

# ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

---

23-24 Μαρτίου 2007

Θεσσαλονίκη

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

---

Dr Μυλωνάκη Ευφροσύνη  
Επιμελήτρια Β΄ Πνευμονολογικής Κλινικής

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
'Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ'

---

# Θεραπεία σε ειδικές περιπτώσεις Φυματίωσης(TB)

---

- Εξωπνευμονική Φυματίωση
  - Εγκυμοσύνη και Θηλασμός
  - Νεφρική ανεπάρκεια
  - Ηπατική νόσος
  - Ανοσοκαταστολή
  - Σακχαρώδης διαβήτης
  - Αλκοολισμός
  - Νευροψυχιατρικά νοσήματα
  - στα παιδιά
  - σε Ασθενείς με HIV+
-

# Εξωπνευμονική ΤΒ (ΧΡΤΒ)

---

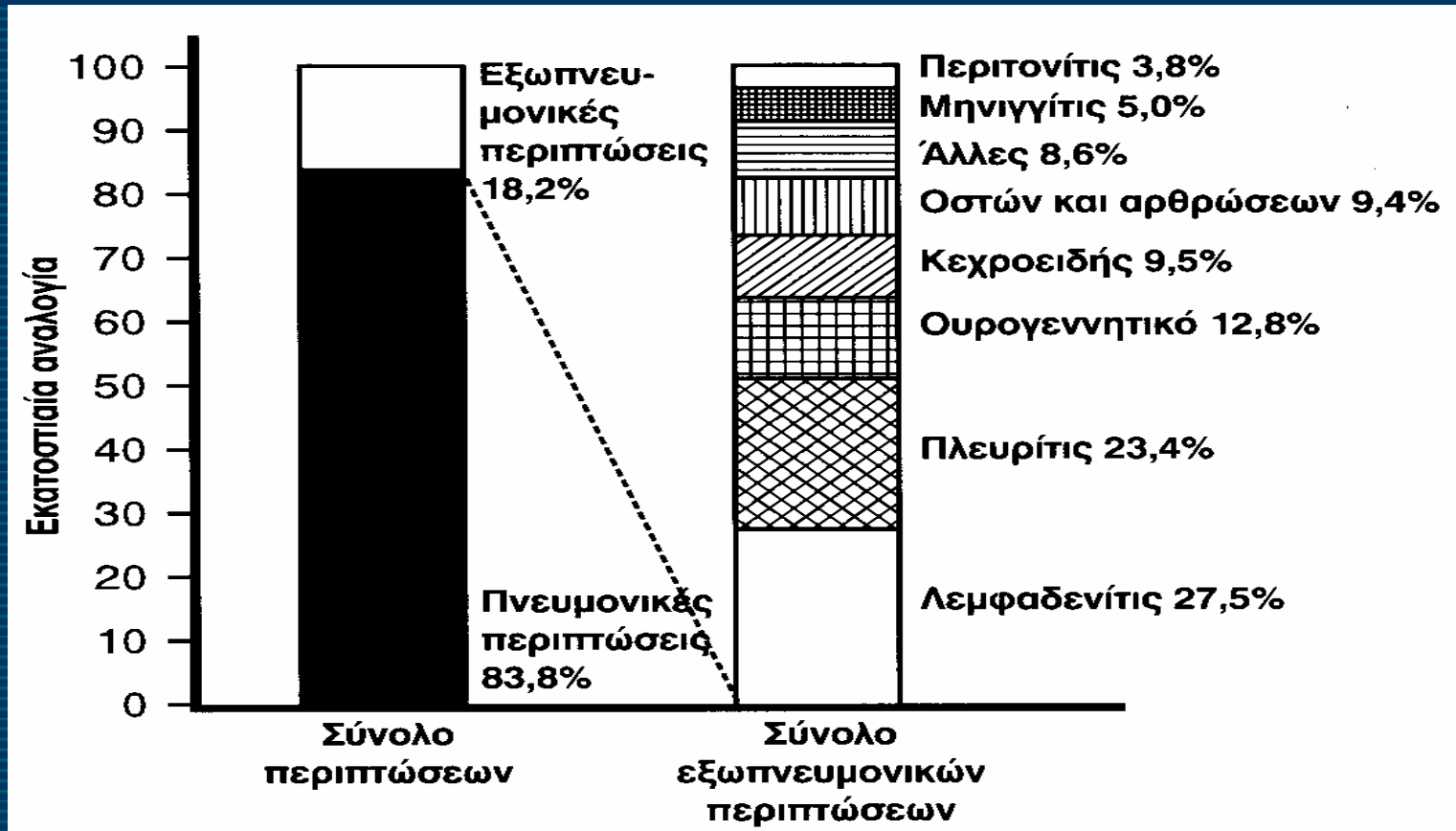
- Ασθενής με ΤΒ, άλλου εκτός των πνευμόνων ή του τραχειοβρογχικού δένδρου, οργάνου ή ιστού και ο οποίος δεν πάσχει από πνευμονική ΤΒ.
  - **Κλινικά μεγάλη ποικιλία**  $\approx$  περιοχή εντόπισης
  - **Διάγνωση:** δυσκολότερη πρόκληση απ' ότι στην πνευμονική ΤΒ  
Πολλαπλές ειδικότητες
  - **Θεραπεία** συχνά με **βάση κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα** χωρίς ιστολογική ή μικροβιολογική επιβεβαίωση.  
Θεραπεία ΤΒ μηνιγγίτιδας: συνέπειες της καθυστέρησης καταστροφικές
  - **Εκτίμηση ανταπόκρισης** στη θεραπεία Βακτηριολογικά συχνά περιορισμένη λόγω δυσκολίας λήψης δειγμάτων για παρακολούθηση  
βάσει κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων
-

# Συνήθεις εντοπίσεις εξωπνευμονικής φυματίωσης

---

- Ανώτερο αναπνευστικό
  - Υπεζωκότης
  - Κεντρικό νευρικό σύστημα
  - Λεμφικό σύστημα
  - Καρδιαγγειακό σύστημα: περικαρδίτις, καρδίτις, αορτίτις
  - Πτεπτικό: περιτόναιο, έντερο, ήπαρ
  - Ουροποιογεννητικό σύστημα
  - Οστά και αρθρώσεις
  - Δέρμα
  - Ενδοκρινείς αδένες: επινεφρίδια, θυροειδής, υπόφυση
  - Κεφαλής- τραχήλου
  - Κεγχροειδής ΤΒ
-

# Συχνότητα εξωπνευμονικής ΤΒ



# Διάγνωση και Θεραπεία Πνευμονικής έναντι εξωπνευμονικής TB

---

- Επιχρίσματα, καλλιέργειες και tests ευαισθησίας καθοριστικά.
- Αναλογίες ανθεκτικότητας στα φάρμακα παρόμοιες
- Ίδια φάρμακα, ίδιες δόσεις, ίδιο σχήμα,

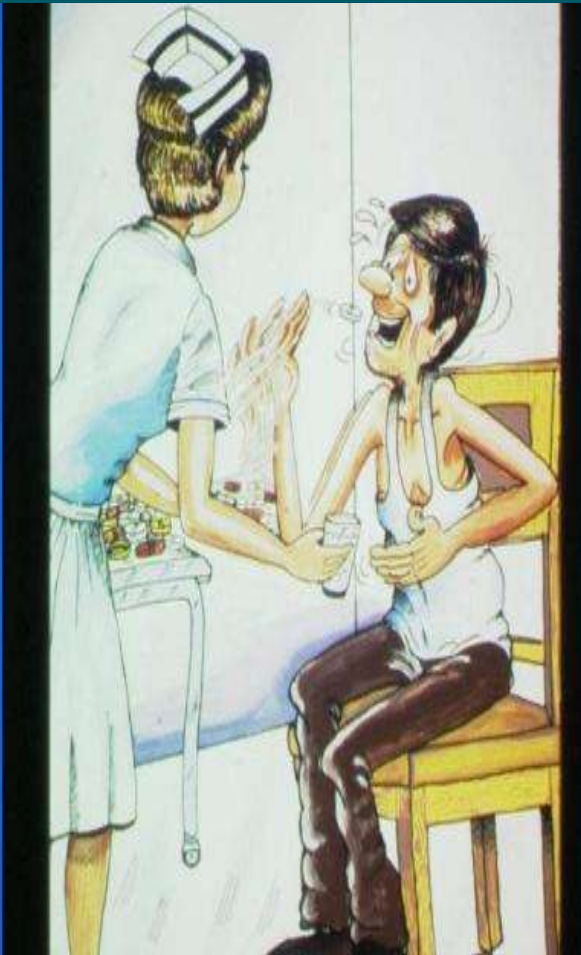
## Κατά περίπτωση

- η **διάρκεια** της θεραπείας μπορεί να διαφοροποιηθεί, ανάλογα με το όργανο που προσβάλλεται, αλλά όχι με κάποιο ιδιαίτερο τρόπο
- Ή θεραπεία μπορεί να διαφέρει όταν χρειάζεται **χειρουργική αντιμετώπιση** σε κάποιες εντοπίσεις και **χρήση κορτικοστεροειδών** επί ακριβέστερης ένδειξης για ορισμένους ασθενείς με εξωπνευμονική TB

## Παρόμοιες

- Προοπτικές Θεραπείας και επιβίωσης
  - Κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης (παρενεργειών φαρμάκων/ τοξικότητας)
  - Κατευθυντήριες οδηγίες για την επιτήρηση της Θεραπείας (DOT) (λιγότερο αυστηρές για την εξωπνευμονική διότι συνήθως δεν είναι μολυσματική)
  - Ταχέως επιδεινούμενη και/ ή κεγχροειδής-γενικευμένη TB πιθανότερη σε πολύ νέους, ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.
-

# Μολυσματικότητα εξωπνευμονικής ΤΒ



Infectiousness

Not Infectious



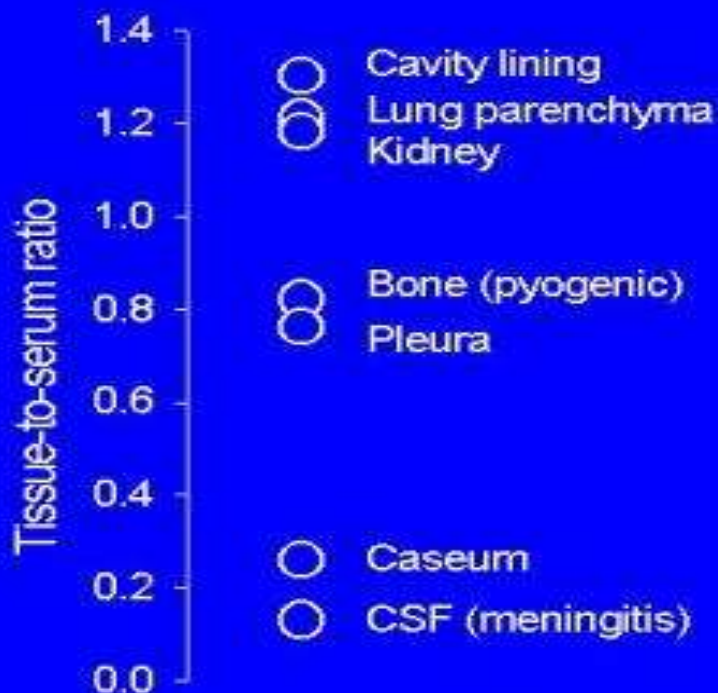
# Θεραπεία εξωπνευμονικής ΤΒ

---

- Χημειοθεραπεία
  - Στεροειδή
  - Κατάλληλη διάρκεια
  - Χειρουργείο
-

# Διείσδυση της RFB σε διάφορους ιστούς και υγρά του σώματος

## Penetration of Rifampicin into Various Body Tissues and Fluids



*Kenny MT, et al. Drug Metabolism Rev 1981;12:159-218*

# Χειρουργείο για εξωπνευμονική TB

---

- Συμφυτική περικαρδίτιδα
  - Υδροκέφαλος
  - Αποφρακτική ουροπάθεια
  - Πίεση νωτιαίου μυελού (Νόσος του Pott)
-

# Θεραπεία Εξωπνευμονικής TB

- Βασικές αρχές Θεραπείας ίδιες με πνευμονική TB  
Μελέτες λίγες σχετικά / αυξανόμενες ενδείξεις από μερικές τυχαιοποιημένες **συνιστώνται σαν αρχική θεραπεία**  
**τα 6-9μηνα σχήματα: 2 μήνες INH/ RIF/ PZA**  
**ακολουθούμενοι από 4-7 μήνες INH/ RIF**  
εκτός αν είναι γνωστό ή πολύ ύποπτο  
ότι οι μικροοργανισμοί είναι ανθεκτικοί στα αντιφυματικά 1<sup>ης</sup> γραμμής
- Εάν η PZA δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φάση συνέχισης της Θεραπείας πρέπει να συζηθεί στους 7 μήνες, όπως και για την πνευμονική TB
- **6μηνη Θεραπεία απαιτείται για τη Θεραπεία της TB κάθε εντόπισης**  
με εξαίρεση των μηνίγγων: 9-12 μηνών Θεραπεία / σύμφωνα με κάποιους ειδικούς
- **Παράταση της Θεραπείας:** αργή ανταπόκριση
- **Προσθήκη κορτικοειδών** απαιτείται για ασθενείς με φυματιώδη περικαρδίτιδα και μηνιγγίτιδα
- δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες για τα διάφορα πρότυπα διαλείπουσας χορήγησης φαρμάκων/ η γνώμη των ειδικών: όλα μπορεί να χρησιμοποιηθούν, **με εξαίρεση της INH-rifapentine / 1 φορά την εβδομάδα στην φάση συνέχισης της Θεραπείας/ έλλειψη εμπειρίας / δεν συνιστάται προς το παρόν**

## Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Θεραπεία της Εξωπνευμονικής Φυματίωσης και της χορήγησης κορτικοειδών (Evidence-based)

Εντόπιση TB	Διάρκεια Θεραπείας(μην) †	Rating	κορτικοειδή ‡	Rating
Λεμφαδένες	6	AI	Δεν συνιστώνται	DIII
Οστά και αρθρώσεις	6-9	AI	Δεν συνιστώνται	DIII
πλευρίτιδα	6	AII	Δεν συνιστώνται	DI
Περικαρδίτιδα	6	AII	Συνιστώνται	AI
ΚΝΣ/μηνιγγίτιδα	9-12	BII	Συνιστώνται	AI
Γενικευμένη/κεγχροειδής	6	AII	Δεν συνιστώνται	DIII
Ουροποιογεννητικό	6	AII	Δεν συνιστώνται	DIII
Περιτόναιο	6	AII	Δεν συνιστώνται	DIII

† Διάρκεια θεραπείας για εξωπνευμονική TB από ανθεκτικά ΜΦ δεν είναι γνωστή

‡ Σκευάσματα κορτικοειδών ποικίλλουν μεταξύ των μελετών

# Θεραπεία ΤΒ Λεμφαδενίτιδας (τραχηλική, ενδοθωρακική)

- **6μηνο σχήμα** - αρχική θεραπεία  
INH/RIF/ PZA, /EMB x 2 μήνες  
+ INH/RIF x 4 μήνες
- **9μηνο σχήμα-** : INH/ RIF, /EMB x 2 μήνες  
+ INH/ RIF x 7 μήνες  
δυνατόν να παραταθεί στους 18 μήνες μέχρι υποχώρησης της  
λεμφαδενίτιδας
- Δυνατή η διόγκωση λεμφαδένων: κατά ή μετά το τέλος της Θεραπείας,  
χωρίς ένδειξη βακτηριακής υποτροπής: **φαινόμενο υπερευαισθησίας στη  
φυματοπρωτεΐνη**, λόγω καταστροφής των βακίλλων
- Συνήθης υποχώρηση τον 1<sup>ο</sup> μήνα Θεραπείας
- **Ένδειξη πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης ( ΒΙΙΙ) σε:**  
Δυσανεξία, μεγάλη διόγκωση λεμφαδένων, συρίγγια, επίμονη έκκριση,  
έγκαιρα / παράταση Θεραπείας > 6 μηνών

# ΤΒ Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

---

- Φυματιώδης μηνιγγίτιδα (ΤΒΜ)

συχνότερη και σοβαρότερη μορφή

δύσκολη διάγνωση

φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία

περισσότερο συχνή και ύπουλη στα **παιδιά**

με ιδιαίτερο κίνδυνο επί ιογενούς λοίμωξης, τραύματος κεφαλής, χειρουργείου και Θετικής Μαντουχ

- Φυμάτωμα

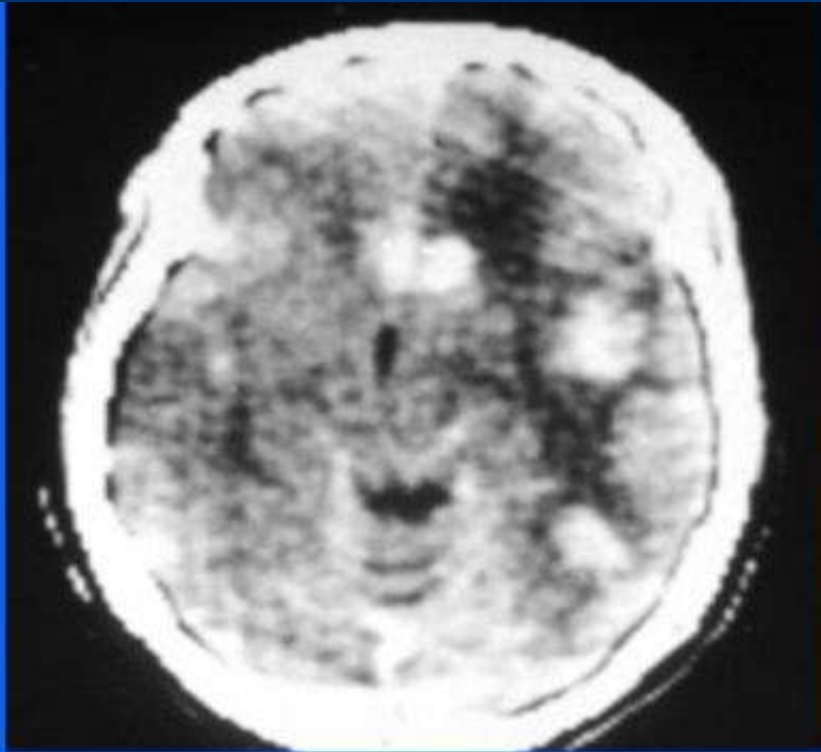
- Απόστημα

Ανεξάρτητα ή στην πορεία της ΤΒ μηνιγγίτιδας

---

# Φυματιώδης μηνιγγίτιδα Φυματώματα

---





# Θεραπεία ΤΒ μηνιγγίτιδας

1

- Έγκαιρη αντι-ΤΒ Θεραπεία: **ανάρρωση ανάλογη με το στάδιο**  
I=95%, II=80%, III=20%
- Βαρειά νόσος με **υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα 20% περίπου**  
**λίγο υψηλότερες στους ηλικιωμένους**  
παρά την έγκαιρη έναρξη επαρκούς αντι-ΤΒ Θεραπείας
- Η σοβαρότερη νευρολογική σημειολογία,  
**ο μεγαλύτερος κίνδυνος νευρολογικών υπολειμματικών βλαβών και**  
**η μεγαλύτερη θνητότητα**
- **INH, RIF, PZA:** διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό  
περισσότερο σε φλεγμαίνουσες μήνιγγες
- **EMB** διαπερνά τον φραγμό/ **αποφυγή ιδίως σε παιδιά**  
**λόγω αδυναμίας ελέγχου τοξικότητας στο οπτικό νεύρο**
- **SM** διαπερατότητα μόνο επί φλεγμονής, 20-40mg/kg παιδιά, 1 gr στους  
ενήλικες

### Συνδυασμένες κατευθυντήριες Οδηγίες (Joint recommendations)

American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention and American Academy of Pediatrics (1994)

---

- Η TBM πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις αρχές και τα θεραπευτικά σχήματα που συνιστώνται για την πνευμονική φυματίωση, ενώ
- Τα παιδιά πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον 12μηνιαία θεραπεία, λόγω ανεπαρκών ενδείξεων για βραχύτερης διάρκειας.

### British Thoracic Society συνιστά

12μηνιαία θεραπεία για όλους τους ασθενείς με TBM

- INH, RIF, PZA, EMB x 2 μήνες και INH, RIF x 7-10 μήνες  
συνολική διάρκεια 9-12 μήνες (BII)
    - + Dexamethazone 0.2mg/kg ή prednisone 1mg/kg /ημέρα per os ή IV (AI)  
x 3 εβδομάδες και tapering στις επόμενες 3 εβδομάδες  
σε περιπτώσεις: χαμηλό επίπεδο συνείδησης, αυξημένη ενδοκράνια πίεση, εστιακά νευρολογικά ευρήματα, πίεση του νωτιαίου μυελού  
βελτίωση της φλεγμονώδους ανταπόκρισης που είναι κυρίως υπεύθυνη για την παθολογία της TBM
  - Στους ασθενείς με αργή ανταπόκριση και σοβαρή νόσο πολλοί ειδικοί χορηγούν περισσότερο παρατεταμένη θεραπεία
-

## Δοσολογία και οδός χορήγησης αντι-ΤΒ φαρμάκων στη ΤΒ μηνιγγίτιδα

---

3

- Δόσεις παρόμοιες με άλλες μορφές ΤΒ
  - Αύξηση δόσεων  
όχι περισσότερο δραστική και  
αύξηση της συχνότητας των παρενεργειών
  - Επί αποτυχίας της θεραπείας παρά την  
ευαισθησία των ΜΦ:  
ενδοραχιαία ή ενδοκοιλιακή χορήγηση φαρμάκων  
(SM, RIF, levaquin+amikacin)
-

# Θεραπεία ΤΒ μηνιγγίτιδας

5

- Φροντίδα: Ενυδάτωση, Θρέψη,
- Θεραπεία επιληπτικών σπασμών
- Χειρουργική παρέμβαση:  
φυμάτωμα, αποφρακτικός υδροκέφαλος ( $P > 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ )  
κοιλιοκολπική ή κοιλιωπεριτοναϊκή παράκαμψη  
± Διουρητικά, ενδοραχιαία έγχυση υαλουρονιδάσης, καθημερινή  
οσφυονωτιαία παρακέντηση
- Ανάπτυξη **φυματωμάτων** κατά τη θεραπεία: μορφή παράδοξης αντίδρασης,  
όχι απαραίτητα ένδειξη αποτυχίας της θεραπείας
- **Παρακολούθηση** με επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις ΕΝΥ (κύτταρα,  
γλυκόζη, λεύκωμα)
- ΙΝΗ, RIF, αμινογλυκοσίδες, capreomycin και fluoroquinilones: **παρεντερική  
μορφή**
- Διαφορετικά σχήματα και χρήση κορτικοειδών: **αδύνατη την μετα-ανάλυση  
δημοσιευμένων μελετών Θεραπείας**
- **2-χρόνων Θεραπεία # 6-9 μηνών Θεραπείας**

# Θεραπεία ΤΒ πλευρίτιδας

στόχοι: αποτροπή ανάπτυξης υποκείμενης νόσου, ανακούφιση συμπτωμάτων, αποτροπή επιπλοκών

---

- **6μηνο σχήμα:** INH/RIF/PZA, EMB X 2 μήνες + INH/RIF x 4 μήνες
- **Ρόλος προσθήκης κορτικοειδών:** μόνο 2 prospective, διπλές, τυφλές μελέτες, τυχαιοποιημένες
  1. Lee και συν.: **χορήγηση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης**
    - μη ελάττωση ανάπτυξης παχυπλευρίτιδας αλλά
    - **ταχύτερη υποχώρηση συμπτωμάτων:** πυρετού, πόνου και δύσπνοιας και
    - **ταχύτερη ακτινολογική υποχώρηση της συλλογής**
  2. Wyser και συν.: **πλήρη παροχέτευση της συλλογής κατά τη διάγνωση** και τυχαιοποίηση ασθενών στη λήψη πρεδνιζολόνης per os και placebo x 6 εβδ.
    - **ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων και**
    - **το επιπρόσθετο όφελος των κορτικοειδών ήταν ελάχιστο**

# Φυματιώδες εμπύημα

---

- χρόνια, ενεργός λοίμωξη του υπεζωκοτικού χώρου με μεγάλο αριθμό μυκοβακτηριδίων
- Ρήξη κοιλότητας προς τον υπεζωτικό χώρο

## Θεραπευτική αντιμετώπιση

- παροχέτευση
  - χειρουργική αποφλοίωση-θωρακοπλαστική - πνευμονεκτομή
  - αντιφυματική θεραπεία χωρίς ένδειξη η διάρκεια της
-

# Κεγχροειδής/ Γενικευμένη TB

---

- συνιστάται **6μηνο σχήμα**
- Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες με μάρτυρες
- κατευθυντήριες οδηγίες: για **παιδιά 9μηνη** θεραπεία
- **Κορτικοειδή** επωφελή σε αναπνευστική ανεπάρκεια από γενικευμένη TB (χωρίς ένδειξη)
- Δύσκολη η απόφαση χορήγησης εμπειρικά θεραπείας
- Επιτακτική η σπουδαιότητα της **έγκαιρης διάγνωσης και Θεραπείας** Καθυστέρηση Θεραπείας: αύξηση θνητότητας
- **Τυχαίο εύρημα : + καλλιέργεια ούρων για MΦ**  
ιδιαίτερα σε HIV+ ασθενείς  
απουσία άλλων ευρημάτων από τα ούρα και  
χωρίς να αντανακλά απαραίτητα προσβολή του ουροποιητικού

# Θεραπεία ΤΒ περικαρδίτιδας

- 6μηνο σχήμα + κορτικοειδή x 11 εβδομάδες
- Τυχαιοποιημένη 2πλή τυφλή μελέτη + πρεδνιζολόνη:  
ταχύτερη κλινική ανταπόκριση  
μικρότερη θνητότητα 4% έναντι 11%,  
λιγότερο συχνή ανάγκη περικαρδιόδεσης 21% έναντι 30%, αλλά  
χωρίς στατιστική σημαντικότητα, ενώ  
δεν έδειξε να ελαττώνει τον κίνδυνο συμφυτικής περικαρδίτιδας
- 2<sup>η</sup> prospective 2πλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη: + πρεδνιζολόνη:  
μικρότερη ανάγκη για επαναλαμβανόμενες περικαρδιοκεντήσεις 9% προς 23%,  
 $p < 0.005$  και  
ελαττωμένη θνητότητα,  $p < 0.05$  ενώ  
πρόοδος συμφύσεων και η ανάγκη περιεκαρδιοτομής χωρίς στατιστική  
σημαντικότητα
- 3<sup>η</sup> μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη από Hakim και συν. : σε HIV+ ασθενείς με  
περικαρδίτιδα έδειξε ελαττωμένο κίνδυνο θνητότητας
- Βάσει αυτών των μελετών  
Συνιστάται ημερήσια χορήγηση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης σε ΤΒ περικαρδίτιδα  
60mg/ημέρα x 4 εβδομάδες, ακολούθως 30 mg x 4 εβδομάδες, ακολούθως  
15mg x 2 εβδομάδες και 5 mg τη 11<sup>η</sup> τελευταία εβδομάδα. Στα παιδιά 1mg/kg



# ΤΒ οστών

---

- Σπονδυλικής στήλης
  - Κάτω άκρων, Γονάτων
  - Ισχύων
  - Λεκάνης,
  - πλευρών, ώμου, αγκώνων, καρπού
  - αρθρώσεων
-

## ΤΒ ισχύων

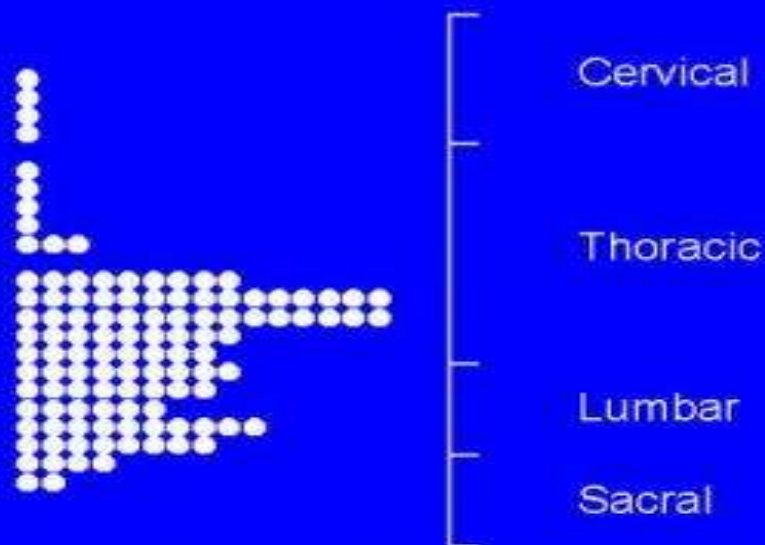


## ΤΒ σπονδυλικής στήλης



# Συχνότητα προσβολής σπονδύλων στην ΤΒ σπονδυλίτιδα

## Affected Vertebrae in Spinal Tuberculosis



*Chen WJ, et al. Acta Orthop Scand 1995;66:137-42*

# Θεραπεία ΤΒ οστών και αρθρώσεων

## ΤΒ Σπονδυλίτιδας (Pott's disease)

---

- INH/RIF/PZA x 2 μήνες  
INH/RIF x 4-7 μήνες x 2 χρόνια?
- ± χειρουργική μέθοδος, επί νευρολογικής σημειολογίας ή επιδείνωσης προς αποσυμπίεση νωτιαίου μυελού
- Γενικά **πλήρης ανταπόκριση** στη φαρμακευτική αντι-ΤΒ θεραπεία σε ασθενείς χωρίς νευρολογική σημειολογία
- **συχνά μόνιμη καταστροφή αρθρώσεων**
- British Medical Research Council (BMRC)  
αρκετές κλινικές μελέτες INH/ PAS/ SM + ριζική επέμβαση:  
εκτομή Hong Kong procedure = **εκτεταμένη αφαίρεση του κατεστραμμένου οστού και οστική μεταμόσχευση**  
89% ανταπόκριση σε 18 μήνες, σταθερά x 5 χρόνια
- Παρακολούθηση κλινική, απεικονιστική

# ΤΒ Ουροποιητικού

---



# Θεραπεία ΤΒ Ουροποιητικού

- Το ουροποιογεννητικό: 3<sup>ο</sup> κατά σειρά σύστημα σε συχνότητα της ΤΒC μετά το αναπνευστικό και το λεμφοποιητικό
- INH(5)/ RIF(10)/ PZA(25) x 2 μήνες  
INH(5)/ RIF(10) x 4-7 μήνες
- Νεφρική παροχέτευση με stent ή νεφροστομία:  
Υδρονέφρωση - προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια λόγω απόφραξης
- Κορτικοειδή + stent ζηητάται / ασαφής η δραστηριότητα
- Χειρουργική θεραπεία για διόρθωση συνεπειών της νόσου:  
διόρθωση στενώσεων πυελοουρητήρων, ουρητήρων,  
κυστεοπλαστική  
ουρητηρεκτομή  
μερική ή ολική νεφρεκτομή: μη συνήθης ένδειξη, επιλέγεται επί 'σιγής' νεφρού ή ελάχιστης λειτουργικότητας, ιδιαίτερα 'με συνύπαρξη υπέρτασης και συνεχούς άλγους
- Παρακολούθηση επί 12 μήνες μετά τη θεραπεία:  
Ηπατική, νεφρική λειτουργία, καλλιέργεια ούρων/ μήνα, echo / scanning πάσχοντος νεφρού

# Θεραπεία ΤΒC γεννητικού συστήματος

- Επιβεβαίωση διάγνωσης / αναζήτηση σε άλλα όργανα
- INH/ RIF/ PZA x 2 μήνες  
INH/ RIF x 4-7 μήνες
- Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας  
Επιμονή της πάθησης παρά τη θεραπεία  
Παραμονή συμπτωμάτων (πόνος, αιμορραγία)  
μάζες, αποφρακτική ουροπάθεια  
πολλαπλή ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα,  
συνύπαρξη νεοπλασίας γεννητικού συστήματος, αδυναμία διάγνωσης  
Χορήγηση αντι-ΤΒ Θεραπείας 1-2 εβδομάδες προεγχειρητικά και 6-12 μήνες μετεγχειρητικά  
Εγχείρηση εκλογής για τις γυναίκες:  
ολική υστερεκτομή με σύγχρονη αφαίρεση σαλπίγγων και ωοθηκών και  
Για τους άνδρες ανάλογα με το προσβεβλημένο όργανο  
επιδυδεκτομή, προστατεκτομή κλπ.
- Κύηση σπάνια, έκτοπος κύηση, αυτόματη αποβολή



# Θεραπεία ΤΒC πεπτικού συστήματος εντέρου-περιτοναίου-οισοφάγου-στομάχου- ορθού-ήπατος

- Έγκαιρη αντι- ΤΒ Θεραπεία αποτρέπει χειρουργική παρέμβαση
- 6μηνη Θεραπεία σε ΤΒ εντέρου ή περιτοναίου
- Ανεπαρκή στοιχεία για την προσθήκη κορτικοειδών στη φυματιώδη περιτονίτιδα
- Σε μια μικρή μελέτη ΤΒ περιτονίτιδας +κορτικοειδή x4 μήνες στους 23 ασθενείς και - κορτικοειδή στους 24. Συμφύσεις παρατηρήθηκαν στους 4 από την ομάδα ελέγχου και σε κανένα από την ομάδα που έλαβε κορτικοειδή, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική

## Επιπλοκές

1. Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
2. Ουρητηρική απόφραξη
3. Συμφύσεις στο περιτόναιο, απόφραξη εντέρου, χειρουργική αποκατάσταση

Μερική απόφραξη δυνατόν να ανταποκριθεί στη φαρμακευτική θεραπεία



# Ασθενείς που δεν απαιτούν καθορισμένα σχήματα αντι ΤΒ Θεραπείας

---

Ανθεκτική ΤΒ

Παρενέργειες/ τοξικότητα φαρμάκων

Ηπατική νόσος (αλκοόλ, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C)

Νεφρική ανεπάρκεια

Καταστάσεις δυσαπορρόφησης

(HIV, σοβαρή εξασθένηση, πλημμελής θρέψη)

Παιδιά

Ηλικιωμένοι (μερικές φορές)

Έγκυες γυναίκες

---

# Θεραπεία Φυματίωσης κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό

1

- Η αθεράπευτη TB: μεγαλύτερος κίνδυνος στην έγκυο γυναίκα και το έμβρυο της απ'ότι η θεραπεία της νόσου.
- πιθανότητα νόσησης της εγκύου μέσω προς υψηλή: έναρξη αντιTB θεραπείας
- Τα νεογνά γυναικών με αθεράπευτη TB: λιποβαρή ή συγγενή TB.
- Αρχικό σχήμα πρέπει να περιλαμβάνει INH, RIF και EMB διαπερνούν τον πλακούντα δεν φαίνεται να εμφανίζουν τερατογόνο δράση
- Fluoroquinolones: αρθροπάθειες σε ζώα εργαστηρίου
- SM: μόνο αντιφυματικό που αποδείχθηκε ότι έχει βλαβερές επιδράσεις στο έμβρυο (συγγενής κώφωση) και δεν πρέπει να χορηγείται
- Παρά το ότι δεν υπάρχουν αρκετά διαθέσιμα στοιχεία τερατογόνου δράσης  
PZA μπορεί πιθανότατα να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη και συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και την Διεθνή Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Πνεύμονα (IUATLD) αλλά  
δεν συνιστάται από ATS λόγω ελλιπών στοιχείων για την ασφάλεια της  
Αν η PZA δεν συμπεριλαμβάνεται στο αρχικό σχήμα θεραπείας, η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας είναι 9 μήνες
- + Pyridoxine 25mg/ημ
- Η έναρξη αντι-TB αγωγής δεν αποτελεί ένδειξη για διακοπή κύησης  
Στις θεραπευόμενες για ανθεκτική TB πρέπει να γίνεται διακοπή λόγω των άγνωστων κινδύνων από τα φάρμακα 2<sup>ης</sup> γραμμής.

# Θεραπεία Φυματίωσης κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό

2

- Ο θηλασμός δεν πρέπει να αποτρέπεται σε γυναίκες που θεραπεύονται με 1<sup>ης</sup> γραμμής αντιφυματικά φάρμακα διότι οι μικρές συγκεντρώσεις των φαρμάκων αυτών στο μητρικό γάλα δεν προκαλούν τοξικότητα στο νεογέννητο που θηλάζει αλλά αντίθετα δεν πρέπει να θεωρούνται ότι είναι δραστικές για θεραπεία ΤΒ ή υποκλινικής ΤΒ λοίμωξης του βρέφους
- Προσθήκη Pyridoxine (25 mg/day) σε όλες τις έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες που λαμβάνουν ΙΝΗ

# Θεραπεία ΤΒ σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια και Τελικού σταδίου νεφρική νόσο

Μερικά αντιφυματικά φάρμακα αποβάλλονται δια των νεφρών

Νεφρική Ανεπάρκεια επιπλέκει την θεραπευτική αντιμετώπιση της ΤΒ

Συνιστάται χορήγηση των καθορισμένων δόσεων, εκτός αν υπάρχει δυσανεξία

- Σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση: **χορήγηση όλων των φαρμάκων μετά την αιμοδιύλιση** για διευκόλυνση DOT και αποφυγή πρώιμης κάθαρσης φαρμάκων όπως η ΡΖΑ και η cycloserine
- Ενίοτε απαραίτητη μετατροπή δόσεων αλλά λόγω επακόλουθης ελάττωσης της επιθυμητής μέγιστης συγκέντρωσης ορού **προτιμάται αντί της ελάττωσης των δόσεων η αύξηση του μεσοδιαστήματος χορήγησης**
- Χορήγηση φαρμάκων που αποβάλλονται από τους νεφρούς σε ασθενείς με clearance < 30ml/min και σε εκείνους υπό αιμοκάθαρση γίνεται με τον ίδιο τρόπο, με αύξηση του μεσοδιαστήματος
- **Ανεπαρκή στοιχεία για ασθενείς με ελαττωμένη clearance αλλά όχι < 30ml/min :χορήγηση καθορισμένων δόσεων + μέτρηση επιπέδων ορού για αποφυγή τοξικότητας**
- INH και RIF μεταβολίζονται στο ήπαρ: χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων
- ΡΖΑ μεταβολίζεται στο ήπαρ αλλά οι μεταβολίτες της δυνατόν να αθροισθούν
- EMB 80% αποβάλλεται από τους νεφρούς και δυνατόν να αθροισθεί σε ασθενείς με ΝΑ
- **ΡΖΑ και EMB: μακρότερο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων με x3/εβδ**
- **Μόνο η ΡΖΑ αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό με την αιμοκάθαρση και δεν απαιτείται συμπληρωματική δόση αν χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση**
- **ενώ INH, EMB αποβάλλονται σε μικρό βαθμό και η RIF καθόλου/ δεν απαιτείται συμπληρωματική δόση**

# Θεραπεία ΤΒ σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια και Τελικού σταδίου νεφρική νόσο

- Προσαρμογή Δόσεων **SM, Kanamycin, Amikacin και Capreomycin**  
40% απέκκριση όταν χορηγούνται πριν την αιμοδιύλιση
- Όταν όμως το φάρμακο έχει χρόνο να κατανεμηθεί σε όλο το σώμα είναι ακόμη λιγότερο πιθανό να αποβληθεί  
Έτσι για τις **EMB και PZA** το μεσοδιάστημα πρέπει να αυξηθεί
- **Ethionamide** δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς ούτε μετακινείται με την αιμοκάθαρση οπότε **δεν χρειάζεται προσαρμογή**
- **PAS** αποβάλλεται μέτρια αλλά οι μεταβολίτες του σημαντικά, x2/ημ  
4 gr είναι αρκετά στη granule μορφή
- **Cycloserine** αποβάλλεται πρώτιστα από τους νεφρούς και απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση **επιβάλλεται αύξηση του μεσοδιαστήματος (αποφυγή άθροισης) και χορήγηση μετά την αιμοδιύλιση (αποφυγή υποδοσολόγησης)**
- **Fluoroquinolones**: levofloxacin clearance > moxifloxacin  
οι οδηγίες αφορούν πυογενείς βακτηριακές λοιμώξεις και όχι την θεραπεία ΤΒ σε ασθενείς ΝΑ τελικού σταδίου

# Συμπερασματικά Θεραπεία TB με ΧΝΑ

---

- Τα αντι- TB φάρμακα πρέπει να χορηγούνται **μετά την αιμοδιύλιση** για την αποφυγή διαφυγής τους κατά τη διάρκεια της και την διευκόλυνση της DOT.
  - **Παρακολούθηση των επιπέδων φαρμάκων στον ορό** για την επιβεβαίωση επαρκούς απορρόφησης αυτών χωρίς περίσσεια άθροιση και την ελαχιστοποίηση της δοσοεξαρτώμενης τοξικότητας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν cycloserine ή EMB
  - **Επαγρύπνιση** σε ασθενείς τελικού σταδίου με **επιπρόσθετες κλινικές καταστάσεις**: Σακχαρώδη διαβήτη με γαστροπάρεση που δυνατόν να επηρεάζει την απορρόφηση των αντι-TB φαρμάκων ή συνυπάρχουσα αγωγή που μπορεί να αλληλεπιδρά με τα αντι-TB φάρμακα.
-

# Περιτοναϊκή διύλιση

---

Λίγες πληροφορίες διαθέσιμες σχετικά με την

επίδραση της περιτοναϊκής διύλισης

στην κάθαρση (clearance) των αντιφυματικών φαρμάκων που πρέπει να διαφέρει από της αιμοδιύλισης

- Συστήνεται έναρξη με δόσεις ίδιες με τις συνιστώμενες σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση,
  - Επιβεβαίωση επάρκειας δόσεων με παρακολούθηση επιπέδων συγκέντρωσης στον ορό
-

# Κατευθυντήριες Οδηγίες Θεραπείας ΤΒ για ενήλικες με μειωμένη νεφρική λειτουργία και ενήλικες ασθενείς υπό αιμοδιύλιση

Παράγοντας	Αλλαγή στη συχνότητα	Συνιστώμενη δόση και συχνότητα για ασθενείς με creatinine clearance < 30 ml/min ή υπό αιμοδιύλιση
<input type="checkbox"/> INH	-	300mg/ημ ή 900mg/ημ x 3/εβδ
<input type="checkbox"/> RIF	-	600mg/ημ ή 600/mg x 3/εβδ
<input type="checkbox"/> PZA	+	25-35mg/kg/δόση x3/εβδ-(όχι ημ)
<input type="checkbox"/> EMB	+	15-25mg/kg/δόσηx3/εβδ- (όχι ημ)
<input type="checkbox"/> Levofloxacin	+	750-1000mg/δόση x3/εβδ(όχι ημ)
<input type="checkbox"/> Cycloserine	+	250mg/ημ, ή 500mg/δόση x3/εβδ*
<input type="checkbox"/> Ethionamide	-	250-500mg/δόση/ημ
<input type="checkbox"/> P-Aminisalicylic acid	-	4g/δόση x2/ημ
<input type="checkbox"/> Streptomycin	+	12-15mg/kg/δόση x2-3/εβδ (όχι ημ)
<input type="checkbox"/> Capreomycin	+	12-15 mg/kg/δόση x2-3/εβδ (όχι ημ)
<input type="checkbox"/> Kanamycin	+	12-15 mg/kg/δόση x2-3/εβδ (όχι ημ)
<input type="checkbox"/> Amikacin	+	12-15 mg/kg/δόση x2-3/εβδ (όχι ημ)

- Η καταλληλότητα των 250mg/ημ δεν έχει Χρήζει προσεκτικής παρακολύθησης για νευροτοξικότητα



# Θεραπεία TB επί Ηπατικής νόσου

- Προβληματική 1) αυξημένη πιθανότητα φαρμακευτικής ηπατίτιδας  
2) απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις της φαρμακευτικής ηπατίτιδας σε ασθενείς με οριακή ηπατική λειτουργία  
3) οι διακυμάνσεις της ηπατικής λειτουργίας συγχέουν τη παρακολούθηση της φαρμακευτικής ηπατίτιδας
- **INH, RIF και PZA δυνατόν να προκαλέσουν ηπατική βλάβη** επιπρόσθετη πρόκληση βλαβών στο ήπαρ σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο λόγω δραστηριότητας πρέπει να χορηγούνται σε όλους όσους είναι δυνατόν ακόμη και επί παρούσας ή προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου
- **Αν η AST > 3 πλάσιο του φυσιολογικού** πριν την έναρξη της θεραπείας (και οι διαταραχές δεν φαίνεται να προκαλούνται από TB) υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές επιλογές:
  - **1<sup>η</sup> επιλογή, 6μηνο σχήμα, αποφεύγεται η INH :**  
**RIF/ EMB/ PZA x 6μήνες**
  - **2<sup>η</sup> επιλογή, 9μηνο σχήμα αποφεύγεται η PZA :**  
**INH/ RIF/ EMB x 6 μήνες + INH/ RIF x 3μήνες.**
  - **3<sup>η</sup> επιλογή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο:**  
σχήμα με 1 μόνο ηπατοτοξικό παράγοντα, γενικά  
**RIF/ EMB x 12-18 μήνες, ανάλογα με την έκταση και την ανταπόκριση,**  
κατά προτίμηση με ένα άλλο παράγοντα, όπως **fluoroquinilone + cycloserine**, για τους πρώτους 2 μήνες, χωρίς ενδείξεις για στήριξη αυτής της οδηγίας(CIII)
- Όλοι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο πρέπει να **παρακολουθούνται συχνά** κλινικά και εργαστηριακά για την ανίχνευση φαρμακευτικής ηπατίτιδας

# Άλλες καταστάσεις σχετιζόμενες με TB

Η TB συνήθως εμφανίζεται σε σχέση με άλλα νοσήματα ή καταστάσεις. Μια σχετιζόμενη διαταραχή θα μπορούσε να **μετατρέψει την ανοσολογική ανταπόκριση** προκαλώντας **προδιάθεση για TB** ή απλά θα μπορούσε να είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται συχνά στο ίδιο κοινωνικό και πολιτιστικό περιβάλλον όπως και η TB.

- μόλυνση με HIV**
- κακοήθειες αιμοποιητικού και δικτυοενδοθηλιακού συστήματος
- Συμπαγείς όγκοι**
- ανοσοκατασταλτική θεραπεία (κορτικοειδή/κυτταροστατικά /αντινεοπλασματικά)
- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια**
- ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης
- Σιλίκωση:** μειώνεται η λειτουργία των πνευμονικών μακροφάγων: παράδειγμα τοπικής ανοσολογικής δυσλειτουργίας
- κακή διατροφή
- Γαστρεκτομή / νησιδο -ειλεϊκή αναστόμωση**
- αλκοολισμός και δευτερογενείς επιδράσεις του
- εξάρτηση ουσιών**
- ψυχιατρικές διαταραχές
- οι μη ελεγχόμενοι ασθενείς**

# Άλλες καταστάσεις σχετιζόμενες με TB

---

- πιθανόν να επηρεάσουν την οργάνωση, την επίβλεψη και το αποτέλεσμα της θεραπείας
  - Η ανταπόκριση των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών στην θεραπεία πιθανόν όχι τόσο καλή όσο θα αναμενόταν σε ένα ασθενή με φυσιολογική ανοσία  
αν και στους ασθενείς με HIV μόλυνση η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν είναι ανεπαρκής
  - Εξατομίκευση Θεραπευτικών αποφάσεων για τους ανοσοκατεσταλμένους  
λαμβάνοντας υπόψιν τη σοβαρότητα της TB και την ανταπόκριση στη θεραπεία
  - Λήψη μέτρων για τη διόρθωση της ανοσολογικής ανεπάρκειας
  - Ασθενείς με σιλικό-TB υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ο ρυθμός θεραπείας βελτιώνεται εάν η φάση συνέχισης της θεραπείας παραταθεί για 2 τουλάχιστον μήνες
-

# Θεραπεία TB σε ασθενείς με λοίμωξη HIV

---

- Ίδιες αρχές θεραπείας TB με τους μη μολυνθέντες
- Αρκετές σοβαρές διαφορές μεταξύ ασθενών με + και χωρίς HIV λοίμωξη: ενδεχόμενο φαρμακευτικών παρενεργειών ιδιαίτερα μεταξύ rifamycins και αντιρετροϊικών παραγόντων

Θεραπεία ουσιαστικά ίδια με 2 σημαντικές διαφορές:

- 1) 1 φορά εβδομαδιαία INH-rifapentine στη φάση συνέχισης δεν πρέπει να χορηγείται σε κανένα HIV+ ασθενή και
  - 2) 2 φορές εβδομαδιαία INH-RIF ή rifabutin δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα CD4+λεμφοκυττάρων < 100/ml.
  - Επαγρύπνιση για το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αντιρετροϊικών φαρμάκων και των rifamycins.
  - **Παράδοξες αντιδράσεις** που μιμούνται επιδείνωση της TB και ενδεχόμενη ανάπτυξη επίκτητης ανθεκτικότητας στις rifamycins είναι περισσότερο συνήθεις σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και μπορεί να επιπλέξουν τη θεραπεία
-

---

Σημαντική και επιτακτική η χορήγηση  
της ορθής Θεραπείας  
για κάθε ειδική περίπτωση Φυματίωσης

---

---

Ευχαριστώ

---