των φαρμάκων στους ιστούς, κακή συμμόρφωση στη θεραπεία/χρόνιοι ασθενείς, σοβαρή ανοσοκαταστολή και συχνά σοβαρή υποθρεψία.
Σε παιδιά με HIV φαίνεται ότι το 4μηνο σχήμα (**Πίνακας 1**) έχει καλά αποτελέσματα σε μη σοβαρή πνευμονική νόσο. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως σοβαρής ανοσοκαταστολής ή εκτεταμένης πνευμονικής νόσου το σχήμα παρατείνεται στους 6 μήνες. Η διάρκεια θεραπείας για την TB του ΚΝΣ σε ασθενείς με HIV παραμένει στους 12 μήνες. Οπωσδήποτε, στο αρχικό δίμηνο σχήμα προστίθεται και 4ο φάρμακο (EMB), ενώ η ίδια τακτική ακολουθείται και στην αντιμετώπιση TB σε παιδιά που προέρχονται από χώρες υψηλής HIV ενδημικότητας (επιπολασμός HIV μεταξύ ενήλικων εγκύων ≥ 1% ή ανάμεσα σε ασθενείς με TB ≥ 5%). Όσον αφορά το ερώτημα ποια θεραπεία προηγείται, φαίνεται πως συνήθως η θεραπεία της TB πρέπει να προηγείται της HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) κατά 4-8 εβδομάδες. Επιπλέον, σε όλα τα παιδιά με HIV και TB υπό αγωγή δίνεται πάντα κοτριμοξαζόλη ως χημειοπροφύλαξη.

5. Θεραπεία φυματιώδους λοίμωξης

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι πρόσφατα ο όρος «λανθάνουσα φυματίωση» (latent TB) έχει αλλάξει, και πλέον στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ο όρος «φυματιώδης λοίμωξη» (TB infection - TBI). Η θεραπεία της TBI στα παιδιά είναι πρωταρχικής σημασίας, γιατί όχι μόνο εξαλείφει τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού TB στα ίδια τα παιδιά, αλλά και μειώνει τον αριθμό των μελλοντικών ενηλίκων που θα νοσήσουν με ενεργό νόσο και θα διασπείρουν το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στο περιβάλλον. Ειδικότερα, παιδιά <5 ετών με ιστορικό επαφής με ενήλικο που πάσχει από μεταδοτική TB έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης και νόσου και κυρίως παιδιά <2 ετών έχουν εξαιρετικά μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής και διάχυτης μορφής της νόσου με μεγάλη θνητότητα και νοσηρότητα. Όσον αφορά τα χορηγούμενα σχήματα (**Πίνακας 3**), δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε στη σύνθεση, αλλά ούτε και στη διάρκεια χορήγησης. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνει την χορήγηση μόνο INH για 9 μήνες (AAP, 2021). Η καλή συμμόρφωση όμως του ασθενούς (λήψη >80% του συνόλου δόσεων) σε μακρά θεραπευτικά σχήματα που είναι απαραίτητη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί.

Πίνακας 3. Χημειοπροφύλαξη (ΠΟΥ, 2022)

Προφύλαξη επαφής
● Χορηγείται σε παιδιά <5 ετών με ιστορικό στενής επαφής με ενήλικο πάσχοντα από πνευμονική φυματίωση και αρνητική δερμοαντίδραση Mantoux. ● Ισονιαζίδη για 3 μήνες. ● Επανάληψη Mantoux. Εάν αρνητική, διακοπή ισονιαζίδης. Εάν θετική ολοκλήρωση θεραπείας φυματιώδους λοίμωξης.

Θεραπεία λανθάνουσας ΤΒ (φυματιώδους λοίμωξης)
● Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη για 3 μήνες ● Ριφαμπικίνη για 4 μήνες ● Ισονιαζίδη για 6 ή 9 μήνες ● Ριφαπεντίνη*+ Ισονιαζίδη (1 φορά εβδομαδιαίως για 3 μήνες)

** Η ριφαπεντίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.*

6. Αντιμετώπιση παιδιών που έχουν εκτεθεί σε ενήλικο με πνευμονική φυματίωση

Όλα τα παιδιά που έρχονται σε στενή επαφή με ενήλικο ασθενή που πάσχει από ενεργό ΤΒ πρέπει αρχικά να αξιολογούνται με Mantoux και ανοσοδιαγνωστική μέθοδο (IGRA) καθώς και α/α θώρακος. Σε όλα τα ανοσοκατεσταλμένα παιδιά και στα παιδιά ηλικίας <5 ετών χορηγείται χημειοπροφύλαξη με ΙΝΗ μόλις αποκλειστεί το ενδεχόμενο της ενεργού ΤΒ. Χημειοπροφύλαξη χορηγείται διότι τα παιδιά μικρής ηλικίας (<5 ετών), όπως και τα ανοσοκατεσταλμένα, εάν μολυνθούν από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν και μάλιστα να εκδηλώσουν σοβαρές μορφές της νόσου προτού διαπιστωθεί η θετικοποίηση της φυματινοαντίδρασης. Ο έλεγχος με Mantoux και ανοσοδιαγνωστική μέθοδο (IGRA) επαναλαμβάνεται μετά 8-12 εβδομάδες από την τελευταία επαφή με την πηγή μόλυνσης και επί αρνητικών αποτελεσμάτων γίνεται διακοπή της αγωγής. Εάν η επαναληπτική Mantoux/IGRA θετικοποιηθεί, συστήνεται να συνεχιστεί η αγωγή για ΤΒΙ (**Πίνακας 3**). Εξαιτίας του χαμηλού σχετικά κινδύνου για εξέλιξη σε νόσο μετά από επαφή, στα μεγαλύτερα των 5 ετών παιδιά με αρνητική Mantoux συνιστάται εξέταση και παρακολούθηση με Mantoux/IGRA και εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου (ανοσοκαταστολή) δεν χορηγείται από την αρχή χημειοπροφύλαξη.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των παιδιών που έχουν έρθει σε στενή επαφή με ενήλικο που πάσχει από πολυανθεκτική ΤΒ, οι πρόσφατες οδηγίες του ΠΟΥ συνιστούν τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Πρόσφατες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μείωση κατά 90% στην επίπτωση της MDR-TB με την χορήγηση χημειοπροφύλαξης μετά από γνωστή επαφή με πάσχοντα. Συγκεκριμένα, συστήνεται η χορήγηση λεβοφλοξασίνης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εθαμβουτόλη (ή εθειοναμίδη) για 6 μήνες. Αν υπάρχει ευαισθησία στην ισονιαζίδη, συστήνεται η χορήγηση ισονιαζίδης για 6 ή 9 μήνες. Σε περίπτωση μονοαντοχής στην ισονιαζίδη, η χορήγηση ριφαμπικίνης για 4 μήνες αποτελεί ίσως μία ορθή επιλογή, παρόλο που δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Μεγίστης σημασίας είναι βέβαια η παρακολούθηση του ασθενούς για τουλάχιστον 2 χρόνια, κυρίως σε παιδιά <5 ετών και σε παιδιά με HIV.

7. Θεραπεία ανθεκτικής φυματίωσης

Λόγω αυτόματων μεταλλαγών που συμβαίνουν στο γονιδίωμα του *Mtb* έχουν αναδυθεί ανθεκτικά στελέχη στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Η αντοχή αυτή μπορεί να είναι πρωτογενής, όταν αφορά ασθενή χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντιφυματικά ή επίκτητη όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής, λόγω μη καλής συμμόρφωσης ή ακατάλληλου σχήματος. Χαρακτηρίζεται ως πολυανθεκτική (MDR) όταν υπάρχει συνδυασμένη αντοχή στην ΙΝΗ και RIF, εκτεταμένα ανθεκτική (pre-XDR) όταν υπάρχει αντοχή στην ΙΝΗ, RIF και φθοριοκινολόνη και ως υπερανθεκτική (XDR) όταν υπάρχει αντοχή σε ΙΝΗ, RIF, φθοριοκινολόνη και βεδακιλίνη ή λινεζολίδη.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προτείνει την ταξινόμηση των αντιφυματικών σε 3 ομάδες (**Πίνακας 4**), βάσει της οποίας γίνονται οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές και επιτρέπει τη χρήση της βεδακιλίνης και ντελαμανίδης σε όλες τις ηλικίες.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση αντιφυματικών φαρμάκων

Φάρμακα 1ης γραμμής	**Group A**	**Group B**	**Group C**
Ισονιαζίδη	Λεβοφλοξασίνη *ή* Μοξιφλοξασίνη	Κλοφαζιμίνη	Ντελαμανίδη
Ριφαμπικίνη	Βεδακιλίνη	Κυκλοσερίνη *ή* Τεριζιδόνη	Εθειοναμίδη/Προθειναμίδη
Πυραζιναμίδη	Λινεζολίδη		p-αμινοσαλικυλικό (PAS)
Εθαμβουτόλη			Εθαμβουτόλη
			Πυραζιναμίδη
			Ιμιπενέμη-Σιλαστατίνη
			Αμικασίνη/Στρεπτομυκίνη[1]

1. Αμικασίνη, στρεπτομυκίνη: μόνο με τεκμηριωμένη ευαισθησία και αδυναμία προσθήκης λιγότερου τοξικού φαρμάκου.

Δεν συστήνεται, πλέον, η χρήση καπρεομυκίνης, καναμυκίνης, μακρολίδης ή αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού.

Όσον αφορά το θεραπευτικό σχήμα:

- Σε **μονοαντοχή στην INH** χορηγείται RIF, PZA, EMB και λεβοφλοξασίνη, ενώ η συνολική διάρκεια αγωγής είναι 6 μήνες.
- Στην **MDR-TB** χρησιμοποιούνται όλα τα Group A φάρμακα και ένα Group B φάρμακο, ώστε η αγωγή να περιλαμβάνει τουλάχιστον 4 φάρμακα (**Πίνακας 4**). Αν η αγωγή δεν συμπληρώνεται με τα Group A + B φάρμακα, τότε χρησιμοποιείται ένα ή περισσότερα Group C φάρμακα.

Όσον αφορά την θεραπεία της MDR-TB κάποιες βασικές αρχές είναι:

- Ποτέ δεν γίνεται προσθήκη νέου φαρμάκου επί αποτυχίας ενός σχήματος.
- Το θεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση την ευαισθησία του *MTb* στα φάρμακα (DST) και αν αυτό δεν είναι εφικτό, με βάση το προφίλ ευαισθησίας του ενηλίκου που αποτέλεσε την πηγή της μόλυνσης.
- Χρήση τουλάχιστον 4 φαρμάκων με αποδεδειγμένη ευαισθησία.
- Μόνο καθημερινή θεραπεία και όχι διακεκομμένα σχήματα.
- Παρακολούθηση απαραίτητα με κλινική εκτίμηση, ακτινολογική απεικόνιση και καλλιέργειες πτυέλων σε όσα παιδιά είχαν θετικές καλλιέργειες στην αρχή της αγωγής.

Σήμερα, έχει βραχυνθεί αρκετά η θεραπεία της πολυανθεκτικής φυματίωσης στα παιδιά σε σύγκριση με τα παλαιότερα σχήματα. Για την αντιμετώπιση ήπιων μορφών νόσου συστήνεται η χορήγηση θεραπείας για **6-9 μήνες** και για πιο **σοβαρές μορφές 9-12 μήνες**.

Δεν συστήνεται, πλέον, η χρήση καπρεομυκίνης, καναμυκίνης, μακρολίδης ή αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού.

8. Δοσολογία των αντιφυματικών φαρμάκων

Σύγχρονες μελέτες φαρμακοκινητικής στα παιδιά κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλικία είναι καθοριστικός παράγοντας στα επίπεδα των αντι-ΤΒ φαρμάκων πρώτης γραμμής στον ορό. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι στα βρέφη και τα μικρά παιδιά επιτυγχάνονται χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων στον ορό (peak) συγκριτικά με τους ενήλικες. Οι παρατηρήσεις αυτές σε συνδυασμό με δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα των αντι-ΤΒ φαρμάκων σε διάφορες δόσεις, οδήγησαν τον ΠΟΥ στην αναθεώρηση και σύσταση για αυξημένες ημερήσιες δόσεις για την INH, RIF και PZA. Ας σημειωθεί ότι η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (ΑΑΠ) και η American Thoracic Society (ATS) συνιστούσαν πάντα τις υψηλότερες δόσεις και αυτές χρησιμοποιού-

νταν πάντα στο Ιατρείο Φυματίωσης της Β΄ΠΠΚ (**Πίνακας 5**). Ανάλογες μελέτες φαρμακοκινητικής της EMB οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα και της EMB είναι συνάρτηση της ημερήσιας δόσης, ενώ η οπτική νευρίτιδα εμφανίζεται σπάνια στα παιδιά, ακόμα και σε δόσεις >15 mg/kg. Ως εκ τούτου ο ΠΟΥ προτείνει τη χρήση της EMB και σε παιδιά <5 ετών σε δόση 20 mg/kg (15 - 25 mg/kg).

Πίνακας 5. Δοσολογία των κύριων αντι-ΤΒ φαρμάκων σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις του ΠΟΥ

Αντιφυματικό	**Ημερήσια δόση (mg/kg)/μέγιστη δόση**
INH	10 (10-15)/300 mg. **15 - 20 mg/kg σε μηνιγγίτιδα**
RIF	15 (10-20)/600 mg. **20 mg/kg σε μηνιγγίτιδα**
PZA	35 (30-40)/2g
EMB	20 (15-25)/2,5g

9. Χρήση κορτικοστεροειδών

Τα κορικοστεροειδή χρησιμοποιούνται στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, αλλά και στην ενδοβρογχική φυματίωση, και την φυματιώδη περικαρδίτιδα για διευκόλυνση της απορρόφησης του υγρού και υποχώρηση των αποφρακτικών φαινομένων. Επιπλέον, έχουν ένδειξη σε πνευμονική τμηματική βλάβη, στην φυματιώδη περιτονίτιδα και στην κεχροειδή νόσο όταν υπάρχει υποξαιμία. Μια τελευταία ένδειξη τους αποτελεί η παράδοξη αντίδραση ή Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) (βλ. παρακάτω). Η συνήθης δόση είναι 2 mg/kg την ημέρα για 4 εβδομάδες, με σταδιακή μείωση σε 1-2 εβδομάδες. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 4 mg/kg την ημέρα (max 60 mg την ημέρα) σε σοβαρές περιπτώσεις.

10. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντι-ΤΒ φαρμάκων και η αντιμετώπισή τους

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα πρώτης επιλογής αντιφυματικά είναι σπάνιες στα παιδιά (**Πίνακας 6**). Ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας από INH, RIF και PZA, χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα ημερήσιας δοσολογίας των χορηγούμενων φαρμάκων, έχει εκτενώς μελετηθεί από τον ΠΟΥ. Φαίνεται ότι ακόμα και οι πρόσφατα συνιστώμενες μεγαλύτερες δόσεις δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο αυτό. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται περιοδικός έλεγχος τρανσαμινασών στα παιδιά υπό αγωγή, παρά μόνο επί κλινικών ενδείξεων (ίκτερος, κοιλιακό άλγος, γαστρεντερικές διαταραχές). Πιο επιρρεπής πληθυσμός σε ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται να είναι τα παιδιά με HIV και ΤΒ, που βρίσκονται υπό HAART.

Διακοπή της αγωγής λόγω ηπατοτοξικότητας γίνεται επί κλινικών ενδείξεων π.χ. ίκτερος, ηπατομεγαλία, ευαισθησία και ταυτόχρονο τριπλασιασμό των τρανσαμινασών ή σε ασυμπτωματική πενταπλάσια αύξηση των αντίστοιχων τιμών. Σταδιακή επανεισαγωγή INH, RIF και PZA γίνεται όταν επανέλθουν οι τρανσαμινάσες σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν όμως η διακοπή της αγωγής αντενδείκνυται, όπως σε σοβαρές μορφές ΤΒ, τότε τα πρώτης επιλογής ηπατοτοξικά φάρμακα αντικαθίστανται από μη ηπατοτοξικά πρώτης επιλογής με συνδυασμό φαρμάκων και από τις άλλες ομάδες (EMB + αμινογλυκοσίδη + κινολόνη).

Η INH μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια λόγω ανεπάρκειας πυριδοξίνης (Β6) σε υποσιτιζόμενα παιδιά αλλά και σε ασθενείς με HIV υπό HAART. Συμπληρωματική θεραπεία με πυριδοξίνη (5-10 mg/d) χρειάζεται λοιπόν ως πρόληψη μόνο στις εξής κατηγορίες: 1) υποσιτισμένα παιδιά, 2) παιδιά με HIV, 3) θηλάζοντα βρέφη, 4) έγκυες εφήβους.

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

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντι-ΤΒ φαρμάκων

Αντιφυματικό	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**	**Παρακολούθηση**
Ισονιαζίδη	Ηπατοτοξικότητα, περιφ. νευρίτιδα	Τρανσαμινάσες, πυριδοξίνη*
Ριφαμπικίνη	Ηπατοτοξικότητα, γριπώδης συνδρομή, χρώση βιολογικών υγρών	Τρανσαμινάσες*
Πυραζιναμίδη	Ηπατοτοξικότητα, αρθραλγία, υπερουριχαιμία	Τρανσαμινάσες, ουρικό οξύ*
Εθαμβουτόλη	Οπτική νευρίτιδα	Οφθαλμολογικός έλεγχος
Ενέσιμα	Νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα	Ουρία, κρεατινίνη, K^+, ακοή
Κινολόνες	Πεπτικό, αρθραλγίες, αϋπνία	Κλινική εξέταση
Εθειοναμίδη	Πεπτικό, ηπατοτοξικότητα, υποθυρεοειδισμός	Καταμερισμός της ημερήσιας ποσότητας σε περισσότερες δόσεις, τρανσαμινάσες, TSH, T4
Κυκλοσερίνη/τεριζιδόνη	Ψύχωση, παραισθησίες, περιφερική νευροπάθεια	Πυριδοξίνη
PAS	Πεπτικό, υποθυρεοειδισμός	TSH, T4
Λινεζολίδη	Περιφερική νευροπάθεια, μυελοκαταστολή, παγκρεατίτιδα, γαλακτική οξέωση	Πυριδοξίνη, γενική αίματος, Αμυλάση, γαλακτικό οξύ

** Επί ενδείξεων.*

11. Παρακολούθηση των ασθενών

Τα παιδιά σε θεραπεία για ΤΒ πρέπει να επανελέγχονται ιδανικά σε 2 εβδομάδες από την έναρξή της, στο τέλος του πρώτου διμήνου και ανά δίμηνο μέχρι το τέλος της αγωγής. Σε κάθε επίσκεψη γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με το βάρος, αξιολόγηση τυχόν συμπτωμάτων ή ανεπιθύμητων ενεργειών της αγωγής, καθώς και διερεύνηση της καλής συμμόρφωσης στη θεραπεία.
Πτύελα για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια λαμβάνονται στο τέλος του πρώτου διμήνου σε όσα παιδιά είχαν θετικά πτύελα στην έναρξη της αγωγής (εύρημα σπάνιο). Η ακτινογραφία θώρακος επαναλαμβάνεται στους δύο μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Ο απεικονιστικός έλεγχος δεν επαναλαμβάνεται σε κάθε επίσκεψη, δεδομένου ότι είναι συνήθης η βραδεία ακτινολογική αποκατάσταση στα παιδιά.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO Global Tuberculosis report, 2023
2. Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4:a017855.
3. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, 2022.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents.
5. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e147-95.
6. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9:CD013359.
7. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E et al. Shorter treatment for non-severe tuberculosis in African and Indian children; SHINE Trial Team. *N Engl J Med.* 2022;386:911-22.
8. Nicol PM, Zar HZ. Advances in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2020:36:52-6.
9. Nahid P, Mase SR, Migliori GB et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e93-e142.
10. Schaaf HS, Seddon JA. Editorial. Management of tuberculous meningitis in children. *Paediatr Int Child Health.* 2021;41:231-6.
11. Management of MDR tuberculosis in children. A Field Guide. 2022.