

Tuberkulózis

diagnosztikus és terápiás protokoll

Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium – 2009.

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási / érvényességi területe

1.1. A protokoll témája a tuberkulózis diagnosztikája és terápiája a járó- és fekvőbeteg szakellátásban.

1.2. A protokoll célja az egységes gyakorlat kialakítása, figyelembe véve a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi (WHO, IUATLD, EuroTB) és más külföldi szervezetek (CDC) ajánlásait és az érvényben lévő hazai rendelkezéseket.

1.1. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

1.3.1. Ellátottak: tuberkulózis fertőzés és megbetegedés gyanúja, tuberkulózissal fertőzöttek, tuberkulózis betegségre veszélyeztetettek, tuberkulózis betegségben szenvedők.

1.3.2. A protokollt alkalmazó ellátók: pulmonológiai járóbetegellátó intézmények (tüdőgondozók), pulmonológiai fekvőbetegellátó intézmények (kórházi és klinikai pulmonológiai osztályok), mycobacteriológiai laboratóriumok.

1.3.3. Ellátási szint: szakellátás

2. Definíciók

A tuberkulózisban megbetegedésre gyanús és megbetegedett eseteket a következő szempontok szerint csoportosítják: a diagnózis megalapozottsága, a betegség szervi lokalizációja, korábban kezelték-e tuberkulózis miatt.

2. 1. A diagnózis megalapozottsága

2.1.1. (Tüdő)tuberkulózisra gyanús eset – akinél a klinikai és/vagy radiológiai tünetek felvetik a tuberkulózis lehetőségét. Tuberkulózisra gyanúsnak kell azt a beteget tartani, akinek két héten túl elhúzódó légzőrendszeri tünetei vannak és/vagy mellkas röntgenvizsgálattal változást (javulást vagy rosszabbodást) mutató kóros elváltozás látható, ami széles spektrumú antibiotikum kezelésre nem javul, vagy nem tűnik el. Ezeket a betegeket haladéktalanul tüdőgyógyászati intézménybe kell irányítani a diagnózis tisztázásához (megerősítéséhez vagy kizárásához) szükséges vizsgálatok elvégzése céljából.

Extrapulmonalis tuberkulózis gyanúja esetén a beteget megfelelő szakorvoshoz kell irányítani.

2.1.2. Tuberkulózis eset – akinek a köpetéből vagy más szövetnedvből bakteriológiai vizsgálattal (tenyésztéssel) *M. tuberculosis*-t azonosítottak (igazolt tuberkulózis) vagy akinél az orvos klinikai vizsgálattal aktív tuberkulózis diagnózisát állapította meg, vagy akinél a tuberkulózis diagnózisát post mortem (sectioval) igazolták.

Pozitív tenyésztés hiányában a köpetből vagy más szövetnedvből mikroszkópos vizsgálattal kimutatott saválló bacillus esetén is igazolt

tuberkulózisnak kell tekinteni a beteget, de mindig törekedni kell a diagnózis pozitív tenyésztéssel történő igazolására.

Minden olyan személyt, akinél a tuberkulózis diagnózisát állapították meg, kombinált antituberkulotikum kezelésben kell részesíteni illetve minden olyan személyt, akinél az orvos kombinált antituberkulotikum kezelést tart szükségesnek, tuberkulózis megbetegedésnek kell tekinteni és nyilvántartásba kell venni.

2. Látens tuberkulózis fertőzés – ebbe a csoportba tartoznak mindazok, akik tuberkulózis fertőzésen estek át, de szervezetükben betegség nem alakult ki. Ezeknek az egyéneknek fokozott a tuberkulózis megbetegedési kockázatuk, életük során átlagosan 10%-ukban alakul ki klinikai tuberkulózis. Ez a fokozott megbetegedési kockázat preventív antituberkulotikum kezeléssel csökkenthető. Korábban a látens tuberkulózis fertőzés kimutatására a tuberkulin bőrpróba alkalmazását javasolták. Ennek az eljárásnak azonban több olyan tulajdonsága van, amelyek korlátozzák alkalmazhatóságát. Ilyenek az alacsony specificitás (a lezajlott tuberkulózis fertőzés és a BCG vakcináció vagy az atípusos mycobacteriumok okozta reakció nem különíthető el biztonsággal), és a korlátozott szenzitivitás (csökkented cellularis immunitás vagy immunszuppresszív kezelés következtében az eredmény fertőzöttekben is negatív lehet), valamint az ún. booster hatás (néhány héten belül megismételt tuberkulin próba esetén újabb *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés nélkül is nagyobb lehet az induráció átmérője, ami tévesen

konverzióknak tűnhet). Mindezek miatt a tuberkulin próba a látens tuberkulózis fertőzés kimutatására csak korlátozottan használható. A közelmúltban leírt T-sejt alapú *in vitro* interferon-gamma teszt alkalmas a tuberkulózis fertőzés kimutatására. A *M. tuberculosis* genom által expresszált specifikus antigének hatására a T-sejtekből interferon-gamma szabadul fel. Mivel ezek az antigének hiányoznak a *M. bovis* BCG-ből és a legtöbb atípusos mycobacteriumból, ezzel a módszerrel el lehet különíteni a *M. tuberculosis*, a BCG oltás és az atípusos mycobacteriumok okozta tuberkulin reakciót. A tuberkulin próba és a gamma-interferon teszt kombinálása okozhat interpretálási nehézséget. Az interferon-gamma teszt ismétlése esetén nincs booster hatás. A módszer megbízhatóságát immunszuprimált betegeken is bizonyították. Az interferon-gamma teszt alkalmazásának korlátot szab költségessége és eszközigényessége, de speciális helyzetekben szükséges az alkalmazása.

A tuberkulin próba eredményétől függetlenül fertőzöttnek kell tekinteni – és preventív kezelésben kell részesíteni – az igazolt (aktív) tbc-s betegek 5 évesnél fiatalabb vagy HIV pozitív vagy immunszuprimált kontaktjait.

2. 3. Szervi lokalizáció

2.3.1. Tüdőtuberkulózis – a betegség a tüdő parenchymáját érinti (nem tartozik ide az intrathoracalis nyirokcsomó tuberkulózis vagy a pleuritis tuberculosa, ha a tüdő parenchymája érintetlen).

2.3.2. Extrapulmonalis tuberkulózis – a betegség egyéb szervet érint.

A tuberkulózis leggyakoribb és epidemiológiai szempontból legfontosabb lokalizációja a tüdőtuberkulózis. A kombinált kórformájú betegeket, azaz akiknek pulmonalis és extrapulmonalis tuberkulózisuk is van, epidemiológiai szempontból tüdőtuberkulózisnak kell tekinteni.

2. 4. Korábban nem kezelt és korábban kezelt betegek. Krónikus tuberkulózis

2.4.1. Korábban nem kezelt betegek – a beteg korábban nem részesült egy hónapnál hosszabb ideig antituberkulotikum kezelésben (ezt a csoportot régebben első megbetegedésnek nevezték).

2.4.2. Korábban kezelt betegek - a beteg korábban egy hónapnál hosszabb ideig antituberkulotikum kezelésben részesült és betegségét gyógyultnak nyilvánították (recidíva, relapszus) (ezt a csoportot régebben ismételt megbetegedésnek nevezték). Ide tartoznak azok a betegek is, akiket korábban „eltűnt”-ként töröltek a nyilvántartásból.

2.4.3. Krónikus tuberkulózis - azokat a betegeket, akiket korábban bizonyított tuberkulózis miatt sikertelenül kezeltek (bakteriológiai vizsgálattal pozitívak maradtak vagy átmeneti negatívitás után ismét pozitív bakteriológiai vizsgálati eredményük volt), vagy akik a kezelést önkényesen vagy egyéb okból (pl. gyógyszer intolerancia miatt) félbeszakították, nem „korábban kezelt betegnek”, hanem krónikus tuberkulózisnak kell tekinteni.

2.4.4. Rezisztens, multirezisztens, extenzív gyógyszerrezisztens tuberkulózis

- Rezisztens tuberkulózis – Gyógyszerérzékenységi vizsgálattal valamelyik antituberkulotikummal szemben rezisztencia mutatható ki.
- Multirezisztens (MDR) tuberkulózis – Gyógyszerérzékenységi vizsgálattal a két leghatásosabb antituberkulotikummal, az INH-val és a RMP-el szemben rezisztencia mutatható ki.
- Extenzív gyógyszerrezisztens (XDR) tuberkulózis - Olyan MDR tuberkulózis törzs,
 - amelyik a második vonalbeli antituberkulotikumok legalább három csoportjába/osztályába tartozó gyógyszerekkel szemben rezisztens, vagy
 - amelyik legalább a fluorokinolonokkal és az injectioban alkalmazható antituberkulotikumokkal (amikacin, kanamycin, capreomicin) szemben rezisztens

3. A betegség/állapot leírása

A tuberkulózis fertőző betegség, amelynek kórokozója a *Mycobacterium tuberculosis complex*. A *Mycobacterium tuberculosis complex* tagjai (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*) a *Mycobacterium* nemzetségen belül közeli rokonságban álló obligát patogén kórokozók. A complex tagjai különböznek egymástól a gazdaszervezet, a fertőzés eredete, a földrajzi elterjedés, és a patogenitás tekintetében.

A tüdőtuberkulózis legfontosabb terjedési módja a cseppinfekció. A fertőzés átvitelének valószínűségét befolyásolja a köpetben található életképes baktériumok száma, a kórokozó virulenciája, az expozíció

időtartama, a helyiség szellőzése és a levegő páratartalma, hőmérséklete. A tbc-s betegeket potenciálisan fertőzőnek kell tekinteni. A fertőzés átviteléért, a betegség terjesztéséért legfőképpen azok a betegek felelősek, akiknek a köpetében mikroszkópos vizsgálattal ki lehet mutatni a kórokozót (mikroszkóposan saválló pozitív betegek).

A tuberkulózis fertőzés következményei meglehetősen széles változatosságot mutathatnak a teljesen tünetmentes állapottól (látens tuberkulózis) kezdve a fatális kimenetelű gyorsan progrediáló megbetegedésig (miliáris tuberkulózis). Ez a változatosság azt jelzi, hogy a tuberkulózisban kialakuló immunválasz eredményezheti mind a fertőzés leküzdését, mind szöveti károsodás kialakulását.

3.1. Kockázati és kiváltó tényezők

A tuberkulózis kialakulásában eddig ismert legnagyobb kockázati tényező a HIV fertőzés, mert számottevően növeli a primer megbetegedés és a reaktiváció előfordulását. A HIV-pozitív betegekben a HIV-negatív betegekhez képest nagyobb arányban fordul elő az extrapulmonális és a disszeminált forma (átlagosan 30 illetve 15%).

Tuberkulózisra hajlamosító egyéb körülmények:

- Friss (két éven belüli) fertőzés, különösen gyermekek esetében
- Alkoholfüggőség
- Kábítószerfogyasztás/függőség
- Nem megfelelően kezelt tuberkulózis a kórelőzményben

- Diabetes mellitus, silicosis, szervtranszplantáció utáni állapot, kortikoszteroid- vagy egyéb immunszuppresszív kezelés, a fej és a nyak karcinomás betegsége, hematológiai megbetegedések, zsugorvесе, intesztinális bypass vagy gastrectomia utáni utáni állapot, krónikus malabszorpciós-szindróma, leromlott általános állapot.

A tuberkulózis kockázatát fokozó eddig felsorolt, az egészségi állapotot érintő tényezők mellett fokozott a tuberkulózis kockázata a lakosság bizonyos csoportjaiban is (szociális tényezők). Az átlagnépességhez viszonyítva jelentősen gyakoribb a tuberkulózis a hajléktalanok, a szoros közösségben (szociális otthon, börtön) és a magányosan élők között (II. szintű bizonyítottság).

A gyulladással járó ízületi betegség (rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és juvenilis idiopathiás arthritis) biológiai terápiájában (elsősorban tumor nekrozis faktor-alfa – TNF- α – gátlás) részesült betegekben látens tuberkulózis reaktivációját figyelték meg. Ennek a biológiai terápiák a természetes és az ellenanyag közvetítette immunvédekezést gátolják. Elsősorban a TNF-alfa hiányában az immunrendszer nem képes féken tartani a perzisztáló, dormáns állapotban lévő tuberkulózis kórokozókat. Ennek a veszélynek a kiküszöbölése céljából bármely biológiai terápia megkezdése előtt (vagy ha ez nem történt meg, úgy minél előbb) ki kell zárni aktív tuberkulózis lehetőségét illetve a látens tuberkulózis fertőzés felderítésére interferon-gamma (IFN- γ) tesztet kell végezni (B evidencia). Aktív tuberkulózis gyógyulása előtt biológiai terápia nem kezdhető el. Korábban nem kezelt

vagy nem megfelelően kezelt gyógyult tuberkulózis illetve pozitív IFN- γ teszt esetén a biológiai terápiában részesülő személyeket profilaktikus antituberkulotikum kezelésben kell részesíteni (kilenc hónap INH vagy négy hónap RMP monoterápia). A profilaktikus antituberkulotikus kezelést legalább egy hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt kell elkezdeni. A biológiai terápiában részesült betegeknek – különösen a tuberkulózis egyéb fokozott kockázati tényezőjének megléte esetén (lásd fent) vagy azoknak, akik magas tuberkulózis prevalenciájú területen születtek vagy éltek tartósan – a kezelés befejezése után legalább két évig évente egy alkalommal tuberkulózis szempontjából ellenőrző vizsgálaton (mellkas röntgen, klinikai vizsgálat) kell részt venniük, figyelembe véve, hogy a biológiai terápia kapcsán az átlagosnál gyakrabban figyeltek meg extrapulmonális tuberkulózist.

3.2. Genetikai háttér

Azonos fertőzési feltételek mellett egyes színesbőrű csoportok tagjai (feketéek, eszkimók, filippinók) gyakrabban betegszenek meg tuberkulózisban, mint a fehérbőrűek (IV. szintű bizonyítottság)

3.3.. A tuberkulózis járvány helyzete Magyarországon

Magyarországon a II. Világháborút követő évek katasztrofális tuberkulózis helyzete a hatásos gyógyszerek megjelenésének és a tuberkulózis elleni intézményrendszer (tüdőgondozók, ernyőfényképszűrő-állomások, fekvőbetegellátó intézetek) létrehozásának és működésének hatására hamarosan javulni kezdett. A megbetegedések száma az 1950-

es évek eleje óta csaknem folyamatosan csökken. Kivétel az 1990-1995 közötti időszak, amikor a megbetegedettek száma 19%-al emelkedett (1990: 34/100.000, 1995: 42/100.00). Ezt követően a járvány ismét kedvezően alakult és a megbetegedések száma 1996. óta évente átlagosan 5,4%-al csökkent. A tüdőgondozók 2005-ben 2024 beteget – közülük 73 esetet (3%) post mortem – vettek nyilvántartásba aktív tuberkulózis miatt, ez 20,06/100.00 incidenciának felel meg (1. ábra).

A hazai tuberkulózis helyzet jellegzetességei:

- A 2008-ban nyilvántartásba vett betegek kétharmada férfi, egyharmaduk nő volt. A megbetegedettek túlnyomó többségének (96%) tüdőtuberkulózisa volt. Az extrapulmonalis betegek mintegy felében pleuritis (55%) volt, a többi nagyjából egyenlően oszlott meg a csont-izületi (10%), nyirokcsomó (13%) és húgy-ivarszervi (16%) kórformák között. A legsúlyosabb kórformát jelentő meningitis tuberculosaban négyen betegedtek meg.
- A 2008-ban nyilvántartásba vett betegek száma 1606, ez 16/100 000 incidenciának felel meg. 1666 első ízben, 344 (17%) ismételten került nyilvántartásba. A 2008-ban nyilvántartásba vett 1606 beteg közül 293 volt a recidiva (18%). Ez, a nyugat-európai országok átlagosan 7%-os recidívájával összehasonlítva, viszonylag magas arány és , feltételezhetően, terápia/compliance problémát jelez.
- A megbetegedések kormegoszlására jellemző, hogy a kötelező újszülöttkori BCG oltás 1953-ban történt bevezetése óta a gyermekkori tuberkulózis sporadikus betegség lett, 2008-ben 14 éves kor alatt összesen négyen betegedtek meg. Férfiak körében 50 és 59 éves kor között meredeken emelkedik a megbetegedések száma majd idősebb korban csökken. Nőknél a 39 évnél idősebb korcsoportokban a megbetegedések száma már nem változik (férfiak kormegoszlása az intermedier epidemiológiai helyzetű, a nők kormegoszlása az alacsony incidenciájú országokénak felel meg.)

- A megbetegedések gyakoriságában az ország egyes területei között jelentős különbségek vannak . Az ország középső (Budapest, Pest megye, Jász-Nagykun-Szolnok megye, Komárom-Esztergom megye, Bács-Kiskun megye) és észak-keleti régiójában (Szabolcs-Szatmár-Bereg megye, Hajdú-Bihar megye, Borsod-Abaúj-Zemplén megye) az incidencia kétszer – két és félszer magasabb, mint néhány dunántúli megyében.

3.4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Tüdőtuberkulózisban a tünetek nem jellegzetesek. Gyakori a tünetmentesség, amikor a betegséget szűrővizsgálattal vagy egyéb okból végzett vizsgálat alkalmával véletlen mellékleletként ismerik fel. Leggyakoribb tünet a köhögés, amely lehet száraz vagy produktív. Jelentkezhet pleuralis fájdalom, subfebrilitás, éjszakai izzadás, fogyás. A nehézlégzés csak előrehaladott állapotban vagy spontán légmell esetén jelentkezik. A vérköpetést régebben leggyakrabban tuberkulózis okozta, ma elsősorban daganat gyanúját veti fel.

3.5. Érintett szervrendszer(ek)

A leggyakoribb szervi lokalizáció a tüdő, az egyéb érintett szervek: pleura, mellkasi és perifériás nyirokcsomók, gége, gerinc, egyéb csontok-izületek, húgy-ivarszervek, bőr, szem, központi idegrendszer, gastrointestinalis rendszer.

3.6. Gyakori társbetegségek

A leggyakoribb társbetegségek: alkoholfüggőség (18,5%) és diabetes mellitus (3,4%).

4. Az ellátási folyamat leírása, ellátási algoritmus

Tuberkulózis gyanúja esetén a beteget a lakhely szerint illetékes tüdőgondozóba kell irányítani vagy pulmonológiai fekvőbetegosztályra kell áthelyezni a diagnózis megerősítése vagy kizárása céljából. A tuberkulózisban szenvedő beteg gondozása (kezelés, ellenőrző vizsgálatok) és környezetének ellátása a tüdőgondozó feladata. Mikroszkópos vizsgálattal pozitív beteg kezelését kórházi pulmonológiai osztályon kell végezni, amíg a köpet negatívvá válik.

II. Diagnosztikai eljárások

1. Anamnézis

A tuberkulózisra gyanús beteg családjában, lakó- vagy munkahelyi környezetében előforduló tuberkulózis valamint a tuberkulózis fokozott kockázatával járó betegségek és életkörülmények az orvos figyelmét erre a betegségre irányítja.

A tuberkulózis diagnózisának megállapításához vagy megerősítéséhez valamint az elért gyógyeredmény igazolásához elsősorban a *M. tuberculosis* kimutatását célzó vizsgálatokat kell végezni, egyéb vizsgálatok (rtg, tuberkulin próba, laboratóriumi vizsgálatok pl. We, enzimvizsgálatok, extrapulmonalis tuberkulózis esetén szövettani vizsgálat) mellett.

2. Fizikális vizsgálatok

A mellkas fizikális vizsgálatának lelete (kopogtatás, hallgatóság) nem jellemző tuberkulózisban.

3. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok és azok gyakorisága

A tuberkulózis diagnózisának felállításához vagy megerősítéséhez valamint az elért gyógyeredmény igazolásához elsősorban a *M. tuberculosis* kimutatását célzó vizsgálatokat kell végezni, egyéb vizsgálatok (rtg, tuberkulin próba, laboratóriumi vizsgálatok pl. We, enzimvizsgálatok, extrapulmonalis tuberkulózis esetén szövettani vizsgálat) mellett. A tuberkulózis diagnózisa csak akkor tekinthető bizonyítottnak, ha a *M. tuberculosis*-t a beteg testnedveiből (köpet, pleuralis folyadék, vizelet, hörgőmosó folyadék, stb.) sikerült tenyésztéssel vagy azzal egyenértékű vizsgálattal kimutatni. A beteg akkor tekinthető gyógyultnak, ha a kezelés alatt illetve annak befejezése után megfelelő számú (legalább 2x3) negatív tenyésztési lelettel igazolták, hogy a beteg nem ürít baktériumot.

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

3.1.1. Bakteriológiai vizsgálatok – mikroszkópos vizsgálat és tenyésztés

3.1.1.1. A bakteriológiai vizsgálatokra történő helyes mintavétel, mintatovábbítás, tárolás

A tuberkulózis és az egyéb mycobacteriális fertőzések megbízható, pontos és gyors mikrobiológiai diagnosztikájának alapja a megfelelő mennyiségű, minőségű, és kellő számú minta továbbítása a laboratórium számára. Az inadekvát mintavételből fakadó problémákat a legmodernebb molekuláris biológia módszerek sem képesek kiküszöbölni. Nagyon fontos, hogy a minták késedelem nélkül és minél gyorsabban megérkezzenek a laboratóriumba, mivel egyes vizsgálatok átfutási idejét (pl. mikroszkópia és direkt nukleinsav amplifikáció 24 órán belül) és minőségét (tenyészetek befertőződése) jelentősen befolyásolhatja, ha a mintát a laboratórium a mintavételt követő 24-48 órán belül nem kapja kézhez.

Mycobacteriológiai vizsgálatra alkalmatlan a nyálköpet, a gyűjtött köpet, a tamponnal vett garat és sebváladék. A reggeli, ébredés utáni köpet begyűjtésére kell törekedni. Mintavétel céljából a fertőzés veszélyének kiküszöbölésére egy erre a célra elkülönített, jól szellőztethető helyiséget kell használni. A beteg kb. 3-4 alkalommal vegyen mély lélegzetet és minden lélegzetvétel végén tartsa vissza a lélegzetét néhány másodpercig, majd az utolsó légvételt követően köhögjön. A felköhögött köpetet ürítse az erre a célra rendszeresített steril edénybe. A legmegfelelőbb a 30-50 ml-es steril, milliliteres beosztású, kónuszos, csavaros kupakos műanyag centrifugacső. Optimális esetben a köpet 5-10 ml térfogatú. A mintavételt követően, a következő mintavétel előtt, a helyiséget alaposan ki kell szellőztetni és saját biztonságunk

érdekében is legalább 10 percre UV lámpát is kapcsoljunk be. Ügyelni kell a mintavételi csövek megfelelő címkézésére a kellő azonosíthatóság érdekében. A mintavétel mindig a nővér felügyelete mellett történjen a betegek közötti esetleges mintacsere elkerülése céljából.

A mintavételi edények 1-2 órán át szobahőn, nagyobb nyári meleg esetén vagy 24-72 órára 2-8°C-n hűtőben tárolandók. Amennyiben a laboratórium nem házon belül van, akkor a centrifugacsöveket jól zárható fémtartályokba, majd ezeket papírdobozba csomagolva a megfelelő kísérő papírokkal ellátva kell továbbítani a laboratórium részére. Egyebekben a „121/ 2000 Postaügyi értesítő 32. Fertőző anyagok kezelése” című utasítása a mérvadó. A kísérőlap feltétlenül tartalmazza a beteg adatai mellett, hogy a kért vizsgálat célja a diagnózis megállapítása/megerősítése, illetve a kezelés eredményességének ellenőrzése. Fel kell tüntetni azt is, hogy korábban tuberkulózis miatt nem kezelt vagy tuberkulózis miatt már korábban is kezelt betegről származik-e a vizsgálatra küldött minta. Ha ismert, azokat az antituberkulotikumokat (legfőképpen a rifampicin vonatkozásában) is fel kell sorolni, amelyekre a beteg korábbi vizsgálatok során rezisztens volt. Utóbbi információk kiemelten fontosak a rezisztencia vizsgálatok indítása és értékelése szempontjából, mind a laboratórium, mind a klinikus számára. Minden újonnan felismert esetből ugyanis kötelezően rezisztencia vizsgálatot kell végeztetni, amennyiben azonban a fent jelzett információk nem állnak rendelkezésre a kérésnapon, úgy a laboratórium képtelen lesz azonosítani a kötelezően elvégzendő vizsgálatok mintáit.

Amennyiben a beteg alkalmatlan értékelhető köpet adására úgy meg lehet kísérelni hypertóniás (5-10%) sóoldattal való inhaláltatást követően ú.n. indukált köpet gyűjtését, illetve ébredés utáni, még az ágyban levett éhgyomori gyomorbennék aspirátum (és nem mosás) nyelését. Négy órát meghaladó tárolás esetén a gyomorsav mycobacteriumokat is előelő hatását 100 mg steril szódabikarbona segítségével semlegesíthetjük.

A köpeten kívül a leggyakrabban beküldésre került minták a következők: bronchusmosó folyadék, bronchoalveoláris lavage, pleurális, pericardiális vagy ascites folyadék (steril edényben, utóbbi három esetében 0,2 mg/ml heparin hozzáadásával vagy közvetlenül folyékony táptalajra oltva), vizelet (> 40 ml, reggeli közepsugaras vagy katéteres, nem gyűjtött, nem katéter zsákból, kellő genitális toalettet követően), széklet (> 1 g), liquor (>2-5 ml), seb vagy steril fecskendőbe felszívott tályogváladék, menstruációs folyadék, biopszia (nem formalinba ágyazott, csak fiziológiás sóoldatban). Vér kizárólag erre a célra rendszeresített speciális mycobacterium hemokultúra táptalajokban tenyésztethető (pl.: Bactec 13A táptalaj). A ritkábban előforduló minták esetében a mintavétel előtt érdemes a laboratórium tanácsát kérni a mintavételi, tárolási és szállítási előírásokat illetően.

A mikroszkópos vizsgálatokat minden alkalommal három különböző alkalommal levett mintából, a tenyésztéseket öt különböző alkalommal levett mintából kell végezni.

3.1.1.2. Mikroszkópos köpetvizsgálat saválló baktérium kimutatására

Két saválló pozitív lelet esetén nincs szükség a harmadik vizsgálat elvégzésére. Differenciáldiagnosztikus célból végzett transthoracalis punctio során nyert mintából el kell végezni a mikroszkópos vizsgálatot saválló baktérium kimutatására, ha a köpetből nem sikerült a saválló baktériumot kimutatni.

3.1.1.3. Köpettenyésztés a *M. tuberculosis* azonosítására

Mikroszkópos saválló pozitívítás esetén elegendő három tenyésztés is. Amennyiben a betegnek nincs köpete, egyéb módon kell megkísérelni vizsgálati anyag nyerését (pl. aerosollal indukált köpet). Differenciáldiagnosztikus célból végzett bronchosopia alkalmával az érintett területek hörgőmosását és a mosófolyadék mikroszkópos vizsgálatát és tenyésztését kell elvégezni. Ha a saválló baktériumot hörgőmosó-folyadékból vagy transthoracalis punctioval nyert mintából mutatták ki, de köpetből nem, a beteget a fertőzés továbbvitele szempontjából nem kell „mikroszkóposan pozitívnak” tekinteni.

3. 1. 2. Gyógyszerérzékenységi vizsgálat.

- Minden olyan esetben, amikor a tenyésztést a tuberkulózis diagnózisának megállapítása/megerősítése céljából végezték és *M. tuberculosis* tenyésztett ki, el kell végezni a gyógyszerérzékenység meghatározását („kezdeti gyógyszerérzékenység”). Fokozottan érvényes ez a szabály a korábban már kezelt esetekre.
- Minden olyan esetben, ahol a gyógyszerérzékenységi vizsgálatok INH-val és RMP-el szemben rezisztenciát mutattak ki (MDR

tuberkulózis), el kell végezni a második vonalbeli szerekre is a gyógyszerérzékenységi vizsgálatot.

3. 2. Képalkotó vizsgálatok

3.2. 1. Mellkas átnézeti röntgenfelvétel

Tüdőtuberkulózis gyanúja esetén PA sugárirányú mellkas röntgenfelvételt kell készíteni. CT készítése rutinszerűen nem indokolt, erre leginkább differenciáldiagnosztikai célból lehet szükség.

Tüdőtuberkulózis vonatkozásában a mellkas röntgenvizsgálata magas érzékenységű, de alacsony specificitású eljárás (IV. szintű bizonyítottság).

3.2. Egyéb vizsgálatok

3. 2.1. Tuberkulin próba

5 TE PPD i.c. az alkar hajlító oldalának felső és középső harmada határán. Értékelés 72 óra múlva a tapintható indurációnak az alkar hossz tengelyére merőleges átmérője, mm-ben. BCG oltásban nem részesült személy esetében a 6 mm-nél nagyobb átmérőjű indurációt tekintik fertőzés okozta reakciónak. BCG oltott személyeken ez a határ 15 mm. Az ezeknél kisebb átmérőjű (≤ 6 mm illetve ≤ 15 mm) tuberkulin reakció nem zárja ki a *M. tuberculosis*-sal történt fertőződést (II. szintű bizonyítottság).

3.2.2. Egyéb laboratóriumi vizsgálatok

Vérsejtsüllyedés, máj-enzimvizsgálatok.

4. Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika

Bronchoscopeia végzésére nyirokcsomó hörgbetörés gyanúja esetén vagy differenciáldiagnosztikai célból lehet szükség. A differenciáldiagnosztikát szolgálhatja a transthoracalis tűbiopszia is.

5. Diagnosztikai algoritmusok

Tüdőtuberkulózis klinikai gyanúja esetén mellkas röntgenvizsgálat. Kóros mellkas röntgenlelet esetén köpet bakteriológiai vizsgálat (mikroszkópos és tenyésztés), esetleg bronchoscopeia. Pozitív tenyésztési lelet esetén gyógyszerérzékenységi vizsgálat. MDR törzs esetén gyógyszerérzékenységi vizsgálat második vonalbeli gyógyszerekre. Negatív bakteriológiai lelet esetén differenciáldiagnosztikai vizsgálat (bronchoscopeia, transthoracalis biopsia).

III. Kezelés

III/1. Gyógyszeres kezelés

1.1. Gyógyszeres terápia részletes algoritmus (ellátási szintek megjelölésével)

Látens tuberkulózis (bizonyított vagy gyanú): profilaktikus gyógyszeres kezelés – ellátási szint: tüdőgondozó.

Tuberkulózis megbetegedés (ellátási szint: pulmonológiai osztály és/vagy tüdőgondozó):

- Korábban nem kezelt és korábban kezelt esetek: kombinált kezelése első vonalbeli antituberkulotikumokkal; szükség esetén a kombináció módosítása a gyógyszerérzékenységi vizsgálat eredménye alapján.

- Krónikus tuberkulózis: kombinált kezelés a gyógyszerérzékenységi vizsgálat eredménye alapján.

2.1. Ajánlott gyógyszeres kezelés

2.1.1. A kezelés alapelvei

A tuberkulózis gyógyítható megbetegedés. A gyógyulás alapját a megfelelő kombinációban, megfelelő dózisban és a kellő ideig alkalmazott gyógyszeres kezelés jelenti.

A tuberkulózis kezelésének célja 1) a gyorsan osztódó kórokozók elölése, a beteg meggyógyítása; 2) a fertőzési lánc megszakítása; 3) a szerzett antituberkulotikum rezisztencia kialakulásának megakadályozása; 4) a fertőzött szövetek ú.n. sterilizálása a csak időszakosan anyagcserét folytató kórokozóktól, amelyek a betegség reaktivációjához vezethetnek.

A kezelés két szakaszra oszlik. A kezelés első két hónapja az ú.n. kezdeti intenzív szakasz, ennek célja az aktívan metabolizáló kórokozók elölése. Az utókezelési szakasz (további 4-7 hónap) célja a szövetek sterilizálása, az alig metabolizáló szemi-dormáns kórokozók elpusztítása. Az utókezelési szakasz után még életben maradt kórokozókból kiindulva a megbetegedés bármikor újra kiújulhat.

2.1.2. Ellenőrzött gyógyszerbevételi program (directly observed therapy, DOT):

A tuberkulózis gyógyulása időigényes folyamat, amely a beteg és a kezelést végző személyzet türelmét és szoros együttműködését igényli. A javasolttól eltérő, rendszertelen, a szükségesnél rövidebb ideig tartó és

nem az előírt gyógyszereket alkalmazó kezelés a gyógyulás elmaradását, a betegség krónikussá válását, a betegség terjedését és gyógyszerrezisztens törzsek kialakulását eredményezi. Mindezeknek a kiküszöbölésére a tuberkulózis kezelését a WHO ajánlása szerint ún. ellenőrzött gyógyszerbevételi (directly observed therapy; DOT) program keretében kell végezni – azaz a betegnek minden gyógyszeradagját egészségügyi dolgozó (esetleg megbízható családtag) jelenlétében, annak közvetlen ellenőrzése alatt kell bevennie és ezt minden esetben dokumentálni kell.

A DOT program nem egyszerűen a tabletták ellenőrzés melletti bevitelét jelenti, érvényesülnie kell a DOT program öt fő elemének:

1. Politikai és kormányzati elkötelezettség és támogatás, mind szakmapolitikailag, mind anyagilag.

2. Megfelelő diagnosztikai (mikobacteriológiai és klinikai) háttér a megbetegedések mihamarabbi felismerésére, különös tekintettel a fertőző betegekre.

3. Folyamatos és megfelelő minőségű gyógyszerellátás, mind első, mind másodvonalbeli antituberkulotikumokkal.

4. Aktívan és folyamatosan ellenőrző surveillance és monitorozó rendszerek működtetése, amely a diagnosztika és a kezelés minőségbiztosításának alapja.

5. Az ajánlásoknak megfelelő standardizált gyógyszerkombinációval végzett, ellenőrzött gyógyszerbevétel (DOT).

2.2. Első vonalbeli antituberkulotikumok

Ebbe a csoportba a következő gyógyszerek tartoznak: Isonicid (INH), Rifampicin RMP), Pyrazinamid (PZA), Ethambutol (EMB).

2.2.1 Isonicid

Adagolás:

Felnőttek esetében javasolt adagolása 5 mg/kg (max. 300 mg) naponta, vagy 15 mg/kg (max. 900 mg) a heti kétszeri vagy háromszori intermittáló kezelés esetén (1 és 2. táblázat). Gyermekeknél javasolt adagolása napi 10-15 mg/kg (max. 300 mg), illetve hetente kétszeri intermittáló kezelésnél 20-30 mg/kg (max. 900 mg) (1 és 2. táblázat).

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció:

Az egyik leggyakoribb mellékhatás, amely az INH szedése mellett jelentkezhet a hepatotoxicitás. Nem jelent problémát a májenzimeknek a normál értékek ötszöröséig való emelkedése, ha a beteg tünetmentes. Ekkor rendszeres (havonkénti) vagy tünetek jelentkezése esetén történő májenzim kontroll javasolt. Ha azonban az értékek magasabbak, mint a normál érték ötszöröse vagy az értékek magasabbak, mint a normál érték háromszorosa, de a betegnek már kapcsolódó tünetei is vannak, akkor a kezelést azonnal fel kell függeszteni a többi hepatotoxicitást okozható antituberkulotikummal együtt (RMP, PZA). A kezelést három másik, nem hepatotoxikus szerrel kell folytatni mindaddig, míg a májkárosodás oka (gyógyszer mellékhatás, hepatitis vírus infekció etc.) nem tisztázódik.

Komplikáltabb a helyzet, ha a beteg instabil vagy előrehaladott májbetegségben szenved már a kezelés megkezdése előtt. Ilyen esetben a gyógyszer indukálta hepatitis veszélye nagyobb, és mivel a beteg májfunkciós tartaléka már eleve kisebb, könnyen életveszélyes állapot alakulhat ki. Emellett a már emelkedett májfunkciós értékek miatt a gyógyszer indukálta hepatitis felismerése vagy monitorozása is sokkal nehezebb. Ilyen helyzetben mindig hepatológiai konzilium szükséges és lehetőleg olyan kombináció alkalmazása, amelyben csak egy hepatoxikus szer van vagy egy sincsen. Ha mód van rá elsősorban a RMP megtartására kell törekedni.

Ritkábban előforduló mellékhatás a perifériás neurotoxicitás, amely elsősorban alkoholfüggő, alultáplált, diabeteszes vagy HIV fertőzött betegek esetében gyakoribb, vagy terhes és szoptató nőkben fordulhat elő. A kezelés napi 25 mg/kg piridoxin (B₆ vitamin) pótlással történik.

Figyelmet igényelhet a monoamin mérgezés veszélye. Az INH gátolja a hisztamináz enzim működését, ezért a magas monoamin tartalmú élelmiszerek és italok (pl. sajt, vörösbor) fogyasztása a kezelés alatt nem javasolt. Ritkán előfordulhat még központi idegrendszeri mellékhatás (dysarthria, dysphoria, görcsrohamok), hyperszenzitív reakció, hasmenés, vagy az ú.n. lupus-szerű szindróma.

Az INH a terhesség és szoptatás alatt is biztonsággal adható, figyelmet a peripartum időszak igényel, amikor a hepatitis veszélye némiképp nagyobb. A központi idegrendszeri penetráció kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban. Az INH

veseelégtelenségben és dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben is dózismódosítás nélkül adagolható.

Az INH gátolja a fentoin és a carbamazepin metabolizációját, amely esetlegesen a jelzett két antikonvulzív szer túladagolós toxicitásához vezethet. Emellett az INH fokozhatja az acenokumarol/warfarin antikoaguláns aktivitását. A HIV fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális készítményekkel kapcsolatos interakció nem ismeretes. Az INH felezési idejét emeli a PAS, a procainamid, és a klórpromazin, míg csökkenti az alkohol.

2.2.2. Rifampicin

A rifampicin (RMP) a rifamycin családba tartozó rifamycin B széles spektrumú, szemisztetikus származéka. A tuberkulózis kezelésére 1966 óta alkalmazzák.

Hatásmechanizmus és rezisztencia:

A RMP az INH mellett a leghatékonyabb és a legfontosabb szer a tuberkulózis gyógyításában. Amellett, hogy a RMP-nek kifejezett korai bactericid hatása van a metabolikusan aktív *M. tuberculosis*-ra (mind extra mind intracellulárisan), ugyancsak kiváló az időszakosan rövid időre metabolikusan aktiválódó szemi-dormáns baktériumokon kifejtett ún. hosszantartó késői sterilizáló hatása is, elsősorban a nem savanyú közegben perzisztáló kórokozók esetében. A RMP e késői hatásának felismerése, továbbá a pyrazinamid alkalmazása együttesen járult hozzá, hogy a rutin kezelés időtartamát egy évről fél évre lehetett csökkenteni. Míg az INH monorezisztencia elég gyakori, addig a RMP monorezisztencia

ritka. A RMP rezisztencia leggyakrabban olyan törzsekben fordul elő amelyek INH-ra is rezisztensek, így a RMP rezisztencia egyben a két gyógyszerrel szembeni együttes rezisztencia (MDR) indikátora.

Adagolás

Felnőttek esetében javasolt adagolása 10 mg/kg (max. 600 mg) naponta illetve heti kétszeri vagy háromszori intermittáló kezelés esetén is (1 és 2. táblázat). Gyermekeknél javasolt adagolása 10-20 mg/kg (max. 300 mg) naponta, illetve hetente kétszeri intermittáló kezelésnél is (1. és 2. táblázat). A gyógyszerbevitelnél figyelmet kell fordítani arra, hogy a PZA a RMP felszívódását akadályozza. Ennek megfelelően a két gyógyszer egyidejű bevétele esetén a RMP dózisának emelése javasolt (napi 750 mg).

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

Az INH-val szemben a RMP hepatotoxikus hatása kisebb mértékű, leggyakrabban az INH-val való együttes adagolás mellett jelentkezhet. A RMP inkább cholestatikus hatású, így elsősorban tünetmentes hyperbilirubinaemiát okozhat. A RMP szedése mellett kialakult májfunkciós eltérések esetén való teendők, májbetegségben való alkalmazásának szempontjai, a májfunkciós értékek monitorozásának indikációja és módja megegyezik az INH kapcsán fentebb részletezettekkel.

A RMP szedése mellett igen ritkán figyelhető meg valódi túlérzékenységi reakció, a betegek mintegy 6%-ában inkább csak viszketés esetlegesen bőrkiütés jelentkezik. Hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom elvétve fordul elő, és szinte soha nem olyan

súlyos, hogy szükséges lenne a gyógyszerelés felfüggesztése. Ú.n. megfázásszerű (flu-like) szindróma alakulhat ki a betegek 0,7%-ában. Ez a tünetegyüttes leginkább intermittáló kezelésnél jelentkezik, de a korábbi feltételezésekkel szemben nem mutat összefüggést a RMP dózisének növelésével. Ugyancsak nagyon ritkán, a betegek kb. 0,1%-ban thrombocytopenia, haemolitikus anaemia, akut veseelégtelenség és thrombocytopeniás purpura is lehet a RMP szedés következménye – ezekben az esetekben a gyógyszer szedését azonnal és végleg le kell állítani. A gyógyszer a köpetet, könnyet, vizeletet narancssárgára színezi, erről érdemes a beteget előre felvilágosítani.

A RMP a terhesség és szoptatás alatt is biztonsággal alkalmazható. A liquor koncentráció csak a szérum koncentráció 10-20%-át éri el, de még ez is kellő klinikai hatásosságot biztosít. Az RMP veseelégtelenségben és dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben is dózismódosítás nélkül adagolható.

A RMP felfüggeszti az orális fogamzásgátlók hatását, erre a reprodukciós korban lévő nők figyelmét minden esetben fel kell hívni. A RMP szedése kapcsán felmerülő leggyakoribb gyógyszer interakciókat a 3. táblázat foglalja össze.

2.2.3. Pyrazinamid

A pyrazinamid (PZA) egy nikotinamid analóg, a pyrazin-2-karboxilsav amid derivátuma. A tuberkulózis kezelésében először 1952-ben került alkalmazásra. A PZA elsősorban a makrofágok belsejében illetve a sajtos

nekrózisban meghúzódó szemi-dormáns mycobaktériumokra fejt ki igen kifejezett sterilizáló hatást. RMP-nel kombinációban használva a tuberkulózisban szenvedő beteg kezelésének tartamát egy évről hat hónapra rövidíti és jelentősen csökkenti a relapszusok előfordulását.

Adagolás

Felnőttek esetében naponta 20-25 mg/kg PZA adása javasolt. A beteg testsúlyához igazodó dozírozást a 2. táblázat mutatja. Gyermekes esetében napi 15-30 mg/kg (max. 2,0 g), heti kétszeri intermittáló kezelés esetében 50 mg/kg (max. 4,0 g) PZA adása javasolt.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

PZA szedése mellett hepatotoxicitás elsősorban napi 40-70 mg/kg dózis mellett jelentkezik. Az általában alkalmazott napi 25 mg/kg vagy kisebb dózis mellett májkárosodás a betegek kevesebb mint 1%-ában fordul elő. A standard dózisok mellett az enyhe hányinger és étvágytalanság ugyan gyakori, de súlyos hányás csak magas dózisok esetén jellemző. A gyógyszer szedése mellett tünetmentes hyperuricaemia jelentkezik, akut köszvényes roham azonban csak már ismert köszvényes beteg esetében várható, ezért a betegség a PZA adásának kontraindikációját képezi. Ritkán átmeneti morbilliform kiütés vagy fotoszenzitív dermatitis a PZA szedés következménye. Előbbi nem indikációja a gyógyszereszedés felfüggesztésének. Nem köszvényes polyarthralgia a PZA szedők 40%-ánál is kialakulhat. Ez a mellékhatás sem teszi szükségessé a PZA szedés megszakítását, a fájdalom nem steroid gyulladásgátlók segítségével jól csillapítható.

A terhesség és szoptatás alatti alkalmazhatóságát illetően ellentmondóak az ajánlások. Míg az American Thoracic Society terhességben való alkalmazását nem ajánlja, addig a WHO és az IUATLD terhesség alatt is biztonságosnak tartja. A központi idegrendszeri penetráció kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban.

A PZA metabolitjai a vizeletbe kiválasztásra kerülnek, ezért veseelégtelen betegekben felhalmozódhatnak. Az ilyen betegekben a hyperuricaemia veszélye is nagyobb, ezért mindenképpen dóziscsökkentés szükséges. Végstádiumú vesebetegségben a dialízist követően hetente háromszor napi 25-30 mg/kg a javasolt adagolás. Bár ritkábban okoz májkárosodást, mint az INH vagy a RMP, az okozott májkárosodás súlyos és tartós lehet, így ismert májbetegségben szenvedők esetében gyakoribb laboratóriumi és fokozott klinikai monitorozás szükséges.

2.2.4. Ethambutol

Az ethambutol (EMB) a tuberkulózis kezelésére 1966-ben került bevezetésre. Az EMB szerepe a kombinált antituberkulotikum kezelésben a RMP rezisztencia kialakulásának megakadályozása, abban az esetben ha primér INH rezisztencia veszélye fennáll. Ennek megfelelően alkalmazására akkor van szükség a kezdő kombinációban, ha az ellátási területen a primér INH rezisztencia mértéke meghaladja a 4%-ot (így hazánkban is), vagy ha ez az információ nem áll rendelkezésre.

Adagolás

Felnőttek esetében a kezelés első két hónapjában naponta 25 mg/kg, majd napi 15 mg/kg EMB adása javasolt (1. és 2. táblázat). Gyermekes esetében napi 15-30 mg/kg (max. 2,0 g), heti kétszeri intermittáló kezelés esetében 50 mg/kg (max. 4,0 g) EMB adása javasolt (1. és 2. táblázat). Gyermekes esetében, elsősorban öt éves kor alatt, az EMB alkalmazása kerülendő mivel a látással kapcsolatos esetleges mellékhatásokról a kisgyermek nem feltétlenül tud beszámolni.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

Az EMB szedése kapcsán jelentkező leggyakroibb mellékhatás a retrobulbáris neuritis, amely látászavar, és zöld-vörös színtévesztés formájában jelentkezhet az egyik vagy mindkét szemben. A mellékhatás dózisfüggő és veseelégtelenségben is gyakoribb, de 15 mg/kg napi adag mellett ritkán fordul elő. Magasabb dózisok intermittáló kezelés formájában biztonsággal adhatók.

Igen ritkán perifériás neuritis vagy bőrreakciók is felléphetnek, ilyenkor általában fel kell függeszteni a gyógyszer adagolását.

Az EMB terhesség és szoptatás alatt biztonsággal alkalmazható. Az EMB központi idegrendszeri penetrációja a gyulladásban lévő agyhártyákon keresztül jó, de meningitis basilarisban klinikailag nem bizonyult hatásosnak. Az EMB a veséken keresztül eliminálódik, ezért 70 ml/perc alatti kreatinin clearance esetén a dózis vagy az adagolási intervallumok módosítása szükséges. Végstádiumú vesebetegségben a

dialízist követően heti háromszori 15-20 mg/kg adagolás javasolt. Májbetegségekben az EMB veszély nélkül alkalmazható.

Az EMB kezelés megkezdése előtt a beteget alap szemészeti (ú.n. Snellen tábla) és a színlátást (Ishihara teszt) is érintő ellenőrzésnek kell alávetni. A beteget havonta ki kell kérdezni a látást, színlátást érintő panaszokat illetően és panasz jelentkezése esetén a gyógyszer szedését azonnal fel kell függeszteni. Havonkénti szemészeti kontroll szükséges azoknál a betegeknél, akik több mint két hónapja legalább napi 15-20 mg/kg vagy ennél magasabb dózisú EMB kezelésben részesülnek. Ugyancsak havonkénti szemészeti ellenőrzés javasolt veseelégtelenségben is.

2.3. Második vonalbeli (tartalék) antituberkulotikumok

2.3.1. Aminoglikozidok és capreomycin

Az aminoglikozidok széles spektrumú antibiotikumok, amelyek elsősorban a Gram negatív kórokozók, az enterococcusok és a mycobacteriumok ellen hatnak. Közülük a legfontosabb a Waksman és Shatz által 1943-ban a *Streptomyces griseus* baktériumból izolált streptomycin (SM), amely az egyik első antituberkulotikumként vonult be az orvoslásba. Azóta számos egyéb aminoglikozid került kifejlesztésre. Ezek közül antituberkulotikum aktivitásukat tekintve a kanamycin és az amikacin a jelentősebbek.

Az igen gyenge orális felszívódás miatt az aminoglikozidok csak parenterálisan alkalmazhatók. Baktériumölő hatásuk koncentrációdependens. A központi idegrendszerbe rosszul penetrálnak,

a bronchiális szekrétumokba ugyancsak rosszul választódnak ki. További hátrányt jelent, hogy alacsony pH és anaerob körülmények között (azaz intracellularisan) transzportjuk és hatékonyságuk jelentősen romlik.

Az amikacin és a kanamycin között gyakori a keresztrezisztencia, de a SM és az amikacin vagy kanamycin közötti az eltérő rezisztencia mechanizmus miatt nincs keresztrezisztencia.

Adagolás

Felnőttek esetében 55 év alatt és 50 kg testsúly felett napi 15 mg/kg (max. 1,0 g) SM, amikacin, kanamycin vagy capreomycin adása javasolt. Naponkénti kezelés javasolt 2-4 hónapig, vagy a tenyésztések negatívvá válásáig. Ezt követően a kezelés heti kétszeri vagy háromszori adagolás formájában is folytatódhat. Idősebb és alacsony testsúlyú betegek esetében napi 10 mg/kg (max. 750 mg) SM, amikacin, kanamycin vagy capreomycin adása javasolt.

Gyermekek esetében napi 20-40 mg/kg (max. 1,0 g) SM, illetve 15-30 mg/kg (max. 1,0 g) amikacin, kanamycin vagy capreomycin adása javasolt.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

Az aminoglikozidok alkalmazása kapcsán fellépő leggyakoribb mellékhatások az oto-, nephro- és neurotoxicitás. Ototoxicitás esetén hallás és egyensúlybeli zavarok jelentkeznek. Ennek veszélye az életkor előrehaladottságával, a vízajtók együttes alkalmazásával, valamint az alkalmazott dózis emelésével fokozódik. Az egyensúlyzavarok az amikacin és kanamycin esetében ritkábbak. Nephrotoxicitás inkább kanamycin,

amikacin vagy capreomycin szedése esetén fordul elő. A neurotoxicitás gyakori jelenség, leggyakrabban a szájkörüli izmok paresthesiája figyelhető meg.

Terhesség és szoptatás alatt az aminoglikozidok alkalmazása kontraindikált. A központi idegrendszeri penetráció rossz.

Veseelégtelenségben az oto- és nephrotoxicitás fokozott veszélye miatt mindenképpen dóziscsökkentés szükséges és az adagolást heti kétszeri vagy háromszori alkalomra kell csökkenteni. Az ilyen intemittáló kezelés esetében a 12-15 mg/kg dózisban való adagolás javasolt, dialízist követően a baktericid hatás megtartása és a túl korai gyógyszerkimosás elkerülése érdekében. Májbetegség esetén az aminoglikozidok alkalmazhatók.

A kezelés megkezdése előtt audiogramm, Romberg teszt, szérum kreatinin meghatározás szükséges. Ezt követően havonként vesefunkció kontroll és a beteg hallással, egyensúlyzavarokkal kapcsolatos alapos kikérdezése javasolt. Ismételt audiológiai és vesztibuláris vizsgálat csak panaszok esetén jön szóba. Capreomycin használata esetén havonkénti kálium és magnéziumszint ellenőrzés is szükséges.

2.3.2. Cycloserin

A Cycloserin (CS) a rezisztens tuberkulózis kezelésére alkalmazott másodvonalbeli antituberkulotikum. Emellett egyéb nem hepatotoxikus szerekkel kombinálva akut hepatitisben szenvedő beteg átmeneti antituberkulotikum kezelésére is használható.

Adagolás

Felnőttek és gyermekek esetében is napi 10-15 mg/kg (max. 1,0 g) cycloserin adása javasolt. Általában napi kétszer 500-750 mg a szokásos adagolás. Napi 500 mg feletti dózisok esetén a mellékhatások gyakoribbak. A 20-35 mg/ml csúcskoncentráció beállítását célzó szérumszint-mérések segítik az optimális dózis beállítását.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

A CS szedése kapcsán jelentkező mellékhatások elsősorban a központi idegrendszert érintik. A panaszok enyhe fejfájástól, nyugtalanságtól kezdve súlyos görcsrohamokig, pszichózisig terjedhetnek. Ritkábban perifériás neuritis is felléphet. A neurotoxikus mellékhatások mérséklésére napi 100-200 mg pyridoxin adható.

Terhességben kevés adat áll rendelkezésre az esetleges mellékhatásokat illetően, ezért csak akkor alkalmazható, ha más lehetőség nincs a tuberkulózis kezelésére. A központi idegrendszerben a szérumszinttel megegyező koncentrációt ér el.

Károsodott vesefunkció esetén mindenképpen óvatosság, dóziscsökkentés és a szérumszint monitorozása szükséges. Kisebbség mint 50 ml/perc kreatinin clearance esetén csak dialízis mellett adható cycloserin, napi 250 mg vagy hetente háromszor 500 mg dózisban. Májbetegség esetén az alkohol indukálta hepatitis igényel figyelmet, az ilyen betegek cycloserin mellett hajlamosabbak görcsrohamokra.

A cycloserin alkalmazása esetén panaszmentes esetben havonkénti, panaszok esetén még gyakoribb neuropsychiátriai ellenőrzés szükséges.

2.3.3. Ethionamid

Az ethionamid (ETH) az INH-val rokon kémiai szerkezetű, rezisztens tuberkulózis kezelésére használt másodvonalbeli antituberkulotikum. A szerkezeti rokonság miatt ETH és az INH között keresztrezisztencia fordulhat elő.

Adagolás

Felnőtteknek és gyerekeknek is napi 15-20 mg/kg (max. 1,0 g) ETH adása javasolt.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

Mellékhatásként hányinger, fémesség, hányás, étvágytalanság léphet fel. Az ETH az INH-hoz hasonló hepatotoxikus mellékhatásokat okozhat, mintegy az esetek 2%-ában. Igen ritkán perifériás neuritis, optikus neuritis, idegesség, depresszió, gynecomastia, alopecia, hypothyreoidismus, diabetes is felléphet.

Az ETH terhességben kontraindikált. Központi idegrendszeri penetrációja jó, a liquorban a szérumkoncentrációval megegyező értékek mérhetők. Kisebb mint 30 ml/perc kreatinin clearance vagy haemodialízis-kezelésben részesülő betegek esetében napi 250-500 mg csökkentett dózis javasolt. Májbetegségben szenvedőknél óvatosságot igényel az alkalmazása.

Időszakos májfunkciós kontroll az INH és RMP szedése kapcsán leírtaknak megfelelően az ethionamid esetében is szükséges.

2.3.4. p-Aminoszalicilsav

A p-Aminoszalicilsavat (PAS) 1943-ban Lehmann állította elő először, és már 1944-ben alkalmazták tuberkulózis kezelésére. Jelenleg rezisztens tuberkulózis kezelésére használt másodvonalbeli antituberkulotikum.

Adagolás

Felnőtteknek napi 8-12 mg/kg PAS adása javasolt napi két-három adagra osztva. Gyerekek esetében napi 200-300 mg/kg adása javasolt ugyancsak napi két-három adagra osztva.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

A leggyakrabban gasztrointesztinális mellékhatások jelentkezhetnek. Ritkábban hepatotoxicitás, malabszorpciós szindróma, steatorrhoea, szérum folsavszint csökkenés, és a prothrombin idő megnyúlásához kapcsolódó koagulopátia is előfordulhat. Gyakoribb mellékhatás a hypothyreoidismus, különösen ethionamiddal való együttes adagolás esetén. Ilyenkor hormonpótlás is szükséges lehet.

2.3.5. Fluorokinolonok

A fluorokinolonok közül a levofloxacinnak, a moxifloxacinnak és a gatifloxacinnak van számottevő antituberkulotikum aktivitása, ofloxacin és ciprofloxacin esetében ez a hatás jelentősen mérsékeltebb. Ez utóbbiak alkalmazása a tuberkulózis kezelésében a fluorokinolon rezisztencia veszély miatt sem javasolt. Jelenleg a legtöbb tapasztalat a levofloxacinnal áll rendelkezésre, ezek a szer hosszantartó, biztonságos és hatékony alkalmazhatóságát jelzik. Antituberkulotikum rezisztens tuberkulózis kezelésére, valamint intolerancia miatt bármelyik első

vonalbéli szer pótlására a fluorokinolonok közül ezért az első választandó szer a levofloxacin.

Adagolás

A levofloxacin napi 750 mg dózisban adható. Gyerekeknek és serdülőknek a csont és porcfejlődési zavarok veszélye miatt adása csak MDR tuberkulózisban jön szóba. Az optimális dózis esetükben nem ismert.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszerinterakció

A leggyakrabban jelentkező mellékhatások a hányinger, inszomnia, fejfájás, pruritus, fotoszenzitivitás.

Terhesség alatt a fluorokinolonok alkalmazását kerülni kell. Levofloxacin esetében a központi idegrendszeri penetráció közepes, a szérumban koncentráció 16-20%-a mérhető a liquorban. Az antacidok a fluorokinolonok felszívódását jelentősen csökkentik. Kisebbség mint 50 ml/perc kreatinin clearance esetében dóziscsökkentés (heti háromszor 750-1000 mg) szükséges, a haemodialízis nem távolítja el a gyógyszert. Májbetegségben szenvedő betegnél is veszély nélkül használható.

1.5. A kezelés formái

A tuberkulózis kezelésének leggyakrabban alkalmazott formáit az 1. táblázat foglalja össze (tenyésztéssel pozitív beteg és antituberkulotikum érzékeny törzs esetében). Mivel hazánkban a még soha nem kezelt betegek között az INH rezisztencia 4% feletti, minden olyan esetben, amikor az antituberkulotikumokat aktív tuberkulózis kezelése céljából alkalmazzák, a kezelést négyes kombinációval kötelező kezdeni: 2 hónap

kezdeti intenzív szakasz INH, RMP, PZA és EMB, majd 4 hónap utókezelési szakasz INH és RMP, amennyiben a törzs nem rezisztens. Bár a streptomycin (SM) az EMB-al közel egyenlő hatékonyságú, a parenterális adagolás illetve a gyakoribb rezisztencia miatt szerepe az első vonalbeli kezelésben visszaszorult.

Bizonyos helyzetekben szükségessé válhat a 4 hónapos utókezelési szakasz meghosszabbítása 7 hónapra. Erre azoknál a betegeknél van szükség, akiknek a kezelés második hónapjának végén levett mintáiból történt tenyésztések még mindig pozitívak (de a kórokozó érzékeny az alkalmazott gyógyszerekre) és/vagy a felfedezéskor a mellkas rtg-vizsgálat cavitációt mutatott ki. Ezekben a betegeknél a relapszus háromszor gyakoribb a kezelés megnyújtása nélkül. A kezelés történhet naponkénti, heti kétszeri illetve háromszori gyógyszerbevitel formájában (1. táblázat). A különböző kezelési sémáknak megfelelő adagolást a 2. táblázat foglalja össze.

Az ismételt tenyésztéssel negatív, de klinikailag tuberkulózis gyanús betegek esetében, amennyiben két hónapos antituberkulotikum kezelést követően a mellkas röntgen felvételen változás nem látható, a négy hónapos INH, RMP, PZA, EMB kezelés is elfogadható. Az ilyen betegek esetében, ha a tuberkulózis valószínűsége kicsi, de mégsem zárható ki, a második 2 hónapban a PZA és az EMB elhagyható.

2.4. A kezelés monitorozása

A kezelés eredményességének, hatásosságának az ellenőrzésére, nyomon követésére alapvetően nem a radiomorfológiai kép hanem a

mycobacteriológiai vizsgálatok (mikroszkópia, tenyésztés és rezisztencia meghatározás) alkalmasak (részletesen lásd előbb). Ahhoz, hogy a második hónap végén a PZA és EMB a kombinációból elhagyható legyen, a rezisztencia vizsgálatok eredményének ekkorra ismerteknek kellene lenni. A hatásos kezelés legfőbb alapja az ellenőrzött gyógyszerbevitel (directly observed therapy; DOT), amikor a beteg a terápiát felügyelő személy előtt nyeli le gyógyszereit. A beteg gyógyszereszedésének ellenőrzését a tabletták időszakos átszámolásával, illetve az INH és RMP kimutatását célzó vizeletvizsgálattal is kiegészíthetjük. Az utóbbi indikátor tesztsíkok alkalmazásával, laboratórium igénybevétele nélkül, néhány percen belül elvégezhető.

2.5. A kezelés „komplettálása” és megszakítása

A kezelés komplettálása nem egyedül a kezelés időtartamától, hanem a beteg által bevett adagok teljes számától függ. Nem ritka, hogy a szükséges bevett adagszám a kitűzött kezelési időtartam alatt nem teljesíthető a beteg nem megfelelő együttműködése vagy az antituberkulotikumok okozta mellékhatások miatt. Ha a kezelés a kezdeti intenzív szakban több mint két hétre megszakad, a kezelést előlről kell kezdeni a korábban alkalmazott gyógyszerekkel, ha ennek nincs akadálya (pl. mellékhatás). Ha 14 napon belül vagyunk akkor a kezelés folytatható, de a teljes adagszámnak meg kell lennie, azaz a kezdeti intenzív szakasz a megszakítás idejével megnyúlik. Ha a kezelés megszakítása az utókezelési szakban történik és a beteg a szükséges adagok legalább 80%-át már megkapta, akkor a kezelés folytatásától el lehet tekinteni, ha

a beteg a betegség a felismeréskor mikroszkóposan negatív volt. A betegség felismerésekor mikroszkóposan pozitív betegnél a kezelés folytatása javasolt a teljes előírt adagszámban, a kezelési időt ennek megfelelően meghosszabbítva. Ha a beteg az adagok kevesebb, mint 80%-át kapta csak meg és a kezelési szünet hosszabb volt, mint 3 hónap, akkor a kezelést előlről kell kezdeni. Ha a kezelési idő megszakadása rövidebb 3 hónapnál, akkor mód van a kezelés folytatására a teljes adagszám eléréséig.

2.6. Relapszus és sikertelen kezelés

Relapszusról akkor beszélhetünk, ha a beteg az antituberkulotikum kezelésnek köszönhetően tenyésztés negatívvá válik és az is marad a kezelés befejeztéig, de a kezelés befejezését követően a tenyésztés ismét pozitív lesz, illetve ha a beteg klinikai vagy radiológiai romlást mutat. A klinikai tapasztalatok tanúsága szerint a relapszus a kiterjedt megbetegedésben szenvedőknél, illetve azok esetében akik a kezelés második hónapjának végén még tenyésztés pozitívok, sokkal gyakoribb. A relapszus általában a kezelés befejezését követő első 6-12 hónap folyamán jelentkezik. Relapszus gyanúja esetén minden eszközzel törekedni kell a bakteriológiai megerősítésre és a rezisztencia vizsgálatok elvégzésére. A relapszus lehet endogén reaktiváció (a hátramaradó dormáns populációból kiindulva) vagy exogén reinfekció eredménye. DOT kezelt betegek esetében, akik RMP-t tartalmazó kombinációval voltak kezelve, igen nagy a valószínűsége annak, hogy a relapszus hátterében

érzékeny kórokozó áll. A rezisztenciaeredmények megérkeztéig, ezek a betegek tehát a standard négyes kombinációval kezelhetők. Ha a beteg nem DOT kezelésben részesült, illetve gyógyszereszedése rendszertelen volt, akkor a szerzett antituberkulotikum rezisztencia veszélye fokozottabb és a standard négyes kombinációt két további szerrel kell kiegészíteni a rezisztencia vizsgálatok visszaérkeztéig. Ez különösen olyan betegek esetében elengedhetetlen, akiknek az immunrendszere károsodott, légzési tartaléka beszűkült, központi idegrendszert érint a megbetegedés, vagy egyéb életveszélyes állapotban vannak. Exogén reinfekció alapos gyanúja esetén hagyományos és molekuláris epidemiológiai vizsgálatokkal igyekezni kell a fertőző forrás azonosítására és a kombináció összetételét az index eset gyógyszerérzékenységi profiljához kell szabni.

A kezelést sikertelennek kell tartani akkor, ha a beteg folyamatosan vagy átmeneti tenyésztés negativitás után ismételten, de az antituberkulotikum kezelés negyedik hónapja után tenyésztés pozitív. A sikertelen kezelés leggyakoribb oka vagy a nem megfelelő együttműködés (rendszertelen gyógyszereszedés), az inadekvát antituberkulotikum kombináció, DOT kezelés hiánya, fel nem ismert antituberkulotikum rezisztencia, de előfordulhat a kezelési szabályok betartása mellett is pl. malabszorpció következtében. Az ilyen betegeket rezisztens kórokozóval fertőzöttnek kell tartani mindaddig míg a rezisztencia vizsgálatok eredményei vissza nem érkeznek. A kezelést legalább két (de inkább három) olyan szerrel kell kiegészíteni, amelyeket a beteg korábban még nem kapott. A rezisztencia vizsgálatok eredményeinek megfelelően a

beteg kezelését módosítani kell. A sikertelennek bizonyult antituberkulotikum kombinációt soha nem szabad csak egyetlen szerrel bővíteni.

2.7. Speciális kezelési helyzetek

A terhesség, az antituberkulotikum okozta mellékhatások, a HIV pozitív betegek tuberkulózisa, az extrapulmonális tuberkulózis bizonyos formái, valamint antituberkulotikum rezisztencia esetén speciális kezelési terv felállítása és az ilyen betegek ellátásában jártas szakértővel való konzultáció szükséges.

Azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak PZA kezelést (súlyos májlézió, köszvény, vagy terhesség miatt) az utókezelési szakaszt 7 hónapra kell növelni (3. táblázat). Azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak INH-t (hepatotoxicitás, monorezisztencia) 6 hónapos RMP, PZA, EMB kezelés javasolt. A RMP kontraindikációja esetén (hepatotoxicitás, monorezisztencia) minimálisan 9, de inkább 12 hónapos INH, PZA, EMB kezelés jön szóba.

A HIV fertőzött tuberkulózis betegek kezelése, abban az esetben ha proteáz inhibitor (PI) vagy non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) kezelés alatt állnak igen komplex feladat, ezért mindenképpen szakértővel való egyeztetést igényel. Egyéb esetben a nem HIV fertőzöttekkel kapcsolatos ajánlások érvényesek. A PI-ok és NNRTI-ok RMP-el történő együtt adása kontraindikált, mivel a RMP szubterápiás szintre csökkentheti e szerek szérumkoncentrációját. A RMP helyett ezért a rifabutin adása javasolt, ám még ez a szer is 20-25%-os PI és NNRTI

szérum koncentráció csökkenést eredményezhet. Ezért a rutinszerűen alkalmazott rifabutin dózist csökkenteni (napi 300 mg helyett napi 150 mg), míg az PI és NNRTI dózisokat emelni kell. A nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI) nem igényelnek rifabutin dózis változtatást.

Az extrapulmonális tuberkulózis kezelése általánosságban megegyezik a tüdő- tuberkulózis fentebb részletezett elveivel. Miliáris és ízületi tuberkulózis, illetve meningitis basilaris esetén legalább 12 hónapos kezelés javasolt, különösen csecsemők és kisgyermekes esetében. Pleuritis, pericarditis tuberculosa-ban és meningitis basilaris-ban az antituberculoitikumok mellett glükokortikoidok alkalmazása is szükséges lehet. Az első két kórforma esetén a szteroid kezeléstől a folyadék felszaporodás ütemének csökkenését, a nehézlégzés, az esetleges pleurális fájdalom enyhülése várható. Nem befolyásolja azonban számottevően a szteroid kezelés a reziduális pleura callus kialakulását illetve annak mértékét. Meningitis basilaris-ban a szteroid kezelés csökkenti az intracraniális nyomásfokozódást, a cerebrális ödéma mértékét, az arachnoiditis mérséklésével segít kiküszöbölni a következményes hydrocephalus, craniális idegbénulások és gerincvelői blokádkialakulását, mindezek miatt jelentősen mérsékli ennek a súlyos kórformának a mortalitását. Általában napi 1 mg/kg prednisolon adása javasolt 4-8 héten át, a kortikoszteroid ezt követően 2-3 hét alatt építendő le. Súlyos állapotban, tekintettel arra, hogy a RMP a

glükokortikoid szérumkoncentrációt jelentősen lecsökkenti, magasabb dózis alkalmazása is szükséges lehet.

2.8. Az antituberkulotikum rezisztens tuberkulózis kezelése

Megkülönböztetett figyelmet, valamint egyénre szabott, individuális kezelési tervet igényelnek az antituberkulotikum rezisztens esetek. Ezek a betegek ugyanis sokkal lassabban gyógyulnak, hajlamosabbak a relapszusra, ezáltal hosszabb ideig fertőzőképesek. A rezisztens betegek individuális kezelését mindig alapos és részletes (mind az első mind a másodvonalbeli antituberkulotikumokat érintő) rezisztencia vizsgálatok eredményeire kell alapozni. Rezisztens, illetve polirezisztens esetben általában az ún. másodvonalbeli antituberkulotikumok (capreomycin, kanamycin, amikacin, ethionamid, para-amino-szalicilsav, cycloserin, clofazimin, fluorokinolonok, makrolidek) adása is szükségessé válik. Ezek gyakran meglehetősen toxikus szerek, ami az igen hosszú gyógykezelés mellett tovább ronthatja a beteg együttműködését, ezáltal rontja a gyógyeredményt.

A kezelést legalább három újabb szerrel kell kiegészíteni, amelyekre a kórokozó a rezisztencia vizsgálatok szerint érzékeny. Ezek közül egy lehetőleg parenterális készítmény legyen. A kezelés ne szűküljön három szer kombinációjára, ha további aktív és még nem alkalmazott szerek is rendelkezésre állnak. Multi-rezisztens (MDR = legalább INH és RMP rezisztens) esetekben a négy-hat szerből álló kombináció bizonyult a leghatásosabbnak. A kezelés módja csak DOT lehet, az intermittáló

kezelés kontraindikált. Intermittáló kezelés esetlegesen a parenterális készítmény esetében jöhet szóba 2-3 hónapos naponkénti kezelést követően. Az érzékenységi vizsgálatok alapján *in vitro* rezisztensnek bizonyult szerek adása nem javasolt. Kivétel lehet az INH, amennyiben *in vitro* alacsony fokú INH rezisztencia volt kimutatható (ehhez szükséges, hogy a laboratórium alacsony és magas INH koncentráció mellett is végezzen meghatározást). Ilyen esetben megfontolható az INH emelt dózisban való folytatása, az INH rezisztencia miatt egyébként kötelező terápiás változtatások mellett. RMP rezisztencia esetén az esetek túlnyomó többségében rifabutin és szinte minden esetben rifapentin keresztrezisztencia észlelhető, így ezen alternatív rifamicin származékok adása ritkán jön szóba. A SM és az egyéb parenterális aminoglikozidok (amikacin, kanamycin, capreomycin) között nincs keresztrezisztencia, de az amikacin és a kanamycin közötti keresztrezisztencia általános. Két parenterális szer párhuzamos alkalmazása nem javasolt, mivel nem jár a kezelés hatékonyságának fokozódásával, viszont a mellékhatások kialakulása gyakoribb. A PZA-val szembeni hagyományos rezisztencia-meghatározási módszerek nem kellően pontosak és ezért nem is minden laboratórium végzi. A PZA monorezisztencia ritka, viszont ha ilyen eredmény kerül visszajelzésre, akkor *M. bovis*, vagy *M. bovis* BCG megbetegedéssel kell számolni, mivel a *M. tuberculosis* complex ezen tagjai természetes rezisztenciát mutatnak a PZA-al szemben.

Bizonyos monorezisztens helyzetekben nem feltétlenül szükséges a terápiás kombináció bővítése, hanem a kezelés időtartama változik. Így

INH monorezisztencia esetében 6 hónapos folyamatos RMP, PZA, EMB kezelés javasolt. RMP monorezisztencia esetén 9, de inkább 12 hónapos folyamatos INH, PZA, EMB kezelés szükséges. PZA monorezisztencia esetén is 9 hónapos folyamatos INH, RMP, EMB kezelés jön szóba. Poli-, MDR és XDR esetekben azonban a kezelést mindenképpen újabb, in vitro hatásosnak bizonyult szerekkel kell bővíteni a fentebb részletezetteknek megfelelően és az így összeállított kombinációt ez első negatív tenyésztések visszaérkeztétől számított 18-24 hónapig kell alkalmazni. A rezisztens tuberkulózis kezelésére javasolt leggyakoribb antituberkulotikum kombinációkat a 4. táblázat foglalja össze.

1. Táblázat. Gyógyszerérzékeny kórokozó okozta tuberkulózis kombinált antituberkulotikum kezelési sémái tenyésztés pozitív esetben

Intenzív szakasz	Utókezelési szakasz	Teljes adagszám
------------------	---------------------	-----------------

Gyógyszer	Adagolás	Gyógyszer	Adagolás	
INH RMP PZA EMB	Heti 7 nap, 56 adag (8 hét) vagy Heti 5 nap, 40 adag (8 hét)	INH+ RMP	Heti 7 nap, 126 adag (18 hét) vagy Hetente kétszer, 36 adag (18 hét)	182-130 adag (26hét) 92-76 adag (26 hét)
INH RMP PZA EMB	Heti 7 nap, 14 adag (2 hét), majd hetente kétszer, 12 adag (6 hét) Vagy Heti 5 nap, 10 adag (2 hét), majd hetente kétszer, 12 adag (6 hét)	INH+ RMP	Hetente kétszer, 36 adag (18 hét)	62-58 adag (26 hét)
INH RMP PZA EMB	Hetente háromszor, 24 adag (8 hét)	INH+ RMP	Hetente háromszor, 54 adag (18 hét)	78 adag (26 hét)
INH RMP EMB	Heti 7 nap, 56 adag (8 hét) vagy Heti 5 nap, 40 adag (8 hét)	INH+ RMP	Heti 7 nap, 217 adag (31 hét) vagy Hetente kétszer, 62 adag (31 hét)	273-195 adag (39 hét) 118-102 adag (39 hét)

INH= isoniacid, RMP = rifampicin, PZA= pyrazinamid, EMB = ethambutol

2. Táblázat. Az antituberkulotikumok adagolása

	Felnőtt/	Napi	Heti kétszeri	Heti háromszori
--	----------	------	---------------	-----------------

	gyermek	adagolás	adagolás	adagolás
INH	Felnőtt (max.)	5 mg/kg (300 mg)	15 mg/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg)
	Gyermek (max.)	10-15 mg/kg (300 mg)	20-30 mg/kg (900 mg)	-
RMP	Felnőtt (max.)	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
	Gyermek (max.)	10-20 mg/kg (600 mg)	10-20 mg/kg (600 mg)	-
PZA	Felnőtt	1,0 g (<55kg)	1,5 g (<55kg) 2,5 g (56-75kg)	2,0 g (<55kg) 3,0 g (56-75kg)
	Gyermek (max.)	1,5 g (56-75kg) 2,0 g (75+ kg) 15-30 mg/kg (2,0 g)	3,0 g (75+ kg) 50 mg/kg (4,0 g)	4,0 g (75+ kg) -
EMB	Felnőtt (max.)	25 mg/kg első 2 hónap	50 mg/kg	30 mg/kg
	Gyermek (max.)	15 mg/kg utolsó 4 hónap (max. 2,5 g)	30-50 mg/kg	-

A 14 év vagy 40 kg testsúly feletti gyermekek esetében a felnőtt dózisok alkalmazandók.

INH= isoniacid, RMP = rifampicin, PZA= pyrazinamid, EMB = ethambutol

3. Táblázat. A rifampicin szedése kapcsán felmerülő leggyakoribb gyógyszer-interakciók

A rifampicin az alábbi gyógyszerek szérumban való koncentrációját szignifikánsan csökkenti:

	HIV-1 proteáz inhibitorok (saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir)
	Nonnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (delaviridin, nevirapin, efavirenz)
	Makrolid antibiotikumok
	Doxycyclin
	Azol antifungális szerek
	Chloramphenicol
	Mefloquin
	Tamoxifen
	Levothyroxin
	Methadon
	Acenokumarol/Warfarin
	Kortikoszteroidok
	Phenitoin
metoprolol, enalapril, digoxin, kinidin, propafenon	Verpamil, nifedipin, diltiazem, propranolol, Theophyllin
repaglinid	Tolbutamid, chlorpropamid, glyburid, glimepirid,
	Haloperidol, benzodiazepinek

4. Táblázat. Az antituberkulotikum rezisztens tuberkulózis kezelésére ajánlott terápiás kombinációk

Rezisztencia	Javasolt kombináció	Kezelési időtartam
INH (\pm SM)	RMP, PZA, EMB (fluorokinolon erősítheti a kombinációt elsősorban kiterjedt megbetegedésben)	6 hónap
INH és RMP (\pm SM)	PZA, EMB, Fluorokinolon, i.v. antituberkulotikum \pm egyéb antituberkulotikum	18-24 hónap
INH, RMP (\pm SM), és EMB vagy PZA	EMB vagy PZA, Fluorokinolon, i.v. antituberkulotikum és két egyéb antituberkulotikum	24 hónap
RMP	INH, PZA, EMB (fluorokinolon erősítheti a kombinációt elsősorban kiterjedt megbetegedésben)	9-12 hónap

INH = isoniacid, RMP = rifampicin, EMB = ethambutol, PZA = pyrazinamid, SM = streptomycin

III/2. Sebészeti jellegű ellátás

Ellátási szintek: tüdőtuberkulózis – mellkassebészeti osztály

extrapulmonalis tuberkulózis – az érintett

szervnek megfelelő osztály

2.1. Műtét

Tüdőtuberkulózisban műtéti terápiára csak kivételesen kerül sor. MDR esetekben, ha az elváltozás körülírt és még van hatásos

antituberkulotikum, elvégezhető a beteg tüdőrészt reszekciója, gyógyszeres védelemben. Az előírt antituberkulotikum kezelést műtéti megoldás esetén is alkalmazni kell.

Extrapulmonalis tuberkulózisban gyakrabban van szükség sebészi terápiára, főként csont-izületi (gerinc), nyirokcsomó és urogenitális lokalizáció esetén.

IV. Egyéb eljárások

1.1. Betegoktatás

A beteget részletesen tájékoztatni kell betegségének természetéről, a betegség terjedésének módjáról és ennek megelőzéséről, az (ellenőrzött) gyógyszeres kezeléssel (rendszeresség, időtartam), az ellenőrző vizsgálatok (rtg, bakteriológia) szükségességéről és át kell adni részére nyomtartott beteg-tájékoztatót. A tájékoztatásba lehetőleg be kell vonni a beteg hozzátartozóját és meg kell nyerni együttműködését.

V. Gondozás

1. Primér és szekunder prevenció feladatai

Primér prevenció: újszülöttek kötelező BCG oltása.

Szekunder prevenció: fertőzöttek (látens tuberkulózis) profilaktikus gyógyszeres kezelése.

2. Prognózis

Amennyiben a betegséget gyógyszerérzékeny baktériumok okozták, a tuberkulózis eredményesen gyógyítható betegség (várható gyógyulási arány 80% fölött); a kezelés javasolt időtartama 6-9 hónap. Gyógyszerrezisztens baktériumok esetén a prognózis kevésbé kedvező, különösen igaz ez a MDR tuberkulózisra a szokásosnál hosszabb kezelés és a gyógyszerek mellékhatása miatt. MDR tuberkulózisban a várható gyógyulási arány 50% körül, a kezelés javasolt időtartama 18-24 hónap.

3. Ellenőrzés

A gyógykezelés során, a kezelés hatásosságának ellenőrzésére, követésére a következő vizsgálatokat kell elvégezni:

3.1. Mellkas átnézeti röntgenfelvétel

3 havonként

3.2. Bakteriológiai vizsgálatok

3.2.1. A kezdetben mikroszkóposan saválló pozitív betegek esetében

havonta mikroszkópos köpetvizsgálat és tenyésztés.

- Ha a mikroszkópos vizsgálat eredménye két egymást követő hónapban negatív, a továbbiakban csak a kezelés befejezésekor kell mikroszkópos köpetvizsgálatot végezni
- Ha a tenyésztés eredménye két egymást követő hónapban negatív, utána két-háromhavonta kell tenyésztést végezni, utoljára a kezelés befejezésekor.

3.2.2. A kezdetben mikroszkóposan saválló negatív betegek esetében

a mikroszkópos vizsgálatot egy hónap elteltével meg kell ismételni. Ha akkor is negatív, nem kell több mikroszkópos vizsgálatot végezni.

3.2.3. A kezdetben mikroszkóposan saválló negatív betegek esetében

egy és két hónap elteltével kell köpettenyésztést végezni.

- Ha ezen tenyésztések közül bármelyiknek az eredménye pozitív, addig kell havonta ismételni a tenyésztést, amíg legalább két egymást követő hónapban negatív lesz az eredmény. Ezt követően két-háromhavonta szükséges tenyésztést végezni, utoljára a kezelés befejezésekor.
- Ha ezeknek a tenyésztéseknek az eredménye negatív, legközelebb a kezelés befejezésekor kell tenyésztést végezni.

3.3. Laboratóriumi vizsgálatok

3.3.1. Vérsejtsüllyedés

a kezelőorvos megítélése szerint.

3.3.2. Máj enzimvizsgálatok

Abban az esetben, ha a kezelés megkezdése előtt végzett vizsgálatok kóros (emelkedett) értéket mutattak és/vagy a kórelőzményben alkoholfogyasztás, epekövesség, egyéb májártalomra utaló adat van, a vizsgálatot két hét gyógyszerzedés után meg kell ismételni. Ha az értékek nem romlottak, a kezelés folytatható és az enzimvizsgálatokat a kezelés alatt havonta tanácsos megismételni.

A fent említett veszélyeztető tényezők hiányában potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek esetén kezdetben havonta, majd kéthavonta kerülhet sor a vizsgálat megismétlésére.

3.3.3. Szérum húgysavmeghatározás.

Elvégzése két hónapon túl tartó PZA kezelés esetén javasolt havonta-kéthavonta.

3.3.4. Az egyes gyógyszerek alkalmazása esetén

A mellékhatások monitorozása céljából végzendő laboratóriumi és egyéb vizsgálatok a gyógyszer ismertetésénél találhatóak meg, ezeket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt feltétlenül el kell végeztetni.

VI. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Diagnózis: a bakteriológiai vizsgálatok (mikroszkópos és tenyésztés) aránya, a bakteriológiailag igazolt esetek aránya, a tenyésztéssel pozitív esetekben a rezisztenciavizsgálatok aránya.

Terápia: a kezdő gyógyszerkombináció összetétele, az antituberkulotikum kezelés időtartama, a rezisztens esetekben alkalmazott antituberkulotikumok és a rezisztencia összefüggése.

Monitorozás: a kezelés hatásosságának ellenőrzésére előírt kontrollvizsgálatok elvégzése

Gyógyeredmény: kohorszvizsgálat (az antituberkulotikum kezelés megkezdésétől számított 12 hónap elteltével a beteg helyzete –

eredményes kezelés, sikertelen kezelés, félbeszakított kezelés, meghalt, eltűnt)

VII. A protokoll bevezetésének feltételei

1. Tárgyi feltételek

Az ország egész területén elérhető járó- és fekvőbeteg szakellátás (tüdőgondozók, pulmonológiai osztályok). Megfelelő kapacitású mycobacteriológiai laboratóriumok, amelyek alkalmasak mikroszkópos és megfelelő metodikával végzett (szilárd és folyékony táptalaj) tenyésztéses bakteriológiai vizsgálatok végzésére. Gyógyszerérzékenységi vizsgálatok hozzáférhetősége az ország egész területén.

2. Személyi feltételek

A tüdőgondozókban 50.000 lakosonként egy tüdőgyógyász szakorvos, pulmonológiai osztályokon 10 ágyanként egy tüdőgyógyász szakorvos vagy szakorvos-jelölt. Mycobacteriológiai laboratóriumban egy laboratóriumi szakorvos. Minden intézményben megfelelő számú egészségügyi szakdolgozó.

3. Szakmai/képzési feltételek

A protokoll oktatása a szakorvosképzés és szakorvos továbbképzés keretében.

4. Egyéb feltételek

Antituberkulotikumok és tuberkulin folyamatos ellátásának biztosítása.

VIII. Irodalomjegyzék

- 1./ American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
- 2./ World Health Organisation. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO, Geneva, 2003.
- 3./ Iseman, M. D. A clinician's guide to tuberculosis. 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 4./ Anonymus. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. 2000. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161:S221-S247.
- 5./ Garay, S.M. Pulmonary tuberculosis, p. 395-426. *In* W. N. Rom and Garay S.M. (ed.), Tuberculosis. 2004. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- 6./ Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis. An international approach-2nd ed. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, 2000.
- 7./ Hopewell PC. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. *In*: Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA (eds). Textbook of respiratory medicine, 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PE, 2005.
- 8./ World Health Organisation. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. 3rd ed. WHO, Geneva, 2003.
- 9./ World Health Organisation. TB/HIV A clinical manual. 2nd ed. WHO, Geneva, 2004.
- 10./ A pulmonológiai intézmények 2005. évi epidemiológiai és működési adatai. OKTPI, Budapest, 2006.
- 11./ Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report, 2006. WHO, Geneva.
- 12./ Centers for Disease Control and Prevencion. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to senond-line drugs – Worldwide, 2000-2004. *MMWD* 2006; 55: 301-305.

IX. Melléklet

1. A protokoll fejlesztés módszerei

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

Nemzetközi szervezetek (WHO, IUATLD, EuroTB) és tekintélyes külföldi intézmény (CDC) illetve szakmai társaság (ATS) által kiadott irányelvek alapján, azokat az irodalmi hivatkozásokat vettük figyelembe, amelyek megfelelnek a fenti irányelveknek.

A magyarországi adatokat az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet kiadványa alapján adtuk meg.

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az ajánlásokat a hazai intézményi, szabályozási és epidemiológiai viszonyoknak megfelelően adaptáltuk.

1.3. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata

I. szintű bizonyíték: Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat és ilyen vizsgálatok összefoglalása.

II. szintű bizonyíték: Jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálat.

III. szintű bizonyíték: Minden egyéb kontrollált vizsgálat

IV. szintű bizonyíték: Kontroll nélküli vizsgálatok, szakértői vélemények.

Ajánlási szintek:

A: Legalább egy I. szintű vagy két II. szintű bizonyíték

B: Legalább egy II. szintű vagy három III. szintű bizonyíték

C: Legalább két III. szintű bizonyíték.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

Tájékoztató tuberkulózisban szenvedő betegek és hozzátartozóik részére. Magyar Tüdőgyógyász Társaság, 2006. Ezt a kiadványt minden tüdőgondozó és pulmonológiai osztály megkapta és tuberkulózis diagnózisának megállapítása esetén a szóbeli tájékoztatás mellett átadják a betegnek.

3. Rövidítések

CDC – Center of Disease Control and Prevention

CS – Cícloserin

DOT – Directly Observed Therapy (ellenőrzött kezelés)

ETH – Ethambutol

EuroTB – Európai Tuberkulózis Surveillance Központ

INH – Isonicid

IUATLD – International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

MDR – Multidrug Resistant Tuberculosis

PAS – Paraamino-szalicilsav

PZA - Pyrazinamid

SM – Streptomycin

Tbc – tuberkulózis

WHO – World Health Organisation (Egészségügyi Világszervezet)

XDR – Extensive drug resistant tuberculosis

