

# Direçli TB Olgusu ile Temaslılarda İlaçla Korunma

**Nevin Sarıgüzel**

**Acıbadem Sağlık Grubu**

- 26 Eylül 2018, New York, ilk yüksek düzeyde toplantı;  
‘TB’a son Stratejisi’ nde 2030 hedefleri tekrar vurgulandı;  
TB ölümlerinde % 90 azalma ve  
TB insidansında % 80 azalma  
TB’dan etkilenen ev halkı oranınının % 0

## TB, dünyada en önde ölüme neden olan bulaşıcı hastalık

2017 de,  
1.6 milyon  
TB'dan ölüm



HIV pozitif  
kişilerde TB'dan  
300.000 ölüm

10 milyon  
insan  
TB hastası



HIV pozitif  
kişilerde TB,  
en önde  
gelen ölüm  
nedeni



AB direnci  
major ölüm  
nedeni



5.8  
milyon  
erkek

3.2  
milyon  
kadın

1  
milyon  
çocuk

- **2017** de,  
Dünyada 10 milyon insanda tüberküloz gelişti.  
**558 000 yeni ilaca dirençli TB olgusu** saptandı;  
    % **82'si ÇİD TB** (izoniyazid ve rifampisine dirençli) ve  
    % **8.5 'u YİD**, florokinolonlardan birine ve enjekte edilen ikincil ilaçlardan (kapreomisin, amikasin ve kanamisin) en azından birine karşı dirençli) idi.

**Yaklaşık 1.7 milyon insanın** yani **dünya nüfusunun % 23'ünün LTBI** sahip olduğu tahmin edilmektedir, yaşamları boyunca aktif TB hastalığı gelişme riskine sahiptirler

WHO, 2018

- Dünyada, hem TB olgularının ilaca direnç hızında artış ve hem de ÇİD TB ile oluşan salgınlarda artış olması, ilaca dirençli TB olgularına temas durumunda tedaviye dikkati çekti.

- **LTBI'nunun tedavisi** ile aktif TB gelişmesinin önlenmesi, 'WHO End TB Strategy' de **kritik komponent**

Uplekar M, et al. WHO's new end TB strategy. Lancet. 2015;385(9979):1799–801

- Günümüzde mevcut olan tedavilerle etkinliği % 60-90

Getahun H, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N Engl J. Med. 2015;372(22):2127–35.

- LTBI klinik olarak belirgin aktif tüberküloz kanıtı olmaksızın *Mycobacterium tuberculosis* antijeninin stimülasyonuna karşı devam eden immün cevap durumudur.



**Latent TB Infection**



**TB Disease**

Mack U, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009;33:956–73.

Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015.

Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med 2015; 372: 2127–2135.

- LTBI' lu bir kişide,  
yaşam boyu TB reaktivasyonu riski % 5-15  
çoğunluğunda ilk beş yıl içinde
- LTBI tedavi etkinliği, % 60-90  
koruyuculuğu 19 yıl

Getahun H, et al. Eur Respir J 2015; 46: 1563–1576

Lobue P, et al. Respirology 2010;15:603–22



HIV pozitif kişilerde,  
TB inf.nun ilk 6 ayı içinde % 37;  
yılda % 8,  
yaşam boyu en az %30,  
immün yetersizlik kötüleştikçe risk  
artmakta

World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*.

Lawn SD, Harries AD, Williams BG, et al. *Int J Tuberc Lung Dis*. May

2011;15(5):571-581.

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 11/17/2018

## **LTBI yönetiminde;**

- **Riskli popülasyonu belirleme** (HIV pozitif çocuk ve yetişkinler, HIV negatif çocuk ve yetişkin temaslılar ve risk altında olan diğer HIV negatif gruplar)
- **Aktif TB hastalığını dışlama,**
- **LTBI için test etme,**
- **Tedavi,**
- **Yan etkileri izleme,**
- **Tedaviye uyumun ve tamamlanmasının izlemi,**
- **İzlem** (aktif hastalık gelişmesi yönünden) ve değerlendirme

Belli grup kişilerde aktif hastalık gelişme riski artmaktadır;

- HIV pozitifliği,
- 5 yaş altı,
- düzenli alkol tüketimi,
- intravenöz ilaç bağımlılığı,
- solid organ nakli,
- hemotolojik malignensi,
- kemoterapi,
- jejunioileal bypass,
- diabet,
- kronik böbrek hastalığı veya hemodiyaliz,
- gastrektomi,
- antitümör nekroz faktör-alfa veya diğer biyolojik ajanlar,
- silikozis

**LTBİ test etme ve tedavi** için önerilerde temel olan, kişisel faydanın risklerine ağır basması rehber alınmada prensip oldu;

- Tüm kurumlarda, TB epidemiyolojisine bakılmaksızın, Akciğer TB hastası ile temas eden **HIV pozitif hastalar** ve Akciğer TB hastası **5 yaş altı ev halkı temaslıları** (mevcut öneri),
- TB insidansının düşük olduğu ülkelerde, akciğer TB hastasının ev halkı temaslıları (yetişkin, adolesan ve çocuklar) (mevcut öneri),
- TB insidansının yüksek olduğu ülkelerde, akciğer TB hastasının **ev halkı temaslıları (yetişkin, adolesan ve 5 yaş üstü çocuklar) (yeni öneri)**

WHO/CDS/TB/2018.4

- TB epidemiyolojisine bakılmaksızın (mevcut öneri),  
**Anti-TNF başlanan hastalar,**  
**Diyaliz uygulanan,**  
**Organ veya hematolojik transplantasyon için**  
**hazırlanan,**

### **Silikozis**

- TB insidansının düşük olduğu ülkelerde, mahkumlar, sağlık çalışanları, TB yükü yüksek olan ülkelere göç eden kişiler, ve evsiz ve intravenöz ilaç bağımlılarında, LTBI için sistematik test etme ve tedavi düşünülebilir (mevcut öneri)
- Diyabeti olan, aşırı alkol tüketimi, sigara içicileri, ve düşük kilolu hastalarda, sistematik test etme ve tedavi önerilmez (mevcut öneri)

- **ÇİD TB olgularında temas araştırılması önemlidir;**

indeks olgunun ÇİD TB suşu ile olasılıkla enfekte olan LTBI'lu temaslıların saptanması yanısıra TB olgularının yaygınlığının belirlenmesi için de önemlidir

LTBI'nda,

İnsanlardaki *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonunun direk tesbiti için **altın standart test yok**

Enfekte insanların önemli çoğunluğunda TB semptom ve bulguları yok, fakat aktif TB hastalığı için risk altındadır

Risk factor	TB risk <sup>a</sup>	Reference(s)	WHO's recommendation for screening and treatment for LTBI <sup>41</sup>	
			Country A <sup>b</sup>	Country B <sup>c</sup>
High-risk factors				
HIV/AIDS	10–100	Landry <i>et al.</i> , <sup>4</sup> Hourburgh <i>et al.</i> <sup>9</sup> and WHO <sup>14</sup>	Required	Required
Close contacts	15	Landry <i>et al.</i> <sup>4</sup> and Sutherland <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Required	Required for close contacts (<five years old)
Organ-transplantation recipients	20–70	Aguado <i>et al.</i> <sup>16</sup> and Sakhuja <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Required	Not mentioned
Chronic renal failure requiring dialysis	6.9–52.5	Andrew <i>et al.</i> , <sup>18</sup> Lundin <i>et al.</i> , <sup>19</sup> Belcon <i>et al.</i> <sup>20</sup> and Hussein <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Required	Not mentioned
TNF-alpha blockers	1.6–25.1	Solovic <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Required	Not mentioned
Silicosis	2.8	Cowie <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Required	Not mentioned
Moderate-risk factors				
Fibronodular disease on chest x-ray	6–19	Grzybowski <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Not mentioned	Not mentioned
Immigrants from high-TB-prevalence countries	2.9–5.3	Baussano <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Options to be considered	Not mentioned
Health-care workers	2.55	Chu <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Options to be considered	Not mentioned
Prisoners, homeless persons, illicit drug users	–	–	Options to be considered	Not mentioned
Low-risk factors				
Diabetes mellitus	1.6–7.83	Harries <i>et al.</i> , <sup>27</sup> Dobler <i>et al.</i> , <sup>28</sup> Jeon <i>et al.</i> , <sup>29</sup> Boucot <i>et al.</i> , <sup>30</sup> Kim <i>et al.</i> <sup>31</sup> and Baker <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Not recommended	Not mentioned
Smoking	2–3.4	Altet <i>et al.</i> , <sup>33</sup> Slama <i>et al.</i> <sup>34</sup> and Maurya <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Not recommended	Not mentioned
Use of corticosteroids	2.8–7.7	Jick <i>et al.</i> <sup>36</sup>	Not recommended	Not mentioned
Underweight	2–3	Palmer <i>et al.</i> <sup>37</sup> and Comstock <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Not recommended	Not mentioned

<sup>a</sup>Relative risk of TB compared to the general population.

<sup>b</sup>In high- and upper-middle-income countries with an estimated TB incidence less than 100/100,000 population.

<sup>c</sup>For resource-limited countries and other middle-income countries that do not belong to country A.



- HIV(+), PPD(+) olanlarda TB, genel popülasyondan 200-800 kat daha yüksek  
PPD(-) olanlara göre 4-26 kat daha yüksek
- **Primer TB** inf.dan sonra, aktif TB gelişme riski, İmmün yeterli kişilerde, ilk 2 yıl içinde % 3-5; HIV pozitif kişilerde, TB inf.nun ilk 6 ayı içinde % 37.

*Daley, C. L., et al. N. Engl. J. Med. 1992. 326*

# solid organ transplant (SOT)

- TB insidansı % 3.5

Ergun I, et al. Transplant Proc 2006; 38: 1344–1345

Büyük güncel serilerde, % 0.45-0.9

En yüksek insidans akciğer transplant alıcılarında % 6.4-10

Meije Y, et al. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 89–101

- TB, **yüksek transplant başarısızlığı/yüksek mortalite** ile birlikte.

TB ilişkili mortalite % 40

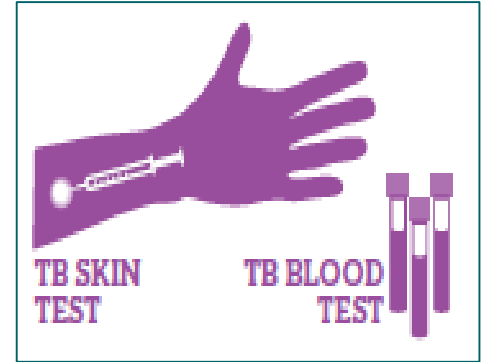
Singh N, et al. Clin Infect Dis 1998; 27: 1266–1277

Daha iyi tanı koyucu tekniklerle azalmasına rağmen % 9.5-17

Bodro M, et al. Transplant Proc 2012; 44: 2686–2689

## ***M. Tuberculosis* için test etme**

- Mantoux tuberculin skin test (TST)
- Interferon-gamma release assays (IGRA)



- LTBI veya aktif TB hastalığını dışlamaz
- Karar sadece TST veya IGRA ile verilmez

TST, pozitif eşik 10 mm endurasyon kullanıldığı zaman, LTBI tayininde, duyarlılık orta derece, özgüllük yüksek

TST duyarlılık % 79; özgüllük % 97

T-SPOT.*TB* test duyarlılık %90; özgüllük % 95

QuantiFERON-TB Gold In-Tube test

duyarlılık %80; özgüllük % 97

- Mart 2015 den itibaren FDA'in onayladığı iki IGRA testi mevcut, QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) ve T-SPOT.TB test (T-Spot)

Çoğu nontüberküloz mikobakterilerden etkilenmez

BCG aşısından etkilenmez

Duyarlılığı % 75-88

Özgüllüğü % 92-97

- CD4 sayısı düşük olanlarda duyarlılık da düşmektedir
- HIV enfekte kişilerde, test pozitiften negatife dönebilmektedir

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, World Health Organization. 2012 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf), accessed 08 Ocotber 2015)

Integrating collaborative TB and HIV services within a comprehensive package of care for people who inject drugs. Geneva, World Health Organization. 2016

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. May 7, 2013.

## **TB'a temas maruz öyküsü**

- Önceki TDT veya IGRA öyküsü ve bazal TDT (veya IGRA).  
İlaca dirençli TB temas araştırmasında, belgelendirilmiş önceki TDT öyküsü önemlidir
- Önceden TB maruz öyküsü, varsa tamamen ilaca duyarlı olgu muydu?
- LTBI veya aktif hastalık için önceden tedavi edildi mi?
- Hangi ilaçları kullandı?

- Aktif TB? Klinik algoritmaya göre taranmalı –ateş, öksürük, kilo kaybı veya gece terlemesi olmayan – aktif TB olmayan kişiler önleyici tedavi

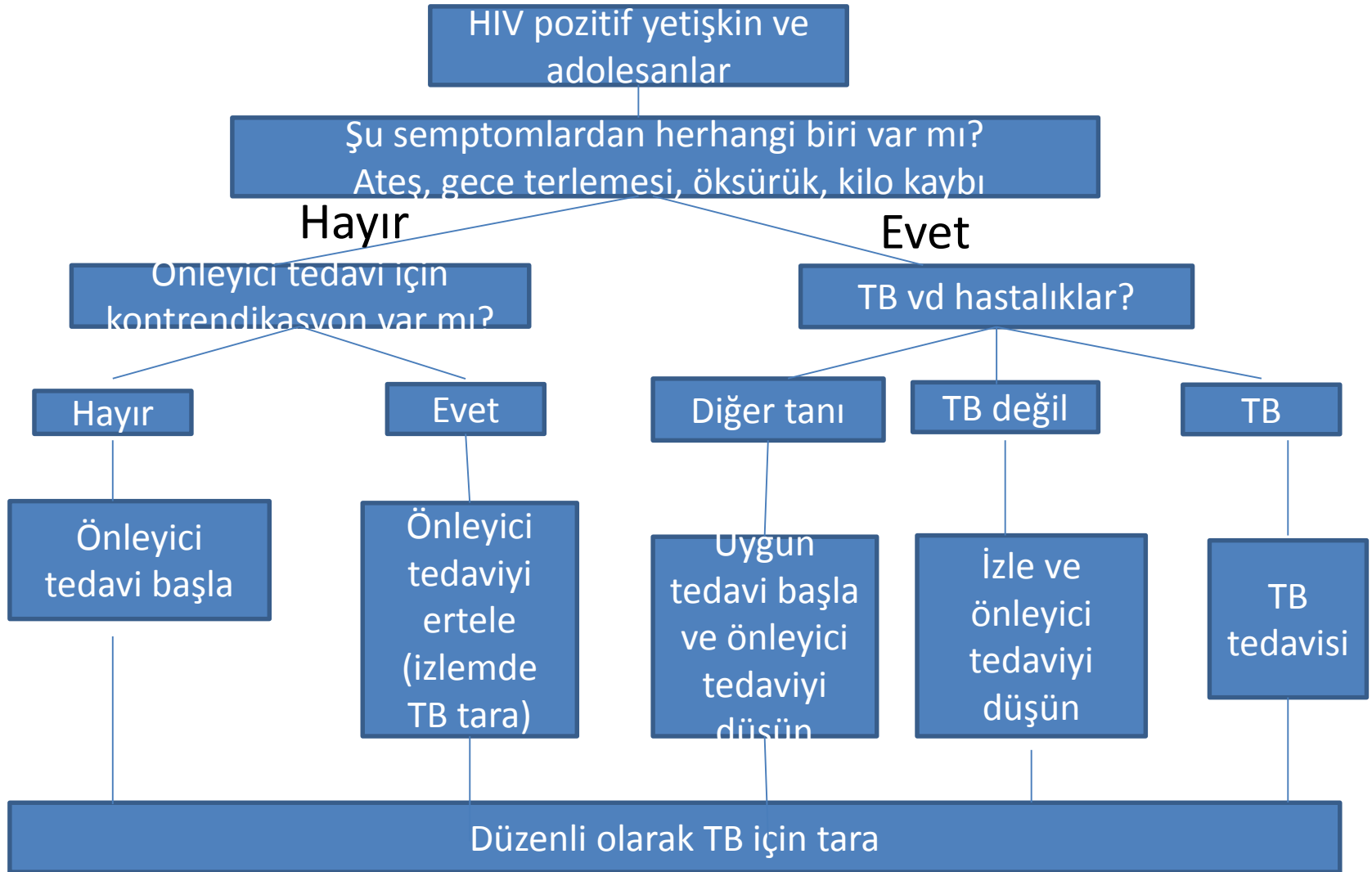
*(güçlü öneri, orta nitelikte bulgu, öneri güncellendi )*

- HIV pozitif ve ART alan kişilere, önleyici tedaviden önce, aktif TB hastalığını dışlamak için semptom taramaya ek olarak, akciğer filmi istenebilir,

*(şartlı öneri, düşük nitelikte bulgu, yeni öneri)*

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization 2018.

# HIV pozitif yetişkin ve adolesanlar için TB tarama algoritması





- HIV pozitif kişiler, klinik algoritmaya göre taranmalı -öksürük, kilo kaybı veya gece terlemesi olmayan – aktif TB olmayan kişilere önleyici tedavi

*(güçlü öneri, orta nitelikte bulgu, güncellenmiş öneri)*

- HIV pozitif ve ART alan kişilere, önleyici tedaviden önce, aktif TB hastalığını dışlamak için semptom taramaya ek olarak, akciğer filmi istenebilir

*(şartlı öneri, düşük nitelikte bulgu, **yeni öneri**)*

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization 2018.

- Semptom bazlı tarama
  - Duyarlılık % 79
  - Özgüllük % 50HIV'li kişiler arasında TB prevalansı % 5 olduğu durumda,  
negatif prediktif değer % 97.7 (% 95 güven aralığı 97.4-98.0)
- Öksürük, ateş, gece terlemesi veya kilo kaybı olmayanların aktif TB olması olası değildir ve ÖT verilmelidir
- Akciğer filminde anormal bulgunun ilave edilmesiyle özgüllükte % 50'den % 39'a bir düşme olmakla birlikte, duyarlılık % 79'dan % 91'e artmaktadır

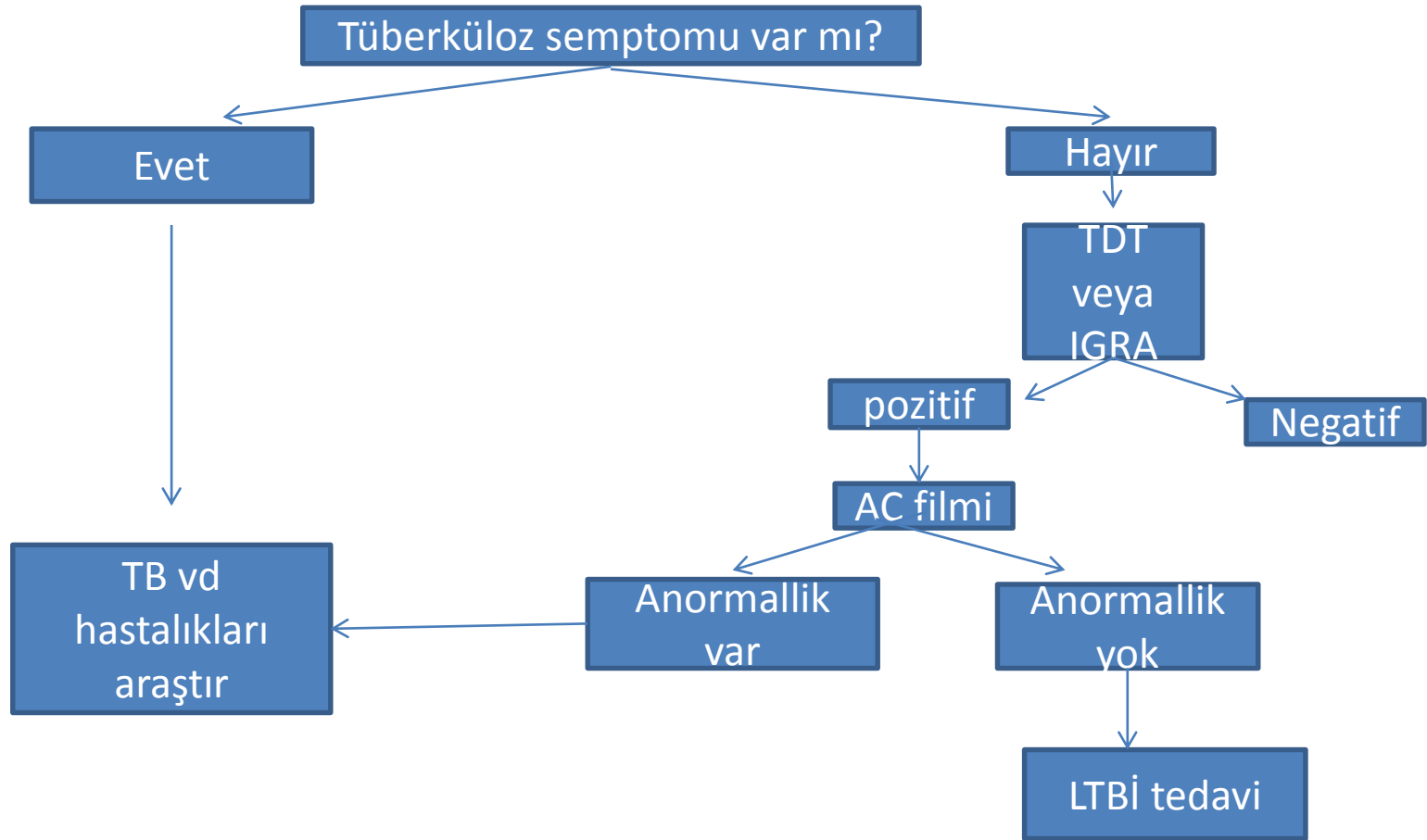
WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2011.

[www.who.int/tb/challenges/hiv/en/index.html](http://www.who.int/tb/challenges/hiv/en/index.html)

- Ya TDT veya IGRA kullanılabilir  
(*güçlü öneri, çok düşük kalitede bulgu. Yeni öneri*)
- LTBI için test pozitif olan HIV pozitif olan kişiler, negatif olanlara göre tedaviden daha fazla fayda; LTBI testi kullanılmalıdır  
(*güçlü öneri, yüksek kalitede bulgu. Mevcut öneri*)
- HIV pozitif kişilerde veya 5 yaş altı ev halkı temaslılarında önleyici tedavi başlamak için, LTBI testi zorunlu değildir.  
(*güçlü öneri, orta kalitede bulgu. Güncellenmiş öneri*)

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization 2018.

HIV negatif 5 yaş ve üzeri ev halkı temaslıları ve diğer risk altındaki popülasyon, algoritma ile taramalı



HIV negatif 5 yaş ve üzeri ev halkı temaslıları ve diğer risk altındaki popölasyon, algoritma ile taranmalı;

- Semptom tarama
- Akciğer filmi

*(yeni öneri)*

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization 2018.

# Temaslıları değerlendirmede ve yönetmede genel prensipler

- Temaslıları değerlendirin
- IGRA tercih edilen test (who 2018, IGRA veya PPD)
- **Herhangi bir tedavi başlamadan önce aktif hastalığı dışlayın;**
  - Temas taraması; hem klinik olarak hem de radyolojik olarak değerlendirmek önemli
  - IGRA veya PPD negatif olsa bile akciğer filmi ile rutin olarak değerlendirilmeli
  - TB bulgu veya semptomları varsa, balgam ve diğer örnekler alınmalı (AC filmi normal olsa bile)

- DSÖ, dikkatli risk değerlendirmesinden sonra seğilmiş kişilere önleyici tedavinin verilmesini önemle vurgulamaktadır.
- Risk değerlendirmesi;  
maruzun yoğunluğu,  
kaynak vakanın kesinliği,  
indeks olgunun ilaç direnç yapısı hakkında güvenilir bilgi ve  
potansiyel yan etkileri kapsamaktadır.

- Kaynak olgu izolatının hassas olduğu, en etkili, en iyi tolere edilen rejim seçilmelidir. Önceki rehberlerde iki ilaçlı rejim vurgulanmasına rağmen, yakın zamandaki yayınlar florokinolonlar ile tek ilaçla tedavi önerilmektedir (daha az yan etki ve daha iyi tolerans)
- TDT veya IGRA pozitif olan immünsüpresif hastaların temasında, monoterapidenden ziyade iki ilaç ile ÇİD TB tedavi rejimi düşünölmeli



- DSÖ, 2018 yılında ÇİD-TB'a temas durumunda LTBE **tedavi önerilerini** güncelledi;

Toplam 10 çalışma (6 yeni, 4 eski)- ÇİD TB için önleyici tedavi alan ve almayan katılımcılar arasında karşılaştırma yapılabilmekte:

Bir çalışma (sadece İNH monoterapi) hariç tutuldu

Diğer 5 çalışma (20'den az katılımcı olduğu için) hariç tutuldu

Sadece dört çalışma (bulguların nitelendirilmesinde) kullanıldı

- Bir çalışmada, her iki grupta (kontrol grup ve diğer grup) aktif TB gelişmedi
  - Diğer çalışmada, kaynak olgudan farklı olan ilaca duyarlı bir suş ile TB olgusu bildirildi
  - Kalan iki çalışmada, önleyici tedavinin etkinliğine dikkat çekildi;
    - **Çalışmada 119** kişi,
      - Temas eden ve LTBI gelişen 104 kişiye florokinolon bazlı önleyici tedavi; 93 (% 89) tedaviyi tamamladı, hiçbirinde aktif TB gelişmedi
      - Temas eden ve tedaviyi reddeden 15 kişiden 3 (% 20)'ünde aktif TB gelişti
- (odds ratio, 0.02, 95% CI 0.00;0.39)

## Treatment regimens for MDR LTBI, Chuuk, Federated States of Micronesia, 2009–2012\*

Source patient isolate	MDR LTBI treatment regimen
<i>M. tuberculosis</i> resistant to INH, RMP and ETH	Adults aged >12 years: MFX 400 mg by mouth daily and EMB 15 mg/kg by mouth daily for 12 months Children aged ≤12 years: LVX 20 mg/kg by mouth daily and EMB 15 mg/kg by mouth daily for 12 months
<i>M. tuberculosis</i> resistant to INH, RMP, PZA, EMB and SM	Adults aged >12 years: MFX 400 mg by mouth daily for 12 months Children aged ≤12 years: LVX 20 mg/kg by mouth daily and ETH 20 mg/kg by mouth daily for 12 months

Treatment completion rate for MDR-TB contacts by age and regimen, Chuuk, Federated States of Micronesia, 2009–2012

	Patients who started treatment <i>n</i>	Patients who completed treatment <i>n</i> (%)
<b>Age, years</b>		
<5	6	6 (100)
5–11	20	19 (95)
12–17	17	17 (100)
18–25	17	14 (82)
26–40	14	11 (73)
41–55	17	15 (88)
>55	13	11 (85)
Total	104	93 (89)
<b>Treatment regimen</b>		
MFX only	46	36 (83)
MFX + EMB	24	21 (88)
LVX only *	5	5 (100)
LVX + EMB	17	16 (94)
LVX + ETH	12	12 (100)
Total	104	93 (89)

# Who 2018 rehber tdv

- Diğer çalışmada,
  - Diğer çalışmada,
    - 41 çocuk önleyici tedavi aldı, 2 (% 4.9)'inde aktif TB
    - uygun önleyici tedavi almayan 64 çocuğun 13 (% 20.3)'ünde aktif TB gelişti
    - (odds ratio, 0.2, 95% CI 0.04;0.94)

Schaaf HS, et al. Pediatrics. 2002;109(5):765–71

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/2018.4

Bu çalışmalarda,

- ilaç olarak florokinolonlar (örneğin moksifloksasin veya levofloksasin) -birlikte başka bir ilaç (örn. etambutol veya etionamid)-
- Yan etki karşılaştırılması yapılmadı

Bir çalışmada, florokinolon bazlı önleyici tedaviye atfedilen ciddi yan etki olmadığı bildirildi

Tüm çalışmalarda, yan etkilerden dolayı tedavi kesilen katılımcıların medyan oranı % 5.1 (dağılım aralığı % 1.9- 30.2)

- Florokinolonlarla monoterapi
- Organizma hassas olduğu ve toksisite profili kabul edilebilir olduğu zaman 2 ilaçla tedavi dşnlmeli; çok olasılıkla florokinolon ve EMB birlikte kullanılır

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/2018.4

## Kaynak olgu izolatının duyarlılığına göre tedavi seçenekleri

<b>Resistance pattern</b>	<b>LTBI treatment options</b>
INH (RIF-susceptible)	RIF 4 months (Adults and children)
INH and RIF	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + EMB
INH, RIF, EMB	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + ETA
INH, RIF, PZA	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + EMB
INH, RIF, PZA, EMB, +/-injectable	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + ETA
INH, RIF, PZA, EMB, injectable, ETA	Fluoroquinolone or Fluoroquinolone + cycloserine (CS)
INH, RIF, PZA, EMB, and fluoroquinolone	No treatment, clinical monitoring* (In select cases, CS + para-aminosalicylic acid [PAS] or PAS + ETA* or ETA* + CS may be considered)



- Seçilecek ilaç, kaynak olgunun ilaç direnç profilinin güvenilir bilgisine dayanmalıdır
- Tedavinin süresi hakkında sınırlı bulgu mevcut, süre klinik karara dayandırılmalıdır. Çalışmalarda kullanılan rejimlerde ilaçlar 6 ay, 9 ay ve 12 ay verildi.
- Önerilen tedavi süresi 6-12 ay
- Tedavinin faydasına karşı riskleri düşünölmeli; İkincil ilaçların toleransı kötü, PZA içeren rejimlerde hepatotoksisite ciddi

- Yan etkiler ve tedaviye uyum yönünden yakın izlem esastır. Yan etkiler kullanılan ilaçlara bağlıdır.
- DSÖ tarafından önleyici tedaviye bakılmaksızın en az **2 yıl süreyle** aktif TB hastalığı yönünden sıkı **klirik gözlem** ve yakın izlem gerekliliği vurgulandı.
- Önleyici tedavi verildiği zaman antiretroviral, immünsüpresan ve diğer ilaçlarla etkileşime de dikkat edilmelidir.

- Öneri düşük kalitede bulguya dayandığından, tedavinin fayda ve zararları hakkında detaylı bilgi verilmeli ve **yazılı onam** alınmalıdır.
- 3. Kuşak florokinolonlar (örn. levofloksasin ve moksifloksasin), kaynak olgu bu ilaçlara dirençli olmadıkça seçilen önemli ilaçlardır.

Hayvanlarda kıkırdak gelişiminde gerilik yaptığı gösterildiğinden dolayı, çocuklarda kinolon kullanımı hakkında kaygı olmasına rağmen, benzer etkiler insanlarda gösterilmedi

Takizawa T, et al. Hum Exp Toxicol. 1999;18(6):392–9

WHO. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 2014

- Hastanın eğitilmeli (ilaç direnci, ilaç yan etkileri, uyumun önemi ve TB semptomları konusunda)
- Tedaviye uyum ve tedavinin tamamlanması
- Maruzu takiben en az 2 yıl süre ile düzenli aralıklarla aktif TB yönünden izlenmeli,
- TB hastalığı belirti ve bulguları yönünden hastalar eğitilmeli

## LFX veya MFX;

- İki ilaç kombinasyonundan daha iyi tolere edilir, rejimi tamamlaması daha olasıdır
- *M. tuberculosis*'e karşı bakterisidal
- TB hastalığına ilerlemeyi önlediğini gösteren sınırlı gözlemsel veri mevcut
- Tendon rüptürü riski mevcut, hastaların ağır ekzersizden kaçınması konusunda uyarılmalı ve bacak kas ağrısı veya hassasiyeti gelişirse bildirmesi önerilir
- Gebe kadınlarda veya emziren kadınlarda kullanımı konusunda, faydasına karşı riskler düşünülerek karar verilmeli

**LFX veya MFX ve olasılıkla hassas olduğu düşünölen ikinci bir ilaç (EMB, ETA, PAS, CS) kullanımı, EMB tercih edilebilir**

- İmmun sistem baskılanmış ve 5 yaş altında kullanımı düşünölmelidir
- Sıklıkla tolerasyon kötü, yan etki nedeniyle
- Yan etkiler tedavi tamamlanmasını engelleyebilir

- **Florokinolonlar , ikincil ilaçlar (DSÖ Grup 3)**

Sonraki kuşak florokinolonlar (LFX, MFX ve GFX)

CIP ve OFX'den daha etkili.

MFX, LFX ile karşılaştırıldığında üstün etkinliğe sahip (farelerde).

LFX (500-1000 mg/day) and MFX (400 mg/day)

Florokinolonlara direnç,

- Giraz A ve B' de mutasyon
- **Çapraz direnç sık**, ama her zaman değil
- OFX dirençli suşların % 30'unun MFX'e hassas (Jo K-W, et al. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(1):39-43)

Potansiyel yan etkileri;

- LFX, **MFX** ile karşılaştırıldığında **QT uzamasına** daha az neden olmakta.
- **LFX, renal doz düzenlemesini** gerektirmektedir (Kreatin klerensi<50 ml/dak)



- **MXF**, renal yetmezlikte doz düzenlemesini gerektirmez, fakat seyrek olarak **hepatotoksisiteye** neden olmakta, karaciğer bozukluğunda tedbirle kullanılmalı
- Yüksek konsantrasyonlarına invitro direnç dışında, MXF ve yüksek doz LFX (750 -1000 mg) kullanılmalı
- MXF MIC 1 veya 2 mcg/ml olan hastalarda, MXF yüksek doz 600-1000 mg/gün tercih edilebilmektedir
- ÇİD TB MXF veya LFX kullanımını arasında klinik avantaj yok. Ancak potansiyel yan etkileri bu iki ilaç arasında seçime neden olabilmektedir

## ETA, CS, PAS

- Genel olarak bakteriyostatik (ETA yüksek dozlarda zayıf olarak bakterisidal)
- Etkinliklerini inceleyen meta-analizde, ETA'nın CS'den, onun da PAS'dan etkinliği daha yüksek olduğu gösterildi.
- Düşük seviyede çapraz direnç
- PAS ve ETA, GİS yan etkilere neden olmakta

- PAS ve ETA kombinasyonu hipotiroide neden olmakta.
- *M. tuberculosis* inh A bölgesinde mutasyon INH direnci (düşük konsantrasyonlarına) yanısıra ETA direncine neden olmaktadır
- CS, önemli nöropsikiyatrik yan etkilere sahip, ilaç düzeyi ölçülmeli. Depresyon veya diğer mental problemi olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalı

## Tedavi edilmemesi: Klinik izlem

- Kaynak direnç paterni bilinmediği zaman, tedaviye mantıklı bir seçenek olabilir (ÇİD TB tedavi rejimlerinin etkinliği konusunda sınırlı veriler ve yan etkiler nedeniyle)
- 2 yıl süreyle her 3-6 ayda bir hastalar semptom ve muayene ile aktif TB için değerlendirilmeli (klinik olarak gerekliyse, akciğer filmi çekilmeli, balgam örneği alınmalı)
- TB hastalığının belirtileri konusunda hasta eğitilmeli

- **Tedavisiz klinik izlem, řu durumlarda önerilmez**
- HIV pozitif veya immünsistemi baskılanmış kişi
- 5 yaş altı çocuk
- Yakın zamanda, TDT veya IGRA dönüşümü olan temaslı kişi.

## Tedavi süresi

- 6-12 ay önerilir
- HIV pozitif hastalar, çocuklar ve diğer risk faktörleri olan kişilerde 12 ay tedavi
- Düşük riskli kişiler en az 6 ay tedavi almalı

## Tedaviye uyum ve izlem

- M¼mk¼nse, doğrudan g¼zlem tedavisi uygulanır, İD LTBI'nde progresyon ve tedaviye uyumsuzluk riski daha y¼ksek
- Tedavi alan kişiler yan etki y¼n¼nden yakından izlenmeli
- Yan etkiler semptomatik olarak tedavi edilmeli
- Uzun s¼reli florokinolon alanlarda artralji ve miyalji sık g¼r¼lmektedir. Hastanın tedavisini tamamlamasına olanak sağlamak için tedavinin kısa s¼reli kesilmesi, belirtileri azaltabilir

# ÇİD LTBI tedavisinde sorunlar

- ÇİD TB olgularında ilave florokinolon direnci olması (%21),
- Tedavinin tamamlanmaması,
- Çoğu ülkede, ikincil ilaçlara duyarlılık testinin rutin uygulanmaması,
- Ulusal programlar olmaması



- Hasta başına maliyet,  
ÇİD TB'da 134 000 \$,  
YİD TB'da 430 000 \$,  
ÇİD olmayan hastalarda ise 17 000 \$

Marks SM, et al. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5): 812-820.

Ulusal planda, doğru programlı bir yaklaşım için;

- Tüm gerekli kaynaklar yer almalı,
- İlaç duyarlılığını test etmenin kalite değerlendirmesi,
- Epidemiyolojik verilerle hangi ilaçlar kullanılmalı ve
- Zararlı ve yan etkilerin yakın izlemi için bir sistem de kapsanmalıdır