

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Απ. Παπαβασιλείου

Πνευμονολόγος – Φυματιολόγος

Διευθυντής ΕΣΥ

Αντιφυματικό Τμήμα – Μονάδα Ανθεκτικής
Φυματίωσης ΓΠΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Τριπλός στόχος αντιφυματικής θεραπείας

- 1. Ύαση του ασθενή
- 2. Διακοπή της μεταδοτικότητας της νόσου
- 3. Πρόληψη ανάπτυξης ανθεκτικότητας

Παράγοντες που επιδρούν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας της TB

- Τα χαρακτηριστικά του μυκοβακτηριδίου της TB
- Οι διαφορετικοί πληθυσμοί στις φυματικές αλλοιώσεις
- Η δραστηριότητα των αντιφυματικών φαρμάκων στους διαφορετικούς πληθυσμούς των φυματικών αλλοιώσεων

Χαρακτηριστικά του μυκοβακτηριδίου TB

- 1. Η ανάπτυξη του εξαρτάται από την τάση του O_2 στο περιβάλλον του. Στις κοιλότητες, όπου η τάση του O_2 είναι υψηλή, αναπτύσσεται εν αφθονία σε αντίθεση με τις τυρώδεις εστίες όπου η τάση του O_2 είναι χαμηλή
- 2. Ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού είναι 20h και εξηγεί γιατί τα φάρμακα πρέπει να δίδονται μια φορά την ημέρα καθώς και γιατί απαιτείται μεγάλη χρονική διάρκεια θεραπείας
- 3. Παρουσιάζει σε υψηλό βαθμό μεταλλάξεις σε ανθεκτικές μορφές (10^{-6} για INH και SM, 10^{-8} για RIF και 10^{-5} για EMB) γι' αυτό για τη θεραπεία απαιτείται συνδυασμός πολλών φαρμάκων

Οι πληθυσμοί στις φυματικές αλλοιώσεις

- Ο εξωκυττάριος μέσα σε σπήλαιο με ταχεία και συνεχή ανάπτυξη, σε ουδέτερο pH, με μέγεθος $10^7 - 10^9$ βάκιλοι
- Ο ενδοκυττάριος, με αργή ανάπτυξη, σε όξινο pH και μέγεθος $10^4 - 10^5$ βάκιλοι
- Ο εξωκυττάριος μέσα σε συμπαγείς τυρώδεις και ινώδεις αλλοιώσεις, με αργή ή και διαλείπουσα ανάπτυξη αν και το pH είναι ουδέτερο, με μέγεθος $< 10^5$ βάκιλοι
- Ο «εν υπνώσει» (dormant) πληθυσμός, παγιδευμένος μέσα σε ινώδεις ή και αποτιτανωμένους ιστούς με μικρό αριθμό βακίλων που δεν επηρεάζεται από φάρμακα και ανοσολογικούς μηχανισμούς

Η δραστικότητα των αντιφυματικών φαρμάκων στο μυκοβακτηρίδιο της TB

- Ισονιαζίδα – INH (H) : βακτηριοκτόνος
έναντι των ενδοκυττάρων και
εξωκυττάρων βακίλων
- Ριφαμπικίνη - RIF (R) : βακτηριοκτόνος
έναντι των ενδοκυττάρων και
εξωκυττάρων βακίλων. Αποστειρωτική
δράση στους βραδέως
πολλαπλασιαζόμενους βακίλους

Η δραστηριότητα των αντιφυματικών φαρμάκων στο μυκοβακτηρίδιο της TB

- Πυραζιναμίδη PZA (Z) : βακτηριοκτόνος έναντι των βραδέως πολλαπλασιαζομένων ενδοκυτταρίων βακίλων. Συνεργική αποστειρωτική επίδραση με INH και RIF
- EMB (E) : βακτηριοκτόνος σε έξω και ενδοκυττάριους βακίλους σε δόση 25 mg/kg/ημερησίως. Βακτηριοστατική σε 15 mg/kg/ημερησίως
- SM (S) : βακτηριοκτόνος σε εξωκυττάριους βακίλους ιδιαίτερα σε ενδοκοιλοτικούς

Ο ρόλος της χρονικής διάρκειας της θεραπείας

- Όταν χορηγείται κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία για πνευμονική TB, ο ασθενής στο 80% των περιπτώσεων παύει να έχει θετικά πτύελα μέσα στο πρώτο δίμηνο
- Σε αυτή την αρχική φάση θεραπείας, φονεύεται κυρίως ο εξωκυττάριος ταχέως αναπτυσσόμενος πληθυσμός των βακίλων
- Οι άλλοι πληθυσμοί είναι αυτοί που ενοχοποιούνται κυρίως για αποτυχία ή υποτροπή όταν η διάρκεια της θεραπείας δεν είναι κατάλληλη και δεν συνδυάζεται με αποστειρωτικά φάρμακα

Τα φάρμακα με ταχεία βακτηριοκτόνο δράση μειώνουν την πιθανή ανάπτυξη αντοχής

- Η INH είναι η πλέον δραστική στο να φονεύει τους ταχέως αναπτυσσόμενους βακίλους και ακολουθούν EMB, RIF, SM
- Η PZA έχει αδύναμη βακτηριοκτόνο δράση τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας

Η αποστειρωτική δράση των φαρμάκων

- Η RIF και PZA έχουν τη μεγαλύτερη αποστειρωτική δράση και ακολουθούν η INH και μετά η SM
- Η αποστειρωτική δράση της RIF διαρκεί όλη τη χρονική διάρκεια της θεραπείας σε αντίθεση με την PZA που διαρκεί μόνο το πρώτο δίμηνο
- Οποσδήποτε, όταν δε μπορεί να χορηγηθεί RIF για οποιοδήποτε λόγο, (πχ αντοχή, αλλεργία, δυσανεξία) τότε, η PZA μπορεί να χορηγηθεί σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα επί πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB)

Γιατί χορηγούμε συνδυασμένη θεραπεία

- Ο συνδυασμός INH και RIF μαζί με κάποιο άλλο συνοδό φάρμακο προλαμβάνει την ανάπτυξη αντοχής
- Η EMB και SM είναι δραστικά φάρμακα στην πρόληψη της αντοχής ενώ η PZA δεν είναι εξίσου δραστική
- Γι' αυτό δεν πρέπει να χορηγούμε μόνο PZA με ένα άλλο φάρμακο για θεραπεία ενεργού TB

Πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

H - Ισονιαζίδη (INH) 5mg/kg/ημ (max 300mg)

R - Ριφαμπικίνη (RIF) 10mg/kg/ημ (max 600mg)

Z - Πυραζιναμίδη (PZA) 20-30mg/kg/ημ (max 2000mg)

E - Εθαμβουτόλη (EMB) 15-25mg/kg/ημ (max 1600mg)

Δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

Καπρεομυκίνη (Cm) 15 mg/kg/ημ (max 1000mg)

Αμικασίνη (Am) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)

Καναμυκίνη (Km) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)

Στρεπτομυκίνη (SM) 15mg/kg/ημ (max 1000mg)

Μοξιφλοξασίνη (Mfx) 400mg/ημ

Λεβοφλοξασίνη (Lfx) 750-1000mg/ημ

Εθειοναμίδη (Eto) 15-20mg/kg/ημ (max 1000mg)

Κυκλοσερίνη (Cs) 10-15mg/kg/ημ (max 1000mg)

Παρααμινοσαλικυλικό οξύ (PAS) 8-12g/ημ

Εναλλακτικά – σε κλινικές δοκιμές

Λινεζολίδη (Lzd) 600mg/ημ.

Κλοφαζιμίνη (Cfz) 100 -200mg/ημ.

Ιμιπενέμη / σιλαστατίνη (Ipm / Cln) 1000mg x2/ημ

Ριφαμπουτίνη 5 mg/kg/ημ (300-450 mg/ημ)

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

Θειοριδαζίνη (Tdz) 25mg x3/ημ.

Θειακεταζόνη (Thz) 150mg/ημ.

Αμοξυκυκλίνη / κλαβουλανικό οξύ (Amx / Clv) 875/125 mg x2/ημ

Σε κλινικές δοκιμές φάσης II : PA-824, TMC 207

Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα

- Σε ανθεκτικότητα στη μικρή συγκέντρωση (0,2) της INH παρατηρείται και ανθεκτικότητα στην εθειοναμίδη (Eto) και αντίστροφα
- Σε ανθεκτικότητα στη RIF παρατηρείται κατά 80% και πλέον ανθεκτικότητα και στη ριφαμπουτίνη (Rfb)
- Ανθεκτικότητα στην αμικασίνη (Am) δίνει ανθεκτικότητα και στην καναμυκίνη (Km) και αντίστροφα
- Παρατηρείται διασταυρούμενη ανθεκτικότητα σε όλες τις κινολόνες (αν και μελέτες συμπεραίνουν ότι σε *in vitro* αντοχή της οφλοξασίνης μπορεί να παραμένει δραστική η μοξιφλοξασίνη (Mfx)
- Η Εθειοναμίδη (Eto) και η Θειακεταζόνη (Thz) παρουσιάζουν μερική διασταυρούμενη ανθεκτικότητα

Θεραπεία εκλογής για πνευμονική και εξωπνευμονική TB

- Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία (ούτε η πηγή – εστία της TB) για HIV(-) και HIV(+) υπό DOT
- Χορηγούμε το θεραπευτικό σχήμα **HRZE**
 - **H** - Ισονιαζίδη (INH) 5 mg/kg/ημ., max 300 mg
 - **R** - Ριφαμπικίνη (RIF) 10 mg/kg/ημ., max 600 mg
 - **Z** - Πυραζιναμίδα (PZA) 20 – 30 mg/kg/ημ., max 2 g
 - **E** - Εθαμβουτόλη (EMB) 25 mg/kg/ημ., το πρώτο δίμηνο και μετά 15 mg/kg/ημ., max 1600 mg

Αρχική φάση θεραπείας

- Το πρώτο δίμηνο (8 εβδομάδες – 52 δόσεις) χορηγούνται και τα 4 φάρμακα άπαξ ημερησίως
- Αναμένουμε τον έλεγχο ευαισθησίας (μοριακό και συμβατικό) και την ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου
- Εφόσον το στέλεχος ταυτοποιηθεί TB και βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα μετά το 2μηνο ακολουθεί η συνεχιζόμενη φάση θεραπείας

Απαραίτητη προϋπόθεση

Ο ασθενής να έχει :

- 1. κλινική και απεικονιστική βελτίωση
 - 2. αρνητικά πτύελα ή άλλο υλικό και
 - 3. στέλεχος πλήρως ευαίσθητο
-
- Σε περίπτωση που το στέλεχος βρεθεί ευαίσθητο αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινική και απεικονιστική βελτίωση δεν θα διακόπτεται κανένα φάρμακο και ο ασθενής θα επανεκτιμάται από πνευμονολόγο – φυματιολόγο

Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας

- Διαρκεί τουλάχιστον 4 μήνες (18 εβδομάδες – 126 δόσεις) με τη χορήγηση του σχήματος HR στις ίδιες δόσεις
- Σε περίπτωση με εκτεταμένη ή σπηλαιώδη TB ή θετικές καλλιέργειες μετά το 2μηνο η συνεχιζόμενη φάση θα διαρκεί τουλάχιστον 7 μήνες (26 εβδ. - 182 δόσεις) και άρα η συνολική θεραπεία τουλάχιστον 9 μήνες (34 εβδ. - 238 δόσεις)

Εναλλακτικά διαλείποντα σχήματα DOT σε νέες περιπτώσεις χωρίς θεραπεία στο παρελθόν και πλήρως ευαίσθητο στέλεχος

Αρχική φάση θεραπείας

- **1. Καθημερινά HRZE**
8 εβδομάδες – 56 δόσεις στην κανονική ημερήσια δόση
- **2. 3 φορές την εβδομάδα**
8 εβδομάδες – 24 δόσεις
H 15mg/kg/ημ, max 900mg
R 10mg/kg/ημ, max 600mg
Z 33-40mg/kg/ημ, max 3000mg
E 26-31mg/kg/ημ, max 2400mg

Όχι επί HIV (+)

Συνεχιζόμενη φάση θεραπείας

3 φορές την εβδομάδα
18-26 εβδομάδες, 54-78 δόσεις
H 15mg/kg/ημ, max 900mg
R 10mg/kg/ημ, max 600mg

3 φορές την εβδομάδα
18-26 εβδομάδες, 54-78 δόσεις
H 15 mg/kg/ημ. max 900mg
R 10mg/kg/ημ, max 600mg

Όχι επί HIV (+)

Παρενέργειες αντιφυματικών

1. Εξάνθημα (όλα)
2. Γαστρεντερικές διαταραχές (όλα)
3. Ηπατοτοξικότητα (H, R, Z, Rfb, Eto, PAS, Mfx, Lzd, Cfz, Amx/clv)
4. Περιφερική νευρίτιδα (H, Cs, Eto, Lzd)
5. Οπτική νευρίτιδα (E, Lzd, H)
6. Ουρική αρθρίτιδα (Z)

Παρενέργειες αντιφυματικών

7. Νεφροτοξικότητα (Cm, Am, Km, SM, Z, E, Lfx, Cs, Ipm/Cln, Amx/Cln)
8. Νευροτοξικότητα (Cm, Am, Km, SM, Cs, Eto)
9. Ωτοτοξικότητα (Cm, Am, Km, SM)
10. Καταστολή του μυελού (Lzd)
11. Λευκοπενία, θρομβοπενία (R, Rfb)
12. Αντίδραση υπερευαισθησίας (όλα)

Συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Εξάνθημα

Αν δεν είναι γενικευμένο και υπάρχει κνησμός τότε θα πρέπει να συγχορηγηθούν αντιισταμινικά, χωρίς διακοπή της θεραπείας
Πετεχειώδεις εξάνθημα υποδηλώνει θρομβοπενία, ελέγχουμε τα PLT και εάν είναι χαμηλά, διακόπτουμε τη RIF

Συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Γενικευμένο ερυθηματώδες εξάνθημα

Διακόπτουμε άμεσα όλα τα φάρμακα

Αρχίζουμε την επαναχορήγηση ανά 2 – 3
ημέρες για κάθε φάρμακο (με την εξάλειψη
του εξανθήματος)

Συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Αρχίζουμε πρώτα με RIF 75 mg, τη 2^η μέρα 300 mg και την 3^η μέρα 600 mg

Στη συνέχεια επιπρόσθετα INH 50 mg, τη 2^η μέρα 300 mg, μετά χορηγούμε επιπρόσθετα PZA 250 mg, τη 2^η μέρα 1000 mg και την 3^η μέρα πλήρη δόση

Την EMB την 1^η μέρα σε δόση 125 mg, τη 2^η μέρα 500 mg και την 3^η μέρα σε πλήρη δόση

Σε επανάληψη εξανθήματος ενοχοποιούμε το τελευταίο φάρμακο που προστέθηκε και το διακόπτουμε

Συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Ηπατοτοξικότητα

Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα είναι η \uparrow της
AST ή ALT ≥ 3 φορές πάνω από την ανώτατη
φυσιολογική τιμή επί συμπτωμάτων
ή $\uparrow > 5$ φορές επί απουσίας συμπτωμάτων

Συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Ηπατοτοξικότητα

Διακόπτουμε άμεσα όλα τα φάρμακα

Σε πολύ βαριά TB χορηγούμε τουλάχιστον 3 μη ηπατοτοξικά φάρμακα όπως : EMB, Am, Lxf, Cs

Διαφορετικά, περιμένουμε την πτώση των ALT/AST στις φυσιολογικές τιμές ή < 2 φορές των φ.τ. και επαναχορηγούμε ένα – ένα ανά εβδομάδα αρχίζοντας με τη RIF

Συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

Ηπατοτοξικότητα

↑ χολερυθρίνης χωρίς συνοδό ↑ των
ALT/AST η αγωγή συνεχίζεται

Αν δε μειωθεί σε 2 εβδομάδες και παραμείνει
2πλάσια του φυσιολογικού η αγωγή
διακόπτεται

Συνύπαρξη ↑ χολερυθρίνης και ↑ ALT ή AST
> 2πλάσιου η αγωγή πρέπει να διακόπτεται

Συχνότερες παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων

- Γαστρεντερική δυσανεξία
 - Ναυτία, ανορεξία, έμετοι, κοιλιακά άλγη
 - Θα πρέπει να αποκλειστεί ηπατοτοξικότητα (ALT, AST, χολερυθρίνη)
 - Όταν δεν υπάρχει ηπατοτοξικότητα, αλλάζουμε την ώρα των φαρμάκων και τα χορηγούμε με ένα ελαφρύ γεύμα

Σύνδρομο IRIS

(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

γνωστό και ως παράδοξη επιδείνωση της φυματίωσης είναι η εμφάνιση νέων κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων σε ασθενή υπό κατάλληλη αντιφυματική αγωγή
Το **IRIS** θεωρείται ότι είναι μια φλεγμονώδης απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στα μυκοβακτηριακά αντιγόνα και η οποία παρατηρείται μετά την αρχική βελτίωση των ασθενών με φυματίωση ή και ασθενών με **HIV** καθώς και σε συνύπαρξη και των δύο νόσων TB και AIDS

Σύνδρομο IRIS

(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

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

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

Σύνδρομο IRIS

(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

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

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

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

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **1)** Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας πρέπει να βασίζεται κυρίως στην πολύ σοβαρή κλινική και ακτινολογική υποψία ακόμα κι όταν δεν υπάρχει εργαστηριακή επιβεβαίωση
- **2)** Όλοι οι ασθενείς ανεξάρτητα από την εντόπιση της νόσου πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία θώρακος
- **3)** Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να στέλλονται στο εργαστήριο τουλάχιστον 3 δείγματα πτυέλων ή άλλου υλικού (σε εξωπνευμονική εντόπιση) για άμεση μικροσκοπική εξέταση για οξεάντοχα, απλή και καλλιέργεια για β - Koch σε υγρό και στέρεο θρεπτικό υλικό, καθώς και μοριακή αναζήτηση *M. Tuberculosis* (AMTD, Xpert TB/RIF), ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου, καθώς και συμβατικό και μοριακό έλεγχο ευαισθησίας

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- 4) Όταν οι ασθενείς αδυνατούν να αποβάλλουν πτύελα, υποβάλλονται σε πρόκληση με εισπνοή 3ml υπέρτονου διαλύματος NaCl 5-15%. Σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ ή βρογχικό άσθμα πρέπει να προηγείται εισπνοή β2 διεγέρτη
- 5) Αν οι απλές πτυέλων ή η μοριακή αναζήτηση (AMTD, Xpert TB/RIF) είναι αρνητικές, τότε μπορεί να γίνει λήψη γαστρικού υγρού η BAL
- 6) Επί θετικών πτυέλων για οξεάντοχα ή επί θετικών μοριακών τεχνικών να γίνεται άμεσα και μοριακός έλεγχος ευαισθησίας σε ισονιαζίδη (H) και ριφαμπικίνη (R) που το αποτέλεσμα λαμβάνεται σε 2-3 μέρες

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **7)** Σε εξαιρετικά ισχυρή υποψία ανθεκτικότητας, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, ο μοριακός έλεγχος μπορεί να γίνει και σε αρνητικά πτύελα ή άλλο υλικό από άλλα συστήματα εκτός του αναπνευστικού
- **8)** Επειδή η φυματίωση είναι ο μεγαλύτερος μίμος όλων των νόσων, κάθε βιοπτικό υλικό (χωρίς να τίθεται σε φορμόλη) πρέπει να ελέγχεται για πιθανή φυματίωση και με καλλιέργεια ιδίως μετά από χειρουργική επέμβαση στον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο
- **9)** Σε ιστορικό προηγούμενης θεραπείας, είναι αυστηρά απαραίτητος ο μοριακός και ο συμβατικός έλεγχος ευαισθησίας για τη χορήγηση κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- 10) Όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, ισονιαζίδη (H), ριφαμπικίνη (R), πυραζιναμίδη (Z) και εθαμβουτόλη (E) χορηγούνται με άδειο στομάχι, 2 ώρες μακριά από αντιόξινα με αλουμίνιο, όλα μαζί άπαξ ημερησίως, επειδή ο μέσος χρόνος πολλαπλασιασμού του μυκοβακτηριδίου είναι 20 ώρες αλλά και για καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς. Οι διαιρούμενες δόσεις να αποφεύγονται. Προσοχή στη χορήγηση της RIF με άλλα φάρμακα επειδή επιταχύνει το μεταβολισμό τους και απαιτείται τροποποίηση της δόσης τους (πχ αντιδιαβητικά, αντισυλληπτικά, αντιπηκτικά, στεροειδή, διγοξίνη, αντιυπερτασικά κτλ).

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- 11) Σε έλλειψη του ενζύμου G6PD χορηγείται σχήμα RZE για 6 - 9 μήνες τουλάχιστον εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα ή RZE το πρώτο 2μηνο και μετά RE για άλλους 10 μήνες (η ισονιαζίδη, οι κινολόνες και τα ενέσιμα ενέχονται για αιμόλυση).
- 12) Σε απομόνωση και ταυτοποίηση *M. bovis* (βόειος τύπος) συνήθως μετά από θεραπευτική έκχυση BCG σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, θα χορηγηθεί θεραπευτικό σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη θα συνεχίσει για τουλάχιστον 7 μήνες ακόμα HR. Το *M. bovis* είναι πάντα ανθεκτικό στην πυραζιναμίδα.

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- 13) Σε εγκυμοσύνη και φυματίωση χορηγείται ΗΡΕ για τουλάχιστον 9 μήνες. Πυραζιναμίδη, ενέσιμες αμινογλυκοσίδες, καπρεομυκίνη και κινολόνες αποκλείονται λόγω τερατογόνου δράσης. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση Β6 σε δόση 15-25 mg ημερησίως

Προβληματική η αντιφυματική θεραπεία σε ηπατική νόσο

- Οι ασθενείς με ασταθή ή προχωρημένη ηπατική νόσο παρουσιάζουν δυσκολία στη θεραπεία τους γιατί έχουν αυξημένο κίνδυνο για φαρμακευτική ηπατίτιδα
- Οι ασθενείς με οριακή ηπατική εφεδρεία αν επιπρόσθετα εμφανίσουν και φαρμακευτική ηπατίτιδα έχουν πολύ μεγάλο κίνδυνο να καταλήξουν
- Επιπλέον, συχνά λόγω της ηπατοπάθειας εμφανίζουν αυξομείωση των ενζύμων με ή χωρίς συμπτώματα και είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση από τυχόν φαρμακευτική ηπατίτιδα

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **14)** Σε σοβαρή ηπατική νόσο και φυματίωση με άνοδο των τρανσαμινασών λιγότερο από το τριπλάσιο χορηγείται ένα ηπατοτοξικό φάρμακο. Προτιμάται η ριφαμπικίνη ως λιγότερο ηπατοτοξικό. Αν όμως υπάρχει υπερχολερυθριναιμία προτιμάται η ισονιαζίδη. Ένα αποδεκτό σχήμα περιλαμβάνει : ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη και ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη για τουλάχιστον 3 μήνες), 12 μήνες συνολικά εφόσον το στέλεχος βρεθεί ευαίσθητο. Σε πολύ σοβαρή ηπατική νόσο με ηπατική ανεπάρκεια, χορηγείται σχήμα χωρίς ηπατοτοξικό φάρμακο με εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη για 6 μήνες) και κυκλοσερίνη 24 μήνες συνολικά με στέλεχος ευαίσθητο.

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- Όταν υπάρχει ιστορικό ηπατίτιδας Β ή C (φορείς) χωρίς άνοδο των τρανσαμινασών χορηγείται σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο συνεχίζεται η θεραπεία με HR για ακόμη 7 μήνες. Η φυματίωση από μόνη της μπορεί να προσβάλλει το ήπαρ και να δίνει αυξημένες τρανσαμινάσες που υποχωρούν πλήρως με την αντιφυματική θεραπεία.

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **15)** Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και φυματίωση με κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$ αλλά και οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση λαμβάνουν καθημερινά τα παρακάτω φάρμακα στην προβλεπόμενη από το σωματικό τους βάρος δόση : ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μοξιφλοξασίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη. Τρεις φορές εβδομαδιαίως στην κανονική τους δόση χορηγούνται η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδη. Οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη χορηγούνται σε δόση $12-15 \text{ mg/kg}$ 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 $4\text{g} \times 2$. Η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη χορηγείται σε δόση $500 \text{ mg} \times 3$ με κάθαρση κρεατινίνης $20-40 \text{ ml/min}$ ενώ σε κάθαρση $< 20 \text{ ml}$ χορηγείται σε δόση $500 \text{ mg} \times 2$.

Αντιφυματική θεραπεία και HIV

- Το 6μηνο θεραπευτικό σχήμα HRZE εφόσον το στέλεχος είναι πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα θεωρείται ικανοποιητικό.
- Προτιμότερο όμως η θεραπεία να διαρκεί 9 μήνες ή να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργείων. Η θεραπεία για HIV αλληλεπιδρά με τις ριφαμυκίνες (RIF και Rifabutin) και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή. Όταν δε χορηγείται ριφαμυκίνη, καθυστερεί η αρνητικοποίηση των καλλιεργείων και παρατείνεται η διάρκεια της θεραπείας.

Αντιφυματική Θεραπεία και HIV

- Ο συνδυασμός αντιρετροϊκής και αντιφυματικής θεραπείας βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών.
- Είναι προτιμότερο (όταν η κλινική εικόνα του ασθενή το επιτρέπει) να ολοκληρωθεί πρώτα η αρχική φάση της αντί – TB θεραπείας και στη συνέχεια να προστίθενται τα αντιρετροϊκά.
- Η Ριφαμπουτίνη (Rbt) παρουσιάζει λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά.
- Οι ασθενείς με HIV και TB είναι προτιμότερο να παρακολουθούνται από ειδικά τμήματα.

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **17)** Ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε ένα αμφίβολο ή αποτυχημένο σχήμα. Η φυματίωση θεραπεύεται με σχήμα φαρμάκων το οποίο περιλαμβάνει τουλάχιστον 2, κατά προτίμηση, περισσότερα φάρμακα στα οποία το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο.
- **18)** Μεγάλη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση της πυριδοξίνης - B6 γιατί ανταγωνίζεται πλήρως την ισονιαζίδη (H) mg προς mg. Συνιστάται σε ημερήσια δόση 10-25 mg ή 50 δύο φορές την εβδομάδα, σε ΣΔ, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, AIDS και ψύχωση.

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **19)** Τα στεροειδή χορηγούνται κυρίως στην εξωπνευμονική φυματίωση και συγκεκριμένα σε μηνιγγίτιδα - βλάβη του ΚΝΣ, περικαρδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, λεμφαδενίτιδα με πίεση βρόγχου και σε επαπειλούμενη για τη ζωή κλινική εικόνα με αιματογενή διασπορά – κεχροειδή φυματίωση, σε δόσεις 35-40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως.
- **20)** Διαλείποντα σχήματα θεραπείας χορηγούνται μόνο υπό άμεση επιβλεπόμενη θεραπεία (DOT).

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **21)** Αρχική εκτίμηση των ασθενών με γενική αίματος, ALT, AST, ALP, γGT, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ουρικό οξύ, σάκχαρο, έλεγχος για HIV, HbsAg, anti HCV, οπτική οξύτητα και τυχόν δυσχρωματοψία.
- **22)** Μηνιαίος έλεγχος στα άμεσα πτύελα και καλλιέργειες μέχρι να ληφθούν δύο συνεχόμενες καλλιέργειες αρνητικές. Το 80% των ασθενών αρνητικοποιείται στο 2μηνο και το 95% μετά 3μηνη θεραπεία.
- **23)** Οι ασθενείς παρακολουθούνται κάθε μήνα για τυχόν συμπτώματα, δυσανεξία, παρενέργειες και γίνεται έλεγχος σωματικού βάρους. Επιπλέον, ελέγχονται με γενική αίματος, ALT, AST, ALP, γGT, χολερυθρίνη, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ουρικό οξύ, γενική ούρων και οφθαλμολογικά.

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **24)** Ακτινολογικός έλεγχος ανταπόκρισης στη θεραπεία (ακτινογραφία θώρακος) γίνεται αρχικά στο 2μηνο, στη συνέχεια ανά 3μηνο και στο τέλος της θεραπείας.
- **25)** Σε φαρμακευτικές παρενέργειες πριν αποφασιστεί η διακοπή κάποιου φαρμάκου εξετάζεται η προσθήκη συμπτωματικής θεραπείας, η αλλαγή της ώρας των δόσεων και η χορήγηση των φαρμάκων με ένα ελαφρύ γεύμα.
- **26)** Οι ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο αποτυχίας ή υποτροπής – αναζωπύρωσης όπως : εκτεταμένη νόσος, σπηλαιώδης TB, θετική καλλιέργεια μετά 2μηνο θεραπεία, φαρμακευτική δυσανεξία, προβλήματα συμμόρφωσης, σωματικό βάρος χαμηλότερο από 10% του ιδανικού, πρέπει να λάβουν τουλάχιστον 9μηνη θεραπεία

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- **27)** Η φυματίωση του ΚΝΣ και η μηνιγγίτιδα, η φυματίωση των οστών και αρθρώσεων καθώς και η λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου είναι προτιμότερο να θεραπεύονται τουλάχιστον 9 και κατά προτίμηση 12 μήνες.
- **28)** Σε θετική καλλιέργεια μετά από 3μηνη θεραπεία ή σε μη κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση, απαιτείται επανάληψη του ελέγχου ευαισθησίας, έλεγχος για μη συμμόρφωση και μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό.
- **29)** Το τέλος της θεραπείας καθορίζεται κυρίως από το συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία και δε βασίζεται μόνο στη χρονική διάρκεια της θεραπείας σε μήνες.

Βασικές αρχές στη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας

- 30) Μετά το τέλος της θεραπείας, οι ασθενείς ελέγχονται για 2 χρόνια, κάθε 4 μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε 6 μήνες το δεύτερο, με κλινικό, βακτηριδιολογικό και απεικονιστικό έλεγχο.
- 31) Σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται στενή επίβλεψη για την εξέλιξη του θεραπευτικού αποτελέσματος αλλά και για το ενδεχόμενο μη συμμόρφωσης. Όλες οι οδηγίες πρέπει να δίνονται στον ασθενή με λεπτομέρειες και στη μητρική του γλώσσα.
- 32) Η χορήγηση της θεραπείας θα πρέπει να βρίσκεται κάτω από την επίβλεψη ιατρού που είναι γνώστης και έμπειρος στη φυματίωση.

Αντιμετώπιση διακοπής αρχικής φάσης θεραπείας

- Σε διακοπή ≥ 14 ημερών, έναρξη
θεραπείας από την αρχή
- Σε διακοπή < 14 ημερών, συνέχιση της
αρχικής φάσης θεραπείας

Αντιμετώπιση διακοπής μετά την αρχική φάση θεραπείας

- Εάν έχει ληφθεί $\geq 80\%$ της προβλεπόμενης θεραπείας και ο ασθενής είχε απλή εξέταση πτυέλων αρνητική αρχικά, δεν είναι αναγκαία η συνέχιση
- Εάν η απλή εξέταση πτυέλων αρχικά ήταν θετική, συνέχιση της θεραπείας μέχρι συμπλήρωσως

Αντιμετώπιση διακοπής μετά την αρχική φάση θεραπείας

- Εάν έχει ληφθεί $< 80\%$ της προβλεπόμενης φάσης θεραπείας και
 1. υπάρχει διακοπή < 3 μηνών, συνεχίζουμε τη θεραπεία μέχρι συμπλήρωσεως
 2. υπάρχει διακοπή ≥ 3 μηνών, ξαναρχίζουμε από την αρχή (αρχική φάση) με 4 φάρμακα

Αναζωπύρωση

- Η αναζωπύρωση είναι μία κλινική οντότητα κατά την οποία μετά από επιτυχή συμπλήρωση της θεραπείας με αρνητικοποίηση των καλλιεργείων, οι ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπή με νέες θετικές καλλιέργειες ή κλινική και ακτινολογική επιδείνωση συμβατή με ενεργό νόσο.
- Συνήθως εμφανίζεται μετά από 6-12 μήνες. Στην περίπτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (τουλάχιστον 12 μήνες με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη) και αναμένεται η νέα ευαισθησία, από τον μοριακό κυρίως αλλά και συμβατικό έλεγχο.

Αναζωπύρωση

- Όταν δεν είναι εφικτό να γνωρίζουμε την προηγούμενη θεραπεία που έλαβε ο ασθενής και σε αναμονή του μοριακού ελέγχου ευαισθησίας χορηγούμε σχήμα με τα 5 φάρμακα, δηλ. HRZES.
- Σε διαφορετική περίπτωση, όταν κινδυνεύει η ζωή του ασθενή, όπως βαριά κλινική κατάσταση, προσβολή ΚΝΣ, ανοσοκαταστολή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα, τα οποία δεν έχουν ληφθεί κατά το παρελθόν, μέχρι να ληφθεί το νέο test ευαισθησίας.

Θεραπεία ενεργού TB αλλά με αρνητικές καλλιέργειες και άρα απουσία ελέγχου ευαισθησίας

- Στην αρχική φάση θεραπείας (πρώτο δίμηνο) χορηγούμε και τα 4 φάρμακα HRZE. Εφόσον ο ασθενής ανταποκριθεί πλήρως στη θεραπεία, σε όλη τη συνεχιζόμενη φάση θα λάβει (λόγω της πιθανότητας αντοχής) HRE για τουλάχιστον άλλους 4 μήνες, εκτός και αν παρουσιάζει εκτεταμένη ή σπηλαιώδη νόσο οπότε η συνεχιζόμενη φάση θα είναι τουλάχιστον 7 μήνες.
- Σε περίπτωση που μετά το δίμηνο ο ασθενής δε βελτιώνεται σημαντικά, είναι προτιμότερο να μη διακόπτεται κανένα φάρμακο και να επανεκτιμάται.

Θεραπεία σε παλαιά TB

- Τα άτομα με α/α θώρακος συμβατή με παλαιά TB (ανεξαρτήτως ηλικίας) και θετική mantoux ή δοκιμασία ιντερφερόνης – γ έχουν αυξημένο κίνδυνο αναζωπύρωσης
- Απαιτείται έλεγχος 3 πτυέλων και χορήγηση θεραπείας με HRZE

Θεραπεία σε παλαιά TB

- Σε θετική καλλιέργεια, ο ασθενής θα συνεχίσει τη θεραπεία του για ενεργό φυματίωση σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου της ευαισθησίας στα φάρμακα.
- Σε αρνητική καλλιέργεια, χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντιφυματικής θεραπείας και χωρίς ακτινολογική μεταβολή μετά από 2-3 μήνες θεραπείας, θα διακόπτονται η πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη. Η ισονιαζίδη και η ριφαμπικίνη θα ληφθούν συνολικά 4 μήνες.
- Σε αρνητική καλλιέργεια με ακτινολογική βελτίωση υπό θεραπεία, μετά την αρχική 2μηνιαία χορήγηση HRZE θα συνεχίζεται η χορήγηση με HRE για τουλάχιστον άλλους 4 μήνες

Κινολόνες και TB

- Σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε ένα-δύο ή και περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα.
- Το αντιφυματικό τμήμα του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία» δεν συνιστά τη χρήση των κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιTB θεραπείας χωρίς τεκμηριωμένο έλεγχο ευαισθησίας των φαρμάκων αλλά και αποτρέπει τη χρήση των κινολονών σε σχήματα που δεν αναμένεται έλεγχος ευαισθησίας, για τον κίνδυνο μονοθεραπείας και ανάπτυξης αντοχής στις κινολόνες.

Κινολόνες και TB

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

Κινολόνες και TB

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

Σχήματα θεραπείας σε Αλλεργία – Δυσανεξία - Ανθεκτικότητα

Αλλεργία- Δυσανεξία- Ανθεκτικότητα	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια	Σχόλια
INH (+/-SM)	RIF, PZA, EMB	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο χορηγείται και κινολόνη
INH και PZA	RIF, EMB, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
INH και EMB	RIF, PZA, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
RIF	INH, EMB, κινολόνη και τουλάχιστον 2 μήνες PZA	12-18 μήνες	Χορηγείται και ένα ενέσιμο σε εκτεταμένη νόσο

Σχήματα θεραπείας σε αλλεργία – δυσανεξία - ανθεκτικότητα

Αλλεργία- Δυσανεξία- Ανθεκτικότητα	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια	Σχόλια
RIF, EMB (+/-SM)	INH,ενέσιμο PZA,κινολόνη	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
RIF, PZA(+/-SM)	INH,EMB, κινολόνη,ενέσιμο	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH, EMB, PZA (+/-SM)	RIF,κινολόνη,ενέσ ιμο και 1 από (Eto, Cs)	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
PZA	INH, RIF και EMB(2 μήνες)	9 μήνες	Επί αντοχής Συνήθως αφορά M. Bovis

Θεραπευτική αποτυχία

- Σε θετικές καλλιέργειες μετά από 4 μήνες βέβαιης θεραπείας θεωρείται ότι υπάρχει αποτυχία.
- Τα αίτια της αποτυχίας είναι η μη συμμόρφωση, η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα, τα ιατρικά λάθη, η δυσαπορρόφηση των φαρμάκων και η αναμόλυνση με ένα νέο στέλεχος.
- Τα άτομα με υψηλό κίνδυνο ανθεκτικότητας είναι αυτά με ιστορικό αντιφυματικής θεραπείας στο παρελθόν, άτομα που εκτίθενται με νοσούντες από ανθεκτική TB και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με μεγάλη επίπτωση της TB.
- Η πιθανότητα ανθεκτικής TB είναι μεγάλη και σε λήψη ανεπαρκούς θεραπείας για > 15 ημέρες καθώς και σε επιμένουσα θετική καλλιέργεια πέραν του 2μήνου θεραπείας.

Θεραπευτική αποτυχία

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

Ακολουθούμε την παρακάτω στρατηγική :

- Διαγράφουμε από τη φαρέτρα μας όλα τα φάρμακα με γνωστή ανθεκτικότητα
- Θεωρούμε αμφίβολα όσα έχουν ήδη χορηγηθεί, τουλάχιστον μέχρι τον αναμενόμενο έλεγχο ευαισθησίας
- Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η ενέσιμη καπρεομυκίνη ή αμικασίνη
- Ψάχνουμε στα πρωτεύοντα για φάρμακα που το στέλεχος να παραμένει ευαίσθητο (αν υπάρχει)
- Αν δεν έχει χορηγηθεί, απαραίτητη είναι η κινολόνη (μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη)
- Από τα άλλα δευτερεύοντα, προτιμούμε κυρίως την εθειοναμίδη, κυκλοσερίνη και το PAS

Θεραπευτική αποτυχία

- Εναλλακτικά και σε απελπιστικές καταστάσεις χορηγούνται : λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, ιμιπενέμη, θειοριδαζίνη, αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό οξύ, 15 mg/kg ισονιαζίδης, ριφαμπουτίνη, PA – 824, TMC207
- Όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν πυριδοξίνη 150 mg ημερησίως
- Τα φάρμακα χορηγούνται στις μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις και δε φυλάσσονται κάποια για τυχόν εφεδρεία
- Οι ασθενείς νοσηλεύονται σε θαλάμους με αρνητική πίεση, με τον αέρα που βγαίνει να φιλτράρεται, ενώ στους κοινόχρηστους χώρους πρέπει να γίνεται χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας
- Το υγειονομικό προσωπικό πρέπει να φορά μάσκες κατάλληλων προδιαγραφών (3M 1873V)
- Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 18 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργιών
- Απαραίτητη είναι η συνεργασία με ιατρό εξειδικευμένο στη φυματίωση

Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία

- Ενδείκνυται όταν υπάρχει κλινική ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία αλλά παραμένει ένα μεγάλο σπήλαιο χωρίς βελτίωση 3 μήνες αργότερα.
- Απαραίτητη προϋπόθεση του χειρουργείου η νόσος να είναι εντοπισμένη, ο ασθενής να έχει ικανοποιητική μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία και να υπάρχει ευαισθησία μόνο σε 2-3 αδύναμα δευτερεύοντα φάρμακα που δεν αναμένονται να αποστειρώσουν τον ασθενή. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να συμπληρωθούν τουλάχιστον 24 μήνες συνολικά.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝ. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Α. Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝ. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Α. Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

Δ 4 413/2

Αθήνα 20/8/10

Τσατσίου Αρτεμ. 49
(~~Αρτεμίου Θάλασσας 78~~)
ρ.ο. Rifadin (600mg) Β+III (779)

5: $\frac{1}{2} \times 4$

ρ.ο. Βαξιλ Β+III (779)

5: $\frac{1}{2} \times 4$

λαρ'η βρα
μα 9 βρες

101-A-1005

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝ. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Α. Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ
1η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
Γ.Ν. ΑΘΗΝΩΝ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝ. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Α. Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

Αθήνα 04-03-2010

WALDATE SAYRE HAYLE

- Re φαρμακωτά περιποιούσι-παιχίριος
- Tab Rifadin 5: 2x1 (new)
 - Tab Diclofenac 5: 1x1 (new)
 - Tab Paracetamol 5: 5x1 (prescription)
 - Tab Bisin 5: 1x1 (prescription)
 - Tab Contralox 5: 1x1 (prescription)

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
1η Υ.ΠΕ. ΑΤΤΙΚΗΣ
Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝ. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. Α. Κ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

20/4/10

ΤΟΜΕΑΣ :

ΕΞΩΤ. ΙΑΤΡΕΙΟ :

Αθήνα 20/4/10

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

κ. ΑΜΕΝΤΕΛΑ ΥΕΣΗ

ΤΒ Ευρέου.

1) tabs Dexamethol 500 mg.
S. 3 x 1. Bt II (δίο).

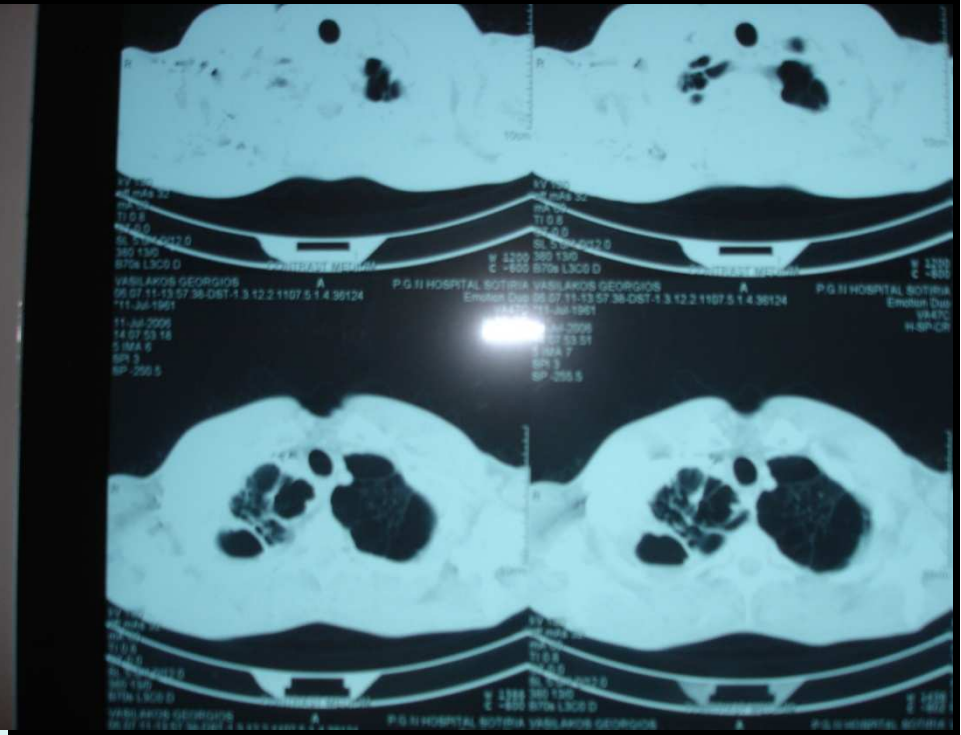
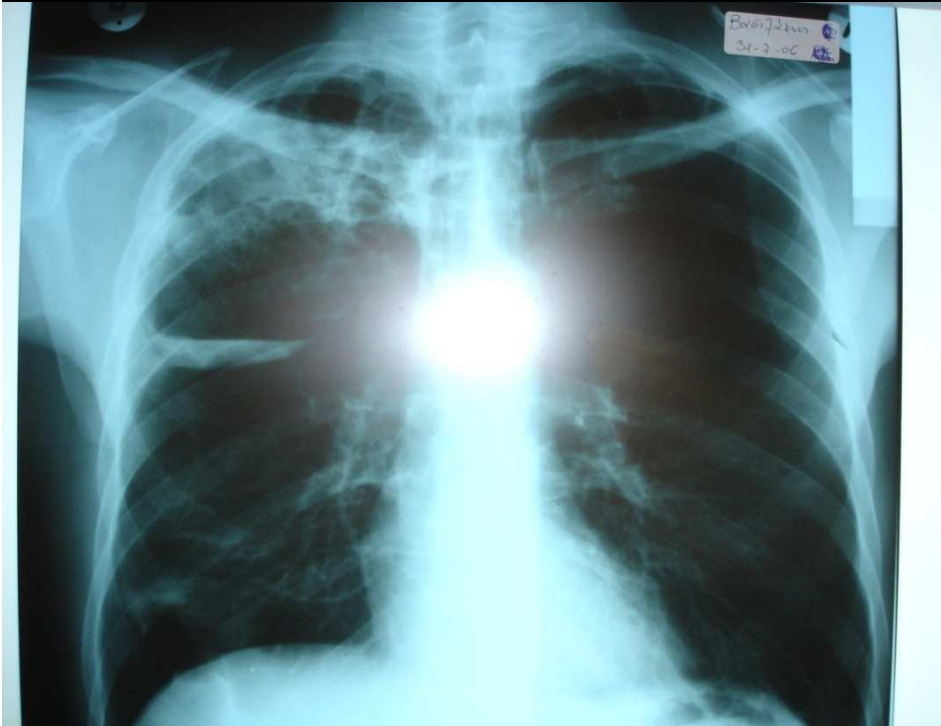
2) tabs Rifinabol (300+150)
S. 2 x 1 Bt IV (26666)

3) tabs Pyrazinamide 500
S. 3 x 1 Bt VI (67).

4) tabs Besix
S. 1/2 x 1 Bt II (δίο).

Υποδ. ΝΤ-13: 54001195/00 Εγκρισης: ΔΙΑΤΑΞΗ ΑΣΕΕ π/α 244/93

Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
Ε' ΠΡΟΣΑΡΤΗ ΤΜΗΜΑ
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ
ΑΟΙ



ΑΝΤΙΣΤΡΑΦΕΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΣΤΡΑΤΗΣ

ΑΜ ΑΡΙΘΡΟΣ 20/9/06

ΑΤΟΜΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

1. ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΒΑΖΙΛΑΚΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
 2. ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
 3. ΕΤΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ 1961
 4. ΨΥΧΑΣ
 5. ΔΙΔΗ ΚΑΤΟΧΙΑΣ Κλασική ιατρική 10
 6. ΛΕΣΧΗΡΙΟ ΠΑΝ
 7. ΕΒΝΑΘΙΣΤΗΣΙΑΣ ΠΡΟΙΣΦ.
 8. ΣΥΡΟΝΣΙ ΜΟΝΑΧΟΥ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ
 9. ΔΙΑΜΟΝΗ α) Αδελφ. Ορφανή
 Ξένων Φυλάκι
 Άλλου είδους
 10. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ Παιδαγωγός Στρατός
 Νοσοκόμος Στρατός
 11. ΤΗΛΕΦΩΝΟ 6972907188 Οικιακό Άλλο
 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 5/5/52 Αποφ. Φυλάκι Άπορας
 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ
 ΝΕΑ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ
 ΑΝΑΛΟΓΟΥΣΗΣ ΤΗΣ
 ΠΑΛΙΑ ΤΗΣ
 ΠΟΛΥΑΙΧΜΕΤΙΚΗ ΤΗΣ 1. Μυα 2. Πυλαίνων
 ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΣΗ
 ΕΙΔΟΣ ΑΥΤΟΥ
 ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΣΦΥΛΑΧΗ ΝΑΙ ΟΧΙ
 ΝΕΒ. ΔΙ. 40V ΝΥΧΤΗΡΙΑΣ ΟΥΣΙΩΝ
 ΑΙΤΙΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ Τ.Β. (από ασθένεια) (από τραυματισμό)
 ΠΡΟΒΛΕΨΕΩΣ ΠΑΡΑΓΩΝΤΕΣ ΕΚΤΑΣΗ (από τραυματισμό)
 ΕΝΤΟΞΗ Εργασ. Οικιακ.
 ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Βασίλειο Αποφ. Ορφανή
 ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Αποφ. Ορφανή
 ΤΕΣΤ ΣΥΛΛΗΨΗΣ Απ. Ελαστικός Δύο Ελασ. Αδελφ.
 ΘΕΡΑΠΕΙΑ Πρωτοβάθμια Αποφ. Ορφανή
 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ Απ. Ορφανή
 ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ 1. ΙΑΔΗ 2. ΑΠΟΤΥΧΙΑ 3. ΘΑΝΑΤΟΣ
 10. ΠΟΛΥΑΙΧΜΕΤΙΚΑ ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΘΗ ΣΥΝΕΧΙΑ ΚΑΘΗ ΟΡΙΣΤΟ ΒΑΡΒΑΚΟΣ
 11. ΔΙΑΚΟΠΗ 2/2/21
 12. ΚΑΘΗ ΣΥΝΕΧΙΑ 2/2/21
 13. ΚΑΘΗ ΟΡΙΣΤΟ ΒΑΡΒΑΚΟΣ 5/9/06
 14. ΑΠΟΤΥΧΙΑ 31/9/06

Παρατηρήσεις - Σχόλια

17/10/06 Προσκλητ ή
 Ραντεβι - Πυροσβεστής -
 1) κακός χηρσρμθμθκ, ή
 ή ή θραυς τώ κερθκ, κν
 θραυά ή ΤΡ
 2) θραυ ή θραυθκν ή
 κολληθκθκ ή ΑΜΕΘ
 3) θραυθκ θραυθκθκ θραυ
 ή ή τώ κερθκ (3-23/2
 4) θραυθκ θραυθκθκ
 θραυθκθκ (7/8 - 20/8/06)
 5) ή θραυθκθκ Ρ2Α - ΕΜ
 6/9 - 21/9/06
 6) κακός χηρσρμθμθκ θραυθκ
 θραυθκθκ
 θραυθκθκ θραυθκθκ ή ή θραυθκθκ
 θραυθκθκ θραυθκθκ θραυθκθκ θραυθκθκ

ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΕΠΙ ΕΞΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΤΒ

ΩΡΑ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ΜΗΡΑΣ												
ΗΜΕΡΙΑ												

6906

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

ΩΡΑ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ΜΗΡΑΣ												
ΗΜΕΡΙΑ												

ΙΣΟΝΑΖ	300											
ΡΙΒΑΜΠΟΝΗ	1000											
ΠΥΡΑΖΙΝΑΜΙΔΗ	1000											
ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ												
ΑΙΘΑΝΟΛΟΛΗ	1000											
ΚΥΚΛΟΣΕΡΙΝΗ												
ΕΒΕΘΑΜΙΔΗ												
ΚΑΘΑΖΙΜΕΝΗ												
ΚΑΡΓΟΦΥΛΛΗ												
ΘΕΙΑΚΕΤΑΖΟΝΗ												
ΡΑΙ												
ΡΙΒΑΜΠΟΥΤΙΝΗ												
ΜΑΚΡΟΛΙΔΗ												
ΚΙΝΟΛΟΝ												

Βακτηριολογία

stop

Παρατηρήσεις - Σχόλια

17/10/06
 Παρατηρήσεις:
 1) Κατά την εξέταση, η
 βήχας είναι πολύ έντονος, με
 άφροδα ή ΤΡ

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
 ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ
 - Η ΣΟΦΙΑ -

ΑΡ. ΜΗΤΡΩΟΥ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗΣ

ΑΝΗΚΗ

ΗΜ

ΟΝΟΜΑ ΑΠΟΒΑΛΙΩΝ Βαλβίνας Γεωργίου
 ΗΛΙΚΙΑ 45

Ημερομηνία εισαγωγής: 7-8-06

Εισαγωγή εισαγωγής

Είδος εισαγωγής: Θωρακοσπυ (ΑΕ)
Ανω Γαστρίτις

Εισαγωγή Εργ.

Συμπτω

Καταστάση

Ώρα εισόδου στην αίθουσα: 08:30

Ώρα είσοδου: 13:50

Ώρα έναρξης εισαγωγής: 09:25

Ώρα λήξης: 13:30

Αίθουσα χειρουργείου αριθ: Β

Χειρουργός νοσηρός

Αριθμός χειρουργείου: 246

Ανασθησιολόγος νοσηρός: Κ.Ε. Ανδρονίδου, Ν.Α.Α.Α. Μανωλάκη

ΕΙΔΟΣ ΝΑΡΚΩΣΗΣ: Γ.Ο.Μ.Ι.Η.

Αιχμηρή επαινευμένη: Τ.Ι.Α.Μ.Α.Κ.Η.

Αιχμηρή ενδοφλέβια: Τ.Ι.Ο.Τ.Ρ.Ο.Υ.

Συμπτωτική παραγωγή: 2x M52 Acetyl

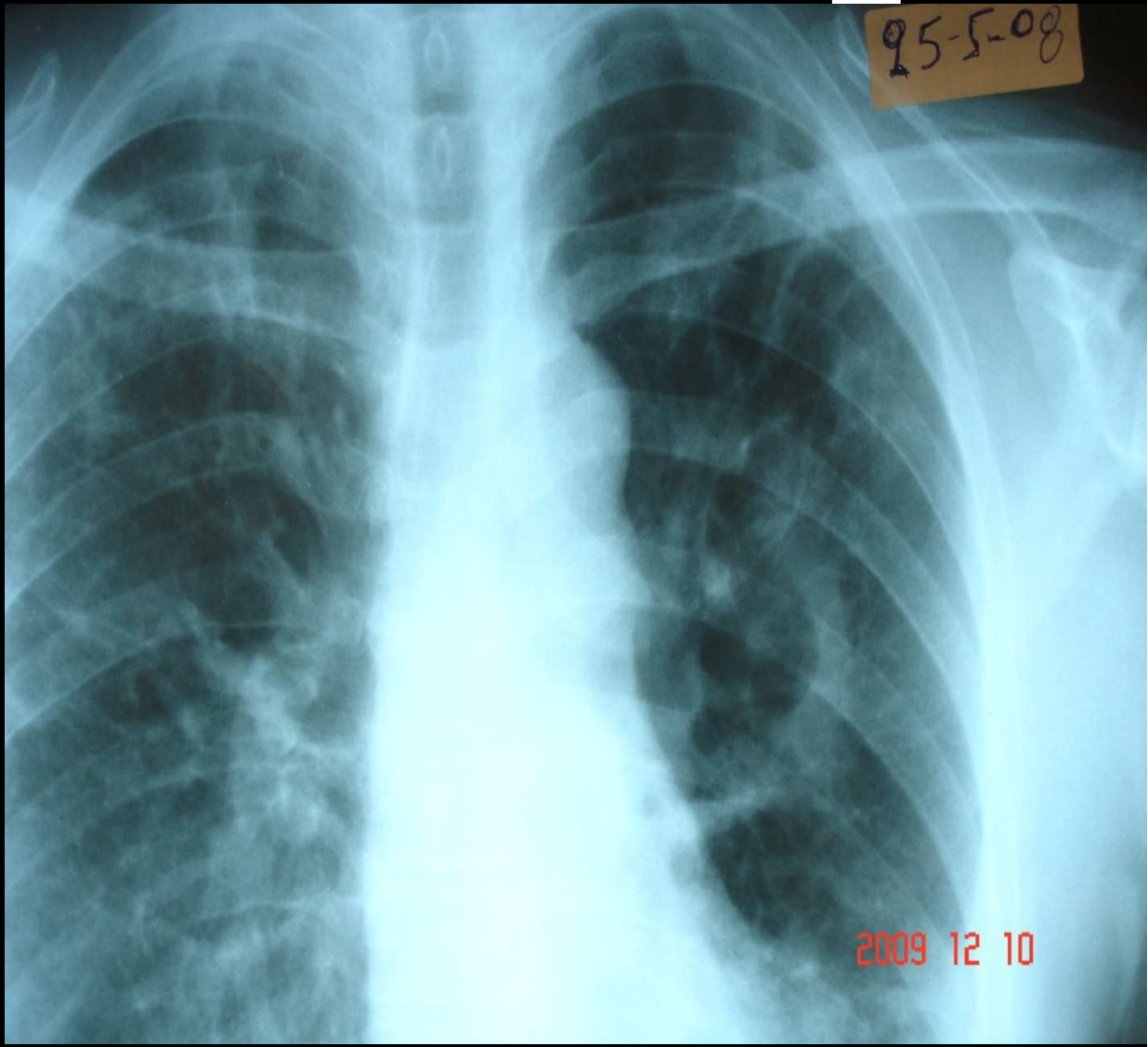
Παραγωγή εισαγωγής στο Παθολογικό Νοσηλείας: 1000 6



18/9/08

2009 12 10

Η δε Νικόλαος Στεφανίδης.
για εμπεδωμένο επί ΤΒ αγγίτη
με INH, Rif, ETH, HR
από 19/9/07 μέχρι
6/08. Εξέλιξη ανεπιτυχής
(αύξηση B-Koch ή α
από 1cm 500).
Παραμένει με αεραίωση
αμφιπλευρική



95-5-08

2009 12 10

Αδυναμία - αναβολή - Σημάει φθίση
 Hb: 11.5g/L (WBC: 8950 LUC: 76.3% MV: 4.7
 Ht: 41.4% MCV: 85.3 PLT: 416000
 Pst: 16 Act: 6 No: 136 K: 4 GGT: 11

2009 12 10

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: ΤBC πτυφώση (Mantoux 25)

ΕΦΑΡΜΟΣΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΕΠΕΜΒΑΣΗ:

Rifampin 2x1
 Dexamethasone 2 1/2 x1
 Pyrazinamide 1x3

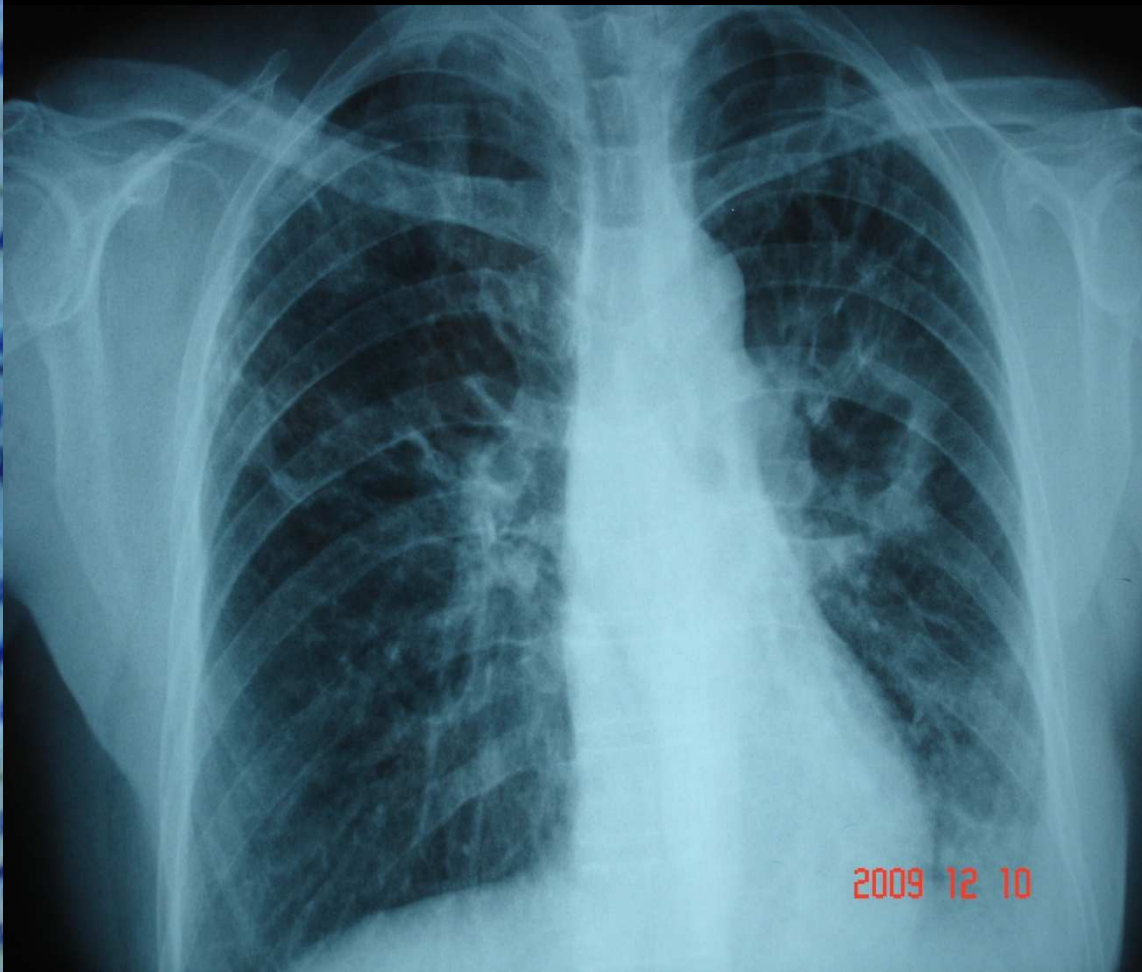
CT Scans

Σημάει φθίση
 Ηχογράφημα
 πύλα κενό
 ελεύθερο π
 του 95cm π
 Ο διαμέτρη
 της πτυφώσε
 μειωμένο πτυφ

ΠΟΡΕΙΑ - ΕΚΒΑΣΗ: Βελτίωση

ΟΔΗΓΙΕΣ: Για θεραπευτική αγωγή μετά την έξοδο από την κλινική
 Pyrazinamide 1b 1x3
 Dexamethasone 2 1/2 x1
 Rifampin 2x1
 BCS 1x1

Ηχογράφημα πτυφ
 αγωγή



2009 12 10

Τηλ. 21

Όνοματεπώνυμο **ΣΤΑΜΑΤΙΑ**

Πατρώνυμο

Διεύθυνση

Κλινική Έργαστήριο ΑΙ

Νοσοκομείο

Ιατρός

Ημερομηνία 01/10/2008 - 004

Υλικό Προς Εξέταση ΠΤΥΕΛΑ

Είδος Δείγματος 2 ΔΕΠ

Χρώση ZIEHL - NEEL SEN

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ **ΘΕΤΙΚΗ +**

Καλλιέργεια Lowenstein Jensen (L.J.)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ **ΘΕΤΙΚΗ 50-100 ΑΓΟΙΚΙΔΙΑ 2009 12 10**

ΣΥΝΤΑΓΟΛΟΓΙΟΝ

Χορηγήσατε εις τ..... ασθενή κ. **Τριφυλλή**

τα κατωτέρω φάρμακα δια το χρονικόν διάστημα μέχρι

α/α	Φ Α Ρ Μ Α Κ Α	Ημερ. ποσότης	Αριθ. ημερών	Συνολική ποσότης
	inj Capostat	1x1	30	30
	water for injection sol.	1x1	30	30
	Avelox	1x1	30	30
	Trevalor	1x3	33	100
	dexamethel	3x1	30	100
	pyrazinamide	3x1	30	100
	pentazol	1x2	30	60
	penix	1x1	30	30
	hydrocortone	2x3	30	180

2009 12 10

