



Tüberküloz tedavi ve direnç



Dr. Şeref ÖZKARA

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve GCEA Hastanesi, Ankara

Çıkar çatışması

- Bedakulin faz II çalışmasında araştırıcı oldum.

Tanı

Pasif olgu bulma

- Kendisi semptomu ile gelen hasta

Risk Grubu taramaları

- Temaslılar
 - Türkiye: temaslılarda TB olguları (2004-2006); 1.332, 942, 639 /100.000
- Bağışıklığı baskılanmışlar
- Cezaevlerindekiiler
 - 2007 yılında Türkiye’de taranan 47.850 mahkumda 91 TB (190/100.000)
 - 2010-14 İstanbul’da cezaevlerine kayıtlı hastalarda (127/100.000)
- Göçmenler

Tüberküloz tanısı

ŞÜPHELENME

SEMPTOMLAR

RADYOLOJİ

KESİN TANI

Balgam örneği, 3 kez

- Mikroskopi (+)
- Kültür (+)
- Moleküler test (+)

Tüberküloz tanısı, yayma negatif

ŞÜPHELENME

SEMPTOMLAR

RADYOLOJİ



KESİN TANI

Balgam örneği, 3 kez

– **Mikroskopi negatif**

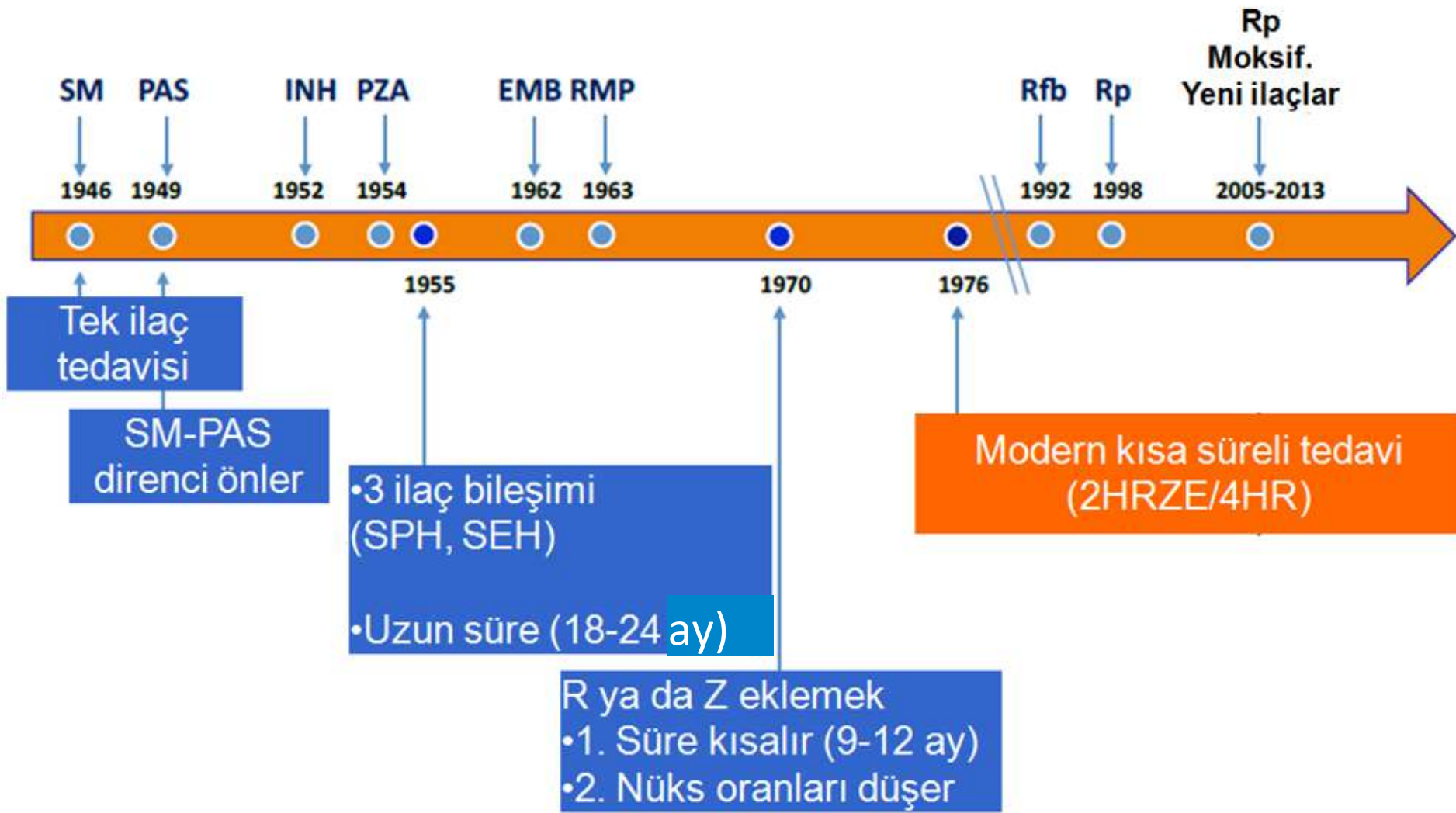
- Kinolon içermeyen antibiyotik ted. yararsız
- Ayırıcı tanı için sevk ve tanı alır.

Tanıda olgu tanımı

- Tutulan organ
 - Akciğer, Akciğer dışı
- Bakteriyoloji
 - Yayma (+), Yayma (-)
- Önceki tedavi
 - Yeni, nüks, terkten dönen, başarısızlıktan gelen, nakil gelen, kronik
- Örneğin: **Yayma (+) nüks akciğer TB**

Bildirim

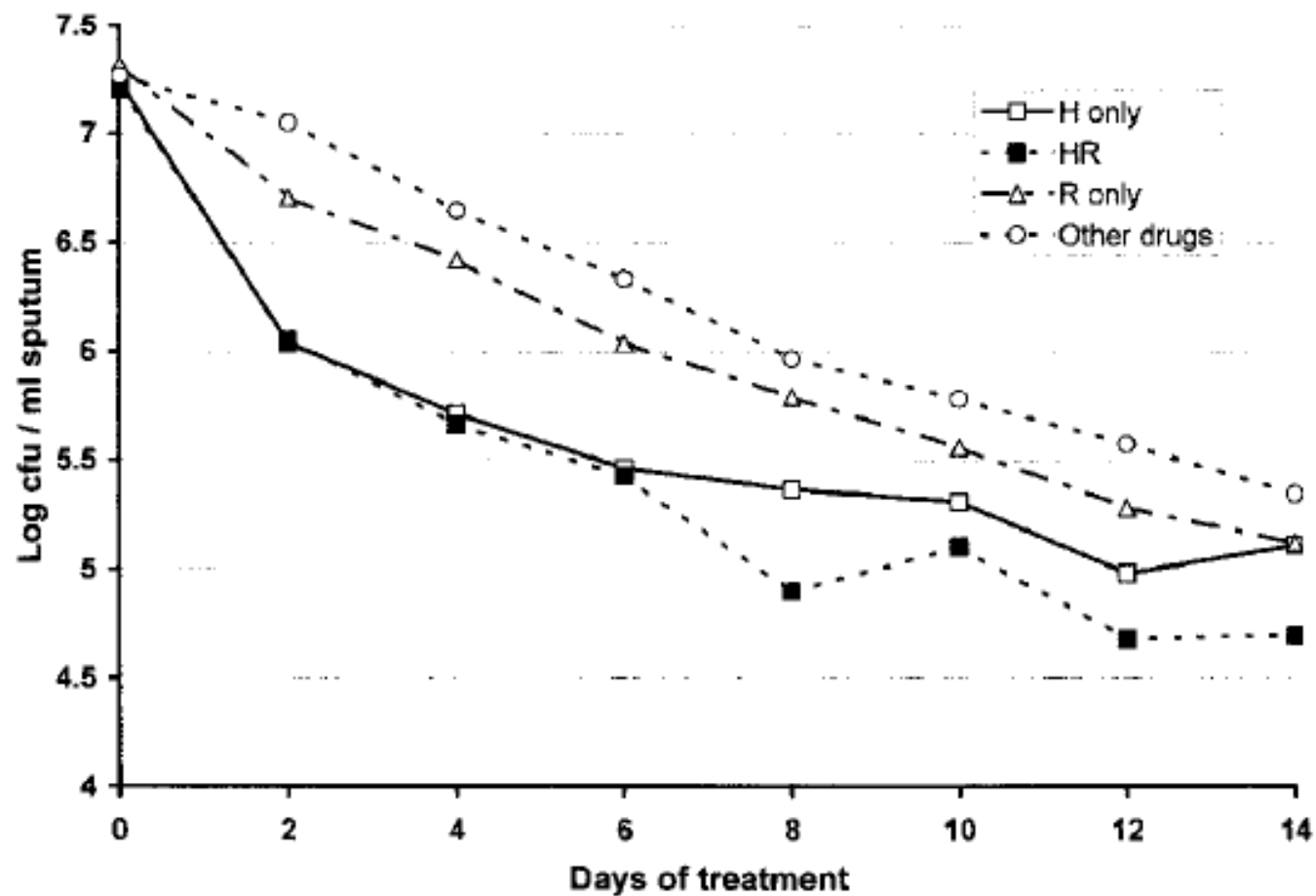
- TB hastasının bildirimi
 - tanı koyan hekim, bakteri-patoloji lab, eczane
 - Toplum sağlığı merkezine (kendi bölgeniz)
 - Aynı gün
 - Yazılı olarak (faksla)
- Yatan hastanın bildirimi
 - Tanı konulunca (tedavi başlandığı gün)
 - Taburcu edilince



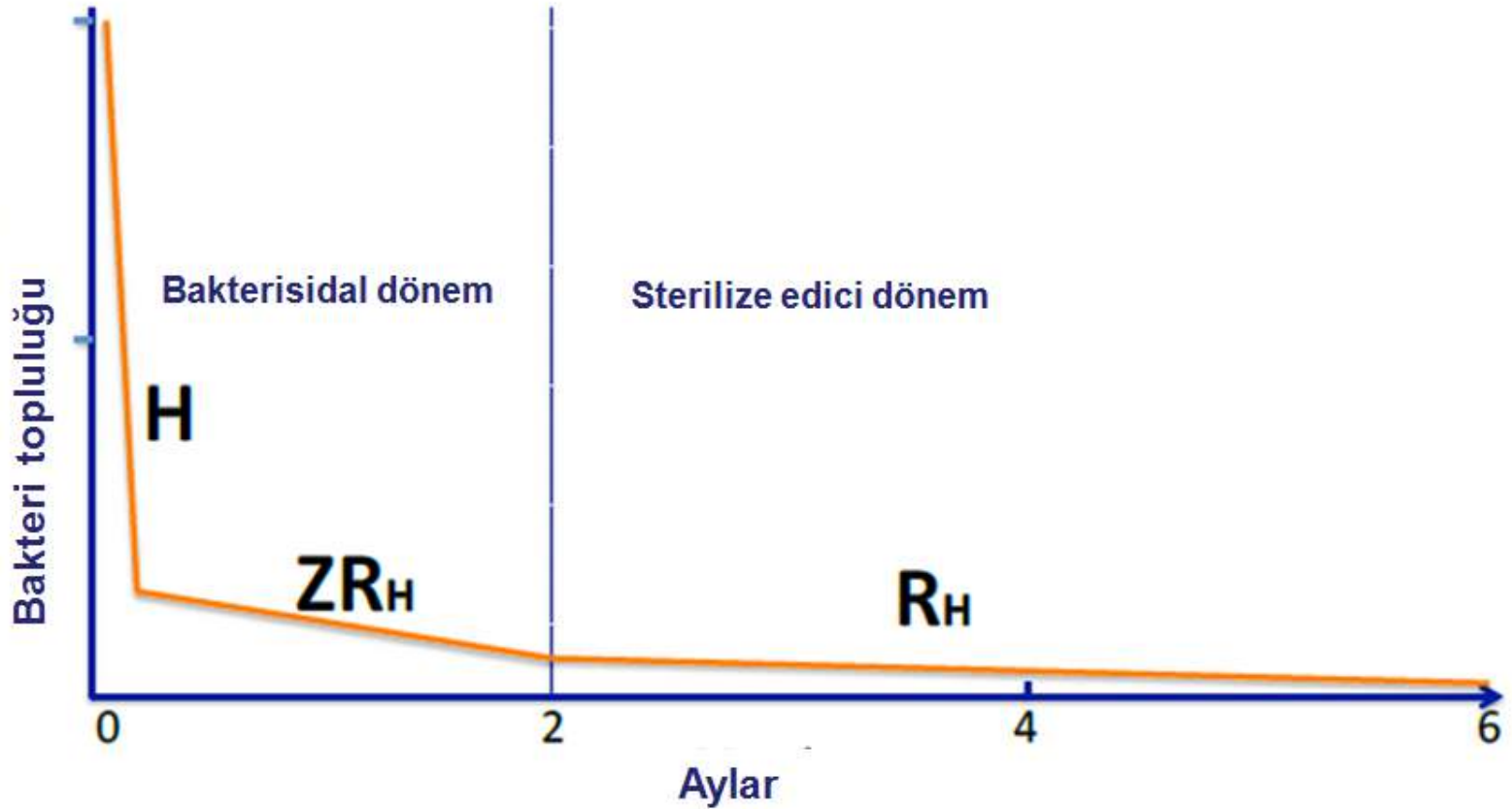
TB tedavisi gelişiminin zaman çizelgesi

Bactericidal and Sterilizing Activities of Antituberculosis Drugs during the First 14 Days

Amina Jindani, Caroline J. Doré, and Denis A. Mitchison



Anti-TB Kemoterapi ile Bakteri Topluluğunda Azalma

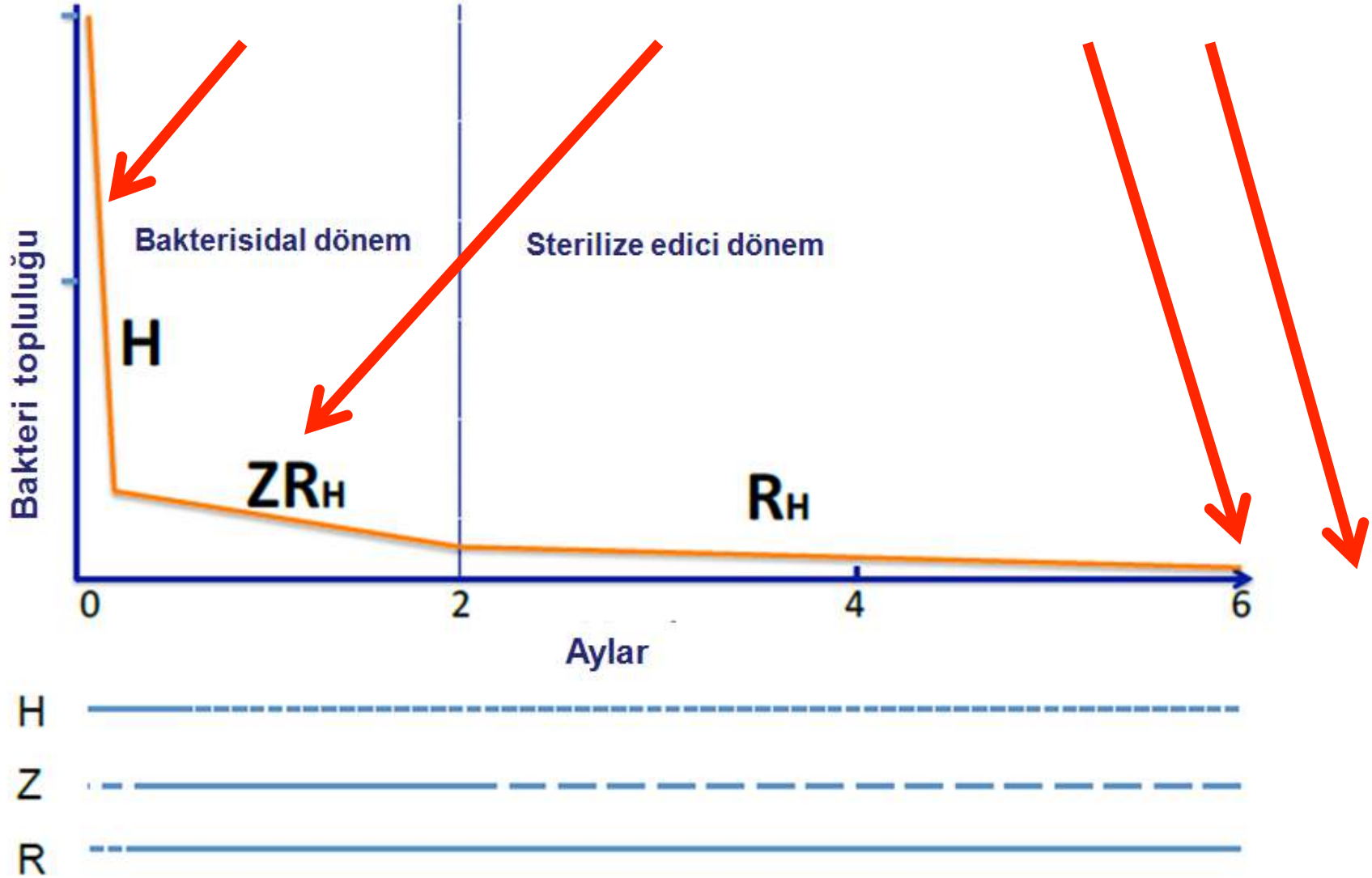


H

Z

R

Anti-TB Kemoterapi ile Bakteri Topluluğunda Azalma



Anti-TB ilaçların etkileri

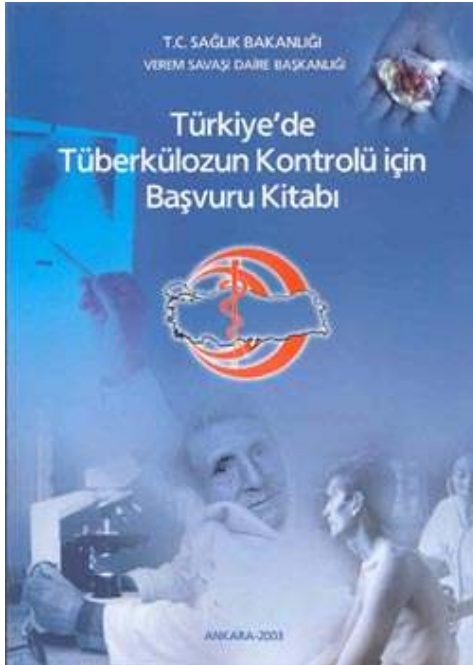
- İlaç direncini önleme $H > R$
- Erken bakterisidal aktivite H
- Sterilize edici etki $R > Z$

KISA SÜRELİ KEMOTERAPİ

Yayma ve kültür (+), 6 aylık tedavi

SÜRE (ay)	HASTA SAYISI	NÜKS (%)
9	298	1
6	422	1
4	364	12
3	307	13

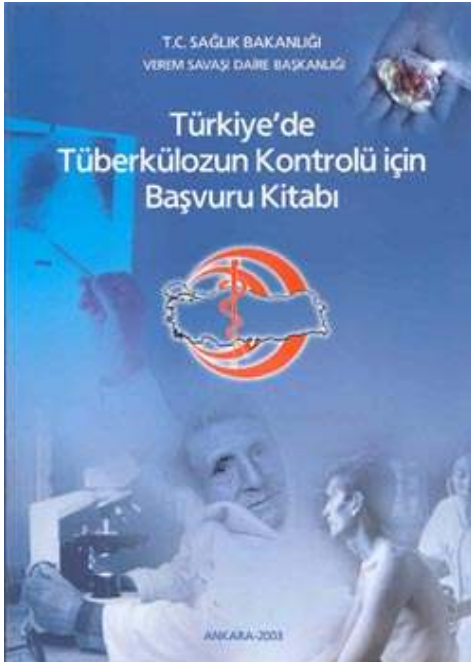
Türkiye’de TB tedavi rejimleri



- www.verem.org.tr

Türkiye’de standart TB tedavi rejimleri

- 1996 Verem Danışma Kurulu Kararları
- 1998 TB Hastalarının Tanı Tedavi ve İzlenmesi rehberi
- 2003



2011



Yeni olgu

- 2 HRZE / 4 HR*
 - 2 HRZS / 4 HR
-

Nüks olgu ve

Tedaviyi terkten dönen olgu

- 2 HRZES / 1 HRZE / 5 HRE
-

Tedavi başarısızlığı,

Kronik olgu ve ÇİD-TB**

- Dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk edilir.

*Baştaki rakam, kaç ay ilaç verildiğini belirtir.

H, izoniyazid; R, rifampisin; Z, pirazinamid; E, etambutol; S, streptomisin

**ÇİD-TB: çok ilaca dirençli TB: izoniyazid ve rifampisin direnci vardır.

Pridoksin

- KBY, Diyaliz
- Malnütrisyon
- Diabetes Mellitus
- HIV
- Alkol tüketen
- Gebelik, post-partum
- Epilepsi

HASTANEYE YATIRILARAK TEDAVİSİ GEREKEN HASTALAR:

Bulaştırıcı hastanın izolasyonu için hastaneye yatışı gerekmez!

- Genel durumu bozuk olanlar, ilerlemiş hastalığı olanlar,
- Menenjit tüberkülozlu hastalar,
- Önemli hemoptizisi olanlar,
- Diyabeti kontrol altına alınamayan olgular,
- Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar,
- Hastane tedavisi gereken ilaç yan etkileri
 - İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve diğer
- Yatış gerektiren ek hastalığı olanlar,
- Tanının kesinleştirilmesi gereken şüpheli olgular,
- Evsizler, bakıma muhtaç durumda olanlar.



Kortikosteroid kullanımı

- TB perikardit
- TB menenjit

~~Plevra TB~~

ÇOCUKLUK ÇAĞI TB (ek olarak)

- Endobronşiyal TB, hipoksi yapan büyümüş lenf bezi basısı
- Hipoksi ile giden miliyer tüberküloz

Tüberkülozda cerrahi tedavi

- ÇİD/YİD TB hastasında, tıbbi tedaviye ek
- Konstriktif perikardit
- Pott hastalığı (fiksasyon için, spinal kort basısı varsa)
- Masif hemoptizi
- Ciddi sekel lezyonlar (tansiyon kavitesi, komplike aspergilloma, vd.)



Tedaviye bařlarken

Standart tedavi rejimi

B kompleks vitamini flk
1x1 oral



Novokain amp %0,5lik
1x1 im



Vit B6 Pridoksin amp
%5lik 1x1 im



Vit C amp %50k
1x1 im



Etambutol 400 mg
3x1



Levofloxacin 500 mg
1x1



Izoniyazid 300 mg
1x1



Pirazinamid 500 mg
3x1



Silimarın kapsül 140 mg
antioksidan? (deve dikenii)
2x1



Kanamisin 1 gr flk
1x1 im



Balık yağı kapsülü
(Shark liver oil)
1x1





İsoniasid 1 tb
Rifampin 2 kapsül
Etambutol 3 tb
Pirazinamid 3 tb

B Kompleks vitaminleri 1 tb
1x1 oral

Etambutol 400 mg
3x1

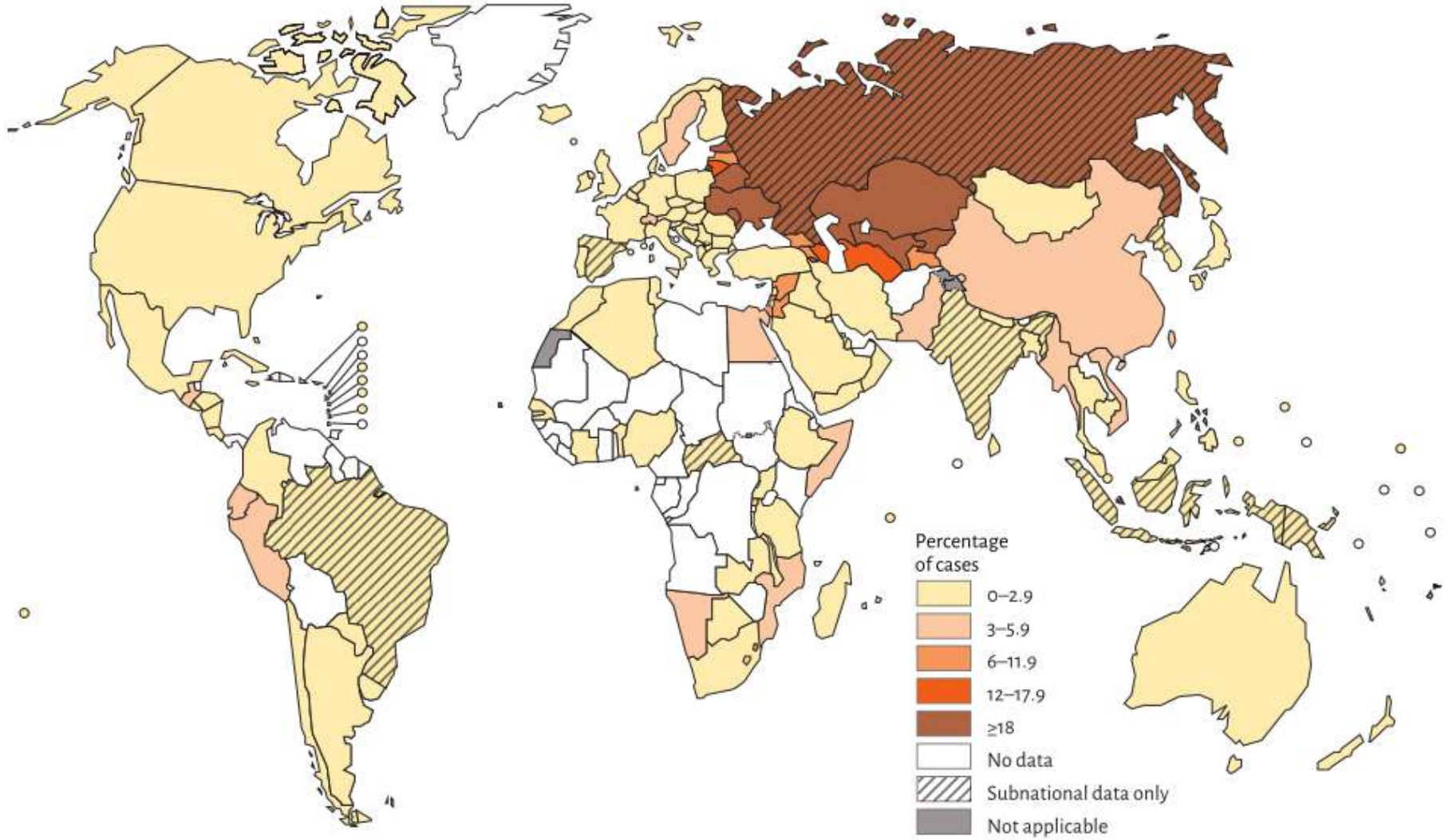
Silimarın kap
antioksidan? 1 tb
2x1

Yükü ampul 500 mg
1x1 oral

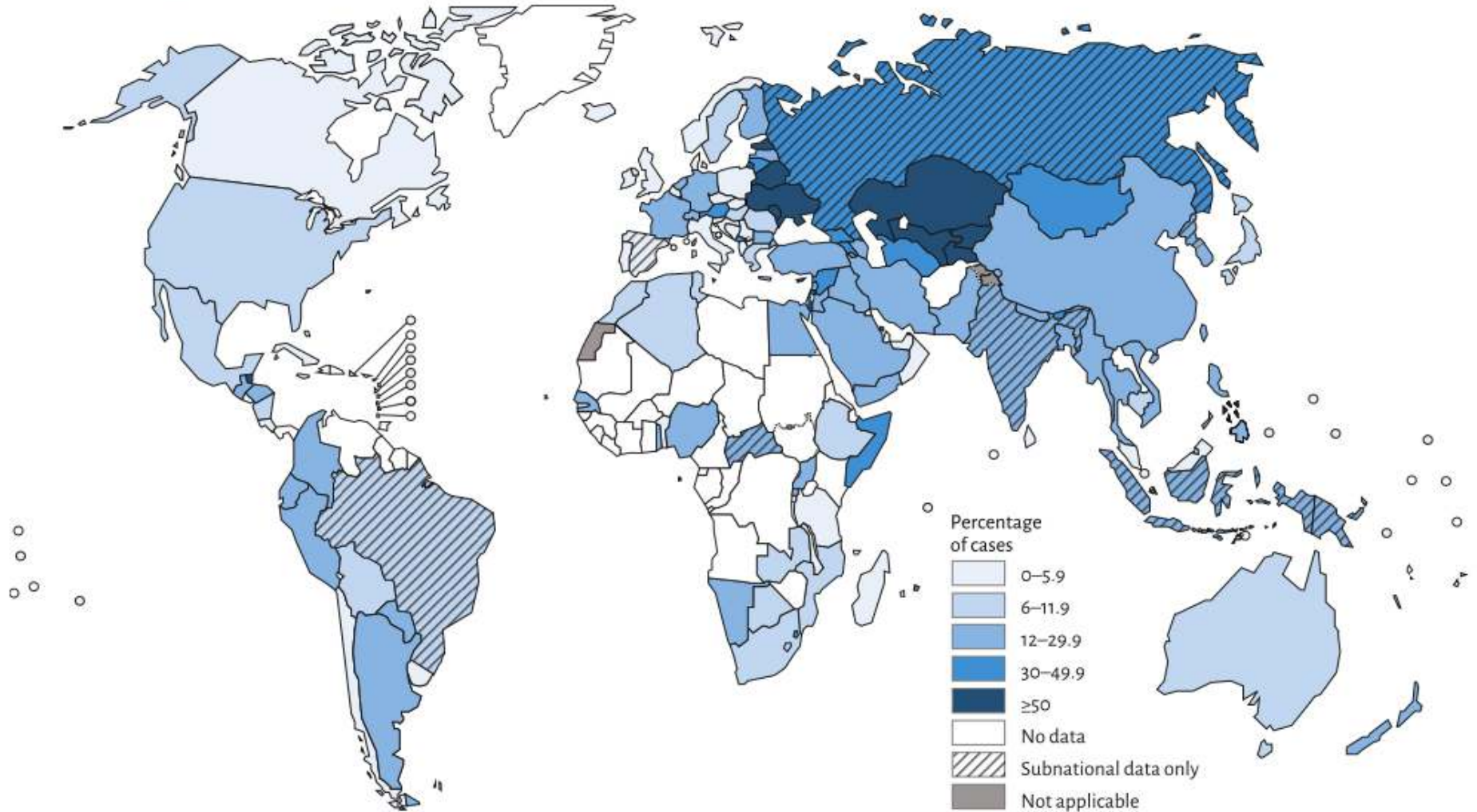
Pirazinamid 500 mg
3x1

Salmon yağ kapsülü
(Shark liver oil)
1x1

Yeni olgularda (2014) tahmin edilen ÇiD-TB hasta yüzdeleri



Önceden tedavi görmüş olgularda (2014) tahmin edilen ÇİD-TB hasta yüzdeleri



SORUMLULUK:

Tüberküloz önemli ve öncelikli bir toplum sağlığı sorunu olduğundan, asıl amaç hastanın yararı olmakla beraber tedavinin doğru olarak yürütülmesi, sağlık sisteminin ve sağlık çalışanlarının sorumluluğu altındadır. Bu sorumluluğun gereği olarak, tüberküloz olgularının yönetiminde sağlık çalışanlarına yol göstermek üzere bu rehber hazırlanmıştır.



Hastalara bir günlük ilaçların tümü
bir defada ve
tercihen aç karnına verilmelidir.

Hasta tedaviye uyumu

- Tedavi uyumu, TB için hayati önemdedir.

Tedaviye uyumsuzluk:

- tedavi başarısızlığı,
- nüks,
- bulaşmanın sürmesi ya da
- ilaç direncine

neden olabilir.

Hasta tedaviye uyumu sağlamak

- Uyumu sağlamak için yapılabilecekler:
 - eğitim vermek,
 - hastanın iyi yönetilmesi,
 - sosyal ve ekonomik sorunlarına destek olmak,
 - destekler ve kolaylaştırıcılar kullanılabilir.
 - DGT

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT)

- **Eğitilmiş ve denetlenen görevli bir kişi** her doz ilacın içilmesini izler, kaydeder, imzalar atılır.
- Bu kişinin sağlık personeli olması tercih edilir.



Hasta tedaviye uyumu

- Uyumu sağlamak için yapılabilecekler:
 - eğitim vermek,
 - hastanın iyi yönetilmesi,
 - sosyal ve ekonomik sorunlarına destek olmak,
 - destekler ve kolaylaştırıcılar kullanılabilir.
 - DGT
 - (zorunlu kalırsa ABD’de hastanın hapsedilmesi)

İdame tedaviye geçiř

- İkinci ayda
 - Yayma negatif: idame tedaviye geçilir.
 - Yayma pozitif: başlangıç tedavisi uzatılır.
- ↓
- Üçüncü ayda
 - Yayma negatif: idame tedaviye geçilir.
 - **Yayma pozitif: dirençli merkeze sevk**
Sevk edilen hastanın tedavisi kesilmez.



Tedavi süresini uzatmak

- Menenjit TB : 9-12 ay
- Kemik-eklem TB : 9 ay
 - Diğer akciğer dışı TB: 6 ay
- Silikoz : 9 ay
- H yoksa : 9 ay
- Z yoksa : 9 ay
- R yoksa : ≥ 12 ay

Kaviteli ve 2. ay kültür (+), (yaygın hastalık): 9 ay

Yan etkiler

- MAJÖR YAN ETKİLER
 - Tedavi kesilir
 - Organ hasarı ya da ölüm olabilir.
 - Yeniden tedaviye karar önemlidir.
- MİNÖR YAN ETKİLER
 - Tedavi sürer
 - Yan etki çözümlenir
 - Hastanın tedavi uyumunu etkiler

Tüberkülozda kemoterapinin bulaştırıcılığa etkisi

Öksürük sayısında hızlı düşüş

Loudon ve ark. ARRD 1960;99:109

Canlı basil sayısında günler içinde hızlı düşüş

Jindani ve ark. ARRD 1980;121:939

Tedaviyi sonlandırmak

- Yeterli süre tedavi verilir.
- Standart tanımlar:

Kür

Tedaviyi tamamlama

Tedavi
başarısı

Tedavi başarısızlığı

Tedaviyi terk

Ölüm

Nakil giden



İlaç direnci

- ÇİD-TB (çok ilaca dirençli tüberküloz)
İzoniiazid + Rifampisin direnci
- YİD-TB (yaygın ilaç dirençli tüberküloz)
ÇİD + Kinolon + Parenteral ilaç direnci
- Pre-YİD-TB
ÇİD + (Kinolon ya da Parenteral ilaç
direnci)

Yaygın ilaç dirençli tüberküloz (YİD-TB)

INH + RIF + Kinolon + Parenteral Direnci

- Güney Afrika, 2002-2008 arası tanı alan
- 107 hasta, ortanca 8 ilaçla tedavi

	Ölen	Tedavi başarısız	Tedaviyi terk	Kür ya da tedavi sürüyor
24 ay izlem	%46	%23	%7	%16
60 ay izlem	%73	%10	%4	%11

İlaç direncinden şüphelenmek

- Başarısız ve kronik hastalar
- İlaç direnci yüksek yerden gelenler
- Dirençli temaslıları
- (Önceden tedavi görmüş hastalar)

- 3. ayda yayma (+)
- İyileşmeyen hasta

→ **Dirençli tedavi merkezine sevk**



ÇİD-TB şüphesinde sevk

- ÇİD-TB şüphesi ya da tanısı durumunda
 - Hasta hızla bu olguları tedavi eden kuruma **sevk edilmelidir.**
- Bu hastalara **gecikmeden tanının konması** ve tedavinin başlanması önemlidir.
 - Bulaşmanın azaltılması
 - Hastanın akciğerlerinde hasarın artmaması

İlaç duyarlılık testi kullanımı

3 AYRI MOLEKÜLER TEST KULLANILIYOR

- RİF direnci (1 saat 45 dk.)
- İNH ve RİF direnci (1 gün)
- Kinolon, Parenteral ilaç, EMB direnci (1 gün)

İlaç direnci şüphesinde hemen tedavi kararı!

Gecikme: hastalığın artması ve bulaştırma!

Fenotipik ilaç duyarlılık sonucu: daha geç gelir.

ÇİD-TB Tedavisi

- Uzun süreli tedavi (20 ay ve üzeri)
- Yan etkiler çok fazla, ciddi ve çok çeşitli,
- İlaçlar çok pahalı (yeni olgunun 160 katı),
- Uzun süre yatış,
- Rezektif cerrahi gerekir.
- **MUTLAKA BU KONUDA UZMAN MERKEZDE TEDAVİ EDİLMELİDİR!**

ÇİD-TB tedavi rejimi oluşturmak

- Etkili ilaçlar
- Yeterli sayıda
- Yan etki ya da başka nedenle ilaç çıkarsa, yeterli bir rejim sürdürmek

Antitüberküloz İlaçlar

Grup 1: 1. Sıra oral antitüberkülozlar

İsoniazid, Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid

Grup 2: Parenteral antitüberkülozlar

Streptomisin, Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin, Viomisin

Grup 3: Fluorokinolonlar

Ofloksasin, Levofloksasin, **Moksifloksasin**, Gatifloksasin

Grup 4: Oral bakteriostatik 2. sıra ilaçlar

Etionamid, Protionamid, Sikloserin, Terizidon, PAS, Tiasetazon

Grup 5: Etkinliği şüpheli ilaçlar

Klofazimin, Amoksisilin-klavulonat, Klaritromisin, Imipenem, Linezolid,
Bedakulin, Delamanid

Tedavi süresi

- Parenteral tedavi (başlangıç dönemi)

4-6 ay

- İdame dönemi

Kültür negatif olduktan sonra toplam
18 ay tedavi verilir.

Bangladeş rejimi

- ÇİD-TB tedavisi: >18 ay
- Bangladeş rejimi: Mayıs 1997- Aralık 2007
- 4 yılda %85 nüks olmaksızın başarı

– Prothionamid
– Kanamisin **4 ay**
– İNH (yüksek doz)

– Gatifloksasin
– Clofazimin
– Etambutol **4+5 ay**
– Pirazinamid

Bangladeş rejimi sonuçları

- 2005-2011 arasında 515 hasta
- %84,4 bakteriyolojik olarak iyi sonuç
- Başarısızlık + Nüks = 11 olgu
- En kötü sonuçlar kinolon direnci
daha kötüsü kinolon + Z direnci

Afrika'da Fransızca Konuşan Ülkeler

Benin, Burkino Faso, Burundi, Kamerun, Fildişi Sahili, Nijerya,
Merkezi Afrika Cumhuriyeti, Kongo DC ve Ruanda

- **Bangladeş Rejimi kullanıyorlar.**
 - Ocak 2013 - Temmuz 2015: 507 hasta
 - %37 Kadın, %88 Tedavi almış; %21 HIV+
 - **BAŞARI** : %80,9
 - **ÖLÜM** : %7,7
 - **TERK** : %6,5
 - **BAŞARISIZ** : %4,9

Ölüm: HIV + : %17, HIV - : %5, p<0,001

YE: en sık mide rahatsızlığı ve bulantı

İşitme kaybı ise %9,2

ÇiD-TB tedavi süresi

- Kısaltılabilir!

Günümüzde tüberküloz tedavisi

2HRZE/4HR

Güçlü yanları

- Başarı oranı %98-99
- Nüks oranı %2-4
- Ucuz

Zayıf yanları

- 6 ay tedavi gerekli
- ÇİD-TB başarı oranı düşük
- Rifampisin ilaç etkileşimleri var

H: izoniyazid, R: rifampisin, Z: pirazinamid, E: etambutol, ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli tüberküloz

Yeni, etkili, güvenilir ilaçlar gerekli

- Tedavi süresini kısaltmak
- İlaç direncinde (ÇİD-TB, YİD-TB) tedavi
- Koruma tedavisi: aralıklı çoğalan basillere etkili

- İlaç sayısını azaltmak
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- (Ucuz, ulaşılabilir)

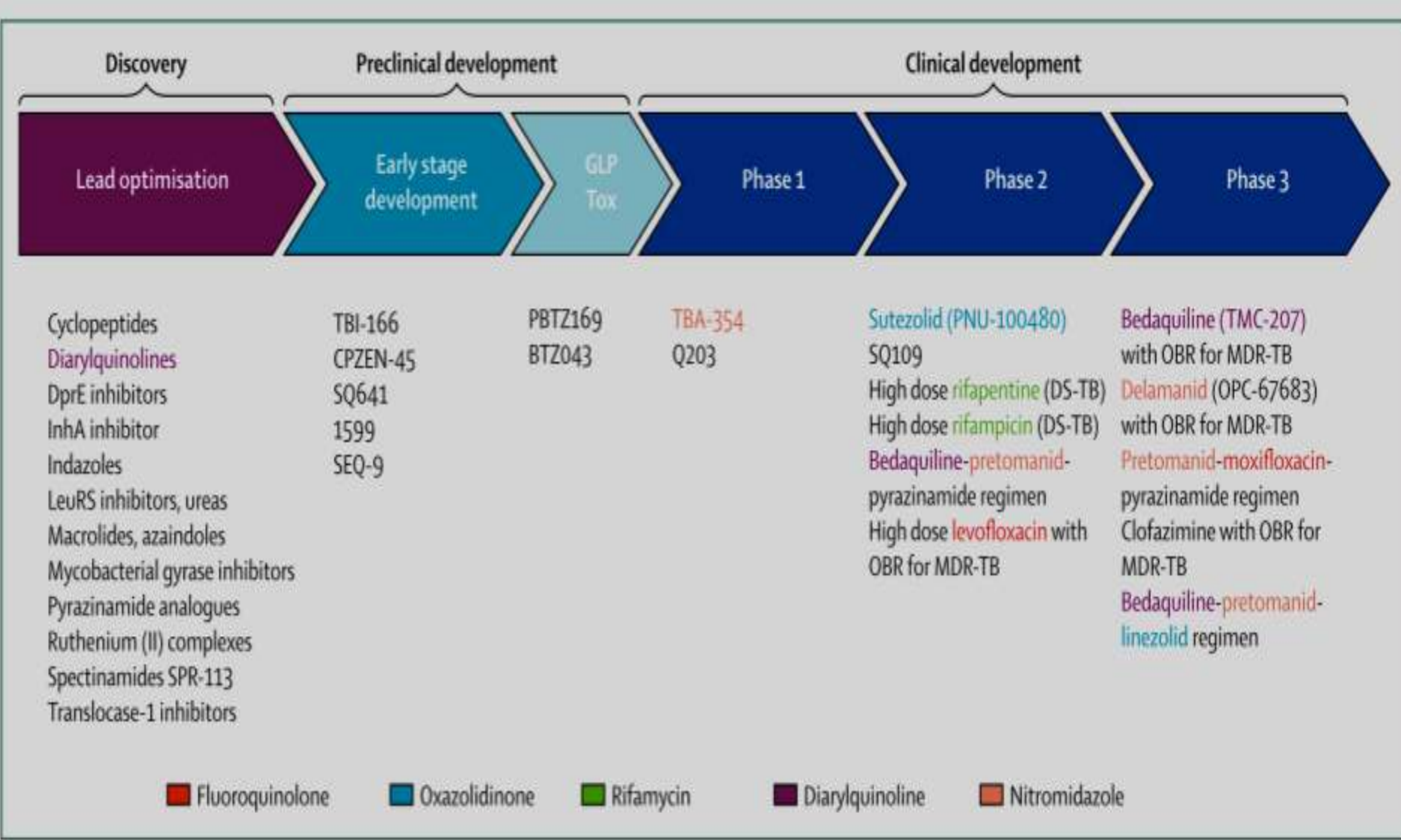
TB tedavi süresi kısaltılabilir mi?

- Yeni kinolonlar, Rifamisinler içeren rejimler
- 4 aylık tedavilerde, 6 aya göre
 - Nüks oranları fazla

Sonuçta:

- 6 aydan daha kısa tedavi şu anda mümkün değil.

Yeni ilaç geliştirme çizelgesi, DSÖ



Yeni ilaçlar

- Rifapentin
- Rifabutin
- **Levofloksasin**
- **Moksifloksasin**
- Klofazimin
- Linezolid
- **Bedakulin**
- **Delamanid**
- Pretomanid
- Sutezolid (PNU-100480)
- Q203
- SQ109
- TBA-354

TMC 207, "Bedaquiline", Sirturo®

The use of
bedaquiline in
the treatment of
multidrug-resistant
tuberculosis

Interim policy guidance

OPC 67683, Delamanid, Delyba®

The use of
delamanid in
the treatment of
multidrug-resistant
tuberculosis

Interim policy guidance



World Health
Organization



World Health
Organization

14 günde erken bakterisidal aktivite

1. Bedaq+PZA+Clrof	0,124
2. Bedaq+Pretomanid+PZA	0,167
3. Bedaq+Pretomanid+PZA+Clrof	0,115
4. Bedaq+Pretomanid+Clrof	0,076
5. Clrof	-0,017
6. PZA	0,036
7. HRZE	0,151

2 nolu rejim (Bedaq+Pretomanid+PZA), potansiyel yeni bir rejim olabilir.

TB Alliance İlaç Rejimi Geliştirme Dosyası

<http://www.tballiance.org/portfolio/regimens>

BPaL

Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid

BPaZ

Bedaquiline + Pretomanid + Pyrazinamide

JCZ

Bedaquiline + Clofazimine + Pyrazinamide

JCZPa

Bedaquiline + Clofazimine + Pyrazinamide + PA-824

PaMZ

Pretomanid + Moxifloxacin + Pyrazinamide

Pediatric HRZE

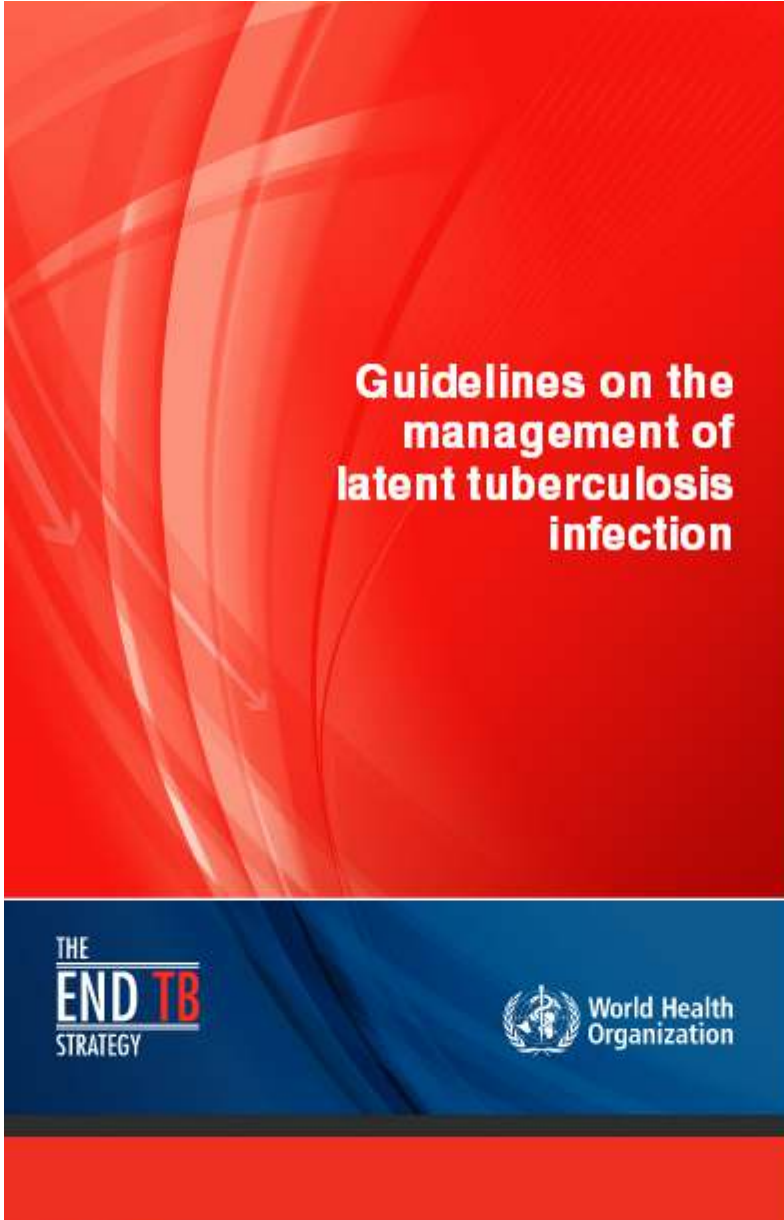
Isoniazid + Rifampin + Pyrazinamide + Ethambutol



TB ALLIANCE

GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT

Koruyucu Tedavi



Dünya Sağlık Örgütü

Latent tüberküloz
enfeksiyonu yönetimi
konusunda rehber
2015

100/100.000'in altında
insidansı olan ülkeler

Türkiye'de koruyucu tedavi endikasyonları

- 35 yaş altı tüberküloz hastası temaslıları
- 15 yaşından küçük TDT pozitif çocuklar
- TDT konversiyonu olanlar
- *Akciğer filminde TB sekel lezyonu olanlar*
- TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT (+) kişiler



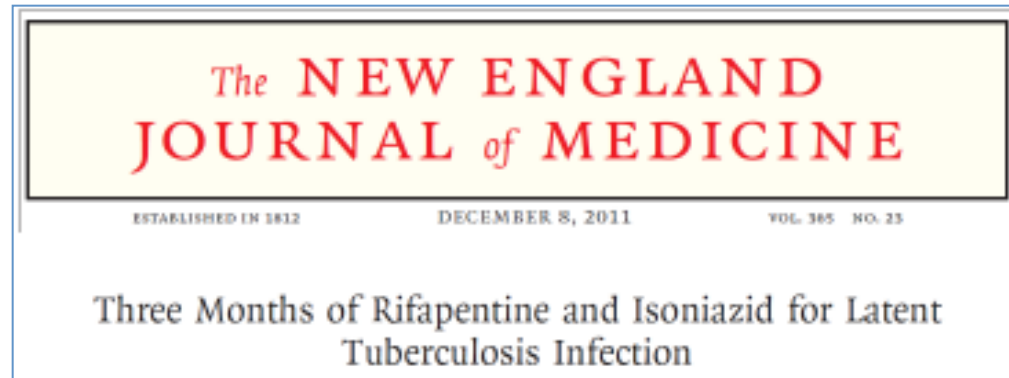
TDT: tüberkülin deri testi

Koruyucu İlaç Tedavisi Rejimleri

- İNH
 - 6 ay
 - 9 ay
- Rif
 - 4 ay.
- İNH + RPT
 - 3 ay, haftada 1 doz (toplam 12 doz)
- İNH + Rif
 - 3-4 ay

RPT+H (haftada 1) ve H (günlük) karşılaştırması

- Açık etiketli, randomize, eşit etkinlik çalışması
 - A. 3 ay DGT ile RPT 900mg ve H 900mg haftada bir
 - B. 9 ay günlük H 300mg, hasta kendisi kullanıyor
- ABD, Kanada, Brezilya, İspanya
- 33 ay izleme



Latent TB enfeksiyonu için 3 ay rifapentin+İNH ve İNH karşılaştırılması

	H	RPT/H	
TB gelişenler	15 / 3745 (%0,43)	7 / 3986 (%0,19)	P=0,01*
Tedaviyi tamamlama	%69,0	%82,1	P<0,001
Yan etki nedeniyle tümünden tedavinin kesilmesi	%3,7	%4,9	P=0,009
Araştırmacının kararı ile ilaca bağlı hepatotoksisite	%2,7	%0,4	P<0,001

* Modifiye tedavi amaçlı analiz



TB ALLIANCE
GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT

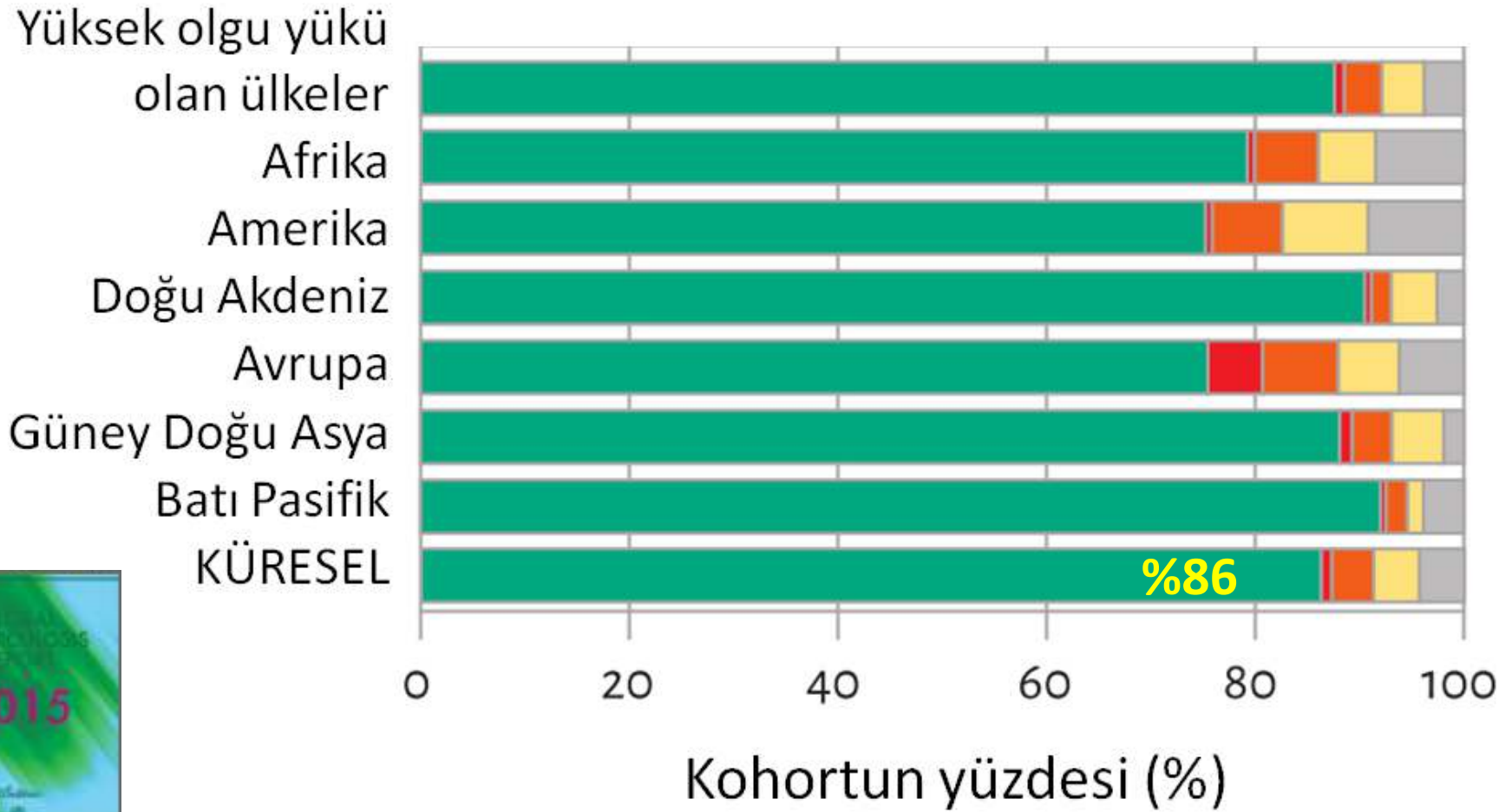
Çocuklara özel TB
ilaçları

HRZ

HR



Dünyada yeni ve nüks olgularda tedavi başarısı, 2013



Tedavi başarısı

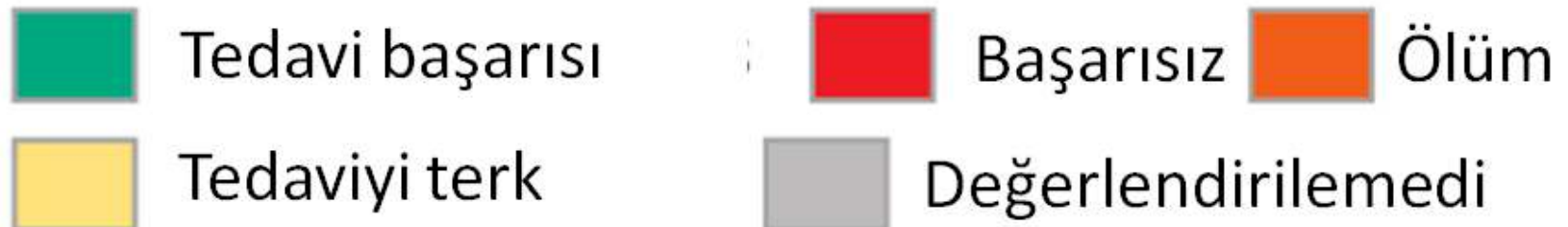
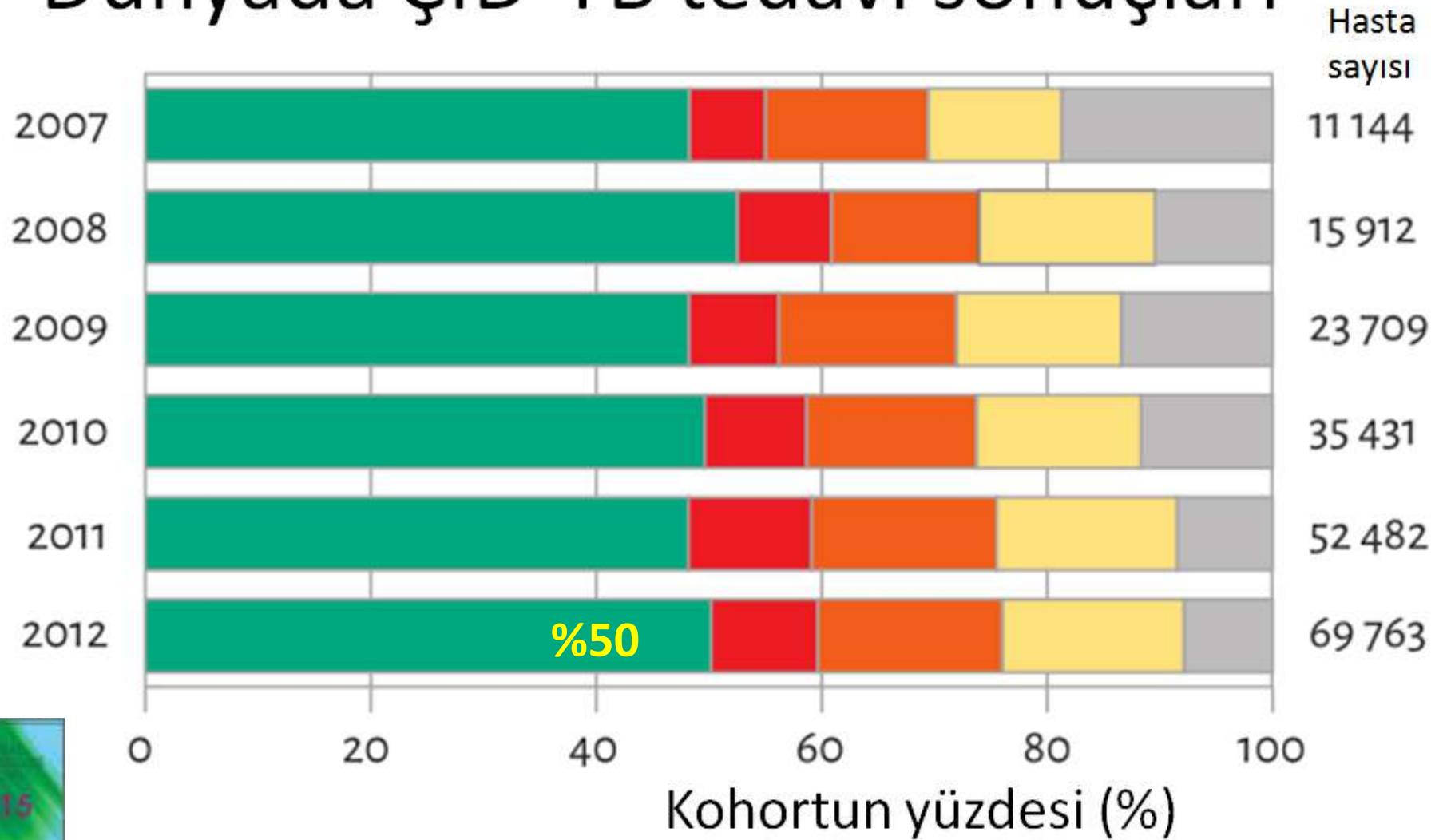
Başarısız

Ölüm

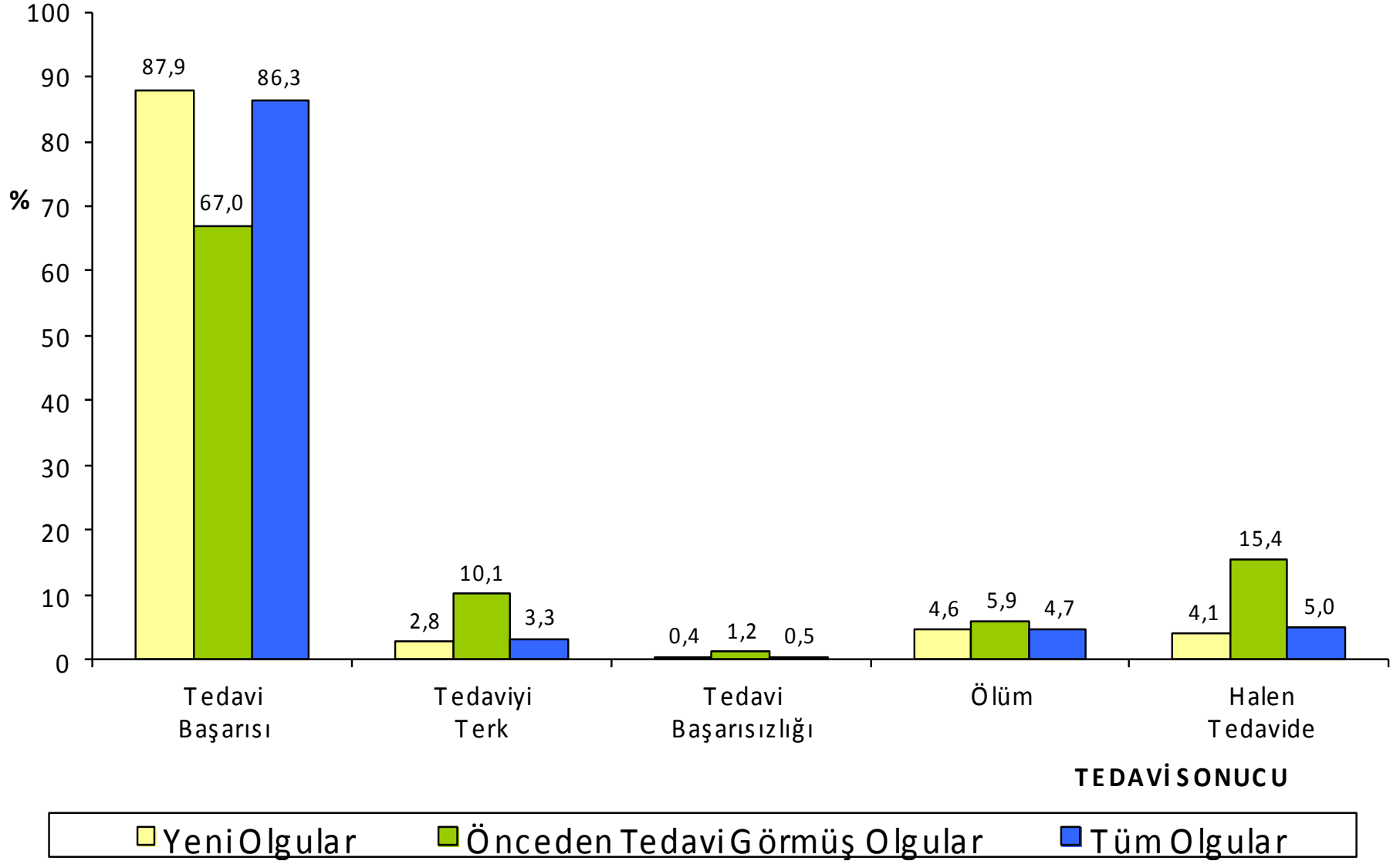
Tedaviyi terk

Değerlendirilemedi

Dünyada ÇİD-TB tedavi sonuçları



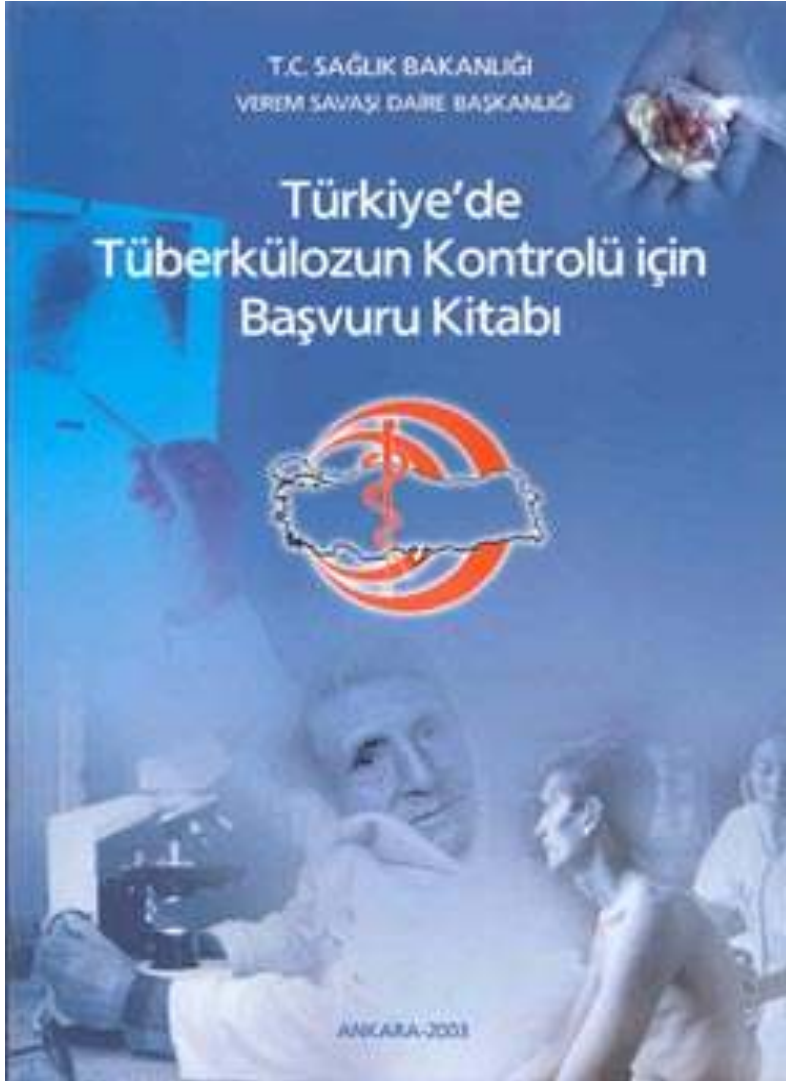
Türkiye’de TB tedavi sonuçları, 2013 hastaları



ÇİD-TB, 2. Yıl Tedavi Sonuçları (%)

Yıl	2008	2009	2010	2010 3. yıl	2011
Hasta Sayısı	263	222	250	250	262
Tedavi Başarısı	68,4	66,2	67,2	74,0	64,5
Tedaviyi Terk	6,8	5,4	6,0	8,0	8,4
Tedavi Başarısızlığı	1,1	1,8	4,0	6,0	3,1
Ölüm	6,5	8,6	8,0	8,8	9,5
Nakil Giden	1,6	3,1	-	-	1,1
Tedavisi Devam Eden	15,6	14,9	12,4	0,8	11,5
TB Değil	-	-	2,4	2,4	1,9
Toplam	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

TB tedavisinde ulusal standart rejimler kullanılır.
Ulusal rehber esastır.



2003



2011