Κεφάλαιο 23

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Συντονιστής:
Μάριος Κ. Λαζανάς

Ομάδα Εργασίας:
Απόστολος Παπαβασιλείου, Αικατερίνη Μανίκα, Σοφία Χατζηναστασίου

Η Φυματίωση (ΤΒ) είναι μια πανάρχαια μολυσματική νόσος που εξακολουθεί να προκαλεί τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα από κάθε άλλο λοιμώδες νόσημα, γεγονός που οφείλεται κυρίως στον υψηλό επιπολασμό της στις φτωχές, αναπτυσσόμενες χώρες.

1. Επιδημιολογία

Εκτιμάται ότι 1,7 δισεκατομμύρια άνθρωποι (23% του παγκόσμιου πληθυσμού) έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis* - MTb) και αποτελούν δεξαμενή από την οποία προκύπτουν περίπου 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ΤΒ το χρόνο. Η ΤΒ είναι μία από τις δέκα συχνότερες αιτίες θανάτου και η δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου μετά την COVID-19 παγκοσμίως, προκαλώντας περίπου 1,5 εκατομμύριο θανάτους το χρόνο, συνιστώντας ένα από τα κύρια προβλήματα δημόσιας υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο. Δυστυχώς, οι περισσότεροι από τους θανάτους θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί με έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.
Στην Ελλάδα, η ΤΒ είναι υποχρεωτικώς δηλούμενο νόσημα. Από τα διαθέσιμα δεδομένα για το διάστημα 2004-2018, προκύπτει ότι το 2018 δηλώθηκαν συνολικά 432 περιπτώσεις ΤΒ στην χώρα μας, με τη δηλούμενη επίπτωση της νόσου να υπολογίζεται σε 4,02/100.000. Παρόλο που με βάση τα παραπάνω η Ελλάδα θεωρείται χώρα χαμηλής επίπτωσης, από μελέτες καταγραφής της κατανάλωσης αντιφυματικών φαρμάκων προκύπτει η ύπαρξη σημαντικότατου και διαχρονικού προβλήματος υποδήλωσης, με αποτέλεσμα η πραγματική επίπτωση της ΤΒ στην Ελλάδα να εκτιμάται τουλάχιστον τριπλάσια της δηλούμενης. Από την επιδημιολογική επιτήρηση του νοσήματος στην Ελλάδα προκύπτουν, επιπλέον, αυξανόμενο ποσοστό περιπτώσεων ΤΒ σε αλλοδαπής εθνικότητας ασθενείς προερχόμενους από χώρες υψηλής επίπτωσης ΤΒ και, πρόσφατα, και υψηλού φορτίου συλλοίμωξης HIV/TB, καθώς και αυξανόμενο ποσοστό ανίχνευσης MDR-TB και XDR-TB μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε κατάλληλο έλεγχο ευαισθησίας.

2. Λανθάνουσα φυματιακή λοίμωξη

2.1. Διάγνωση

Η λανθάνουσα φυματική λοίμωξη (LTBI) και η ενεργός ΤΒ έχουν αναγνωριστεί ως τα δύο άκρα ενός φάσματος καταστάσεων που ξεκινά από την ασυμπτωματική λοίμωξη και φτάνει στην έκδηλη νόσο. Με βάση αυτό, οι ασθενείς που εμφανίζουν εξέλιξη από τη λανθάνουσα ΤΒ στην ενεργό νόσο ενδέχεται να περνούν από διαδοχικές ασυμπτωματικές ενδιάμεσες καταστάσεις, κατά τις οποίες ενδέχεται να παρουσιάζουν ανιχνεύσιμες εκδηλώσεις που υποδηλώνουν τη νόσο, παρέχοντας ευκαιρίες για διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επομένως, η LTBI ορίζεται ως η κατάσταση εμμένουσας ανοσιακής απάντησης στη διέγερση από αντιγόνα του *Mycobacterium tuberculosis*, χωρίς να είναι δυνατή η ανίχνευση του MTb στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα άτομα με λανθάνουσα φυματική λοίμωξη είναι ασυμπτωματικά και μη μεταδοτικά. Με δεδομένο ότι η πλειονότητα (80%) των περιπτώσεων ενεργού ΤΒ είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας λανθάνουσας ΤΒ, είναι σημαντικό να ανιχνευθούν και να θεραπευθούν, προκειμένου να ενισχυθεί η πρόληψη για την ενεργό ΤΒ και να διασφαλιστεί η μείωση των ατόμων που θα νοσήσουν. Συστήνεται στοχευμένη αναζήτηση για λανθάνουσα νόσο στα άτομα υψηλού κινδύνου. Ο μη στοχευμένος έλεγχος δεν συστήνεται, διότι είναι πιθανό να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, για την επιλογή των ατόμων που θα υποβληθούν σε έλεγχο για τη διάγνωση και τη θεραπεία της LTBI λαμβάνονται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος για μόλυνση και ο αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης της μόλυνσης σε ενεργό νόσο (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Υποψήφιοι για θεραπεία λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης (LTBI)

Κατηγορία του ατόμου που ελέγχεται για LTBI	**Αποτέλεσμα Mantoux (σκληρία) ή IGRA**			
	< 5 mm	**≥ 5 mm**	**≥ 10 mm**	**Θετική IGRA[1]**
Παιδί<5 ετών και πρόσφατη στενή επαφή[2]	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ασθενής με HIV λοίμωξη και πρόσφατη στενή επαφή[2]	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ανοσοκατασταλμένος και πρόσφατη στενή επαφή[2]	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Πρόσφατη επαφή ασθενούς με μεταδοτική ΤΒ	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ασθενής με HIV λοίμωξη	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ανοσοκατασταλμένοι και όσοι πρόκειται να λάβου ή είναι υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος (παλαιά ανενεργός ΤΒ)	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Αλλοδαπός προερχόμενος από χώρα υψηλής επίπτωσης	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Άτομα που μολύνθηκαν από ΤΒ τα τελευταία 2 χρόνια	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Εργαζόμενοι και τρόφιμοι σε φυλακές, γηροκομεία, κέντρα αστέγων, μονάδες περίθαλψης ασθενών με HIV/AIDS	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Προσωπικό εργαστηρίου μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων και επαγγελματίες υγείας που νοσηλεύουν και παρακολουθούν ασθενείς με ΤΒ	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Ασθενείς σε αιμοκάθαρση, ασθενείς σε λίστα μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών, ασθενείς με πυριτίαση	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία

Υψηλού κινδύνου υποκείμενα νοσήματα ή καταστάσεις[3]	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Παιδί ή έφηβος με έκθεση σε υψηλού κινδύνου ενήλικα	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία	Θεραπεία
Απουσία παράγοντα κινδύνου (ο έλεγχος αποθαρρύνεται)	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Όχι θεραπεία	Θεραπεία
Έγκυοι: οι υποψήφιες για θεραπεία με βάση τα κριτήρια στον πίνακα, θα πρέπει να λαμβάνουν τη θεραπεία στη διάρκεια της κύησης, εάν έχουν HIV λοίμωξη ή πρόσφατη έκθεση.				

1 Δοκιμασία απελευθέρωσης Ιντερφερόνης (QuantiFERON, T-SPOT).

2 Επαφές υψηλού κινδύνου που βρίσκονται αρχικά με αρνητική Mantoux ή/και IGRA, θα πρέπει να ξεκινήσουν άμεσα «θεραπεία για την περίοδο παραθύρου» και να επαναλάβουν τη Mantoux ή/και IGRA 8-10 εβδομάδες μετά την τελευταία έκθεση σε ασθενή με ΤΒ. Προκειμένου για τα παιδιά, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί, εάν η επαναληπτική Mantoux ή/και IGRA είναι αρνητική. Για τις επαφές με HIV λοίμωξη με αρνητική επαναληπτική Mantoux ή/και IGRA, εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης πλήρους θεραπείας για LTBI.

3 Χρήση τοξικών ουσιών, σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθες νεόπλασμα κεφαλής-τραχήλου-πνεύμονα, νόσημα του αίματος ή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (π.χ. λέμφωμα Hodgkin ή λευχαιμία), γαστρεκτομή, νησιδοειλεϊκή παράκαμψη, αλκοολικοί, άστεγοι, καπνιστές, χρόνια δυσαπορρόφηση, υποθρεψία (δείκτης μάζας σώματος ≤20).

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου για μόλυνση από MTb είναι οι παρακάτω:

- Στενή επαφή με ασθενή με ενεργό ΤΒ.
- Προέλευση ή διαμονή σε χώρες με υψηλή επίπτωση ΤΒ (>20/100.000).
- Εργασία σε εργαστήρια μυκοβακτηριδίων, σε Νοσοκομεία ή Κλινικές που νοσηλεύουν ή παρακολουθούν ασθενείς με ΤΒ.
- Διαμονή ή εργασία σε φυλακές, γηροκομεία, κέντρα αστέγων, μονάδες περίθαλψης ασθενών με HIV/AIDS.

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου εξέλιξης σε ενεργό νόσο σε περίπτωση μόλυνσης είναι οι παρακάτω:

- Ανοσοκαταστολή ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Συγκεκριμένα, τα άτομα με HIV λοίμωξη, τα άτομα με μεταμόσχευση οργάνου ή μυελού των οστών, όσοι λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν παράγοντες anti-TNFα, κορτικοειδή (ανάλογα της πρεδνιζόνης ≥15 mg/ημέρα για ≥1 μήνα) ή άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες.
- Μόλυνση από ΤΒ τα τελευταία 2 χρόνια.
- Ηλικία <5 ετών.
- Ευρήματα συμβατά με προηγηθείσα ΤΒ στην ακτινογραφία θώρακος.
- Χρήση τοξικών ουσιών.
- Αιμοκάθαρση, πυριτίαση, καρκίνος κεφαλής-τραχήλου-πνεύμονα, λευχαιμία-λέμφωμα, γαστρεκτομή, νησιδοειλεϊκή παράκαμψη, χρόνια δυσαπορρόφηση, σακχαρώδης διαβήτης, δείκτης μάζας σώματος ≤20, αλκοολισμός, κάπνισμα.

Η στοχευμένη αναζήτηση LTBI πραγματοποιείται με τη διενέργεια δοκιμασίας φυματινοαντίδρασης Mantoux ή δοκιμασιών απελευθέρωσης της ιντερφερόνης-γ (IGRA). Ένα αρνητικό αποτέλεσμα IGRA ή αρνητική Mantoux δεν αποκλείει την ενεργό ΤΒ. Στην πραγματικότητα, ένα αρνητικό IGRA ή Mantoux σε ασθενή με ενεργό ΤΒ μπορεί να αποτελεί ένδειξη εκτεταμένης ΤΒ και πιθανής κακής έκβασης.

Η φυματινική υπερευαισθησία εκφράζει την ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας έναντι του *M. tuberculosis* και ανιχνεύεται με την φυματινοαντίδραση Mantoux. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος γίνεται μετά από 48-72 ώρες από την ενδοδερμική χορήγηση 0,1ml κεκαθαρμένης φυματίνης στο έσω τμήμα της πρόσθιας επιφάνειας του πήχη, πάντα με τη μέτρηση της διήθησης-σκληρίας και όχι της ερυθρότητας στο σημείο της δοκιμασίας. Στην Ελλάδα τα 10 mm θεωρούνται το όριο θετικότητας της δοκιμασίας Mantoux, πλην των ακολούθων περιπτώσεων για τις οποίες Mantoux ≥5 mm θεωρείται θετική:

- Ασθενείς με HIV λοίμωξη.
- Άτομα με πρόσφατη (<2 έτη) επαφή με ασθενή με ενεργό ΤΒ.
- Άτομα με ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακα, συμβατά με παλαιά ΤΒ.
- Ασθενείς με μεταμόσχευση και ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. άτομα υπό anti-TNFa παράγοντες ή κορτικοειδή σε δόση αντίστοιχη με ≥15 mg πρεδνιζόνης ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα, κ.λπ.)

Οι δύο βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ειδικότητα της δοκιμασίας Mantoux είναι η λοίμωξη από άτυπα ή μη φυματικά μυκοβακτηρίδια (NTM) και ο εμβολιασμός με BCG. Παρατηρείται διασταυρούμενη αντίδραση των αντιγόνων των NTM με τη φυματίνη, με συνέπεια ψευδώς θετικά αποτελέσματα της δοκιμασίας Mantoux, αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι αντιδράσεις από τα NTM είναι της τάξης των 5-9 mm και σπανιότερα 10-14 mm. Ο προηγηθείς εμβολιασμός με BCG μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος της αντίδρασης στη δοκιμασία Mantoux και αυτό εξαρτάται σημαντικά από την ηλικία του εμβολιασμού. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία στην οποία πραγματοποιήθηκε ο εμβολιασμός τόσο μικρότερη είναι και η πιθανότητα η αντίδραση Mantoux να είναι ≥10 mm λόγω του εμβολιασμού. Επομένως, λόγω των παραπάνω προβλημάτων στην αξιολόγηση της, τα άτομα που έχουν εμβολιασθεί με BCG, λόγω μεγαλύτερης ειδικότητας, είναι προτιμότερο να ελέγχονται με δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ (IGRA).

Σε κάποιες περιπτώσεις, όπως σε άτομα με παλιά μόλυνση ή προηγηθέντα εμβολιασμό ή σε ηλικιωμένα άτομα, η έγχυση της φυματίνης μπορεί να μην είναι επαρκής, ώστε να δημιουργήσει την ανοσολογική κινητοποίηση που απαιτείται για να θετικοποιηθεί η δοκιμασία Mantoux, αλλά να διεγείρει την ανοσιακή μνήμη με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγαλύτερης (θετικής) αντίδρασης μετά από δεύτερη έγχυση 1-4 εβδομάδες αργότερα. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται φαινόμενο booster και στην περίπτωση αυτή αξιολογείται το δεύτερο αποτέλεσμα. Ο κυρίαρχος προβληματισμός σχετικά με το φαινόμενο booster είναι η διάκρισή του από τη μετατροπή λόγω πρόσφατης μόλυνσης. Στην περίπτωση μετατροπής λόγω πρόσφατης έκθεσης, παρατηρείται αύξηση του μεγέθους της αντίδρασης στη δοκιμασία Mantoux ≥10 mm, όταν η προηγούμενη μέτρηση ήταν κάτω των 5mm, οκτώ εβδομάδες μετά την τελευταία επαφή με την πηγή μόλυνσης. Προκειμένου να ελαττωθεί η πιθανότητα της λανθασμένης θεώρησης ως μετατροπής μίας θετικής αντίδρασης στη δοκιμασία Mantoux που όμως «θετικοποιήθηκε» λόγω φαινομένου booster, σε άτομα που πρόκειται να υποβάλλονται τακτικά σε δοκιμασία λόγω κινδύνου μόλυνσης, προτείνεται η διενέργεια Mantoux δύο βημάτων στην πρώτη εξέταση.

Οι δοκιμασίες απελευθέρωσης της ιντερφερόνης-γ (IGRAs) μετρούν in vitro την απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ που παράγεται από τα Τ-λεμφοκύτταρα του αίματος, όταν αυτά διεγερθούν από αντιγόνα του *M. tuberculosis*. Αν και πιο ειδικά από τη φυματίνη, τα αντιγόνα αυτά δεν βρίσκονται αποκλειστικά στο *M. tuberculosis* αλλά και στα *M. marinum, M. kansasii, M. szulgai* και *M. flavescens*.

Μεταξύ των βασικών πλεονεκτημάτων των IGRAs είναι η μεγαλύτερη ειδικότητα όσον αφορά στη διάκριση της λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια ή της αντίδρασης λόγω ιστορικού εμβολιασμού με BCG, διότι δεν επηρεάζονται από προηγηθέντα εμβολιασμό με BCG. Απαιτείται μόνο μία επίσκεψη για τη μέτρηση τους και επιπλέον δεν προκαλούν φαινόμενο booster. Ωστόσο, η προηγηθείσα δοκιμασία Mantoux μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα IGRA, και γι' αυτό η δοκιμασία IGRA ιδανικά πρέπει να γίνεται την ημέρα ανάγνωσης της δοκιμασίας Mantoux (<72 ώρες). Σε παιδιά <2 ετών προτιμάται η Mantoux λόγω της έλλειψης δεδομένων γι' αυτήν την ηλικιακή ομάδα αναφορικά με τα IGRAs.

Είναι προτιμότερο να γίνονται και οι δύο δοκιμασίες Mantoux και IGRA, για να αυξηθεί η ευαισθησία, ακόμα και εις βάρος της ειδικότητας, σε ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, σε παιδιά <5 ετών με στενή επαφή και στα άτομα με πιθανή μόλυνση και υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ενεργό νόσο. Λαμβάνεται υπόψη οποιοδήποτε θετικό αποτέλεσμα.

Σε όλα τα άτομα που διαγιγνώσκονται θετικά για LTBI (είτε με IGRA είτε με Mantoux), είναι εξαιρετικά σημαντικό να αποκλειστεί η περίπτωση ενεργού ΤΒ με τη βοήθεια ακτινογραφίας θώρακος, συμπτωματικού ελέγχου, κλινικής εξέτασης και, εφόσον απαιτείται, με μικροβιολογικό έλεγχο.

2.2. Θεραπεία

Το 2020, μετά από περίπου μια εικοσαετία, οι ΗΠΑ εξέδωσαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της LTBI (**Πίνακας 2**). Τα νεότερα θεραπευτικά σχήματα είναι σχήματα που προέκυψαν κατόπιν σύγκρισης για την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα, κυρίως την ηπατοτοξικότητα, όλων των φαρμακευτικών σχημάτων με την 9μηνη και την 6μηνη χορήγηση ισονιαζίδης καθώς και με placebo. Περιλαμβάνουν τρία προτιμώμενα και δύο εναλλακτικά σχήματα θεραπείας της LTBI.

Τα προτιμώμενα και συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα, βασισμένα στις ριφαμυκίνες, περιλαμβάνουν τη χορήγηση για:

α. 3 μήνες, μία φορά την εβδομάδα, ισονιαζίδης με ριφαπεντίνη.

β. 4 μήνες, μία φορά την ημέρα, ριφαμπικίνης.

γ. 3 μήνες, μία φορά την ημέρα, ισονιαζίδης με ριφαμπικίνη.

Τα σχήματα των 6 και 9 μηνών καθημερινής χορήγησης ισονιαζίδης, αν και αποτελεσματικά, έχουν υψηλότερο κίνδυνο τοξικότητας και χαμηλότερα ποσοστά ολοκλήρωσης της θεραπείας που μειώνουν την αποτελεσματικότητα και προτείνονται ως εναλλακτικά.

Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη*

	Σχήμα	Διάρκεια	Συχνότητα	Αριθμός δόσεων	Δόση ανά ηλικιακή ομάδα
Προτιμώμενα	Ισονιαζίδη (INH) και Ριφαπεντίνη (RPT)† **(3 HP)**	3 μήνες	άπαξ εβδομαδιαίως	12	**Ενήλικες και παιδιά ≥12 ετών:** **INH**: 15 mg/kg, με στρογγυλοποίηση στα πλησιέστερα 50-100 mg, με μέγιστη τα 900 mg **RPT**† 10-14,0 kg: 300 mg 14,1-25,0 kg: 450 mg 25,1-32,0 kg: 600 mg 32,1-49,9 kg: 750 mg ≥50,0 kg: 900 mg (μέγιστη δόση)
					Παιδιά 2-11 ετών: **INH**: 25 mg/kg, με μέγιστη δόση 900 mg **RPT**: βλ. πιο πάνω
	Ριφαμπικίνη (RIF) **(4R)**	4 μήνες	άπαξ ημερησίως	120	**Ενήλικες:** RIF: 10 mg/kg, με μέγιστη δόση 600 mg **Παιδιά:** RIF: 15-20 mg/kg§, με μέγιστη δόση 600 mg
	Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη **(3 HR)**	3 μήνες	άπαξ ημερησίως	90	**Ενήλικες:** INH#: 5 mg/kg, με μέγιστη δόση 300 mg RIF†: 10 mg/kg, με μέγιστη δόση 600 mg
					Παιδιά: INH: 10-20 mg/kg#, με μέγιστη δόση 300 mg RIF: 15-20 mg/kg, με μέγιστη δόση 600 mg

	Σχήμα	Διάρκεια	Συχνότητα	Αριθμός δόσεων	Δόση ανά ηλικιακή ομάδα
Εναλλακτικά	Ισονιαζίδη[#] **(6H/9H)**	6 μήνες	άπαξ ημερησίως	180	**Ενήλικες:** **Άπαξ ημερησίως:** INH: 5 mg/kg, με μέγιστη δόση 300 mg **Δις εβδομαδιαίως:** INH: 15 mg/kg, με μέγιστη δόση 900 mg
			δις εβδομαδιαίως[¶]	52	
		9 μήνες	άπαξ ημερησίως	270	**Παιδιά:** **Άπαξ ημερησίως:** INH: 10-20 mg/kg[#], με μέγιστη δόση 300 mg **Δις εβδομαδιαίως:** INH: 20-40 mg/kg[#], με μέγιστη δόση 900 mg
			δις εβδομαδιαίως[¶]	76	

** Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος θα πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα ευαισθησίας του στελέχους που έχει απομονωθεί από τον ασθενή-πηγή (εάν είναι γνωστός), τα υπάρχοντα υποκείμενα νοσήματα (π.χ. HIV λοίμωξη) και ενδεχόμενες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.*

† Η ριφαπεντίνη, προς το παρόν, δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη

§ Ορισμένοι ειδικοί χρησιμοποιούν τη ριφαμπικίνη σε ημερήσια χορήγηση σε δόση 20-30 mg/kg σε βρέφη και νήπια (Πηγή: American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:829-53).

 # Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία συστήνει χορήγηση της INH σε δόση 10-15 mg/kg επί χορήγησης άπαξ ημερησίως και 20-30 mg/kg επί χορήγησης δις εβδομαδιαίως.

¶ Τα διακεκομμένα φαρμακευτικά σχήματα θα πρέπει να χορηγούνται μέσω άμεσα εποπτευόμενης θεραπείας (DOT).

Βεβαίως, η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες:

- Το προφίλ αντοχής του *M. tuberculosis* που απομονώθηκε από την πηγή μόλυνσης, στα αντιφυματικά φάρμακα, αν αυτό είναι γνωστό.
- Την πιθανότητα συμμόρφωσης του ατόμου
- Το ιστορικό τυχόν δυσανεξίας ή ανεπιθύμητων ενεργειών από προηγούμενη χρήση των αντιφυματικών φαρμάκων και
- Την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με τα υπόλοιπα φάρμακα που τυχόν λαμβάνει ο ασθενής.

Ποτέ δεν πρέπει να χορηγείται θεραπεία λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης σε ασθενή με υποψία ενεργού νόσου.

2.3. Παρακολούθηση των ασθενών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για LTBI είναι απαραίτητη η αναγνώριση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα, κυρίως της ηπατίτιδας, και η αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία. Συστήνεται έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας και γενική αίματος πριν την έναρξη και σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια της λήψης της φαρμακευτικής αγωγής. Επιπλέον, το άτομο που θα λάβει θεραπεία θα πρέπει να εκπαιδευτεί για τα πιθανά σημεία και συμπτώματα της ηπατοτοξικότητας από τα φάρμακα όπως ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, ίκτερος και επί εμφάνισης κάποιου εξ αυτών να δίνονται σαφείς οδηγίες για την άμεση διακοπή των φαρμάκων και τη διενέργεια ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας. Γενικά, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας αυξάνει με την ηλικία. Κατά συνέπεια, στις μεγαλύτερες ηλικίες η προσέγγιση πρέπει να εξατομικεύεται και οι κίνδυνοι να συναξιολογούνται με τα οφέλη.

2.4. Εγκυμοσύνη

Η χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης είναι ασφαλής στην κύηση, ωστόσο ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας αυξάνει στην εγκυμοσύνη καθώς και 2-3 μήνες μετά τον τοκετό. Για τις εγκυμονούσες με συνοδό HIV λοίμωξη ή με ιστορικό πρόσφατης επαφής με ασθενή με ενεργό TB που έχουν θετική Mantoux/IGRA, επιβάλλεται τόσο ο αποκλεισμός ενεργού νόσου με ακτινογραφία θώρακα όσο και η άμεση έναρξη θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση ανεξάρτητα από την εβδομάδα της κύησης.

2.5. Έκθεση σε ασθενή με ανθεκτική TB

Σε περίπτωση αντοχής στην ισονιαζίδη, συστήνεται η χορήγηση ριφαμπικίνης για 4 μήνες, αφού αποκλειστεί ενδελεχώς η περίπτωση ενεργού πνευμονικής ή και εξωπνευμονικής νόσου.

Σε περίπτωση αντοχής μόνο στη ριφαμπικίνη, αν και πρόκειται για εξαιρετικά σπάνια περίπτωση, συστήνεται η χορήγηση 6μηνου σχήματος με ισονιαζίδη. Σημειώνεται ότι σε αυτήν την περίπτωση ο κίνδυνος πολυανθεκτικής (MDR-TB) νόσου είναι μεγάλος.

Η θεραπεία επαφής που μολύνθηκε από ασθενή με πολυανθεκτικό στέλεχος θα καθοριστεί από τον έλεγχο ευαισθησίας στο πολυανθεκτικό στέλεχος του ασθενή που είναι η πηγή της μόλυνσης. Εάν είναι εφικτό από τον έλεγχο ευαισθησίας, συστήνεται η 6μηνη χορήγηση αναπνευστικής κινολόνης, μόνης ή συνδυαστικά με εθαμβουτόλη.

Σε κάθε περίπτωση, η χορήγηση θεραπείας για LTBI μπορεί να εξατομικευθεί, ανάλογα με το προφίλ αντοχής του συγκεκριμένου στελέχους και μετά από συζήτηση με ειδικό και έμπειρο ιατρό σε θέματα ανθεκτικής TB. Επιπρόσθετα, οι επαφές θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και ενδελεχώς για χρονικό διάστημα ≥2 ετών, με ακτινογραφία θώρακος στην έναρξη παρακολούθησης και στους 6, 12, 18 και 24 μήνες, προκειμένου να αποκλειστεί ενδεχόμενη εξέλιξη σε ενεργό TB.

2.6. Επανέκθεση σε μολυσματικό ασθενή μετά τη θεραπεία της LTBI

Σε περίπτωση επανέκθεσης σε μολυσματικό ασθενή ατόμου που έχει ήδη λάβει θεραπεία για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη, είναι προφανές ότι η διενέργεια δοκιμασίας Mantoux ή IGRA δεν έχει νόημα. Αν το άτομο που επανεκτέθηκε είναι ανοσοεπαρκές, τότε θεωρείται ότι η πρώτη μόλυνση παρέχει προστασία από νέα μόλυνση σε ποσοστό 80%. Οπότε δε συστήνεται επαναληπτική θεραπεία LTBI. Ωστόσο, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, όπως ασθενείς με HIV λοίμωξη, ή σε παιδιά <5 ετών, η προηγηθείσα μόλυνση μπορεί να μην έχει προστατευτικό ρόλο και ενδεχομένως η χορήγηση δεύτερης θεραπείας για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη να έχει νόημα, αν και δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση.

Στην περίπτωση στην οποία ένα άτομο με λανθάνουσα φυματική λοίμωξη, για οποιοδήποτε λόγο, δεν λάβει αγωγή ή έλαβε ανεπαρκή αγωγή, συστήνεται απεικονιστικός έλεγχος με ακτινογραφία θώρακα κάθε 6 μήνες για δύο έτη.

3. Πνευμονική και εξωπνευμονική TB

Πνευμονική TB θεωρείται κάθε περίπτωση TB που προσβάλλει το πνευμονικό παρέγχυμα ή το τραχειοβρογχικό δέντρο, ενώ εξωπνευμονική θεωρείται κάθε περίπτωση TB που αφορά κάθε όργανο εκτός του πνεύμονα. Σε περίπτωση συνύπαρξης πνευμονικής και εξωπνευμονικής προσβολής η TB καλείται πνευμονική.

Κλειδί για τη διάγνωση της TB είναι η υποψία του γιατρού ενώπιον ενός ασθενούς με συμβατά συμπτώματα και απεικονιστικά ευρήματα. Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού, την κλινική εξέταση, τον απεικονιστικό έλεγχο, τις δοκιμασίες ανίχνευσης μόλυνσης από το Mtb και τον εργαστηριακό μικροβιολογικό έλεγχο. Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει εργαστηριακή επιβεβαίωση, η διάγνωση τίθεται κλινικά με βάση τη βελτίωση που παρατηρείται μετά τη χορήγηση εμπειρικής θεραπείας.

3.1. Εργαστηριακή διάγνωση της ΤΒ

Η συμβολή του εργαστηρίου τόσο στη διάγνωση της φυματιώσεως όσο και στην επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου είναι πολύ σημαντική. Κατά γενικό κανόνα, η συλλογή δειγμάτων που αποστέλλονται στο εργαστήριο προς εξέταση είναι προτιμότερο να γίνεται πριν από την έναρξη θεραπείας. Η συλλογή και η μεταφορά τους θα πρέπει να γίνεται υπό κατάλληλες συνθήκες, ώστε να μην επηρεαστούν τα αποτελέσματα. Ακατάλληλα θεωρούνται τα δείγματα μέσα σε φορμόλη ή οινόπνευμα, σε μη αποστειρωμένα δοχεία, τα δείγματα ιστών με ελάχιστη ποσότητα υλικού μέσα σε μεγάλη ποσότητα φυσιολογικού υγρού ή σε γάζες ή όταν υπάρχει μεγάλη καθυστέρηση στην αποστολή τους.

Τα περισσότερα δείγματα προέρχονται από το αναπνευστικό σύστημα και είναι συνήθως δείγματα πτυέλων. Εξετάζονται τρία διαδοχικά δείγματα πτυέλων από τρεις συνεχείς ημέρες ή εναλλακτικά λαμβάνονται τρία δείγματα ανά 8ωρο με το ένα τουλάχιστον να είναι πρωινό. Ένα καλό δείγμα πτυέλων θα πρέπει να έχει όγκο τουλάχιστον 3-5 ml και να προέρχεται από βαθύ βήχα. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει απόχρεμψη ενδείκνυται η πρόκληση πτυέλων.

Άλλα δείγματα από το αναπνευστικό λαμβάνονται με βρογχοσκόπηση και είναι οι βρογχικές εκκρίσεις (ελάχιστος όγκος 2-5 ml), το βρογχικό έκπλυμα (washing) και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) (ελάχιστος όγκος 20-50 ml). Τα κυτταρολογικά και τα ιστολογικά δείγματα που λαμβάνονται θα πρέπει να διατηρούνται υγρά κατά την μεταφορά τους στο εργαστήριο με την προσθήκη 0,5-1 ml αποστειρωμένου αλατούχου διαλύματος (φυσιολογικού ορού).

Τα εξωπνευμονικά δείγματα περιλαμβάνουν πύο, μυελό των οστών, αίμα, υγρά σωματικών κοιλοτήτων (πλευριτικό, περικαρδιακό, εγκεφαλονωτιαίο, ασκιτικό, αρθρικό κ.ά.) καθώς και υλικά που δεν συλλέγονται άσηπτα όπως γαστρικό υγρό, νεκροτομικά υλικά, βλεννογόνος της μήτρας.

Το πλευριτικό υγρό δεν αποτελεί βέλτιστο δείγμα για την απομόνωση του Mtb, καθώς οι βάκιλλοι της ΤΒ εντοπίζονται κυρίως στον υπεζωκότα και όχι στο υγρό. Ο ελάχιστος όγκος πλευριτικού υγρού που πρέπει να συλλεχθεί είναι 20-50 ml. Ιδανικότερα, συλλέγεται ιστοτεμάχιο υπεζωκότα.

Όσον αφορά το γαστρικό υγρό, θα πρέπει να λαμβάνεται υλικό με όγκο >5ml από ασθενή με άδειο στομάχι από το προηγούμενο βράδυ και να μεταφέρεται γρήγορα για επεξεργασία στο εργαστήριο. Σε περίπτωση καθυστέρησης >4 ώρες απαιτείται εξουδετέρωση του δείγματος με 3ml $NaHCO_3$, συγκέντρωσης 100 mg/ml και φύλαξη του στο ψυγείο.

Οι μοριακές δοκιμασίες ενίσχυσης των νουκλεϊνικών οξέων (ΝΑΑ) επιτρέπουν την ταχεία (εντός 24-48 ωρών) ανίχνευση του *M. tuberculosis* complex στα κλινικά δείγματα, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, όταν ο ασθενής έχει συμβατή κλινικοαπεικονιστική εικόνα με ΤΒ, είναι εφικτή η πρώιμη διάγνωση της ΤΒ, επί αρνητικής άμεσης μικροσκοπικής εξέτασης για οξεάντοχα. Σε αντίθετη περίπτωση, όταν η άμεση χρώση είναι θετική αλλά ο μοριακός έλεγχος αρνητικός, απαιτείται επανάληψη της εξέτασης καθώς, συνήθως, η θετική άμεση χρώση οφείλεται στην παρουσία μη φυματικών μυκοβακτηριδίων (NTM).

Επί του παρόντος, έχουν εγκριθεί δύο δοκιμές ΝΑΑ από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, η μέθοδος XpertMTB/RIF και το Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test (AMTD). Από τις αρχές του 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει την εφαρμογή του XpertMTB/RIF και XpertMTB/RIF Ultra ως πρώτη εξέταση εκλογής για τον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο επί κλινικής υποψίας ΤΒ σε δείγματα του αναπνευστικού αλλά και σε εξωπνευμονικά υλικά, τόσο σε ενηλίκους όσο και σε ανηλίκους. Η δοκιμασία AMTD ανιχνεύει αξιόπιστα και ταχέως (εντός 4 ωρών) το rRNA του *Mycobacterium tuberculosis* στα κλινικά δείγματα, όμως δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία στα φάρμακα. Οι μοριακές δοκιμασίες αντοχής του *M. tuberculosis* επιτρέπουν στον κλινικό ιατρό να επιλέξει την κατάλληλη θεραπεία, εν αναμονή του φαινοτυπικού ελέγχου.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ταχεία διάγνωση ανθεκτικότητας περιλαμβάνουν τις δοκιμασίες Line Probe Assays (LPAs), την μέθοδο Xpert MTB/RIF και Xpert MTB/RIF Ultra και τη μέθοδο Xpert MTB/XDR. Οι LPAs δοκιμασίες έχουν δύο διαθέσιμες μεθόδους, τη GenoType MTBDRplus και την INNO-LiPARif. TB. Ειδικά η GenoType MTBDRplus εξετάζει ταυτόχρονα την ανίχνευση του MTb και την αντοχή του στη ρι-

φαμπικίνη και/ή στην ισονιαζίδη, ανιχνεύοντας χαρακτηριστικές μεταλλάξεις στα γονίδια rpoB και katG/inhA (αντοχή σε υψηλή/χαμηλή συγκέντρωση ισονιαζίδης, αντίστοιχα).

Σε περίπτωση αντοχής στη ριφαμπικίνη, στο 90% των περιπτώσεων συνυπάρχει αντοχή και στην ισονιαζίδη, θέτοντας λοιπόν τη διάγνωση της πολυανθεκτικής (MDR) TB. Οι δοκιμασίες Xpert MTB/RIF και Xpert MTB/RIF Ultra ανιχνεύουν ταυτόχρονα το Mtb και παρέχουν πληροφορίες για την ευαισθησία του στελέχους στη ριφαμπικίνη.

Η δοκιμασία Xpert MTB/XDR ανιχνεύει ανθεκτικότητα σε ισονιαζίδη, φθοριοκινολόνες, ενέσιμους παράγοντες 2ης γραμμής (αμικασίνη, καπρεομυκίνη, καναμυκίνη) και εθειοναμίδη.

Οι νεότερες μέθοδοι Sequence-based tests αποτελούν μοριακές δοκιμές που επιτρέπουν μεγάλο «βάθος» αλληλουχισης, με αποτέλεσμα να ανιχνεύουν πολύ μικρότερους πληθυσμούς ανθεκτικών βακίλλων. Η στοχευμένη αλληλουχία επόμενης γενιάς (tNGS) και η αλληλουχία ολόκληρου γονιδιώματος (WGS) μπορούν να ανιχνεύουν την παρουσία ή την απουσία μεταλλάξεων αλλά και την ταυτότητα μιας μετάλλαξης, με αποτέλεσμα ακόμη και την αναγνώριση μίας σιωπηλής μετάλλαξης που δεν σχετίζεται με αντοχή στο φάρμακο ή την αναγνώριση μετάλλαξης που ευθύνεται για αντοχή στον έλεγχο ευαισθησίας.

3.2. Επιλογή μοριακών δοκιμών

- Εάν είναι διαθέσιμη, μέθοδος που βασίζεται σε αλληλουχία (sequencing), αυτή αποτελεί τη μέθοδο επιλογής.
- Το Xpert MTB/RIF εφαρμόζεται για την ανίχνευση φυματίωσης και αντοχής στη RIF. Όταν ανιχνεύεται μετάλλαξη, ιδανικά πρέπει να επιβεβαιώνεται με μέθοδο που βασίζεται σε sequencing.
- Σε υποψία αντοχής στην INH, απαιτείται μια μέθοδος που μπορεί να ανιχνεύσει τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με την INH (katG και inhA).
- Εάν ανιχνευθεί αντοχή στη RIF, τότε είναι πιθανό να πρόκειται για πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB) και το δείγμα θα πρέπει να ελεγχθεί για μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή και στα άλλα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα αποτελεί μια εργαστηριακή μέθοδο που βασίζεται στην ιδιότητα των μυκοβακτηριδίων να μην αποχρωματίζονται από τους διαλύτες όξινης αλκοόλης, όπως γίνεται με τα υπόλοιπα βακτήρια και τις παραδοσιακές χρώσεις κατά Gram. Τα μυκοβακτηρίδια επιτρέπουν την πρόσληψη χρώσεων όπως η βασική φουξίνη (χρώσεις Ziehl-Neelsen [ZN] ή Kinyoun) ή χρώσεις με φθοριοχρώματα όπως η Auramine-O (χρώση του Truant). Άλλα συγγενή βακτηρίδια πέραν των μυκοβακτηριδίων με το παραπάνω χαρακτηριστικό είναι τα είδη *Nocardia, Rhodococcus, Legionella* κ.α. Για τη θετική άμεση μικροσκοπική εξέταση απαιτείται παρουσία 5.000-10.000 μικροοργανισμών/ml, ενώ για θετική καλλιέργεια απαιτούνται 10-100 μυκοβακτηρίδια/ml. Η ευαισθησία της μικροσκοπικής εξέτασης αυξάνει σε ασθενείς με κοιλοτική πνευμονική νόσο και αποτελεσματικό βήχα καθώς και με την αύξηση της συγκέντρωσης των βακίλλων στο υλικό, και επομένως είναι μεγαλύτερη σε δείγματα του αναπνευστικού και μικρότερη στα βιολογικά υγρά. Σε περίπτωση αρνητικής άμεσης χρώσης, η TB δεν αποκλείεται, ιδιαίτερα εφόσον υπάρχουν συμβατά κλινικοαπεικονιστικά ευρήματα. Η οξεάντοχη χρώση είναι μη ειδική, διότι δεν μπορεί να ξεχωρίζει εάν πρόκειται για *M. tuberculosis* ή για κάποιο άτυπο μυκοβακτηρίδιο. Οι ασθενείς με θετική χρώση θεωρούνται μεταδοτικοί και θα πρέπει να νοσηλεύονται σε χώρο αναπνευστικής απομόνωσης. Εφόσον το εργαστήριο επιβεβαιώσει ότι τρία δείγματα πτυέλων που συλλέχθηκαν με 8-24 ώρες διαφορά μεταξύ τους είναι αρνητικά για την παρουσία οξεάντοχων, υπάρχει κλινική βελτίωση, πρόκειται για ευαίσθητο στέλεχος και έχει ληφθεί το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ο ασθενής μπορεί να εξέλθει του χώρου απομόνωσης. Στην περίπτωση επίμονων θετικών επιχρισμάτων, παρόλο που ο ασθενής είναι υπό θεραπεία και βελτιώνεται κλινικοαπεικονιστικά, αυτά μπορεί να αντιπροσωπεύουν μη βιώσιμους μικροοργανισμούς. Διαφορετικά, εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται κλινικά και ακτινολογικά, μάλλον υποδεικνύουν κακή ανταπόκριση στη θεραπεία. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της TB γίνεται με την απομόνωση του MTb στην καλλιέργεια σε ασθενή με συμβατή κλινική και απεικονιστική εικόνα. Καθώς το *M. tuberculosis* αναπτύσσεται αργά, με έναν χρόνο αναπαραγωγής 18-24 ώρες, συγκριτικά με άλλα βακτήρια που αναπαράγονται μέσα σε λίγα λεπτά, οι συνήθεις

βακτηριολογικές τεχνικές δεν εφαρμόζονται στις μυκοβακτηριδιακές καλλιέργειες.
Οι καλλιέργειες για την απομόνωση του Mtb διακρίνονται στις στερεές (Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10/11), που απαιτούν διάστημα 42-54 ημερών, και τις υγρές (ημιαυτοματοποιημένο σύστημα BACTEC 460, αυτοματοποιημένο σύστημα BACTEC/MGIT 960), που απαιτούν 14-21 ημέρες. Μια καλλιέργεια αναφέρεται ως θετική, όταν υπάρχει παρουσία 10-100 βακίλων/ml πτυέλων, ενώ για να αναφερθεί ως αρνητική θα πρέπει να επωάζεται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν συνήθως λάθος ή επιμόλυνση κατά τη συλλογή ή την επεξεργασία του δείγματος. Κάθε θετική καλλιέργεια ακολουθείται από ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου και έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα (DSTs). Ο έλεγχος ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη) θα υπαγορεύσει την κατάστρωση του θεραπευτικού πλάνου με την επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων. Η διάγνωση της αντοχής του MTb γίνεται με φαινοτυπικές και μοριακές (Line Probe Assays (LPAs), Xpert MTB/RIF και Xpert MTB/RIF Ultra, Xpert MTB/XDR) τεχνικές. Ο φαινοτυπικός έλεγχος απαιτεί περίπου δυο εβδομάδες μετά τη θετικοποίηση της καλλιέργειας. Επί αντοχής στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, πρέπει να διεξάγεται ταυτόχρονα και έλεγχος ευαισθησίας στα δευτερεύοντα.
Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και CD4+ <50/μL, φαίνεται ότι η ανίχνευση στα ούρα του γλυκολιπιδιακού αντιγόνου LAM (Lipoarabinomannan) θέτει τη διάγνωση της ενεργού ΤΒ με ευαισθησία μεγαλύτερη του 60%, γεγονός που οδήγησε στην πρωϊμότερη διάγνωση της ΤΒ και σε μείωση της θνητότητας σε φτωχές ενδημικές χώρες, όταν χρησιμοποιήθηκε στο screening οροθετικών ασθενών με κλινική υποψία νόσου.

4. Θεραπεία φυματίωσης

4.1. Βασικές αρχές

Από in vitro και in vivo παρατηρήσεις, φαίνεται ότι υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί στον πάσχοντα από ΤΒ, καθοριζόμενοι από τα χαρακτηριστικά ανάπτυξής τους και το μικροπεριβάλλον που διαβιούν. Ο **κύριος πληθυσμός**, που αριθμεί 10^7-10^9 βακίλλους, αποτελείται από τους μεταβολικά ενεργούς και αναπτυσσόμενους βακίλλους και ανευρίσκεται εξωκυττάρια σε ιδανικό pH και οξυγόνο, όπως το περιβάλλον μέσα στα σπήλαια, και πολλαπλασιάζεται με ταχείς ρυθμούς. Ο πληθυσμός αυτός θανατώνεται νωρίς μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής, έχοντας ως αποτέλεσμα το 80% των ασθενών να έχουν αρνητική καλλιέργεια πτυέλων στο τέλος του δευτέρου μήνα θεραπείας. Ο πληθυσμός αυτός εξουδετερώνεται χάρη στη βακτηριοκτόνο ικανότητα κατά κύριο λόγο της ισονιαζίδης και σε μικρότερο βαθμό της ριφαμπικίνης και της στρεπτομυκίνης. Ο **δεύτερος πληθυσμός** είναι ένας μικρός πληθυσμός που περιλαμβάνει πολλαπλασιαζόμενους περιστασιακά βακίλλους, εντοπιζόμενους σε ουδέτερο pH, με μικρές περιόδους μεταβολικής δραστηριότητας, έναντι των οποίων το δραστικότερο φάρμακο είναι η ριφαμπικίνη. Ο **τρίτος πληθυσμός** περιλαμβάνει βακίλλους που διαβιούν σε όξινο περιβάλλον, έχουν περιορισμένη μεταβολική δραστηριότητα και εξουδετερώνονται χάρη στην αποστειρωτική ικανότητα της πυραζιναμίδης. Οι δύο τελευταίοι μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί εξουδετερώνονται με μεγαλύτερη δυσκολία και αποτελούν αίτιο υποτροπών και αποτυχίας της θεραπείας. Ο **τέταρτος πληθυσμός** αποτελείται από τους μεταβολικά μη ενεργούς βακίλλους, έναντι των οποίων κανένα φάρμακο δεν είναι δραστικό και τίθενται σε έλεγχο από τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή.
Με βάση τα παραπάνω, οι βασικές αρχές της αντιφυματικής θεραπείας είναι δύο:
1. **Χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων** για την αποφυγή εμφάνισης αντοχής και τελικά θεραπευτικής αποτυχίας ή υποτροπής.
2. **Παρατεταμένη θεραπεία**, προκειμένου να επιτευχθεί αποστείρωση των βλαβών.
Επομένως, οι στόχοι της αντιφυματικής θεραπείας περιλαμβάνουν:
- Την ελάττωση του βακτηριακού φορτίου και ιδίως του ταχέως αναπτυσσόμενου πληθυσμού του.
- Την εξόντωση του πληθυσμού των βραδέως αναπτυσσόμενων, για να επιτευχθεί αποστείρωση των βλαβών.

● Την αποτροπή εμφάνισης ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα.

Τα διάφορα αντιφυματικά φάρμακα διαθέτουν διαφορετικούς συνδυασμούς ιδιοτήτων και διαφορετική ικανότητα αντιμετώπισης των μυκοβακτηριδιακών πληθυσμών.

4.2. Πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (Πίνακας 3)

4.2.1. Ισονιαζίδη

Δρα αναστέλλοντας το ένζυμο enoyl-ACP reductase, το οποίο εμπλέκεται στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος του μυκοβακτηριδίου. Έχει εξαιρετική βακτηριοκτόνο δράση έναντι των εξωκυττάριων και ενδοκυττάριων βακίλων, καλή απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα και μεγάλη διεισδυτικότητα στους ιστούς και τα υγρά του σώματος. Η αντοχή στην ισονιαζίδη οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις σε δύο γονίδια, το KatG και το inA. Παγκοσμίως, το 64% της φαινοτυπικής αντοχής στην ισονιαζίδη οφείλεται σε μετάλλαξη του KatG, η οποία δεν μπορεί να υπερνικηθεί από τη χορήγηση υψηλών δόσεων ισονιαζίδης και δεν συνοδεύεται από διασταυρούμενη αντοχή με εθειοναμίδη. Αντίθετα, η μετάλλαξη στο γονίδιο inA ευθύνεται για το 19% της φαινοτυπικής αντοχής στην ισονιαζίδη, η οποία προσδίδει χαμηλού επιπέδου αντοχή που μπορεί να υπερνικηθεί από υψηλές δόσεις της, αλλά συνοδεύεται από διασταυρούμενη αντοχή με την εθειοναμίδη.

4.2.2. Ριφαμπικίνη

Δρα αναστέλλοντας τη μεταγραφή και εμποδίζοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών του Mtb. Είναι δραστική έναντι μιας σειράς μικροβίων που εκτός από τα μυκοβακτηρίδια περιλαμβάνει τον *Staphylococcus aureus* και τη *Neisseria meningitidis*. Η ριφαμπικίνη έχει πολύ καλή βακτηριοκτόνο δράση έναντι των εξωκυττάριων και ενδοκυττάριων βακίλλων, εξαιρετική αποστειρωτική δράση και απορροφάται καλά από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Αποβάλλεται με τα κόπρανα και τα ούρα και χρωματίζει πορτοκαλί τα υγρά του σώματος. Η αντοχή στη ριφαμπικίνη συνδέεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο rpoB στο 97% των περιπτώσεων.

4.2.3. Εθαμβουτόλη

Δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος του Mtb. Απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και αποβάλλεται από τους νεφρούς.

4.2.4. Πυραζιναμίδη

Είναι δραστική μόνο έναντι του *M. tuberculosis*, στο οποίο δρα παρεμβαίνοντας στη σύνθεση των λιπαρών οξέων. Έχει καλή δράση έναντι των λαθροβιούντων βακίλλων και είναι δραστική σε όξινο περιβάλλον και ενδοκυτταρίως.

Πίνακας 3. Πρωτεύοντα αντιφυματικά

Φάρμακο	**Οδός χορήγησης-Σκεύασμα**	**Πληθυσμός**	**Ημερησίως**	**2 φορές/εβδομάδα**	**3 φορές/εβδομάδα**
Ισονιαζίδη	**Per os χορήγηση:** INH: 100 mg INH + RIF: 100 + 150 mg **IV χορήγηση:** 300 mg/5ml	Ενήλικες	5 mg/kg Συνήθως 300 mg	15 mg/kg Συνήθως 900 mg	15 mg/kg Συνήθως 900 mg
		Παιδιά	10-15 mg/kg	20-30 mg/kg	-
Ριφαμπικίνη	**Per os χορήγηση:** RIF: 300 mg INH + RIF: 100 + 150 mg **IV χορήγηση:** 600 mg/φιαλίδιο	Ενήλικες	10 mg/kg Συνήθως 600 mg	10 mg/kg Συνήθως 600 mg	10 mg/kg Συνήθως 600 mg
		Παιδιά	10-20 mg/kg	10-20 mg/kg	

Ριφαμπουτίνη	Tab 150 mg	Ενήλικες	5 mg/kg Συνήθως 300mg	-	-
Εθαμβουτόλη	Tab 500 mg	Ενήλικες	15-25 mg/kg 40-55 kg: 800 mg 56-75 kg: 1200 mg 76-90 kg: 1600 mg	40-55 kg: 2000 mg 56-75 kg: 2800 mg 76-90 kg: 4000 mg	40-55 kg: 1200 mg 56-75 kg: 2000 mg 76-90 kg: 2400 mg
		Παιδιά	20 (15-25) mg/kg	50 mg/kg	
Πυραζιναμίδη	Tab 500 mg	Ενήλικες	20-30 mg/kg 40-55 kg: 1000 mg 56-75 kg: 1500 mg 76-90 kg: 2000 mg	40-55 kg: 2000 mg 56-75 kg: 3000 mg 76-90 kg: 4000 mg	40-55 kg: 1500 mg 56-75 kg: 2500 mg 76-90 kg: 3000 mg
		Παιδιά	35 (30-40) mg/kg	50 mg/kg	

4.3. Δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

Τα φάρμακα αυτά δεν περιλαμβάνονται στα συνήθη θεραπευτικά σχήματα, αλλά χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις εμφάνισης αντοχής ή όταν κάποια πρωτεύοντα αντιφυματικά δεν δύναται να χρησιμοποιηθούν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή δυσανεξίας. Περιλαμβάνουν τις αναπνευστικές κινολόνες, τη λινεζολίδη, την κλοφαζιμίνη την κυκλοσερίνη, την εθειοναμίδη, την αμικασίνη κ.ά. Τα τελευταία χρόνια έχουν κυκλοφορήσει τρία νέα αντιφυματικά φάρμακα, η βεδακιλίνη, η δελαμανίδη και η πρετομανίδη που ενδείκνυνται για την πολυανθεκτική ΤΒ και αποτελούν τα πρώτα νέα αντιφυματικά φάρμακα εδώ και δεκαετίες. Τα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα έχουν γενικότερα ασθενέστερη δράση και σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά και η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με ειδικούς σε περιπτώσεις ανθεκτικής και γενικότερα «δύσκολης» ΤΒ. Ειδικότερα για τις αναπνευστικές κινολόνες, μοξιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη, πρόκειται για φάρμακα με επιβεβαιωμένα σημαντική δραστικότητα έναντι του *M. tuberculosis*.

Δεν συστήνεται η χρήση κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιφυματικής θεραπείας χωρίς έλεγχο ευαισθησίας. Επίσης, η χρήση των κινολονών στην αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Θα πρέπει να μη γίνεται αλόγιστη χρήση, διαφορετικά ελλοχεύει ο κίνδυνος καθυστέρησης της διάγνωσης και ανάπτυξης αντοχής στην περίπτωση που αποδειχθεί ότι η «πνευμονία» ήταν τελικά ΤΒ, ιδίως επί χορήγησής τους για περισσότερο από 10 ημέρες.

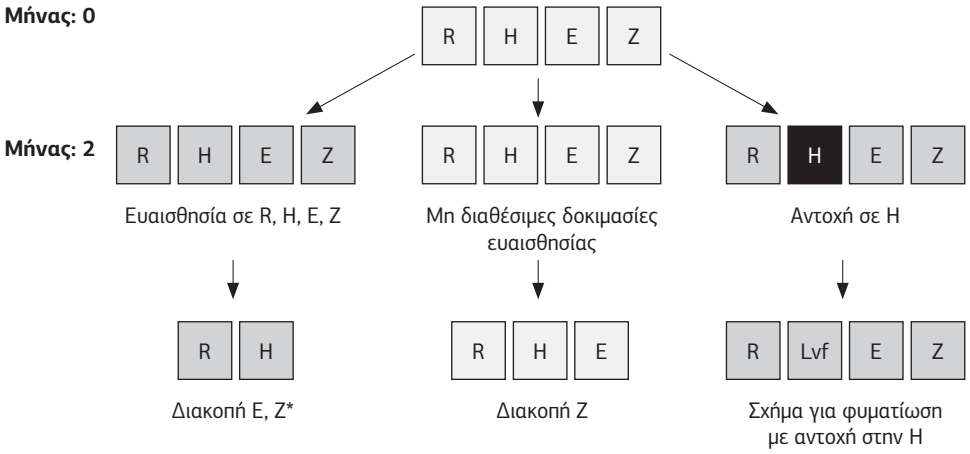
4.4. Θεραπευτικά σχήματα

Η αντιφυματική θεραπεία αποτελείται από δύο φάσεις. Η **αρχική, βακτηριοκτόνος φάση** έχει διάρκεια 2 μήνες και περιλαμβάνει και τα 4 πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα: ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη. Η ισονιαζίδη με την εξαιρετική βακτηριοκτόνο και η ριφαμπικίνη με την πολύ καλή βακτηριοκτόνο και την εξαιρετική αποστειρωτική της δράση αποτελούν τους πυλώνες της αντιφυματικής θεραπείας. **Η δεύτερη, αποστειρωτική φάση** της αντιφυματικής θεραπείας περιλαμβάνει την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει διαπιστωμένη ευαισθησία σε αυτά και έχει διάρκεια τουλάχιστον 4 μήνες. Επομένως, η αρχική προσθήκη της εθαμβουτόλης γίνεται με το σκεπτικό της πιθανής αντοχής στην ισονιαζίδη και διακόπτεται μόλις είναι διαθέσιμες οι δοκιμασίες ευαισθησίας. Στην περίπτωση διακοπής της εθαμβουτόλης χωρίς επιβεβαιωμένη ευαισθησία στην ισονιαζίδη, εάν το στέλεχος έχει ανθεκτικότητα σε αυτή, πιθανότητα που αγγίζει το 9%, ουσιαστικά ο ασθενής θα λαμβάνει μονοθεραπεία με ριφαμπικίνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επέκταση της αντοχής και την ιατρογενή δημιουργία μιας περίπτωσης πολυανθεκτικής ΤΒ. Η πυραζιναμίδη προστίθεται στο θεραπευτικό σχήμα, προκειμένου να επιτευχθεί βράχυνση της θεραπείας στους 6 μήνες, συνολικά. Σε περίπτωση που δεν θα προστεθεί λόγω ηπατοτοξικότητας, κύησης ή προχωρημένης ηλικίας, η συνολική διάρκεια της θεραπείας παρατείνεται απαραίτητα στους 9 μήνες, συνολικά.

Το προτιμώμενο θεραπευτικό σχήμα για τη θεραπεία ενηλίκων με πνευμονική ή εξωπνευμονική ΤΒ, που πιθανολογείται ότι οφείλεται σε ευαίσθητο στέλεχος, περιλαμβάνει 2 μήνες ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη

και πυραζιναμίδη (αρχική φάση) και 4 μήνες ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (φάση συνέχισης). Επί παρουσίας κοιλότητας στην αρχική ακτινογραφία ή θετικής καλλιέργειας μετά από δύο μήνες αγωγής ή εκτεταμένης νόσου, η φάση συνέχισης παρατείνεται επιπλέον 3 μήνες (τουλάχιστον 9 μήνες). Σε περίπτωση φυματιώδους μηνιγγίτιδας και ΤΒ οστών και αρθρώσεων, ενδείκνυται θεραπεία 12 μηνών. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την ελάχιστη διάρκεια αγωγής. Επομένως, η τελική απόφαση για τη διάρκεια λαμβάνεται από τον θεράποντα γιατρό ανάλογα με τη συνολική κατάσταση του ασθενούς και την εξέλιξή του κατά τη θεραπεία. Παράγοντες που θα συνυπολογιστούν είναι το θεραπευτικό σχήμα, η αρνητικοποίηση των πτυέλων, η εντόπιση και η έκταση της αρχικής νόσου, οι τυχόν διακοπές της αγωγής και η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς, η ολοκλήρωση της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από τον συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την ανταπόκρισή του στην φαρμακευτική αγωγή. Η διαχείριση του ασθενούς βάσει των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1**.
Το ποσοστό βακτηριολογικής επιβεβαίωσης της νόσου είναι κατά κανόνα κάτω του 60%. Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας χωρίς βακτηριολογική επιβεβαίωση λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως υψηλή κλινική υποψία, συμβατά κλινικοαπεικονιστικά χαρακτηριστικά και ζητήματα δημόσιας υγείας, μετά την αρχική βακτηριοκτόνο φάση αξιολογείται η συνολική κατάσταση του ασθενούς. Εφόσον διαπιστωθεί ανταπόκριση στην αγωγή, ακόμη και επί αρνητικών καλλιεργειών ή μη διαθεσιμότητας του ελέγχου ευαισθησίας, διακόπτεται η πυραζιναμίδη αλλά επιβάλλεται η συνέχιση της εθαμβουτόλης μέχρι το τέλος της θεραπείας.

Σχήμα 1. Διαχείριση του ασθενούς βάσει των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών ευαισθησίας στα πρωτεύοντα αντιφυματικά



R: ριφαμπικίνη, H: ισονιαζίδη, E: εθαμβουτόλη, Z: πυραζιναμίδη, Lvf: λεβοφλοξασίνη
* Η διακοπή φαρμάκων γίνεται μόνο επί κλινικής και ακτινολογικής ανταπόκρισης

Άγνωστες δοκιμασίες ευαισθησίας *Ευαισθησία* *Αντοχή*

4.5. Κορτικοειδή στη θεραπεία της ΤΒ

Τα κορτικοειδή χορηγούνται σε ορισμένες περιπτώσεις εξωπνευμονικής ΤΒ. Στη φυματιώδη περικαρδίτιδα δεν χορηγούνται ως γενική αρχή, αλλά η χρήση τους μπορεί να αποβεί ωφέλιμη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο φλεγμονωδών επιπλοκών. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι ασθενείς με μεγάλες συλλογές, υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής στο περικαρδιακό υγρό και όσοι έχουν πρώιμα σημεία συμπιεστικής περικαρδίτιδας. Η δόση των κορτικοειδών είναι 60 mg

πρεδνιζόνης ημερησίως για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 30 mg για 4 εβδομάδες, 15 mg για 2 εβδομάδες και τέλος 5 mg για 1 εβδομάδα.
Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα είναι από τις λίγες περιπτώσεις ΤΒ που τα κορτικοειδή συνιστώνται αναμφισβήτητα. Οι ασθενείς με Glasgow Coma score <15 ή εστιακό νευρολογικό έλλειμα, τίθενται σε IV δεξαμεθαζόνη για 4 εβδομάδες, 0,4 mg/kg/ημέρα IV για 1 εβδομάδα, 0,3 mg/kg/ημέρα για άλλη μία εβδομάδα, 0,2 mg/kg/ημέρα για άλλη μία εβδομάδα και 0,1 mg/kg/ημέρα την τέταρτη εβδομάδα. Στη συνέχεια περνούν σε per os χορήγηση με προοδευτική μείωση της δόσης ανά εβδομάδα, αρχίζοντας από 4 mg ημερησίως και μείωση κατά 1 mg την ημέρα ανά εβδομάδα, για μια συνολική διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδων. Οι ασθενείς με φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης και χωρίς νευρολογικά ευρήματα τίθενται σε IV δεξαμεθαζόνη για 2 εβδομάδες, 0,2 mg/kg/ημέρα την πρώτη εβδομάδα και 0,1 mg/kg/ημέρα την δεύτερη εβδομάδα. Στη συνέχεια περνούν σε per os χορήγηση με προοδευτική μείωση της δόσης ανά εβδομάδα, αρχίζοντας από 4 mg ημερησίως και μείωση κατά 1 mg την ημέρα, ανά εβδομάδα. Τα κορτικοειδή θα πρέπει να ξεκινήσουν όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας για μια συνολική διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδων.
Στη βιβλιογραφία υπάρχει σκεπτικισμός ως προς την χορήγηση κορτικοειδών στην κεγχροειδή ΤΒ, γενικά όμως θεωρείται ότι ενδείκνυνται στην περίπτωση σοβαρής αναπνευστικής και επινεφριδιακής ανεπάρκειας.
Στη φυματιώδη πλευρίτιδα, η χορήγηση κορτικοειδών δεν έχει αποδειχθεί επωφελής ως προς την υπολειμματική πάχυνση του υπεζωκότα ή την πρόληψη επιπλοκών και δεν συστήνεται, εκτός ίσως από τη συνύπαρξη σοβαρών συστηματικών συμπτωμάτων.

4.6. Πώς λαμβάνονται τα αντιφυματικά φάρμακα

Τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί, άπαξ ημερησίως, με άδειο στομάχι. Οι διαιρούμενες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη βιοδιαθεσιμότητα. Επί συγχορήγησης με αντιόξινα που περιέχουν αλουμίνιο, τα αντιφυματικά πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση 2 ωρών από τα αντιόξινα.
Ιδιαίτερα η απορρόφηση της ισονιαζίδης ελαττώνεται όταν λαμβάνεται με γλυκόζη ή λακτόζη. Η βιταμίνη Β6 ανταγωνίζεται την ισονιαζίδη και για το λόγο αυτό η δόση της περιορίζεται σε 10-25 mg, μόνο σε ασθενείς με διαβήτη, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και λοίμωξη από HIV.
Σε βαρέως πάσχοντες μπορεί να απαιτηθεί η ενδοφλέβια λήψη των φαρμάκων. Η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη, οι κινολόνες και οι αμινογλυκοσίδες διατίθενται σε ενέσιμη μορφή.

5. Παρακολούθηση του ασθενή με ενεργό ΤΒ

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να βρίσκονται υπό ιατρική παρακολούθηση για έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία, ελάττωσης της μεταδοτικότητας και εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα. Εξέταση πτυέλων με καλλιέργεια γίνεται απαραίτητα στο τέλος του πρώτου και του δεύτερου μήνα αγωγής για την εκτίμηση της πορείας και τον καθορισμό της διάρκειας της αγωγής. Καλλιέργεια καλό είναι να λαμβάνεται επιπλέον κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της αγωγής, μέχρι να ληφθούν δύο συνεχόμενες αρνητικές, και στο τέλος της. Οι καλλιέργειες αρνητικοποιούνται μετά από δύο μήνες θεραπείας στο 80% των περιπτώσεων και μετά από τρείς μήνες στο 95%. Αν μετά από τρεις μήνες οι καλλιέργειες παραμένουν θετικές, θεωρείται ότι η θεραπεία έχει αποτύχει, επιβάλλεται διενέργεια νέων δοκιμασιών ευαισθησίας και πρέπει να αναζητηθούν τα αίτια (κακή συμμόρφωση, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, κακή απορρόφηση, αντοχή, αναμόλυνση με νέο στέλεχος).
Ο μηνιαίος εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γενική αίματος, κρεατινίνη και δείκτες φλεγμονής. Οφθαλμολογικός έλεγχος γίνεται μηνιαία όσο λαμβάνεται εθαμβουτόλη. Ακτινογραφία θώρακα διενεργείται στο τέλος της αρχικής φάσης της θεραπείας, στη συνέχεια ανά τρίμηνο και στο τέλος της αγωγής. Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η θεραπεία της ΤΒ οδηγεί

σε ίαση, με το ποσοστό επιτυχούς έκβασης να αγγίζει παγκοσμίως το 85%. Η θνητότητα ανέρχεται περίπου στο 8%, με παράγοντες κινδύνου τη μεγαλύτερη ηλικία, τις συννοσηρότητες, την κατάχρηση αλκοόλ, τη χρήση ναρκωτικών ουσιών, την εκτεταμένη νόσο με παρουσία κοιλότητας και θετική άμεση χρώση καθώς και την καθυστέρηση στη διάγνωση, μεγαλύτερη των 4 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων.
Μετά από επιτυχή συμπλήρωση της θεραπείας και αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να υποτροπιάσει με νέες θετικές καλλιέργειες ή κλινική και ακτινολογική επιδείνωση συμβατή με ενεργό νόσο. Υποτροπή νόσου παρατηρείται συχνότερα 6-12 μήνες μετά το πέρας της αγωγής. Αυξημένο κίνδυνο υποτροπής παρουσιάζουν ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, θετική καλλιέργεια μετά την αρχική φάση θεραπείας, κακή συμμόρφωση, μη λήψη ριφαμπικίνης, διαλείπον σχήμα αντί για καθημερινό. 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 HR) και αναμένεται η νέα ευαισθησία από τον μοριακό κυρίως αλλά και τον συμβατικό έλεγχο. Σε περίπτωση που κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς (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 στο παρελθόν, μέχρι να ληφθεί ο νέος έλεγχος ευαισθησίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι προτιμότερο να συμβουλευόμαστε ειδικό γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΤΒ.
Η θεραπευτική αποτυχία αναφέρεται στην περίπτωση κατά την οποία, μετά τον τέταρτο μήνα της ενδεδειγμένης αντιφυματικής αγωγής, οι καλλιέργειες είτε παραμένουν είτε επανεμφανίζονται θετικές. Ανάμεσα στις αιτίες μη ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι η μη συμμόρφωση, η ύπαρξη αντοχής που δεν ανιχνεύθηκε αρχικά, ο σακχαρώδης διαβήτης και η κακή απορρόφηση των φαρμάκων. Στην περίπτωση θεραπευτικής αποτυχίας αποστέλλονται εκ νέου υλικά για εξέταση. Το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο ή, ακόμα καλύτερα, τρία νέα φάρμακα για τα οποία πιθανολογείται η ευαισθησία, και στη συνέχεια τροποποιείται ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου ευαισθησίας.

6. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων, όταν είναι ήπιες, αντιμετωπίζονται κατά κανόνα συμπτωματικά, ενώ οι σοβαρές μπορεί να απαιτήσουν διακοπή του φαρμάκου και τροποποίηση της θεραπείας, με αντικατάσταση του από φάρμακο άλλης κατηγορίας.
Οι διαταραχές από το πεπτικό σύστημα είναι συχνές ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Αφού αποκλεισθεί ηπατοτοξικότητα, προτείνεται η λήψη των φαρμάκων το βράδυ πριν την κατάκλιση, η λήψη αντιόξινων ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή η χορήγηση τους με ένα ελαφρύ άλιπο γεύμα. Όλες οι παραπάνω επιλογές είναι προτιμότερες από τη διαίρεση των δόσεων ή την αλλαγή ενός φαρμάκου.
Σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος, η σοβαρότητά του καθορίζει την αντιμετώπιση. Όταν είναι γενικευμένο χωρίς όμως συνοδά γενικά συμπτώματα, η χορήγηση ενός αντισταμινικού συνήθως επαρκεί για την αντιμετώπιση του κνησμού και δεν διακόπτεται η φαρμακευτική αγωγή. Εάν είναι πετεχειώδες και προκύψει από τον εργαστηριακό έλεγχο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, επιβάλλεται διακοπή της ριφαμπικίνης. Τα φάρμακα πρέπει να διακοπούν στην περίπτωση γενικευμένου εξανθήματος με προσβολή των βλεννογόνων και συστηματικών συμπτωμάτων, ενώ σε βαρύτερες περιπτώσεις ο ασθενής πρέπει να νοσηλευθεί.
Ανάμεσα στις συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ηπατοτοξικότητα. Η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη και η πυραζιναμίδη μπορεί να προκαλέσουν ηπατική βλάβη. Αύξηση των τρανσαμινασών 3 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο με συμπτώματα ή 5 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό χωρίς συμπτώματα επιβάλλει διακοπή της θεραπείας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμέτους, μετεωρισμό και ίκτερο. Παράλληλα, μία σημαντική αύξηση στη χολερυθρίνη ή/και την αλκαλική φωσφατάση αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο. Δυσανάλογη αύξηση της χολερυθρίνης σε σχέση με τις τρανσαμινάσες οφείλεται συνήθως σε τοξικότητα από ριφαμπικίνη. Μετά την επιστροφή των τρανσαμινασών

και της χολερυθρίνης στο διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής ή στα επίπεδα πριν τη θεραπεία, τα φάρμακα επανεισάγονται ανά εβδομάδα, με βάση τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας που προκαλούν, αρχής γενομένης με τη ριφαμπικίνη (έχει χαμηλότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας) και ακολουθεί η ισονιαζίδη, ενώ η πυραζιναμίδη δεν προστίθεται στο θεραπευτικό σχήμα και η θεραπεία παρατείνεται στους 9 μήνες. Σε περίπτωση εκτεταμένης νόσου ή/και μεγάλης καθυστέρησης μέχρι την πτώση των τρανσαμινασών και βαριάς κλινικής εικόνας, μέχρι την πτώση των τιμών, χορηγείται θεραπεία με μη ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως λεβοφλοξασίνη, αμικασίνη, εθαμβουτόλη και κυκλοσερίνη.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της ισονιαζίδης είναι η περιφερική νευρίτιδα που παρατηρείται συχνότερα σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, κύηση, γαλουχία, νεφρική ανεπάρκεια, αλκοολισμό, HIV λοίμωξη και υποσιτισμό. Στις παραπάνω περιπτώσεις χορηγούνται προληπτικά 10-25 mg πυριδοξίνης ημερησίως.

Διαταραχές της όρασης λόγω της εθαμβουτόλης παρατηρούνται σε 22,5/1000 ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, οφθαλμολογικός έλεγχος πρέπει να διενεργείται στην αρχή και κάθε μήνα, όσο ο ασθενής λαμβάνει εθαμβουτόλη. Αν παρατηρηθεί διαταραχή, η εθαμβουτόλη πρέπει να διακοπεί. Αν η όραση δεν βελτιωθεί, προτείνεται η διακοπή και της ισονιαζίδης που έχει επίσης ενοχοποιηθεί για οπτική νευρίτιδα.

7. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων **(Πίνακας 4)**

Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα τόσο των αντιφυματικών όσο και των υπόλοιπων φαρμάκων, με συχνότερες και σημαντικότερες τις επιδράσεις των ριφαμυκινών στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων.

Πίνακας 4. Αλληλεπιδράσεις ριφαμυκινών με άλλα φάρμακα

Κατηγορία φαρμάκων	**Φάρμακα των οποίων η συγκέντρωση μεταβάλλεται (ελαττώνεται) από τις ριφαμυκίνες**	**Σχόλια**
Αντιμικροβιακά	Μακρολίδες	Η αζιθρομυκίνη δεν αλληλεπιδρά σημαντικά. Η συγχορήγηση κλαριθρομυκίνης και ριφαμπουτίνης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις, με αποτέλεσμα τοξικότητα από ριφαμπουτίνη. Τα επίπεδα της ερυθρομυκίνης μπορεί να μειωθούν σε συγχορήγηση με ριφαμυκίνες.
	Δοξυκυκλίνη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού.
	Αζόλες	Τα επίπεδα της ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης και βορικοναζόλης ελαττώνονται με τις ριφαμυκίνες. Η φλουκοναζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αλλά ίσως απαιτηθεί αύξηση της δόσης.
	Ατοβακόνη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού
	Χλωραμφενικόλη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού
	Μεφλοκίνη	Προτιμάται η χορήγηση άλλου αντιβιοτικού
Ναρκωτικές ουσίες	Μεθαδόνη	Η ριφαμπικίνη μπορεί να οδηγήσει σε ανάγκη για αύξηση της δόσης της μεθαδόνης.

Ορμόνες	Ethinylestradiol, norethindrone	Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν επιπλέον αντισυλληπτικές μεθόδους, τύπου «φραγμού», όταν λαμβάνουν ριφαμυκίνες.
	Tamoxifen	Προτιμάται η χορήγηση άλλου σκευάσματος ή αντιφυματικη αγωγή χωρίς ριφαμυκίνη.
	Levothyroxine	Απαιτείται μέτρηση της TSH, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της θυροξίνης.
Αντιπηκτικά	Βαρφαρίνη	Απαιτείται μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης της βαρφαρίνης κατά 2-3 φορές.
	Κλοπιδογρέλη	Επειδή αυξάνεται ο μεταβολισμός στον ενεργό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, η αντιαιμοπεταλιακή της δράση μπορεί να αυξηθεί και να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.
Ανοσοκατασταλτικά	Κυκλοσπορίνη, tacrolimus	Η ριφαμπουτίνη μπορεί να συγχορηγηθεί, αλλά απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus, ώστε να βρεθεί η κατάλληλη δοσολογία.
	Κορτικοστεροειδή	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης των κορτικοειδών κατά 2-3 φορές.
Αντιεπιληπτικά	Φαινυτοϊνη, lamotrigine	Απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης των αντιεπιληπτικών.
Φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος	Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη)	Απαιτείται κλινική εκτίμηση με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης ή αλλαγή σε άλλη κατηγορία φαρμάκων. Τα επίπεδα της νιφεδιπίνης ελαττώνονται κατά 92-97%, οπότε η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται.
	β-αποκλειστές	Απαιτείται κλινική εκτίμηση με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης ή αλλαγή σε άλλη κατηγορία φαρμάκων
	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ	Απαιτείται κλινική εκτίμηση με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης.
	Διγοξίνη	Απαιτείται μέτρηση των επιπέδων της διγοξίνης στο αίμα και προσαρμογή της δόσης.
Θεοφυλλίνη	Θεοφυλλίνη	Απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης.
Σουλφονυλουρίες	Tolbutamide, glyburide, chlorpropamide, glimepiride, repaglinide	Απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων σακχάρου. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης ή αλλαγή σε άλλη κατηγορία φαρμάκων.
Στατίνες	Ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη	Με τη ριφαμπικίνη τα επίπεδα της ατορβαστατίνης ελαττώνονται κατά 80% και της σιμβαστατίνης 82-97%. Μπορεί να χρειαστεί αλλαγή της ριφαμπικίνης σε ριφαμπουτίνη, αύξηση της δόσης της στατίνης, αλλαγή σε άλλο φάρμακο της κατηγορίας στην περίπτωση της ατορβαστατίνης, σιμβαστατίνης, πραβαστατίνης, λοβαστατίνης και φλουβαστατίνης.

Ψυχιατρικά φάρμακα	Αντιψυχωσικά: αλοπεριδόλη, aripiprazole, clozapine, ziprasidone, paliperidone, quetiapine, olanzapine, risperidone	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Ισως χρειαστεί αύξηση της δόσης του αντιψυχωσικού φαρμάκου. Η συγχορήγηση ρισπεριδόνης και ριφαμπικίνης αποφεύγεται στην κλινική πράξη.
	Βενζοδιαζεπίνες: zolpidem, diazepam, midazolam, alprazolam, buspirone	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Ισως χρειαστεί αύξηση της δόσης της βενζοδιαζεπίνης. Η buspirone και η μιδαζολάμη δεν πρέπει να συγχορηγούνται με ριφαμπικίνη.
	Αντικαταθλιπτικά: nortriptyline, citalopram, duloxetine, trazodone, venlafaxine, escitalopram, desvenlafaxine, sertraline	Απαιτείται κλινική εκτίμηση. Ισως χρειαστεί αύξηση της δόσης.

8. Ειδικές ομάδες

Στην **κύηση**, η θεραπεία της ΤΒ δεν πρέπει να αναβάλλεται ή να καθυστερεί, καθώς ο κίνδυνος μη θεραπευθείσας ΤΒ για τη μητέρα και το κύημα είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο από τη φαρμακευτική αγωγή. Χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με HRE για τουλάχιστον 9 μήνες. Υπάρχει σκεπτικισμός ως προς τη χορήγηση της πυραζιναμίδης και συστήνεται η απόφαση να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται υπόψη η επιθυμία της ασθενούς. Η καπρεομυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες δεν είναι ασφαλή φάρμακα κατά την εγκυμοσύνη και δεν χορηγούνται. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση Β6 σε δόση 15-25 mg ημερησίως. Σε **έλλειψη του ενζύμου G6PD** χορηγείται το σχήμα RZE. Εάν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο, το σχήμα RZE χορηγείται το πρώτο 2μηνο και μετά η θεραπεία συνεχίζεται με RE για άλλους 4-7 μήνες. Η ισονιαζίδη, οι κινολόνες και τα ενέσιμα ενοχοποιούνται για αιμόλυση επί έλλειψης G6PD.

Οι **ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια** 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. Η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδη χορηγούνται τρεις φορές εβδομαδιαίως στην κανονική τους δόση και οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη 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 4 g x 2. Συνιστάται η χορήγηση όλων των φαρμάκων μετά την αιμοκάθαρση. Η δοσολογία των αντιφυματικών φαρμάκων σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία παρουσιάζεται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5. Προσαρμογή της δοσολογίας των αντιφυματικών φαρμάκων σε ελαττωμένη νεφρική λειτουργία

Φάρμακο	**Αλλαγή στη συχνότητα χορήγησης;**	**Δοσολογία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min ή σε αιμοκάθαρση**
Ισονιαζίδη	Όχι	300 mg ημερησίως
Ριφαμπικίνη	Όχι	600 mg ημερησίως
Πυραζιναμίδη	Ναι	25-35 mg/kg, 3 φορές την εβδομάδα
Εθαμβουτόλη	Ναι	20-25 mg/kg, 3 φορές την εβδομάδα
Λεβοφλοξασίνη	Ναι	750-1000 mg, 3 φορές την εβδομάδα
Μοξιφλοξασίνη	Όχι	400 mg ημερησίως

Κυκλοσερίνη	Ναι	250 mg ημερησίως ή 500 mg, 3 φορές την εβδομάδα
Εθειοναμίδη	Όχι	250-500 mg ημερησίως
Παράμινο σαλικυλικό οξύ	Όχι	4 g, 2 φορές την ημέρα
Στρεπτομυκίνη	Ναι	15 mg/kg, 2-3 φορές την εβδομάδα
Καπρεομυκίνη	Ναι	15 mg/kg, 2-3 φορές την εβδομάδα
Καναμυκίνη	Ναι	15 mg/kg, 2-3 φορές την εβδομάδα
Αμικασίνη	Ναι	15 mg/kg 2-3 φορές την εβδομάδα

Αδυναμία χορήγησης εθαμβουτόλης λόγω δυσανεξίας/αλλεργίας: αντικατάσταση της εθαμβουτόλης από αναπνευστική κινολόνη (λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη). Προϋπόθεση το στέλεχος να είναι ευαίσθητο, τουλάχιστον μοριακά, στη ριφαμπικίνη (XpertMTB/RIF). Θα χορηγηθούν για τουλάχιστον 6 μήνες ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, φθοριοκινολόνη και πυραζιναμίδη.
Αδυναμία χορήγησης ριφαμπικίνης λόγω δυσανεξίας/αλλεργίας (το στέλεχος είναι ευαίσθητο στα πρωτεύοντα αντιφυματικά): Συστήνεται η χορήγηση ισονιαζίδης, εθαμβουτόλης και φθοριοκινολόνης για 12-18 μήνες με την προσθήκη επιπλέον της πυραζιναμίδης για τους πρώτους 2 μήνες.

9. Ανθεκτική ΤΒ

Ανθεκτική θεωρείται η ΤΒ, όταν διαπιστωθεί αντοχή σε τουλάχιστον ένα από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα HRZE. Πολυανθεκτική (multidrug-resistant, MDR) θεωρείται, όταν υπάρχει αντοχή στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, στα δύο βασικότερα αντιφυματικά φάρμακα. Στην ΤΒ με εκτεταμένη αντοχή (pre-extensively drug-resistant pre-XDR) διαπιστώνεται αντοχή, εκτός από την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, στις κινολόνες ή σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες του CDC στα δεύτερης γραμμής ενέσιμα. Στην ΤΒ με εξαιρετικά εκτεταμένη αντοχή (extensively drug-resistant, XDR) παρατηρείται συνδυασμός αντοχής σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, κινολόνες και στη βεδακιλίνη και/ή στη λινεζολίδη και/ή στα δεύτερης γραμμής ενέσιμα (**Πίνακας 6**).
Άτομα υψηλού κινδύνου για λοίμωξη με ανθεκτικό στέλεχος *M. tuberculosis* είναι αυτά που έχουν λάβει αντιφυματική θεραπεία στο παρελθόν με κακή συμμόρφωση, άτομα που εκτίθενται σε νοσούντες από ανθεκτική ΤΒ και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με υψηλό επιπολασμό αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα.
Η πιθανότητα ανθεκτικής ΤΒ είναι μεγάλη και σε λήψη ανεπαρκούς θεραπείας για >15 ημέρες, καθώς και σε ασθενείς με επιμένουσες θετικές καλλιέργειες πέραν του 3μήνου, παρά τη χορηγούμενη θεραπεία.
Λάθη που οδηγούν σε ανθεκτική ΤΒ είναι η διακοπή των φαρμάκων χωρίς να είναι διαθέσιμος ο έλεγχος ευαισθησίας, η τυφλή εμπιστοσύνη στον έλεγχο ευαισθησίας, η χορήγηση ή λήψη υποθεραπευτικών δόσεων, η προσθήκη ενός μόνο φαρμάκου σε ένα θεραπευτικό σχήμα που δεν αποδίδει, η χορήγηση μεγάλης δόσης πυριδοξίνης, η ακατάλληλη διάρκεια θεραπείας, η ακατάλληλη αντιμετώπιση παρενεργειών, η απρόσωπη σχέση με τον ασθενή και η μη συνεργασία με ειδικούς στη θεραπεία της ΤΒ. Προσπάθεια για τη διαπίστωση αντοχής πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή.

Πίνακας 6. Κατηγοριοποίηση ανθεκτικής ΤΒ

Ανθεκτική ΤΒ	Αντοχή σε τουλάχιστον 1 από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα (HRZE)
Πολυανθεκτική Multidrug-resistant (MDR)	Αντοχή στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη
ΤΒ με εκτεταμένη αντοχή Pre-extensively drug-resistant (Pre-XDR)	Αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη **και** - Φθοριοκινολόνες (WHO January 2021) - Φθοριοκινολόνες ή δεύτερης γραμμής ενέσιμα (CDC Jan 2022)

ΤΒ με εξαιρετικά εκτεταμένη αντοχή Extensively drug-resistant (XDR)	Αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη **και** - Φθοριοκινολόνες + [βεδακιλίνη ή λινεζολίδη] (WHO Jan2021) - Φθοριοκινολόνες + [βεδακιλίνη ή λινεζολίδη ή 2ης γραμμής ενέσιμα] (CDC Jan 2022)

Επειδή η ριφαμπικίνη είναι το δραστικότερο φάρμακο της αντιφυματικής θεραπείας και η αντοχή σε αυτή είναι εύκολα ανιχνεύσιμη, διότι οφείλεται στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, σε μεταλλάξεις ενός μόνο γονιδίου, η ταχεία ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη, ιδανικά, πρέπει να επιχειρείται σε κάθε ασθενή με πιθανή ΤΒ άμεσα στο δείγμα πτυέλων με Xpert TB/RIF.

9.1. Θεραπεία Ανθεκτικής ΤΒ

*9.1.1. Μονοανθεκτική φυματίωση **(Πίνακας 7)***

Η αντοχή μόνο στην ισονιαζίδη αποτελεί μια σχετικά συχνή μορφή φυματίωσης με ανθεκτικότητα στα φάρμακα (9%), ιδίως σε άτομα που έχουν λάβει αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν (17%). Η μονο-ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη είναι σχετικά πιο σπάνια. Υπάρχει διασταυρούμενη αντοχή με τη ριφαμπουτίνη (80%) και τη ριφαπεντίνη (100%) και ως εκ τούτου δεν δύναται να χρησιμοποιηθούν. Να σημειωθεί πως, όταν υπάρχει ανθεκτικότητα στην ριφαμπικίνη, είναι συχνή η ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη και επομένως μιλάμε για πολυανθεκτική φυματίωση.

Παρότι υπάρχουν προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα σε περίπτωση μονο-ανθεκτικότητας, όταν υπάρχει συνδυασμένη ανθεκτικότητα, τα προτεινόμενα σχήματα βασίζονται σε expert opinion και εμπειρικά δεδομένα. Για την επιλογή του σχήματος συναξιολογούνται πάντα η θέση και η έκταση της νόσου, η ασφάλεια και η ανοχή των φαρμάκων αλλά και η ανταπόκριση στην θεραπεία.

9.1.2. Πολυανθεκτική Φυματίωση (MDR-TB, Multi-drug resistant M.tuberculosis)

Η θεραπεία της πολυανθεκτικής ΤΒ βασίζεται στις ίδιες θεμελιώδεις αρχές με αυτή της ΤΒ που οφείλεται σε ευαίσθητα στελέχη, δηλαδή την ανάγκη χορήγησης συνδυασμού φαρμάκων και την παρατεταμένη διάρκεια της θεραπείας. Λόγω της πολυπλοκότητας της θεραπείας αλλά και του χαμηλού ποσοστού επιτυχούς έκβασης σε ευρωπαϊκό επίπεδο, που αγγίζει μόλις το 27,6%, είναι εμφανές ότι αυτή πρέπει να γίνεται από ειδικούς, με γνώση και εμπειρία, καθώς μπορεί να μην υπάρχει περιθώριο για δεύτερη ευκαιρία στην αποτελεσματική θεραπεία.

Η επιλογή γίνεται σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2022) και από τις ATS/CDC/ERS/IDSA (2019) που συμφωνούν στο μεγαλύτερο μέρος τους, αν και όχι απόλυτα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας τον 5ο/2022, για πρώτη φορά, εξέδωσε οδηγίες για τη χρήση ενός συγκεκριμένου βραχύτερου σχήματος, διάρκειας 6 μηνών, με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, που συνοδεύεται από μικρότερη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, μικρότερο κόστος και καλύτερη συμμόρφωση. Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει πλέον τα νεότερα βραχέα θεραπευτικά σχήματα καθώς και τα παλαιότερα μακρύτερα σχήματα με κάποιες τροποποιήσεις. Τα νεότερα σχήματα αποτελούνται από έναν σταθερό συνδυασμό φαρμάκων και δύναται να χρησιμοποιηθούν ακόμη και όταν ο έλεγχος ευαισθησίας στα φάρμακα είναι περιορισμένος π.χ. έλεγχος μόνο για ριφαμπικίνη ή/και ισονιαζίδη. Φυσικά, εάν υπάρχει αξιόπιστος έλεγχος ευαισθησίας και διαπιστωθεί ανθεκτικότητα σε κάποιο υποψήφιο φάρμακο, η αγωγή τροποποιείται σε μακρύτερο εξατομικευμένο σχήμα, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

Γενικότερα, η επιλογή ενός βραχέος σχήματος (6 ή 9 μήνες) ή ενός μακρύτερου (15-24 μήνες) εξαρτάται από:

- Τον διαθέσιμο έλεγχο ευαισθησίας στα φάρμακα.
- Το ιστορικό αντιφυματικής αγωγής στο παρελθόν.
- Τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων και τη δυνατότητα ασφαλούς παρακολούθησης για την ανίχνευση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Τις συννοσηρότητες.

- Την τυχόν λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή που δεν επιτρέπει συγχορήγηση κάποιων φαρμάκων
- Τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου.
- Την εμπειρία του θεράποντος γιατρού και
- Την επιθυμία του ασθενούς.

Πίνακας 7. Θεραπεία ανθεκτικής ΤΒ

Ανθεκτικότητα	Προτεινόμενη αγωγή	Ελάχιστη διάρκεια αγωγής	Σχόλια
Ανθεκτικότητα στην ισονιαζίδη (ευαισθησία στη RIF)			
INH	RIF, EMB, PZA (για 2-6 μήνες) και κινολόνη[1] ή RIF, EMB, PZA	6 μήνες	2 μήνες PZA σε περιορισμένη νόσο ή σε περίπτωση τοξικότητας. Σε περίπτωση ανθεκτικότητας ή δυσανεξίας σε κινολόνη.
INH + EMB[2]	RIF, κινολόνη[1] και PZA (για 2-6 μήνες)	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο απαιτείται η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας.
INH + PZA[2]	RIF, κινολόνη[1] και EMB	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο απαιτείται η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας.
INH+EMB+PZA[2]	RIF, κινολόνη[1] και λινεζολίδη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο απαιτείται η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Δυνατότητα χρήσης επιπλέον φαρμάκου, όπως για την πολυανθεκτική ΤΒ, έπειτα από γνώμη ειδικού.
INH + κινολόνη[2]	RIF, EMB, PZA	6-9 μήνες	Δυνατότητα προσθήκης και λινεζολίδης, ιδίως σε εκτεταμένη μορφή νόσου.
Ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη (ευαισθησία σε INH ± ανθεκτικότητα σε EMB ή PZA)			
RIF[2]	BDQ, Pa, LZD ή BBQ, Pa, LZD, MPX ή INH, EMB, κινολόνη και PZA (για 2 μήνες στην αρχή)	6-9 μήνες 12-18 μήνες	Παράταση της διάρκειας αγωγής στους 9 μήνες (39 εβδ.), εάν υπάρχει καθυστερημένη κλινική, απεικονιστική ή μικροβιολογική (χρόνος για αρνητικοποίηση καλλιεργειών) ανταπόκριση. Σε εκτεταμένη νόσο με κοιλότητα ή εάν χρειάζεται βράχυνση θεραπευτικού σχήματος, μπορεί να προστεθεί και η λινεζολίδη.
Ανθεκτικότητα στην πυραζιναμίδη (ευαισθησία σε RIF + INH)			
PZA	INH, RIF	9 μήνες	Συνήθης σε λοίμωξη από *M.bovis*

1. Η λεβοφλοξασίνη προτιμάται έναντι της μοξιφλοξασίνης λόγω αλληλεπίδρασης της τελευταίας με την ριφαμπικίνη.

2. Απαιτείται συμβουλή από εξειδικευμένο κέντρο πριν την έναρξη της αγωγής. Ιδανικά απαιτείται έλεγχος ευαισθησίας τουλάχιστον για τις κινολόνες, αν όχι για όλα τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα του σχήματος. Η διάρκεια της αγωγής πρέπει να υπολογίζεται από την έναρξη του κατάλληλου σχήματος, π.χ. εάν ξεκινήσει HRZE αγωγή και μετά διαπιστωθεί ανθεκτικότητα στην INH, η αγωγή θεωρείται ότι ξεκινά με την προσαρμογή του σχήματος.

INH: Ισονιαζίδη, **RIF**: Ριφαμπικίνη, **EMB**: Εθαμβουτόλη, **PZA**: Πυραζιναμίδη, **BDQ**: Βεδακιλίνη, **Pa**: Πρετομανίδη, **LZD**: Λινεζολίδη, **MPX**: Μοξιφλοξασίνη, **HRZE αγωγή**: INH+RIF+PZA+EMB.

9.1.2.1. Νεώτερα βραχέα θεραπευτικά σχήματα BPaL και BPaLM (διάρκειας 6 μηνών)

Τα νεώτερα βραχέα θεραπευτικά σχήματα BPaL και BPaLM (**Πίνακας 8**) απευθύνονται σε άτομα με πνευμονική νόσο και

- πολυανθεκτική (MDR) φυματίωση,
- εκτεταμένη (pre-XDR) πολυανθεκτική φυματίωση,
- εξαιρετικά εκτεταμένη (XDR) πολυανθεκτική φυματίωση (MDR + αντοχή σε φθοριοκινολόνες και σε δεύτερης γραμμής ενέσιμα - CDC January 2022),
- σε πολυανθεκτική νόσο (MDR) με δυσανεξία στα φάρμακα ή που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία.

Οι ασθενείς θα πρέπει είτε να μην έχουν λάβει στο παρελθόν βεδακιλίνη (για >1 μήνα) και λινεζολίδη ή να υπάρχει τεκμηριωμένη ευαισθησία στα φάρμακα αυτά, σε περίπτωση προηγούμενης χρήσης τους. Η διάρκεια της αγωγής μπορεί να αυξηθεί στους 9 μήνες (39 εβδομάδες), εάν υπάρχει καθυστερημένη απάντηση στη θεραπεία και άλλοι παράγοντες, όπως τροποποιήσεις στην αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι απαραίτητος ο συχνός κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 8. 6μηνα θεραπευτικά σχήματα: BPaL and BPaLM (για άτομα ≥ 15 ετών) (*Expert consensus dosing recommendations combining WHO and CDC)*

BPaL	
Βεδακιλίνη	400 mg x 1 ημερησίως, για 2 εβδομάδες (δόση εφόδου) 200 mg x 1, τρεις φορές την εβδομάδα, για 24 εβδομάδες
Πρετομανίδη	200 mg x 1 ημερησίως, για 26 εβδομάδες
Λινεζολίδη *	600 mg x 1 ημερησίως, για 26 εβδομάδες
BPaLM	
Βεδακιλίνη, πρετομανίδη, λινεζολίδη ως ανωτέρω συν Μοξιφλοξασίνη 400 mg x 1 ημερησίως, για 26 εβδομάδες	
Το σχήμα BPaLM συστήνεται έναντι του BPaL όταν υπάρχει τεκμηριωμένη ευαισθησία στις φθοριοκινολόνες	

** Η δόση δύναται να τροποποιηθεί εάν προκύψουν ανεπιθύμητες ενέργειες*

9.1.2.2. Εξατομικευμένα μακρύτερα θεραπευτικά σχήματα (διάρκειας 15-24 μηνών)

Όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί το νεότερο βραχύτερο σχήμα, επιλέγεται το εξατομικευμένο μακρύτερο σχήμα (**Πίνακας 9**).

Το σχήμα αυτό αποτελείται από μία αρχική φάση με πέντε δραστικά φάρμακα και μία φάση συνέχισης με τέσσερα δραστικά φάρμακα. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται επίσης από τη βακτηριολογική κατάσταση του ασθενούς και εκτείνεται σε 15-21 μήνες από την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, για την MDR TB και σε 15-24 μήνες για την XDR TB. Φυσικά, η έκταση της νόσου, η ανταπόκριση στη θεραπεία όπως και άλλοι παράγοντες θα καθορίσουν την τελική διάρκεια της αγωγής.

Πίνακας 9. Θεραπεία πολυανθεκτικής ΤΒ

Αριθμός φαρμάκων για την εντατική και τη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας	
Εντατική φάση	**5** φάρμακα τουλάχιστον
Συνεχιζόμενη φάση	**4** φάρμακα
Φάρμακα πτωχής ή αμφίβολης αποτελεσματικότητας δεν θα πρέπει να προστίθενται στο σχήμα, ώστε να επιτευχθεί ο απαιτούμενος αριθμός φαρμάκων.	

Διάρκεια θεραπευτικής αγωγής	
Εντατική φάση	**5-7 μήνες** από την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, για MDR ασθενείς.
Συνολική διάρκεια	**15-21** μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών, για MDR ασθενείς. **15-24** μήνες, για pre-XDR και XDR ασθενείς.

Το σχήμα δομείται από φάρμακα που προστίθενται με τη σειρά προτεραιότητας που υποδεικνύεται βάσει του ελέγχου ευαισθησίας στα φάρμακα και των ιδιαιτεροτήτων του ασθενούς (συννοσηρότητες, δυσανεξία, ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων), αλλά και τις εκάστοτε διαθεσιμότητας των φαρμάκων (**Πίνακας 10**).

Η θεραπεία της ανθεκτικής ΤΒ μπορεί να είναι μία χρονοβόρα και επίπονη διαδικασία, στην οποία πρωταρχικό ρόλο παίζουν η στενή σχέση γιατρού και ασθενούς και η εξατομικευμένη προσέγγιση. Ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής συστήνεται τακτική παρακολούθηση αρχικά ανά τρίμηνο (το πρώτο έτος) και έπειτα ανά εξάμηνο για τουλάχιστον 2 έτη.

Πίνακας 10. Θεραπευτικά σχήματα πολυανθεκτικής ΤΒ

ATS / CDC / ERS / IDSA				**WHO**
1	Επιλογή φθοριοκινολόνης	- Λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη	LFX MFX	**Group A** Περιλαμβάνονται και τα 3 φάρμακα
2	Χρήση βεδακιλίνης και λινεζολίδης	- Βεδακιλίνη - Λινεζολίδη	BDQ LZD	
3	Χρήση κλοφαζιμίνης και κυκλοσερίνης	- Κλοφαζιμίνη - Κυκλοσερίνη	CFZ CS	**Group B** Προστίθενται ένα ή δύο
4	Προστίθεται ενέσιμο εάν χρειάζεται	- Αμικασίνη ή στρεπτομυκίνη[1]	AK (SM)	**Group C** Προστίθενται φάρμακα ώστε να συμπληρωθεί ο απαιτούμενος αριθμός τους, με την εξής σειρά: EMB, DLM, PZA, IMP ή MPM (με CLV), AK ή SM, ETA ή prothionamide, PAS
5	Προστίθενται όπως χρειάζεται	- Δελαμανίδη - Εθαμβουτόλη - Πυραζιναμίδη	DLM EMB PZA	
6	Προστίθενται όπως χρειάζεται	- Εθειοναμίδη - Ιμπενέμη-σιλαστίνη ή Μεροπενέμη (συν κλαβουλανικό) - p-αμινοσαλικυλικό οξύ - Υψηλή δόση ισονιαζίδης	ETA IPM MPM (CLV) PAS INHHD	

1 Αμικασίνη ή στρεπτομυκίνη χρησιμοποιούνται μόνον εφόσον τεκμηριωθεί ευαισθησία και δεν υπάρχει δυνατότητα προσθήκης λιγότερου τοξικού φαρμάκου.

Σημειώνεται πως η πρετομανίδη ακόμη δεν συμπεριλαμβάνεται στους δημοσιευμένους πίνακες του WHO ή των ΗΠΑ. Δεν συστήνεται πλέον χρήση καπρεομυκίνης, καναμυκίνης, μακρολίδης ή αμοξικιλλίνης/κλαβουλανικού.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε ιδιαίτερα τις ιατρούς Αγγελική Λουκέρη και Ευγενία Παπαθανασίου για τη συμβολή τους στη συγγραφή του κειμένου.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mehta JB, Dutt AK. Epidemiology and Host Factors. *Microbiol Spectr.* 2016; 4:10.1128.
2. WHO Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Lytras T, Spala G, Bonovas S, Panagiotopoulos T. Evaluation of tuberculosis underreporting in Greece through comparison with anti-tuberculosis drug consumption. *PLoS One.* 2012;7(11):e50033.
4. Ibarz-Pavón AB, Papaventsis D, Kalkouni R et al. Pilot study of the completeness of notification of adult tuberculosis in Athens, Greece. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(7):920-5.
5. Rieder HL; International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. New Delhi: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
6. Ayele WY, Neill SD, Zinsstag J, Weiss MG, Pavlik I. Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(8):924-37.
7. Menzies D, ed Canadian TB Standards (7th edition). Canada: Canadian Lung Association, 2014;293-320.
8. Sutherland, The ten-year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2550 individuals aged 14 to 19 years, The Hague, Netherlands, 1968.
9. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of re-infection. *Epidemiol Infect.* 1997;119(2):183-201.
10. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease in the context of immune response. *J Infect Dis.* 2011;204(Suppl 4):S1179-86.
11. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013
12. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010;36(4):925-49.
13. Pai M, Kunimoto D, Jamieson F, Menzies D. Chapter 4: Diagnosis of latent tuberculosis infection. *In:* Canadian Tuberculosis Standards, 7th edition.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious Tuberculosis. *MMWR* 2005;54 (RR15);1-37.
15. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.
16. Guidelines for the treatment of latent Tuberculosis infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep. 2020*;69(1):1-11.
17. World Health Organisation. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO 2018.
18. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X et al. Pulmonary tuberculosis: Role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics.* 2017;37(1):52-72.
19. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: The essentials. *Radiology.* 1999;210(2):307-322.
20. Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, Horne NW. Miliary tuberculosis in adults. *Br Med J* 1969;2(5652):273-6.
21. Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, Thelmo W, Hill AR. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):901-3.
22. Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodriguez C. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1987;13(3):175-82.
23. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1350-1357.
24. Arora VK, Chopra KK. Extra pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2007;54(4):165-7.
25. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120(4):316-53.
26. Cormican L, Hammal R, Messenger J, Milburn HJ. Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. *Postgrad Med J* 2006;82(963):46-51.
27. Mukewar S, Mukewar S, Ravi R, Prasad A, S Dua K. Colon tuberculosis: endoscopic features and prospective endoscopic follow-up after anti-tuberculosis treatment. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3(10):e24.
28. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):642-51.

29. Hinman AR. Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. *Am Rev Respir Dis.* 1967;95(4):670-3.
30. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241(3):264-8.
31. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993;17(6):987-94
32. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016
33. World Health Organization. Manual of basic techniques for a health laboratory, 2nd ed. Geneva: WHO 2003.
34. Isenberg HD. Clinical microbiology procedures handbook. Washington: ASM Press 1992.
35. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO 2008.
36. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935–52.
37. Keeping JA, Searle CW. Optic neuritis following isoniazid therapy. *Lancet* 1955;269(6884):278.
38. Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995;346(8969):199–200.
39. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998;15(5):303–6.
39. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization; 2019.
40. 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(10):e93–e142.
41. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment of drug-resistant tuberculosis. 2022 update.
42. Daley CI, Chen L. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 3rd edition/ 2022 updates. University of California, San Francisco. 2022.
43. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed.