

**A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja
a tuberkulózis diagnosztikájáról és terápiájáról
2011. EüK. 18. szám NEFMI közlemény 18
(hatályos: 2011.09.16 -)**

(1. módosított változat)

Készítette: a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

1.1. A protokoll témája a tuberkulózisdiagnosztikája 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, Euro TB) és más külföldi szervezetek (CDC) ajánlásait és az érvényben lévő hazai rendelkezéseket.

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

1.3.1. Ellátottak: tuberkulózisfertőzés és megbetegedés gyanúja, tuberkulózissal fertőzöttek, tuberkulózis betegségekre veszélyeztetettek, tuberkulózis betegségben szenvedők.

1.3.2. A protokollt alkalmazó ellátók: pulmonológiai járóbeteg-ellátó intézmények (tüdőgondozók), pulmonológiai fekvőbeteg ellátó intézmények (kórházi és klinikai pulmonológiai osztályok), mikobakteriológiai 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 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* azonosítottak (igazolt tuberkulózis), vagy akinél az orvos klinikai vizsgálattal aktív tuberkulózis diagnózisát állapította meg, vagy akinél a tuberkulózis diagnózisát post mortem (sectióval) igazolták.

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.

2.2. Latens tuberkulózisfertőzés – ebbe a csoportba tartoznak mindazok, akik *Mycobacterium tuberculosis* megfertőződtek, azonban a szervezetükben a tuberkulózis megbetegedés nem alakult ki. Ezeknek az egyéneknek fokozott a tuberkulózis megbetegedési kockázatuk, életük során átlagosan 10%-uknál alakul ki klinikai tuberkulózis. Ez a fokozott megbetegedési kockázat preventív antituberkulotikum kezeléssel csökkenthető. Korábban a latens 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 tuberkulózisfertőzés és a BCG-vakcináció vagy az atípusos Mycobacteriumok okozta reakció nem különíthető el biztonsággal), és a korlátozott szenzitivitás (csökkent celluláris immunitás vagy immunszuppresszív kezelés következtében az eredmény fertőzötteknél is negatív lehet), valamint az ún. booster hatás (néhány héten belül megismételt tuberkulinpróba esetén újabb Mycobacterium tuberculosis-fertőzés nélkül is nagyobb lehet az induratio átmérője, ami tévesen konverzióknak tűnhet). Mindezek miatt a tuberkulinpróba a latens tuberkulózis fertőzés kimutatására csak korlátozottan használható. A közelmúltban leírt T-sejt-alapú in vitro interferon-gammateszt alkalmas a tuberkulózisfertőzés 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 tuberkulinreakciót. A tuberkulinpróba és az interferon-gamma-teszt kombinálása okozhat interpretálási nehézséget. Az interferon-gamma-teszt ismétlése esetén nincs booster hatás. A módszer megbízhatóságát immunszupprimált betegeken is bizonyították. Az interferon-gamma-teszt alkalmazásának korlátot szab költségessége és eszközigényessége, de speciális helyzetekben szükséges az alkalmazása. A tuberkulinpróba eredményétől függetlenül fertőzöttnek kell tekinteni – és preventív kezelésben kell részesíteni – az igazolt (aktív) tbc-s betegeket 5 évesnél fiatalabb vagy HIV pozitív vagy immunszupprimált 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, relapsus) (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, tuberkulózis:

- Monorezisztencia: rezisztencia egy alapszerre;
- Polirezisztencia: rezisztencia két vagy több elsővonalbeli antituberkulotikumra, de nem INH+RMP-ra egyszerre;
- Multidrug rezisztencia (MDR): rezisztencia a legfontosabb két alapszerr (INH és RMP).

- Kiterjedten rezisztens TBC (XDR, Extensively): MDR + rezisztencia egy fluorokinolonra + egy parenterális másodkvonalszintű antituberkulotikumra (streptomycin, amikacin, kanamycin, capreomycin).
- Kiemelkedően rezisztens TBC (XXDR, Extremely): gyakorlatilag nincs adható gyógyszer.

3. A betegség/állapot leírása

A tuberkulózisfertőző 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. 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 pálca pozitív betegek). A tuberkulózisfertőzés következményei meglehetősen széles változatosságot mutathatnak a teljesen tünetmentes állapottól (latens tuberkulózis) kezdve a fatális kimenetelű, gyorsan progrediáló megbetegedésig (miliaris 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 betegeknél a HIV-negatív betegekhez képest nagyobb arányban fordul elő az extrapulmonalis és a disszeminált forma (átlagosan 30, illetve 15%).

Tuberkulózisra hajlamosító egyéb körülmények:

- friss (két éven belüli) fertőzés, különösen gyermekek esetében;
- alkohol-függőség;
- kábítószer-fogyasztás/-függőség;
- nem megfelelően kezelt tuberkulózis a kórelőzményben;
- diabetes mellitus, szilikózis, szervtranszplantáció utáni állapot, kortikoszteroid- vagy egyéb immunsuppresszív kezelés, a fej és a nyak karcinómás betegsége, hematológiai megbetegedések, zsugorvесе, intestinalis bypass vagy gastrectomia 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).

A gyulladással járó ízületi betegség (rheumatooid arthritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és juvenilis idiopátiás arthritis) biológiai terápiájában (elsősorban TNF-alfa gátlás) részesült betegeknél latens tuberkulózis reaktivációját figyelték meg. Ennek a biológiai terápiák a természetes és az ellenanyag közvetítette immun védekezést 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 latens tuberkulózis fertőzés felderítésére tuberkulin bőrtesztet és/vagy interferongamma (IFN-gamma)-tesztet kell végezni (B

evidencia). Aktív tuberkulózis gyógyulása előtt biológiai terápia nem kezdhető el. Korábban nem vagy nem megfelelően kezelt gyógyult tuberkulózis, illetve pozitív IFN-gamma- 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 (mellkasröntgen, klinikai vizsgálat) kell részt venniük, figyelembe véve, hogy a biológiai terápia kapcsán az átlagosnál gyakrabban figyeltek meg extrapulmonalis tuberkulózist.

3.2. A tuberkulózis epidemiológiai helyzete Magyarországon

A megbetegedések száma az 1950-es évek eleje óta folyamatosan csökken, kivétel az 1990-1995 közötti időszak (1990: 34/100 000 , 1995: 42/100 000).

A 2009-ben nyilvántartásba vett betegek száma 1448, ez 14,4/100 000 incidenciának felel meg.

A hazai tuberkulózishelyzet jellegzetességei:

– A megbetegedettek 95%-nak tüdőtuberkulózisa volt. Az extrapulmonalis eseteknél 54% pleuritis volt, 16% húgy-ivarszervi, 13% nyirokcsomó, 11% csont-ízületi. A legsúlyosabb kórformát jelentő meningitis tuberculosában hárman betegedtek meg.

– A 2009-ben nyilvántartásba vett betegek kétharmada férfi, egyharmaduk nő volt.

– A megbetegedések kormegoszlására jellemző, hogy a kötelező újszülöttkori BCG oltás 1953-ban történt bevezetése óta a gyermekkori tuberkulózis sporadikus betegség lett, 2009-ben 14 éves kor alatt ötten betegedtek meg. A férfiak és a nők körében is az 50 és 59 éves kor között legtöbb a megbetegedések száma, majd idősebb korban csökken.

– A megbetegedések gyakoriságában az ország egyes területei között jelentős különbségek vannak, továbbra is az ország északkeleti részén a legmagasabb az incidencia, Borsod és Szabolcs megyékben, meghaladja a 25/100 000 .

– A 2009-ben ismételten nyilvántartásba vett betegek aránya 15%. Nyugat-Európában ez 10% alatt van.

3.3. 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 pleurális fájdalom, subfebrilitas, éjszakai izzadás, fogyás. A nehézlégzés csak előrehaladott állapotban vagy spontán légmell esetén jelentkezik. A vérköpiést régebben leggyakrabban tuberkulózis okozta, ma elsősorban daganat gyanúját veti fel.

3.4. Érintett szervrendszer(ek)

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

3.5. 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 fekvőbeteg osztályra 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

A tuberkulózis diagnosztikája során az anamnézis, a fizikális vizsgálat, a képalkotó eljárások, a tuberkulin tesztek természetesen nélkülözhetetlen lépések, azonban a definitív diagnózist a kórokozó kimutatására szolgáló a mycobacteriológiai vizsgálatok adják.

1. Anamnézis, tünetek, fizikális és általános laboratóriumi vizsgálatok

Az anamnézis csakúgy, mint a mycobacteriológiai vizsgálatokat leszámítva bármely diagnosztikai eljárás, nem specifikus tuberkulózisra. A környezetben előforduló betegség vagy a tuberkulózis fertőzés fokozott kockázatával járó kórképek, életkörülmények azonban fel kell, hogy hívják a figyelmet a kivizsgálás szükségességére. A tünetek szintén nem típusosak, kezdetben nem is feltétlenül a tuberkulózis az első felmerülő diagnózis. Ilyen lehet a köhögés, köpetürítés, haemoptoe, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, hőemelkedés, láz, étvágytalanság, fogyás, fáradékonyság, éjszakai izzadákonyság. A fizikális vizsgálattal ennek megfelelően nem lehet specifikus eltérést észlelni. Általános laboratóriumi vizsgálattal ugyancsak aspecifikus eredmények igazolódhatnak, mint a gyorsult süllyedés, emelkedett C-reaktív protein, leukocytosis, anaemia. A biopszia során nyert anyag szövettani vizsgálata mindezekkel ellentétben komoly segítséget jelenthet az elváltozás pontos meghatározásában.

2. Mellkas átnézeti röntgenfelvétel, komputertomográfia

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 érzékenyséű, de alacsony specificitású eljárás. A mellkas röntgen elvétel a diagnózis felállítását követően a betegség aktivitásának monitorozásában nélkülözhetetlen eljárás.

3. Tuberkulin bőrpróba

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 fertőzödést, mint ahogyan álpozitív eredmény is előfordulhat.

4. Interferon-gamma tesztek

A tesztek a betegből izolált T-sejtek interferon-gamma felszabadító képességét mérik *M. tuberculosis*-specifikus antigénnel történő stimulációt követően. A tuberkulin bőrpróbához képest előnyt jelent a magasabb érzékenysége és specificitása, 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. Az interferon-gamma teszt ismétlése esetén ugyan nincs booster hatás, de az előzetesen végzett tuberkulin próba fokozhatja a gamma-interferon kiválasztást, ami tévesen „konverciónak” tartható. A módszer megbízhatóságát immunszuprimált betegeken is bizonyították, ugyanakkor immunszuppresszív kezelések valamint az immunrendszer működését károsító megbetegedések potenciálisan csökkenthetik az interferon-gamma termelést. Ha a vérvétel a sejtes immunválasz kialakulása előtt történt meg, akkor álnegatív eredményt kaphatunk. Ugyancsak álnegatív eredményt adhat a vérvételi csövek helytelen kezelése. Azt is figyelembe kell venni, hogy a *M. kansasii*, *M. szulgai* és *M. marinum* fertőzésekben is pozitív eredményt ad a teszt. Az interferon-gamma teszt alkalmazásának korlátot szab költségessége és eszközigényessége, emellett Magyarországon

kellő tapasztalatok nem állnak rendelkezésre a klinikai értékelésében, de speciális helyzetekben szükség lehet elvégzésére.

5. Mycobacteriológiai vizsgálatok

A tuberkulózis diagnózisának felállításához vagy megerősítéséhez valamint az elért gyógyeredmény igazolásához elsősorban a *M. tuberculosis* kimutatását célzó vizsgálatokat kell végezni, az egyéb, előbbieken említésre került beavatkozások mellett. A tuberkulózis diagnózisa csak akkor tekinthető bizonyítottnak, ha a *M. tuberculosis*-t a beteg testnedveiből (köpet, pleurális 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.

A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikáját illetően az Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium irányelveit tartjuk mérvadónak.

5.1. Laboratóriumi vizsgálatok

5.1.1. Bakteriológiai vizsgálatok – mikroszkópos vizsgálat és tenyésztés

5.1.1.1. 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 helységet 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 kórlepleten, 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 ún. indukált köpet gyűjtését, illetve ébredés utáni, még az ágyban levett éhgyomori gyomorbennék aspirátum (és nem mosás) nyerését. Négy órát meghaladó tárolás esetén a gyomorsav mycobacteriumokat is előlő hatását 100 mg steril szódadikarbona 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 tenyésztendő (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.

5.1.1.2. Mikroszkópos köpetvizsgálat saválló baktérium kimutatására

A mikroszkópia a mycobacteriológiai vizsgálatok legolcsóbb, legegyszerűbben kivitelezhető és leggyorsabb módszere. Kenetkészítést követően a festés leggyakrabban Ziehl-Neelsen (ZN) féle karbol-fukszin alapú, vagy ritkábban auramin alapú fluoreszcein eljárásokkal történhet. A ZN-festést követően a Mycobacteriumok vörös pálcákként észlelhetők a kék háttér kontrasztja mellett. Az auramin festést követően a Mycobacteriumok sárgászölden fluoreszkálnak fekete háttér mellett. Bár a fluoreszceinmikroszkópia során egy-egy kenet áttekintése gyorsabb, ugyanakkor a ZN-vizsgálathoz képest nagyobb gyakorlatot igényel, az álpozitív lelet lehetősége ugyanis sokkal gyakoribb ilyenkor, továbbá minden újonnan felismerésre került beteg esetén a fluoreszceinmikroszkópos pozitivitást ZN-vizsgálattal meg kell erősíteni. A mikroszkópia legnagyobb hátránya, hogy nem kellően érzékeny, és időigényes. Bár a pozitív eredmény a tuberkulózis preszumptív diagnózisa mellett szól, a negatív lelet az alacsony érzékenységi mutató miatt nem zárja ki a tuberkulózis lehetőségét. Mindemellett azt is figyelembe kell venni, hogy a mikroszkópia nem képes különbséget tenni élő és élettelen Mycobacterium között, csakúgy mint a *M. tuberculosis complex* és a nem tuberkulózist okozó Mycobacteriumok között.

5.1.1.3. Direkt nukleinsav-amplifikációs módszerek

A direkt nukleinsav-amplifikációs módszereknek (DNAM) a mycobacteriológiában való alkalmazása a lassan tenyésztendő *M. tuberculosis* és a bizonyos speciális tenyésztési feltételeket igénylő, ezért nehezen izolálható NTM-ek direkt (közvetlenül a klinikai mintából történő) kimutatásának gyors, 24 órán belüli kimutathatóságának lehetőségét teremtette meg. A DNAM elméletileg akár egyetlen Mycobacterium DNS-tartalmát is képes egy anizmatikus reakció segítségével, néhány órán belül több milliószorosára, azaz immár kimutatható mennyiségűvé sokszorozni. A jelenleg rutinszerűen alkalmazott kereskedelmi tesztek alapvetően a *M. tuberculosis complex* légúti mintákból való kimutatását célozzák meg, de *M. avium* kimutatására alkalmas eljárás is forgalomban van. Klinikai felmérések azt mutatták, hogy mikroszkóposan pozitív minta esetén a DNAM érzékenysége gyakorlatilag 100%, azonban csak tenyésztéssel pozitív, de mikroszkóposan negatív esetben 60-80% közötti az

eljárások szenzitivitása. Ezen adatok jelentősége a kivizsgálás során abban nyilvánul meg, hogy a negatív mikroszkópia és DNAM vizsgálat nem zárja ki a tuberkulózis lehetőségét.

5.1.1.4. Tenyésztés

A mycobacteriológiai vizsgálatok közül a dekontaminált minta tenyésztése továbbra is nélkülözhetetlen, melynek okai a következők: 1.) a tenyésztés érzékenysége nagyságrendekkel nagyonn, mint a mikroszkópiáé, 2.) a *M. tuberculosis complex*en belüli differenciáláshoz, a különböző NTM azonosításához, a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok elvégzéséhez (DNS-ujjlenyomatvizsgálat) kellő nagyságú biomasszára van szükség, amelyet a tenyésztés biztosít, 3.) a rezisztenciavizsgálatok elvégzéséhez élő kórokozót ugyancsak a tenyésztés biztosít. A leggyakrabban használt szilárd táptalaj a tojás alapú Löwenstein-Jensen (LJ) táptalaj. Agar alapú táptalajok terjedtek még el, melyeken a LJ-hez képest némileg gyorsabb a tenyésztési idő és a transzparenciájuk folytán egyszerűbb a kolóniamorfológiai-vizsgálat lehetősége miatt kedveltek. Ezen szilárd táptalajokon történő tenyésztések esetén a kórokozó telepei ritkán jelennek meg 5–6 hétnél korábban és a leolvasást 8 hét elteltével lehet lezárni. Emellett bár a tenyésztés érzékenysége jobb, mint a mikroszkópiáé, de nem haladja meg a 70–80%-ot. Ha figyelembe vesszük, hogy a Center for Disease Control and Precention ajánlása szerint a tbc izolálása, identifikálása, valamint az ezt követő rezisztenciavizsgálatok lehetőleg a mintavétel időpontjától számított 2–3 (izolálás, identifikálás), illetve 2–5 (rezisztenciameghatározás) héten belül történjenek meg, akkor a szilárd táptalaj alapú tenyésztés ideje már önmagában meghiúsítja ezt. Ugyanakkor ez az átfutási idő nélkülözhetetlen ahhoz, hogy a klinikus a kezelés nyolcadik hetének végén el tudja dönteni, hogy az alkalmazott négyes kombinációból biztonsággal elhagyhatja-e a pirazinamidot és az ethambutolt. Ahhoz, hogy ez az ajánlás a gyakorlatban is megvalósítható legyen, nélkülözhetetlen az újabb, folyékony táptalaj alapú rendszerek rutinszerű alkalmazása. Folyékony táptalajon tenyésztve a tenyésztési idő a minta *Mycobacterium* tartalmától függően 1–3 hétre rövidíthető. Emellett a folyékony táptalajok szenzitivitása 90% feletti. Hátrányuk, hogy jóval hajlamosabbak a befertőződésre. Tekintettel arra, hogy bizonyos törzsek nem növekednek jól folyékony táptalajban, szilárd táptalaj alapú tenyésztésekre továbbra is szükség van. A szilárd táptalaj további előnye, hogy a növekedés kvantitatív formában is visszajelenthető, a kolóniamorfológia és a pigment-termelés is vizsgálható, illetve kellő biomassza biztosítható az identifikálást segítő biokémiai tesztekhez. Mindezek alapján jelenleg a *Mycobacterium*ok izolálása szilárd és folyékony táptalaj kombinációján kell hogy alapuljon.

5.1.1.5. Identifikálás

A különböző *Mycobacterium*-fajok egymástól való identifikálásának hagyományos útját a különböző hőmérsékleti szinteken mutatott növekedési sajátosságok, a telepmorfológia és pigment-termelés vizsgálata, valamint különböző enzimaktivitás vagy növekedésgátlás kimutatását célzó biokémiai reakciók elvégzése jelenti. Ezeknek a hagyományos identifikálási teszteknek a legnagyobb hátránya, hogy elvégzésük jelentős mennyiségű biomasszát igényel, amely szubkulturákra való átolttással és a primer izolálást követően még további többhetes tenyésztéssel és idővesztéssel jár. Emellett a vizsgálatok elvégzése munkaingényes, az eredmények értékelése sok esetben szubjektív, továbbá leírásra kerültek olyan NTM törzsek, amelyek identifikálása a hagyományos módszerek segítségével egyáltalán nem lehetséges. Mindezen okok miatt új molekuláris biológiai módszerek terjedtek el világszerte, a hagyományos identifikálási metodikák pedig jelentős mértékben visszaszorulóban vannak.

5.1.1.5.1. Nukleinsav hibridizációs módszer

A kereskedelmi forgalomban hozzáférhető AccuProbe nukleinsav-hibridizációs teszt nem tartalmaz amplifikációs lépést, így közvetlenül a klinikai mintából való kórokozó kimutatásra alkalmas, azonban kiváló pozitív tenyészetek esetén az 1–2 órán belüli identifikálásra *M. tuberculosis complex*, *M. avium complex*, a *M. gordonae* és a *M. kansasii* esetén.

5.1.1.5.2. PCR és restrikciós fragmenthossz-polimorfizmus-analízis (RFLP)

A PRA legelterjedtebb formája a hsp65 gén PCR segítségével történő amplifikációján, enzimes emésztésén majd gélelektroforézis elvégzésén alapszik. A módszer gyors, olcsó és az amplifikációs lépés miatt nem igényel bőséges növekedést mutató tenyészetet. Problémát jelenthet az ún. intraspecies genetikai variabilitás, melynek köszönhetően egyes fajok ritka variánsai tévesen új fajként kerülhetnek regisztrálásra. Emiatt az elmúlt években 16S-23S DNS spacer régió, illetve az rpoB génen alapuló módszerek kerültek bevezetésre. Ugyancsak a 16S-23S DNS spacer régió vizsgálatán alapszik az Inno-Lipa Mycobacterium teszt, mely a *M. tuberculosis* complex, a *M. avium*, a *M. intracellulare*, a *M. kansasii*, a *M. xenopi*, a *M. gordonae*, a *M. scrofulaceum* és a *M. chelonae* identifikálására alkalmas.

5.1.1.5.3. DNS szekveálás

A DNS szekvenálás a Mycobacteriumok identifikálásának jelenleg a leggyorsabb és legpontosabb módszere. Az ehhez szükséges referenciabázissorrend adatbázis összeállítása történhet a helyi laboratóriumban, de kereskedelmi forgalomból is beszerezhető. Automata DNS szekvenáló műszer segítségével a vizsgálat 1–3 nap alatt elvégezhető. Az eredményeket azonban figyelmesen kell kezelni, mivel az értékeléshez használt egyes kereskedelmi vagy más közforgalom számára hozzáférhető szekvencia adatbázisok némelyike hibás bázissorrendet tartalmazhat, vagy számos faj szekvenciasorrendje nem található meg ezekben a rendszerekben. Ennek a problémának az orvoslására hozták létre az ún. Ribosomal Differentiation of Medical Microorganism rendszert, amely a 16S rRNS mycobacterium szekvenciák minőség ellenőrzött és ingyenes hozzáférést biztosítja.

5.1.1.6. A *M. tuberculosis* és a NTM genotipizálása, molekuláris epidemiológiai vizsgálati módszerek

A DNS-ujjlenyomat vizsgálat és a PCR alapú spoligotyping bevezetésével a MTB nagy pontosságú tipizálására nyílt lehetőség, aminek köszönhetően az epidemiológiai vizsgálatokban is kiválóan alkalmazhatóvá váltak ezek a módszerek. A DNS ujjlenyomatvizsgálatot sikeresen alkalmazták különböző járványok vizsgálatára, a tuberkulózis aktív transzmisszióját befolyásoló rizikótényezők vizsgálatára, a konvencionális módszerekkel azonosíthatatlan kontaktok kiszűrésére és ezáltal a fertőzési lánc felderítésére, különböző veszélyeztetett szubpopulációkon belül a tuberkulózis transzmissziójának vizsgálatára, és a laboratóriumi keresztfertőzések okozta téves diagnózisok kiszűrésére. RFLP alapú DNS ujjlenyomat vizsgálatot sikeresen alkalmaztak NTM esetében is, így a *M. avium* complex, *M. kansasii*, *M. celatum*, *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. abscessus* és a *M. malmoense* okozta megbetegedések molekuláris epidemiológiája is vizsgálható.

5.1.1.7. A rezisztencia meghatározása

Az eddigi genetikai vizsgálatok szerint a *M. tuberculosis* antituberkulotikumokkal szembeni rezisztenciájának kialakulásában vagy a gyógyszer támadáspontját kódoló génekben, vagy a gyógyszer aktiválásáért felelős enzimeket kódoló génekben kialakuló spontán pontmutációk a felelősek. A nemzeti tuberkulózisprogram szabályozásának megfelelően minden újonnan felismerésre került tuberkulózisban szenvedő beteg elsőként izolált tenyészetéből kötelezően rezisztenciavizsgálatokat kell végezni. Ellenőrző rezisztencivizsgálatok végzése akkor szükséges, ha a beteg kontrolltenyésztései a kezelés negyedik hónapja után is pozitivitást mutatnak, illetve ha radiológiai romlás vagy reaktiváció jelei észlelhetők.

A hagyományos, szilárd táptalajon végzett rezisztenciameghatározás pontos, de idő (további 3–5 hetes tenyésztés) és munkaigényes. A vizsgált biomasszaigénye miatt gyakran szükség van az identifikált kórokozó LJ vagy egyéb szubkulturán történő felszaporítására, vagy ha a *M. tuberculosis* NTM-el együtt ún. kevert tenyészet formájában került izolálásra, akkor a tenyészetnek az álrezisztenciához vezető NTM-től való megtisztítására, ami újabb többhetes idővesztést okozhat. A BACTEC MGIT, a radiometriás Bactec 460 TB, vagy a Bact/Alert rendszer segítségével az öt első vonalbeli antituberkulotikumon kívül a másodrendű szerek

többségével szembeni rezisztenciavizsgálatok kb. 4–6 nap alatt elvégezhetőek és a klinikus számára visszajelezhetőek. Minden rezisztens esetben elengedhetetlen, hogy a vizsgálat eredménye vagy egy másik módszerrel, vagy ugyanazon módszerrel, de egy másik laboratóriumban megerősítésre kerüljön.

Fontos lépés volt annak felismerése, hogy a rifampicin monorezisztencia rendkívül ritka, és leggyakrabban polirezisztencia, vagy isoniciddel társulva multidrog rezisztens tuberkulózisi formájában jelentkezik. Így a rifampicin rezisztencia gyors kimutatása nemcsak a kezelés optimalizálása szempontjából, hanem a legveszélyeztetettebb MDR-betegek gyors azonosítása szempontjából is fontos. Ebben nyújtott komoly előrelépést, amikor a rifampicin rezisztencia gyors kimutatására alkalmas Inno-LiPA Rif TB teszt kereskedelmi forgalomba került. A másodvonalbeli antituberkulotikumokra minden olyan esetben el kell végezni a vizsgálatot, ahol isonicid és rifampicin rezisztencia igazolódott.

III. Kezelés

III/1. Gyógyszeres kezelés

1.1. Gyógyszeres terápia részletes algoritmus

(ellátási szintek megjelölésével)

Latens tuberkulózis (bizonyított vagy gyanú): ellátási szint tüdőgondozó; profilaktikus gyógyszeres kezelés;

Tuberkulózis megbetegedés: ellátási szint pulmonológiai osztály és/vagy tüdőgondozó;

– korábban nem kezelt és korábban kezelt esetek: kombinált kezelése standard antituberkulotikumokkal, szükség esetén a kombináció módosítása a gyógyszerérzékenységi vizsgálat eredménye alapján;

– krónikus tuberkulózis: kombinált kezelés a gyógyszer-érzékenységi 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 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 ún. sterilizálása a csak időszakosan anyagcserét folytató kórokozóktól, amelyek a betegség reaktivációjához vezethetnek.

A kezelés két szakaszra oszlik:

A kezelés első két hónapja az ún. **kezdeti, intenzív szakasz**, ennek célja az aktívan metabolizáló kórokozók elölése.

Az **utókezelési szakasz** (további 4–7 hónap) célja a szövetek sterilizálása, az alig metabolizáló szemidormáns 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.

2.2. Antituberkulotikumok (1. táblázat)

2.2.1. Isoniazid

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. Szintén emelt dózisu napi 15–20 mg/kg adagolása javasolt alacsony fokú INH rezisztencia esetén.

Gyermekeknél javasolt adagolása napi 10–15 mg/kg (max. 300 mg), illetve hetente kétszeri intermittáló kezelésnél 20–30 mg/kg (max. 900mg).

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

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 májenzimkontroll javasolt. Ha azonban az értékek magasabbak, mint a normál érték ötszöröse, vagy az értékek magasabbak, mint a normálérték 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-vírusinfekció etc.) nem tisztázódik.

Abban az esetben, ha a beteg májbetegségben szenved már a kezelés megkezdése előtt, 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 konzílium szükséges, és lehetőleg olyan kombináció alkalmazása, amelyben csak egy hepatotoxikus szer van, vagy egy sincsen. Ha mód van rá, elsősorban az RMP megtartására kell törekedni. Kevésbé gyakori mellékhatás a perifériás neurotoxicitás, amely elsősorban alkoholfüggő, alultáplált, diabéteszes vagy HIV-fertőzött betegek esetében, vagy terhes és szoptató nőknél fordulhat elő. Ez esetben a kezelés napi 25 mg/kg piridoxin- (B6-vitamin-) pótlással történik. Ritkán előfordul vérképző rendszeri mellékhatás (agranulocytosis, hemolitikus- és aplasticus anaemia), központi idegrendszeri mellékhatás (dysarthria, dysphoria, görcsrohamok, psychosis), illetve túlérzékenységi reakciók (láz, vasculitis, lupusszerű szindróma). Az INH a terhesség és szoptatás alatt adható. A központi idegrendszeri penetráció kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban. Veseelégtelenségben és dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben is dózismódosítás nélkül adagolható. Az INH gátolja a fenitoin és a carbamazepin metabolizációját, amely esetlegesen a jelzett két antikonvulzív szer túladagolások 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

Az RMP az INH mellett a leghatékonyabb és a legfontosabb szer a tuberkulózis gyógyításában. Amellett, hogy az RMP-nek kifejezett korai baktericid hatása van a metabolikusan aktív *M. tuberculosis*-ra (mind extra-, mind intracellulárisan), ugyancsak kiváló az időszakosan rövid időre metabolikusan aktiválódó szemidormáns baktériumokon kifejtett

ún. hosszan tartó, késői sterilizáló hatása is, elsősorban a nem savanyú közegben perzisztáló kórokozók esetében. Az 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 az 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.

RMP rezisztencia esetén gyakran rifabutin és majdnem mindig rifapentin keresztrezisztencia is fennáll.

Adagolás

Felnőttek esetében javasolt adagolása 10 mg/kg (max. 600 mg) naponta, heti kétszeri vagy háromszori intermittáló kezelés esetén is. Gyermekeknél javasolt adagolása 10–20 mg/kg (max. 300 mg) naponta, hetente kétszeri intermittáló kezelésnél is.

A gyógyszerbevitelnél figyelmet kell fordítani arra, hogy a PZA az RMP felszívódását akadályozza. Ennek megfelelően a két gyógyszer egyidejű bevétele esetén az RMP dózisának emelése javasolt (napi 750 mg).

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Az INH-val szemben az RMP hepatotoxikus hatása kisebb mértékű, leggyakrabban az INH-val történő együttes adagolás mellett jelentkezhet. Az RMP inkább cholestaticus hatású, így elsősorban hyperbilirubinaemiát okozhat. Az RMP szedése mellett kialakult májfunkciós eltérések esetén való teendők és májbetegségben való alkalmazásának szempontjai, a májfunkciós értékek monitorozásának indikációja és módja megegyezik az INH kapcsán fentebb részletezettekkel. Az RMP szedése mellett igen ritkán figyelhető meg valódi túlérzékenységi reakció, a betegek mintegy 6%-ánál 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. Ún. megfázásszerű (flu-like) szindróma alakulhat ki a betegek 0,7%-ánál. Ugyancsak nagyon ritkán jelentkező mellékhatás (a betegek kb. 0,1%-ánál) thrombocytopenia, hemolitikus anémia, akut veseelégtelenség és thrombocytopeniás purpura – ezekben az esetekben a gyógyszer szedésének azonnali és végleges leállítása szükséges. A gyógyszer a vizeletet, köpetet, könnyet narancssárgára színezi, erről a beteget előre tájékoztatni kell. Az RMP a terhesség és szoptatás alatt is biztonsággal alkalmazható. A liquorkoncentráció csak a szérumkoncentráció 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. Az RMP felfüggeszti az orális fogamzásgátlók hatását, erre a reprodukciós korban lévő nők figyelmét minden esetben fel kell hívni.

Mint májenzim induktor növelheti a májban metabolizálódó gyógyszerek szükséges adagját (pl. kortikoszteroidok, orális antidiabeticumok, analgeticumok, digitalisok, betablokkolók, enalapril, verapamil, anticoagulans szerek, metadon, narcoticum, theophyllin, orális anticoncipiens, macrolid antibiotikumok, azol antifungális szerek, HIV 1 proteáz-gátlók, nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók).

2.2.3. Pyrazinamid

A pyrazinamid (PZA) egy nikotinamid-analóg, a pirazin-2-karboxilsav amid derivátuma. A tuberkulózis kezelésében először 1952-ben alkalmazták. A PZA elsősorban a makrofágok belsejében, illetve a sajtos nekrozisban meghúzódó szemidormáns mycobacteriumokra fejt ki igen kifejezett sterilizáló hatást. RMP-vel kombinációban használva a tuberkulózisban szenvedő beteg kezelésének tartamát egy évről hat hónapra rövidíti, és jelentősen csökkenti a relapsusok előfordulását.

Adagolás

Felnőttek esetében naponta 20–25 mg/kg PZA adása javasolt. A beteg testsúlyához igazodó dozírozást a 3. táblázat mutatja. Gyermekek 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, gyógyszer-interakció

Az általában alkalmazott napi 25 mg/kg mellett májkárosodás a betegek kevesebb, mint 1%-ánál fordul elő.

A standard dózisok mellett előfordulhat enyhe hányinger, étvágytalanság. PZA szedése mellett jelentkezhet tünetmentes hyperurikaemia. Ismert köszvényes betegnél a PZA adása kontraindikációt jelent, mivel akut köszvényes rohamot válthat ki. Az igen ritkán és átmenetileg jelentkező morbilliform kiütés vagy fotoszenzitív dermatitis nem kontraindikálja a kezelés folytatását. Nem köszvényes polyarthralgia a PZA-szedők 40%-ánál is kialakulhat. Ez a mellékhatás semteszi szükségessé a PZA-szedés megszakítását, a fájdalom nem szteroid 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. Központi idegrendszeri penetrációja kiváló, a szérumszinttel megegyező koncentráció mérhető a liquorban. A PZA metabolitjai a vizeletbe választódnak ki, ezért veseelégtelen betegeknél felhalmozódhatnak. Az ilyen betegeknél a hyperurikaemia 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 az 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 ethambutolt (EMB) a tuberkulózis kezelésére 1966-ban vezették be. Az EMB szerepe a kombinált antituberkulotikum-kezelésben az RMP-rezisztencia kialakulásának megakadályozása, abban az esetben, ha primer INH-rezisztencia veszélye fennáll. Ennek megfelelően alkalmazására akkor van szükség a kezdő kombinációban, ha az ellátási területen a primer 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. Gyermekek 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. Gyermekek esetében, elsősorban ötéves kor alatt, az EMB alkalmazása kerülendő, mivel a látással kapcsolatos esetleges mellékhatásokról a kisgyermek nem feltétlenül tud beszámolni.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Az EMB szedése kapcsán jelentkező leggyakoribb mellékhatás a retrobulbaris neuritis, amely látászavar és zöld-vörös színtévesztés formájában jelentkezhet az egyik vagy mindkét szemén. 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 50 ml/perc alatti kreatininclearance 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 (ún. Snellen-tábla) és a színlátást (Isihara-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 napi 15–20 mg/kg-nál magasabb dózisu EMB-kezelésben részesülnek. Ugyancsak havonkénti szemészeti ellenőrzés javasolt veseelégtelenségben is.

2.2.5. Aminoglikozidok és capreomycin

Az aminoglikozidok széles spektrumú antibiotikumok, amelyek elsősorban a Gramnegatív 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 anti-tuberkulotikumként vonult be az orvoslásba. Azóta számos egyéb aminoglikozidot kifejlesztettek. Ezek közül antituberkulotikus aktivitásukat tekintve a kanamycin és az amikacin a jelentősebbek. Az igen gyenge orális felszívódás miatt az aminoglikozidok csak parenteralisan alkalmazhatók. Baktériumölő hatásuk koncentráció dependens. A központi idegrendszerbe rosszul penetrálnak, a bronchialis szekrétrumokba ugyancsak rosszul választódnak ki. További hátrányt jelent, hogy alacsony pH és anaerob körülmények között (azaz intracellulárisan) transzportjuk és hatékonyságuk jelentősen romlik. Az amikacin és a kanamycin között gyakori a keresztrezisztencia, de az SM és az amikacin vagy kanamycin között az eltérő rezisztenciamechanizmus 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, gyógyszer-interakció

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 vízhajtók 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 száj körüli izmok paresztéziája 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 intermittáló 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 audiogram, Romberg-teszt, szérumkreatinin-meghatározás szükséges. Ezt követően havonként vesefunkció-kontroll és a beteg hallással, egyensúlyzavarokkal kapcsolatos kikérdezése javasolt. Ismételt audiológiai és vestibularis vizsgálat csak panaszok esetén jön szóba. Capreomycin használata esetén havonkénti kálium- és magnéziumszint ellenőrzés is szükséges.

2.2.6. Fluorokinolonok

A fluorokinolonok közül a levofloxacinnak, moxifloxacinnak van számottevő antituberkulotikus hatása.

Az ofloxacin esetében ez a hatás mérsékeltebb. Antituberkulotikum rezisztens tuberkulózis kezelésére, valamint intolerancia miatt bármelyik alapszer pótlására a fluorokinolonok közül az első választandó szer a levofloxacin.

Adagolás

A levofloxacin napi dózisa 750 mg.

Gyermekeknek és serdülőknek a csont- és porcfejlődési zavarok veszélye miatt, nagy körülményekkel csak MDR tuberkulózisban adható. Esetükben az optimális dózis nem ismert.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

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

Terhesség alatt a fluorokinolonok alkalmazását kerülni kell. Levofloxacin esetében a központi idegrendszeri penetráció közepes, a szérumkoncentráció 16–20%-a mérhető a liquorban. Az antacidok a fluorokinolonok felszívódását jelentősen csökkentik. Kisebb mint 50 ml/perc kreatininclearance esetében dózis csökkentés (heti háromszor 750–1000 mg) szükséges, a hemodialízis nem távolítja el a gyógyszert. Májbetegségben szenvedő betegnél is veszély nélkül használható.

2.2.7. Cycloserin

A cycloserin (CS) a rezisztens tuberkulózis kezelésére alkalmazott antituberkulotikum.

Adagolás

Felnőttek és gyermekek esetében is napi 15-20 mg/kg (max. 1,0 g) cycloserin adása javasolt, napi kétszeri adagolásban.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Napi 500 mg feletti dózisok esetén a mellékhatások gyakoribbak. A CS szedése kapcsán jelentkező

mellékhatások, elsősorban a központi idegrendszert érintik. A panaszok enyhe fejfájástól, nyugtalanságtól kezdve súlyos görcsrohamokig, pszichózisig, suicid készlettségig terjedhetnek. Ritkábban perifériás neuritis is felléphet. A neurotoxikus mellékhatások mérséklésére napi 100–200 mg piridoxin 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 szérumkoncentrációval megegyező koncentrációt ér el. Károsodott vesefunkció esetén mindenképpen óvatosság, dóziscsökkentés és a szérumkoncentráció monitorozása szükséges. Kisebb, mint 50 ml/perc kreatininclearance 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.

2.2.8. A para-amino-szalicilsav

A para-amino-szalicilsavat (PAS) 1943-ban Lehmann állította elő, 1944-ben már alkalmazták tuberkulózis kezelésére. Jelenleg rezisztens tuberkulózis kezelésére használt antituberkulotikum.

Adagolás

Felnőtteknek napi 8–12 mg/kg PAS adása javasolt napi két–három adagra osztva.

Gyermekek esetében napi 200–300 mg/kg adása javasolt ugyancsak napi két–három adagra osztva.

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

A leggyakrabban gastrointestinalis mellékhatások jelentkezhetnek. Ritkábban hepatotoxicitás, malabszorpciós szindróma, steatorrhoea, szérumszalicilsavszint-csökkenés, hypokalaemia és a protrombinidő megnyúlásához kapcsolódó coagulopathia is előfordulhat. Gyakoribb

mellékhatás a hypothyreoidismus, különösen etionamiddal való együttes adagolás esetén. Ilyenkor hormonpótlás is szükséges lehet.

2.2.9. Etionamid

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

Adagolás

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

Mellékhatások, speciális kezelési helyzetek, gyógyszer-interakció

Mellékhatásként hányinger, fémés íz érzése, hányás, étvágytalanság léphet fel. Az ETH az INH-hoz hasonló hepatotoxikus mellékhatásokat okozhat, mintegy az esetek 2%-ában. Igen ritkán perifériás neuritis, ptikus neuritis, depresszió, gynaecomastia, alopecia, hypothyreoidismus, diabétesz is felléphet. Az ETH terhességben kontraindikált. Központi degrendszeri penetrációja jó, a liquorban a zérumkoncentrációval megegyező értékek mérhetők. Kisebb, mint 30 ml/perc creatininclearance vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegek esetében napi 50–500 mg csökkentett dózis javasolt.

Májbetegségben szenvedőknél óvatosságot igényel az alkalmazása. Időszakos májfunkciós kontroll az INH és RMP szedése kapcsán leírtaknak megfelelően az etionamid esetében is szükséges.

2.3. A kezelés formái

A tuberkulózis kezelésének leggyakrabban alkalmazott formáit a 2. 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) és az EMB közel egyenlő hatékonyságú, a parenteralis adagolás, illetve a gyakoribb rezisztencia miatt a SM 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-röntgenvizsgálat kavitációt mutatott ki. Ezeknél a betegeknél a relapsus háromszor gyakoribb a kezelés megnyújtása nélkül. A kezelés történhet naponkénti, heti kétszeri, illetve háromszori gyógyszerbevitel formájában (2. táblázat). A különböző kezelési sémáknak megfelelő adagolást a 2. táblázat foglalja össze.

2.4. A kezelés monitorozása

A kezelés eredményességének, hatásosságának az ellenőrzésére, nyomon követésére alapvetően nem a radiomorfológiai kép, hanem a mikobakteriológiai vizsgálatok (mikroszkópia, tenyésztés és rezisztencia meghatározás) alkalmasak.

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 az intenzív szakaszban több mint két hétre megszakad, előlről kell kezdeni a korábban alkalmazott gyógyszerekkel (ha ennek nincs akadálya pl. mellékhatás). Ha 14 napon belül vagyunk, akkor a kezelés folytatható, az intenzív szakasz a kihagyott napok számával megnyúlik. Ha a kezelés megszakítása az utókezelési szakaszban történik és a beteg a szükséges adagok legalább 80%-át már megkapta, akkor a kezelés folytatásától el lehet

tekinteni, kezdeti direkt mikroszkópos negativitás esetén, ha az adagok kevesebb, mint 80%-át kapta meg, a kezelés folytatása javasolt az előírt adagszám eléréséig.

Kezdeti direkt mikroszkópos pozitivitása esetén:

- ha a kezelési szünet kevesebb volt, mint 2 hónap, mód van a kezelés folytatására a teljes adagszám eléréséig.
- a kezelési szünet hosszabb volt, mint 2 hónap, a kezelést előlről kell kezdeni.

2.6. Relapsus és sikertelen kezelés

Relapsusról 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 szerint a relapsus a kiterjedt megbetegedésben szenvedőknél, illetve azok esetében, akik a kezelés második hónapjának végén még tenyésztés pozitívak, sokkal gyakoribb. A relapsus általában a kezelés befejezését követő első 6–12 hónap folyamán jelentkezik. Relapsus gyanúja esetén minden eszközzel törekedni kell a bakteriológiai megerősítésre és a rezisztenciavizsgálatok elvégzésére. A relapsus 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 relapsus háttérben 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 gyanúja esetén hagyományos és molekuláris epidemiológiai vizsgálatokkal igyekezni kell a fertőző forrás azonosítására, és a kombináció összetételét az indexeset gyógyszerérzékenységi profiljához kell szabni.

A kezelést sikertelennek kell tartani akkor, ha a beteg folyamatosan vagy átmeneti tenyésztésnegativitás után ismételten, de az antituberkulotikum kezelés negyedik hónapja után tenyésztés pozitív. A sikertelen kezelés leggyakoribb oka 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 rezisztenciavizsgálatok eredményei vissza nem érkeznek. A kezelést legalább két (de inkább három) olyan szerrel kell kiegészíteni, amelyeket a beteg korábban még nem kapott. A rezisztenciavizsgálatok eredményeinek megfelelően a beteg kezelését módosítani kell.

A sikertelennek bizonyult antituberkulotikum kombinációt soha nem szabad csak egyetlen szerrel bővíteni.

2.7. Speciális kezelési helyzetek

Az antituberkulotikum okozta mellékhatások, a terhesség, a HIV-pozitív betegek tuberkulózisa, az extrapulmonalis 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 májlaesio, köszvény vagy terhesség miatt), az utókezelési szakaszt 7 hónapra kell növelni. 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

tuberkulózisos betegek kezelése, abban az esetben, ha proteáz gátló (PI) vagy nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI) kezelés alatt állnak, igen komplex feladat, ezért mindenképpen szakértővel való egyeztetést igényel. Egyéb esetben a nem HIV-fertőzöttekkel kapcsolatos ajánlások érvényesek. A PI és NNRTI szerek RMP-vel történő együttadása kontraindikált, mivel az RMP szubterápiás szintre csökkentheti a szerek szérumszintjét. Az RMP helyett ezért a rifabutint adása javasolt, ám még ez a szer is 20–25%-os PI és NNRTI szérumszint csökkenést eredményezhet. Ezért a rutinszerűen alkalmazott rifabutint dózist csökkenteni (napi 300 mg helyett napi 150 mg), míg az PI- és NNRTI-dózisokat emelni kell. A nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI) nem igényelnek rifabutint dózisváltást.

Az extrapulmonális tuberkulózis kezelése általánosságban megegyezik a tüdőtuberkulózis fentebb részletezett elveivel. Miliaris és ízületi tuberkulózis, illetve meningitis basilaris esetén legalább 12 hónapos kezelés javasolt, különösen csecsemők és kisgyermekek esetében. Pleuritis, pericarditis tuberculosában és meningitis basilarisban az antituberkulotikumok mellett glükokortikoidok alkalmazása is szükséges lehet. Az első két kórforma esetén a szteroid kezeléstől a folyadékfelszaporodás ütemének csökkenése, a nehézlégzés, az esetleges pleurális fájdalom enyhülése várható. Nem befolyásolja azonban számottevően a szteroid kezelés a reziduális pleura callus kialakulását, illetve annak mértékét. Meningitis basilarisban a szteroid kezelés csökkenti az intracranialis nyomásfokozódást, a cerebrális ödéma mértékét, az arachnoiditis mérséklésével segít kiküszöbölni a következményes hydrocephalus, cranialis idegbénulások és gerincvelői blokádkialakulását, mindezek miatt jelentősen mérsékli ennek a súlyos kórformának a mortalitását. Általában napi 1 mg/kg prednizolon adása javasolt 4–8 héten át, a kortikoszteroid ezt követően 2–3 hét alatt építendő le. Súlyos állapotban, tekintettel arra, hogy az RMP a glükokortikoid szérumszintjét jelentősen lecsökkenti, magasabb dózis alkalmazása is szükséges lehet.

2.8. Rezisztens tuberkulózis kezelése

A rezisztens tuberkulózis kezelése megkülönböztetett figyelmet érdemel, mivel a rezisztens törzs okozta fertőzés kezelése évekig elhúzódhat, az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai fokozottabban jelentkeznek, amelyeket a hosszantartó terápia felerősít. Az előbbieket miatt a betegek együttműködése is nehezebb lehet.

Monorezisztens eseteknél nem feltétlenül szükséges a terápiás kombináció bővítése, hanem a kezelés időtartama változik. Így INH-monorezisztencia esetén 6 hónapos folyamatos RMP-PZA-EMB kezelés javasolt. RMP-monorezisztencia esetén 9, de inkább 12 hónapos folyamatos INH-PZA-EMB kezelésszükséges. PZA-monorezisztencia esetén is 9 hónapos folyamatos INH-RMP-EMB kezelés jön szóba.

Magyarországon az MDR rezisztencia az esetek több mint 80%-ban ethambutol és streptomycin rezisztenciával is társul, így a kezdeti gyógyszerkombinációban alkalmazásuk nem javasolt.

A mielőbbi megfelelő kezelés beállítás céljából kiemelt szerepet kap a gyógyszerérzékenység minél rövidebb időn belüli meghatározása. Molekuláris biológiai módszerrel – mikroszkópos pozitív esetén – akár 1–2 napon belül eredményt kapunk az isoniazid és rifampicin érzékenységet illetően.

Korábban rezisztens tuberkulózis miatt már kezelt beteg esetén figyelembe vehető a már rendelkezésre álló gyógyszerérzékenység eredménye. A későbbiek során a terápia módosítható az aktuális gyógyszer érzékenységi leletek birtokában.

Általános kezelési elvek:

- kezdetben legkevesebb négy (de inkább több) hatásos antituberkulotikum beállítása javasolt, köztük szerepelnie kell egy parenterális szernek, egy fluorokinolonnak, ill. a negyedik antituberkulotikum csoportból az érzékenység alapján választható szernek;
- a parenterális szer alkalmazása min. hat hónapig javasolt;

- DOT alkalmazása kötelező;
- nincs intermittáló kezelés;
- a kezelés időtartama az első negatív köpettenyésztési sorozattól számítva legkevesebb 18 hónap, súlyos kétoldali cavernás folyamatoknál, ill. HIV pozitív betegek esetén 24 hónap kezelés ajánlott.

1. TÁBLÁZAT

Antituberkulotikumok

1. Elsővonalbeli per os alkalmazott antituberkulotikumok	isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, rifabutin
2. Parenterális antituberkulotikumok	kanamycin, amikacin, capreomycin, streptomycin
3. Fluorokinolonok	levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin
4. Másodvonalbeli per os alkalmazott bakteriosztatikus antituberkulotikumok	ethionamide, cycloserin, terizidone, paraaminoszalicilsav (PAS)
5. Kevésbé hatékony, a WHO által rutinszerűen nem ajánlott antituberkulotikumok	linezolid, claritromycin, imipenem, amoxicillin/clavulansav

2. 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 (26 hét) 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 = isoniazid, RMP = rifampicin, PZA = pyrazinamid, EMB = ethambutol.

3. TÁBLÁZAT

Az antituberkulotikumok adagolása

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

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

INH = isoniazid, RMP = rifampicin, PZA= pyrazinamid, EMB = ehtambutol.

III/2. Sebészeti ellátás

Ellátási szintek:

- tüdőtuberkulózis – mellkassebészeti osztály
- extrapulmonalis tuberkulózis – az érintett szervnek megfelelő osztály

Műtét

Tüdőtuberkulózisban műtéti terápiára csak kivételesen kerül sor. MDR-esetekben, ha az elváltozás körülírt, két hónap megfelelő gyógyszeres előkezelés szükséges, majd a műtétet követően másfél év.

Extrapulmonalis tuberkulózisban gyakrabban van szükség sebészi terápiára, főként csontízületi (gerinc), nyirokcsomó- és urogenitalis lokalizáció esetén.

Egyéb eljárások

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 (röntgen, bakteriológia) szükségességéről, és át kell adni részére a nyomtatott betegtájékoztatót. A tájékoztatásba lehetőleg be kell vonni a beteg hozzátartozóját, és meg kell nyerni együttműködését.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

1. Primer és szekunder prevenció feladatai

Primer prevenció: újszülöttek kötelező BCG oltása.

Szekunder prevenció: fertőzöttek (latens 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 az MDR tuberkulózisra a szokásosnál hosszabb kezelés és a gyógyszerek mellékhatása miatt. MDR tuberkulózisban a várható gyógyulási arány 50% körüli, a kezelés javasolt időtartama 18–24 hónap.

3. Ellenőrzés

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

3.1. Mellkasánézeti röntgenfelvétel:

– 2 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–három havonta 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 három havonta 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. Májenzimvizsgálatok

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 gyógyszeresedés 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. Szérumhúgysav-meghatározás

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 található meg, ezeket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt feltétlenül el kell végezteni.

4. 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 gyógyszer-kombináció összetétele, az antituberkulotikum-kezelés időtartama, a rezisztens esetekben alkalmazott antituberkulotikumok és a rezisztencia összefüggése.

Monitorozás: a kezelés hatásosságának ellenőrzésére előírt kontroll-vizsgálatok elvégzése.

Gyógyeredmény: kohorszvizsgálat (az antituberkulotikum-kezelés megkezdésétől számított 12 hónap elteltével a beteg helyzete – eredményes kezelés, sikertelen kezelés, félbeszakított kezelés, meghalt, eltűnt).

5. Protokoll bevezetésének feltételei

1. Tárgyi feltételek

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

Gyógyszer-érzékenységi 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 szakorvosjelölt.

Mikobakteriológiai 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.

VI. Irodalomjegyzék

1. Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról, Egészségügyi Közlöny, 21. szám, 2009. november 25., 3405-3417
2. Tuberkulózis diagnosztikus és terápiás protokoll - Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium 2009
3. Somoskövi Ákos, Magyar Pál – Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis 2007
4. World Health Organisation. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 2003.
5. 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.
6. Reichman and Hershfield's Tuberculosis A Comprehensive, International Approach 2006
7. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions-London- Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control 2006
8. WHO-Guideline for the prognostic management of drug resistant TB 2008
9. WHO-Global Tuberculosis Control-epidemiology, strategy, financing 2009
10. A pulmonológiai intézmények 2009 évi epidemiológiai és működési adatai – Korányi Bulletin 2010. 2. szám
11. Bártfai Z., Somoskövi Á., Ködmön Cs. Szabó N., Puskás E., Kosztolányi L., Faragó E., Mester J., Parsons L.M., Salfinger M.: Molecular characterization of Rifampicin-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis from Hungary by DNA sequencing and the Line Probe Assay. Journal of Clinical Microbiology, 2001; 39(10): 3736-3739
12. Somoskövi Á., Ködmön Cs., Lantos Á., Bártfai Z., Tamási L., Füzy J., Magyar P: Comparison of Recoveries of Mycobacterium tuberculosis Using the Automated BACTEC MGIT 960 System, the BACTEC 460 TB System, and Löwenstein-Jensen Medium. Journal of Clinical Microbiology, 2000; 38(6): 2395-2397.

13. Lukacs J., Tubak V., Mester J., David S., Bartfai Z., Kubica T., Niemann S., Somoskovi A.: Conventional and molecular epidemiology of tuberculosis in homeless patients in Budapest, Hungary., Journal of Clinical Microbiology, 2004, 42(12): 5931-5934 .

A szakmai protokoll érvényessége: 2014. június 30.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés 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 ajánlásszintek 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. Rövidítések

CDC – Center of Disease Control and Prevention

CS – cycloserin

DOT – directly observed therapy (ellenőrzött kezelés)

EMB – etambutol

EuroTB – Európai Tuberkulózis Surveillance Központ

INH – izonicid

IUATLD – International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

MDR – multidrug resistant tuberculosis

PAS – para-amino-szalicilsav

PZA – pirazinamid

SM – sztreptomycin

tbc – tuberkulózis

WHO – World Health Organisation (Egészségügyi Világszervezet)

XDR – extensive drug-resistant tuberculosis