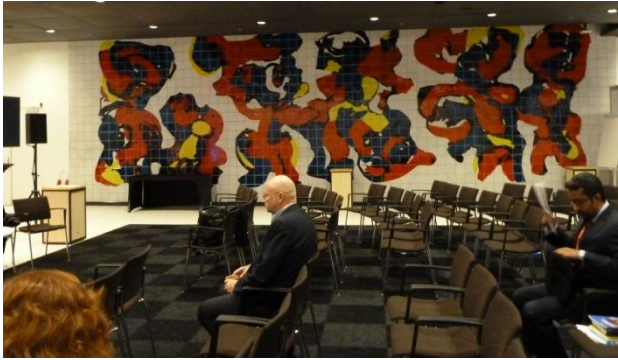


49. DÜNYA AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ, 2018, LAHEY

Bu yıl kongre Hollanda Lahey’de yapıldı. Hollanda Kraliyet TB Örgütü, KNCV’nin 115. Yılı olması nedeniyle de bu ülkede yapılması anlamlı idi. Lahey şehrinde kongre duyuruları ana caddelerde, parlamento önünde bayraklar halinde yer alıyordu. Ayrıca, KNCV’nin 115’inci yılını gösteren panolar taşıyan bisikletli araçlar şehirde geziyorlardı. KNCV başkanı konuşmasında “misyonumuz bitince kapanmak istiyoruz.” dedi.



Kongrede sivil toplumun toplantılarının yapıldığı salonda KNCV’nin 115 yıllık tarihine ilişkin bir sergi vardı. Sergide 1910 yılına ait sayfada (üstteki resim): “ÇİÇEKLERLE SÖYLE. Prenses Juliana’nın 30 Nisan’daki doğum günü, ulusal TB bağış toplama günü oldu. İsveç’te olduğu gibi, amaç için çiçekler satıldı ve Kraliçe Emma kendi adının kullanımına izin verdi: Emma çiçek bağışı doğdu.



TB aktivistlerinin sunumlarının yapıldığı salondan iki ayrı görünüm.

Tipik bir Hollanda şehri olan Lahey, uluslararası bazı kuruluşların da yer aldığı bir yer.

Kongreye 138 ülkeden 4000 delege katıldı. Hollanda ve Japonya Kraliçelerinin kongreye katılımları önemliydi. Hollanda Kraliçesi, KNCV’nin de patronajını almış.

PROFESÖR DENIS A. MITCHISON ANISINA:



(6 Eylül 1919 – 2 Temmuz 2018)

İkinci ana oturumun başında saygı duruşu ve Mitchison anısına bir konuşma yer aldı. Prof. Andrew Nunn konuştu. 250’den fazla bilimsel makale yayımlayan Mitchison, büyük önemdeki randomize kontrollü çalışmaları yürütmüştür. 1956’da Hindistan Madras’ta DSÖ TB kemoterapi merkezinde laboratuvar kurmuştur. İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyinin TB ilaç araştırmalarında önemli görevler üstlenmiştir. 2015 yılında hala çalışmalarını sürdüren Prof. Mitchison, TB kemoterapisinin geliştirilmesinde Wallace Fox ile birlikte çalışmış ve bugün kullandığımız kısa süreli tedavi rejimini oluşturmuşlardır. Prof. Philip Butcher “Entelektüel katkılarının mirası hala TB araştırmalarının ve klinik uygulamalarının pek çok alanını kaplar ve TB konusunda bugünkü ve gelecekteki çalışmalarımızı etkileyecektir. Sadece bunu gerçekten büyük bilim adamlarının çalışmaları hakkında söyleyebiliriz ve Profesör Mitchison büyüklerin arasında yer almaktadır.” TB’li milyonlarca insanın yaşamını kurtaran araştırmaları yapan Prof. Mitchison’un kaybı TB topluluğunu ciddi olarak üzmüştür.

İkinci ana oturum: TB: tarihsel öldürücü, değişen tehdit

İsveç’ten Doç. Sebastien Gagneux, TB’nin genomik epidemiyolojisi konusunda uzmandır. Mikrobun, insan ve hayvanla birlikte ortak evrimleşmesinin tarihçesini anlattı. Evrimsel düşünmenin çok kazanç sağlayacağını, TB kontrolünün üç cephesinde yararlı olacağını belirtti: aşı geliştirme, ilaç direnci ve zoonotik TB. Evrim ve Ekolojinin önemli olduğunu belirtti. Bazı temel varsayımlar yaptı: TB bir klon değildir; T hücre epitopları korunmuştur ve bu aşı için önemlidir; ÇİD YİD için telafi edici evrim önemlidir; hayvanlarda tüberkülozun tüm yaşam döngüsünün değerlendirilmesi gerekir; “orygis”- Güney Asya’da büyükbaş hayvanlardan insanlara farkedilmemiş yayılma.

Kuala Lumpur’dan Adeeba Kamarulzaman (Uluslararası AIDS Derneği Başkanı) konuşmasında, dünyada 1960’larda gelişmiş ülkelerde TB’nin arttığını ve gelişmekte olan ülkelere hastalığa yönelik bir ihmal ve başarısızlık olduğunu belirtti. DSÖ’de örneğin TB konusunda sadece 2-3 kişinin çalıştığını belirtti. 1980’lerde HIV ortaya çıktığı zaman, erken ve yüksek düzeyde bir toplumsal aktivizm ve katılımcılık olduğunu belirtti. Bunu izleyerek halk eğitimi ve okuryazarlık kampanyaları, akran yönlendirmeli müdahaleler ve propaganda çalışmaları yürütülmüştür. Bilimsel araştırma ve antiretroviral (ARV) ilaçların geliştirilmesinde toplum baskısı 35 yıl süresince önemli olmuştur. TB konusunda ise üst düzeyde çalışmalar yürütüldü, fakat toplumda bir tepkinin olmaması, mücadelenin acil bir durum olarak ele alınmasını kısıtlamıştır. İlginç olan HIV/TB olanların TB ilaçlarını değil ARV

ilaçları almasıdır. TB topluluğunun, bu hastalık konusunda bilinçlenmeyi artırmaları gereklidir ve insanların bunu anlaması önemlidir. Ancak bu yolla tanısallar, ilaçlar ve aşı için araştırmalar küresel sağlık ajandasında öncelikli olabilir. Üçüncü konuşmacı Küresel Fon'dan Dianne Stewart idi. TB konusundaki tepkinin yetersizliğini belirtti; araştırma ve politik kararlılık konusunda daha fazla yatırım gerektiğini vurguladı.



<u>Traditional Public Health Approach</u>	<u>Patient sensitive individualised approach</u>
• Case detection • Standardised treatment & supervision (DOTS) • Routine, mandatory testing • Monitoring & Evaluation • Drug Procurement	• Less global standardisation of care • Patient Education • Voluntary testing • Privacy • Empowerment • Community involvement • Decentralisation

Daftary. AIDS 2015

TB için geleneksel halk sağlığı yaklaşımı

- ✓ Olgu bulma
- ✓ Standart tedavi ve denetim (DGTS)
- ✓ Rutin, zorunlu test
- ✓ İzleme ve değerlendirme
- ✓ İlaç temini

HIV için hastaya özel yaklaşım

- ✓ Daha az küresel bakım standardizasyonu
- ✓ **Hasta eğitimi**
- ✓ İstemli test
- ✓ Gizlilik
- ✓ **Güçlendirme (yetki verme)**
- ✓ **Toplum katılımı**
- ✓ **Desentralizasyon**

Üçüncü ana oturum: Yeni bilimi nasıl almalı ve yeni politika geliştirmeli, periferik çalışmaların başlatılması, toplum eğitimi kampanyaları,

Amsterdam'dan Epidemiyoloji Prof Frank Cobelens, TB'yi elimine etmede bilimsel gelişmenin temel alanlarını şöyle sıraladı: yeni tanısalların geliştirilmesi, koruyucu çabaların artırılması, tedavi kısaltma ve bir aşı yardımı ile bulaşmayı durdurma/ hastalığı önleme. Biyobelirteçlerdeki gelişmeler, tedavi başarısının gösterebilmektedir. Aşı çalışmalarındaki başarının da umut verici olduğunu belirtti. DSÖ'den Soumya Swaminathan, TB'nin mevcut durumunun, ilerlemenin yavaş olduğunu gösterdiğini belirtti.



İlk kez yapılan Hemşirelik Sempozyumu, TB bakımında pratik deneyime dayalı çözümleri paylaştıkları bir oturum oldu.

Yaklaşık 130 hemşire (36 ülkeden) “Tüm Dünyada hemşirelik bakımı” oturumunda biraraya geldiler. Bu, yüksek derecede pratik oturumda, beş kıtadan hemşireler, değişik koşullarda, destek ve eğitim sağlamak amacıyla, TB hizmeti sunma deneyimlerini paylaştılar. Hindistan Mumbai’den konuşmacı (Prakash Sonawane) düşük maliyetli mobil telefonla 20.000’den fazla kişide tedavi uyumuna katkı sağlanmış. Saygınlık konusunda Kanada’dalı konuşmacı (Carmen Lopez), her hastanın ya da koruyucu tedavi alan kişinin, ayrı bir birey olarak, görülmek, duyulmak ve tedavi edilmek istediğini belirtti. Zambia’dan konuşan hemşire (Jojo Moyo), düşük gelir, yüksek HIV prevalansı (TB’lilerin %70’i HIV pozitif) ve tahmini ÇİD TB hastalarının sadece %10’unun tanı aldığı koşullarda yaşadığını belirttikten sonra hasta odaklı yaklaşımlarla, enfeksiyon kontrolü, hasta eğitimi, tarama ve sağlık çalışanlarının eğitimi konusunda yapılanları anlattı. Union’un Hemşirelik ve İlişkili Profesyoneller Alt Çalışma Grubu başkanı Linette Mc-Elroy, “birbirimizden öğrenmede, ortak noktalarımızı ve karşılaştığımız sorunları görmede bu toplantı yaşamsaldır” dedi. “Hemşirelerin var olan en büyük kaynağı diğer hemşirelerdir.” “TB ile uğraşan insanlar en iyi nisanlardır. Gerçekten birleşmiş ve misafirperver bir topluluktur.” Sözleri ile hemşirelerin birbirleriyle konuşması, birbirlerine ulaşması gerektiğini belirtti.

TB Bilim 2018 (TB Science 2018)

Dünya Akciğer Sağlığı Kongresi'nde her yıl 5 günlük programın ilk günü "Stop TB Sempozyumu", ikinci günü kurslar ve çalıştaylar, üçüncü, dördüncü ve beşinci günü kongre oturumları oluyordu. Bu yıl ilk gün "TB Bilim 2018" adlı bir dizi toplantı oldu. Stop TB Sempozyumu yapılmadı.

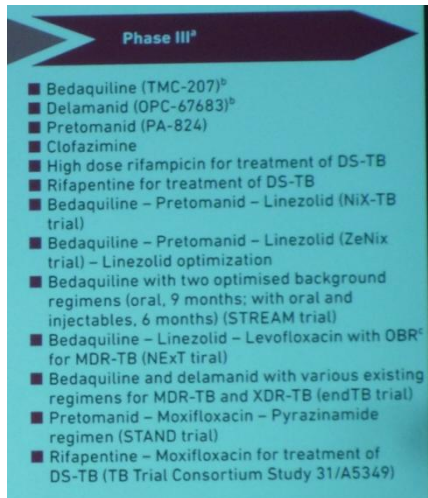
TB Bilim 2018 (TB Science 2018) iki salonda yapılan toplantılarda:

TB'nin son durumu ile ilgili epidemiyolojik veriler sunuldu (Matteo Zignol, DSÖ).

- HIV ile yaşayanlarda: aktif TB gelişme riski 21-34 kat fazla; ÇİD-TB gelişme olasılığı fazla; TB en sık ölüm nedeni (HIV ilişkili ölümlerin üçte biri)



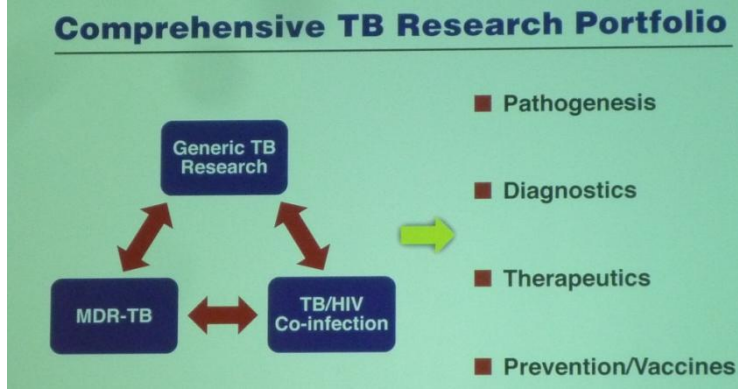
- 2017 yılındaki TB hastalarının %66'sı 8 ülkede.
- %87 olgu, 30 yüksek olgu yükü olan ülkede.



Ağustos 2018'de faz 3 çalışılan ilaçlar ve rejimler listesi.

Araştırma öncelikleri:

- Araştırma öncelikleri arasında: temel TB bilgisini artırmak; TB tanı, korunma ve tedavisini geliştirmek; TB araştırmasını desteklemede araçlar ve kaynaklar bulmak.



- Patogeneizde: insan TB hastalığı dinamiğini anlamak; patojen ve konakçı arasındaki karmaşık ilişkileri anlamak; latent olmanın mekanizmasını, hastalık aktifleşmesini, bağışıklıkla ilişkileri anlamak.
- Tanıda gelişmeler olduğu halde önemli kısıtlamalar da var: Birçok yerde eski tanı yöntemleri kullanılıyor. Hasta başında kullanılabilen, birçok vücut bölgesinden alınan klinik örneklerde TB'yi saptayabilen basit, doğru ve ucuz tanısallar gerekiyor.
- Tedavide sorunlar var: tedavi rejimleri uzun ve karmaşık, izleme ve tedavi uyumunu sağlama sorunu var, yan etkiler var, ilaç ilaç etkileşimleri önemli, ilaç direnci var. HIV ile birlikte TB varsa, ilaç ilaç etkileşimi, bağışıklığın geri gelmesine bağlı inflamatuvar sendrom (IRIS) riski var ve çocuklara uygun ilaçlara ulaşma zorluğu var.
- Tedavide istenenler şunlar: Bütün topluluklar için uygun tedavi rejimleri geliştirmek; akciğer, akciğer dışı ve yaygın TB için kolay alınır, etkili, kısa süreli ve daha güvenli tedavi rejimleri geliştirmek, ilaçların etki yolları ve yan etkileri konusunda bilgileri artırmak.
- TB Koruyucu tedavisi ve aşılar: TB basiline karşı koruyucu bağışıklığı daha iyi anlamak ve bağışıklık yoluyla korumayı sağlamak; TB basiliyle enfeksiyonu durdurmak için, aktif TB hastalığına gelişimi durdurmak için ya da TB basilin bulaşmasını durdurmak için aşı ya da koruyucu tedaviler geliştirmek gereklidir.

HIV ile yaşayanlarda, 1 aylık İNH + Rifapentin günlük kullanımı, 9 ay günlük İNH ile benzer koruyucu etki sağlamıştır. (ACTG 5279 Faz 3 Çalışma).

Faz 3'te yer alan iki TB aşısından M. vaccae etkisiz bulunmuştur. Diğer bir aşı M72/AS01_E aşısı etkili bulunmuştur: bu aşı, M. tuberculosis enfekte olmuş kişilerde TB hastalığı gelişiminden %54,0 oranında koruyucudur.

Zebra balığı (Zebrafish) ile yapılan çalışmalar, TB basilin lipit duvarına yönelik çalışmalar, makak maymununu kullanarak yapılan patogeneze çalışmaları ve benzeri araştırmalar sunuldu.

Tedavi süresinin kısaltılmasına yönelik çalışmalarda, matematik modelleme sonuçları paylaşıldı.

Antwerp Tropikal Tıp Enstitüsünden konuşmacı Bouke de Jong, ilaç direnci, tedavinin sonucu ve TB bulaşmasını anlattı. Tüm genom sekansını tartıştı. İlaç direnci gelişimini etkileyen unsurları tartıştı: konakçıya bağlı etkiler; ilaca bağlı etkiler; tanıdaki eksikliklerin etkileri. Bunların sonunda Karel Styblo'nun kuralından söz etti: kontrol edemeyeceğiniz sorunu yaratmayın. Tedavi rejimlerini oluştururken önemli ilaçları korumak gerekiyor.

- Yüksek doz TB ilaçları R, E, Kinolon hala dirençli durumlarda etkili olabiliyor.
- Gatifloksasin, moksifloksasin ve levofloksasinden daha etkili.

Önemli ilaç (Core drug) – eşlik eden ilaç (companion drug) (Van Deun 2018, IJTLD)

- Önemli ilaç: yüksek bakterisidal ve yüksek sterilize edici etkisi olan ilaç, tedavi rejimi boyunca verilir. (Rifampisin, Kinolon, Bedakulin (??))
- Eşlik eden ilaç: önemli ilaçlara direnç gelişimini önler.

PET-BT'nin enflamasyonu göstermesi nedeniyle, tedavinin takibinde PET BT ile hastalar değerlendirilmiş. Sitokin yanıtlarının kür, başarısızlık ve nüks'deki değerleri incelenmiş. Bu konuda PET BT ile takip çalışması (Predict-TB) planlanmış: 6 ve 4 ay tedavilerin takibini de bu laşıma ile yapacaklar.

Konversiyon hızı ile tedavinin sonucu arasındaki ilişki nedir ve hızlı konversiyon olanlarda tedavi süresi kısaltılabilir mi? Bu sorulara yönelik klinik araştırmalar planlanmış.

TB tedavisini kısaltmak için yapılmış olan çalışmaların verilerini yeniden gözden geçirerek bazı unsurların tedaviyi kısaltıp kısaltamayacağı gözden geçirilmiştir: tedavinin başındaki yayma, kavite, HIV ve CD4 düzeyi, vücut kitle indeksi; tedavi sırasında ikinci ayda kültür ve dördüncü ayda kültür sonuçları ile analizler yapılmıştır. Bu yaklaşım, hastalar için daha ayrıntılı değerlendirme gerektirmektedir.

Yüksek doz Rifabutin ile tedavi süresini kısaltmak mümkün müdür? Bu konuda değişik rejimlerle çalışmalar yapılmaktadır.

Gürcistan'da TB basili parmak izi çalışması: 2011-2013 ÇİD-TB hastaları.



Sebastien Gagneux, İsviçre

Tüm ÇİD TB olgularının %53'ü, 659 suş. %39 ÇİD, %46 Pre YİD ve %15 YİD TB. Gürcistan'da ÇİD YİD TB'lerin %40'tan fazlası bulaşma ile ilgilidir. ÇİD YİD TB'lerin en az %40'ı cezaevi ile ilişkili. Bulaştırıcı ÇİD-TB'ler için cezaevleri kuluçka yeri gibidir.

Hindistan'da bir hastanede yapılan çalışmada, rifampisin dirençli hastaların %25'i moleküler test ile kısa süreli ÇİD TB tedavisine uygun bulunmuş, fakat fenotipik yolla bütün ilaçlara duyarlılık testi çalışılınca sadece %3 hastaya kısa süreli ÇİD TB tedavisi verilebileceği anlaşılmış. ÇİD TB hastalarının büyük bir kısmında pre YİD ya da YİD TB saptanmış olması, iyi yürütülmeyen programın yarattığı ciddi bir direnç sorunu oluşturmaktadır. Böyle bir tablo ortaya çıkınca çözüm de çok üst düzey bir laboratuvar çalışması gerektirmektedir: izoniyazid ya da rifampisin direnci saptanınca hemen tam genom dizilemesi yapılması, bütün ilaç duyarlılık tablosunun görülmesi ve uygun tedavi başlanması önerisi yapılmıştır.

A Growing Body of Evidence

Table 2. Prediction of Phenotypes of Resistance or Susceptibility to Individual Drugs.^{1,2}

Analysis and Drug	Resistant Phenotype					Susceptible Phenotype					Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Sensitivity, All ³	Specificity, All ³	NGP	RP
	R	S	U	F	Total	R	S	U	F	Total								
WGS, all isolates	1067	90	93	44	1294	45	6313	215	117	6710	97.1 (96.5-97.7)	99.0 (98.7-99.2)	97.9 (97.4-98.4)	98.6 (98.3-98.9)	93.1	94.1	4.7	32.9
Isoniazid	1067	90	93	44	1294	45	6313	215	117	6710	97.1 (96.5-97.7)	99.0 (98.7-99.2)	97.9 (97.4-98.4)	98.6 (98.3-98.9)	93.1	94.1	4.7	32.9
Rifampin	2743	48	7	84	2901	85	6763	232	147	7227	97.5 (96.9-98.1)	98.8 (98.5-99.0)	97.0 (96.3-97.6)	99.0 (98.7-99.2)	94.5	93.6	4.6	28.7
Ethambutol	1430	81	94	55	1640	468	6835	781	70	8154	94.6 (93.3-95.7)	93.6 (93.0-94.1)	75.1 (73.0-77.0)	98.8 (98.5-99.1)	86.0	83.8	10.2	16.7
Pyrazinamide	863	82	117	77	1139	204	6146	197	108	6655	91.3 (89.3-93.0)	96.8 (96.3-97.2)	80.9 (78.4-83.2)	98.7 (98.4-99.0)	75.8	92.4	6.4	14.6

➤ A recent study of 10,290 isolates from the UK indicated excellent reliability of WGS to assess 1st-line DST (results available for 7,516 isolates)

The CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. NEJM 2018

Sonuçta, bugün önerilen, **tam genom dizilemesi, TGD** (whole genome sequencing) yönteminin ilaç direncini saptamada asıl yöntem olarak kullanılmasıdır. Üstte görülen slaytta Birleşik Krallık'ta 10.290 suşun TGD'nin birinci grup ilaç duyarlılık testi ile mükemmel uyumluluk gösterdiği belirtilmiştir.

Drugs Used in Upcoming Phase 2-3 TB Trials

Study	Problem	Bedaquiline	Clofazimine	Delamanid / Pretomanid	Linezolid	Pyrazinamide
endTB	Injection-Sparing MDR-TB Treatment	X	X	X	X	X
MDR-END	Injection-Sparing MDR-TB Treatment	X		X	X	X
NEXT	Injection-Sparing MDR-TB Treatment	X		X	X	
NixTB	Injection-Sparing XDR-TB Treatment	X		X		X
SimpliciTB	Universal Regimen		X			X
STREAM	Treatment Shortening for MDR-TB	X	X			X
STREAM Stage 2	Injection-Sparing MDR-TB Treatment	X	X	X	X	
TB-PRACTICAL	Treatment Shortening for MDR-TB	X	X	X	X	
ZeNix	Injection-Sparing XDR-TB Treatment	X		X	X	

Yeni ilaçlarla planlanan Faz 2 ve 3 çalışmaları



Cezaevindeki nüfus grafiği

Cezaevinde TB bulaşmasının incelendiği Brezilya, Dünya’da en çok mahkumun olduğu üçüncü ülke ve 2000 ile 2016 arasında Brezilya cezaevlerindeki tutuklu sayısı %275’ten çok artış göstermiş. Özellikle genç erkeklerde çok fazla.

- Toplum genelinde TB insidansı yüzbin nüfusta 35
- Cezaevinde ise yüzbin nüfusta 3.860 (5.437 mahkumun 210’u TB hastası).

Kurumsal bulaşmayı artıran 3 özellik: genel nüfustan daha fazla oranda bulaşma olması, yüksek riskli yere giren ve çıkanlar, genel nüfusla karma bulaşma. Sadece cezaevinde ortaya çıkan olguları dikkate almak yeterli değildir. Cezaevindeki yüksek TB olgu oranı genel nüfusa da yayılmaktadır. Bunun için yüksek riskli bölgelere yönelik TB’u azaltma çabaları, genel nüfusta da olumlu etkiler yapmaktadır.

Subklinik TB bulaşması:

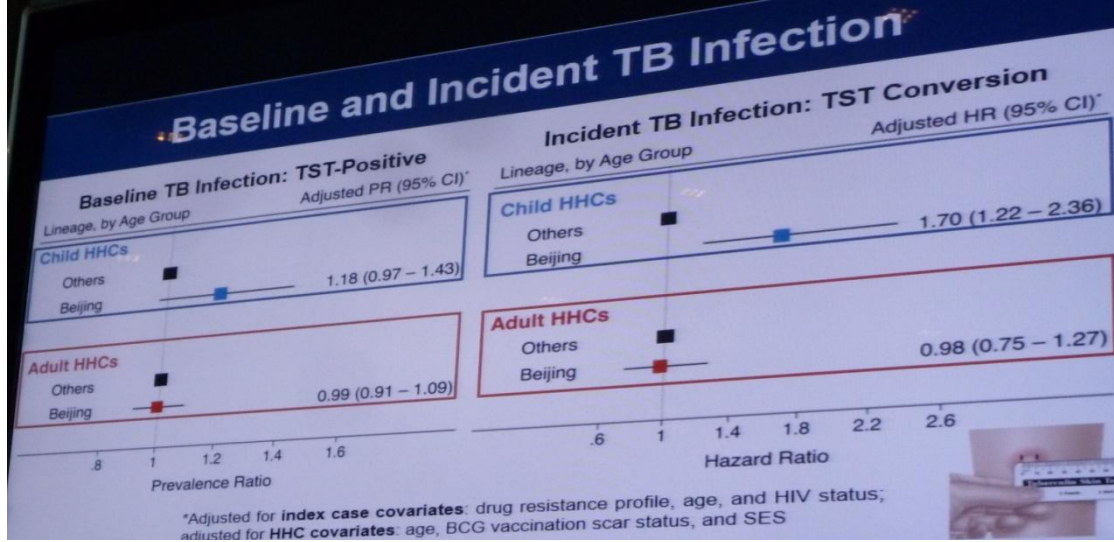
Bulaştırmacılık α solunum salgılarındaki basil yoğunluğu **X** damlacık çekirdeği oluşturma hızı

Bulaşmaya katkısı α bulaştırmacılık **X** süre **X** temas hızı

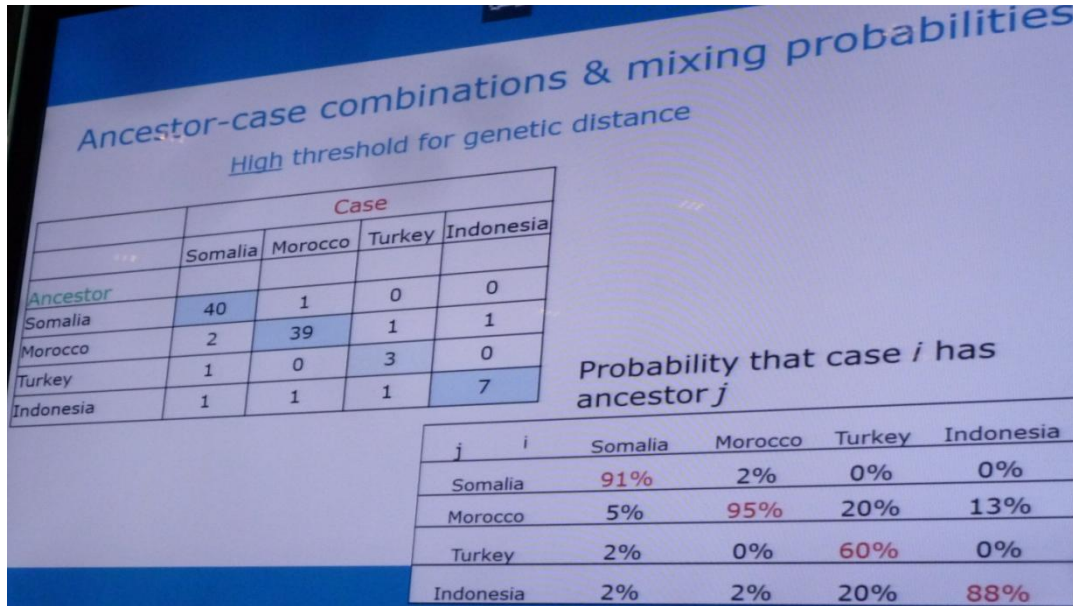
Yapılan bulaşma ile ilgili ve prevalans çalışmalarının analizinde;

- Subklinik TB uzun sürebilir
- Bulaşmanın mekanizması, hastalığın durumuyla (akut ya da kronik) ilişkisiz olabilir.
- Subklinik bulaşmanın yoğun olduğu durumlar vardır.
- Bulaşmanın yoğun olduğu yerlerde, aktif olgu bulmanın, akciğer filmine ve özel hazırlanmış anketlere dayanması gerekebilir.

Beijing suşu ile karşılaşma, TB enfeksiyon ve hastalık gelişme riskini etkiler mi? Peru’da yapılan çalışmada, 3.109 kaynak TB hastası ve 11.756 ev içi temaslı izlenmiş. Başlangıç TB enfeksiyonu, takipte gelişen TB enfeksiyonu ve sekonder TB hastalığı açısından değerlendirilmiş. Beijing suşu ile temas, çocuk temaslılarda takipte çıkan enfeksiyon ve hastalık riskinde artışla birlikte. Bu etki erişkinlerde görülmemiştir. Bu çocuk ve erişkin farkı Lima’da başka bir kohortta da görülmüştür.



Hollanda’da yapılan basil parmak izi çalışması:

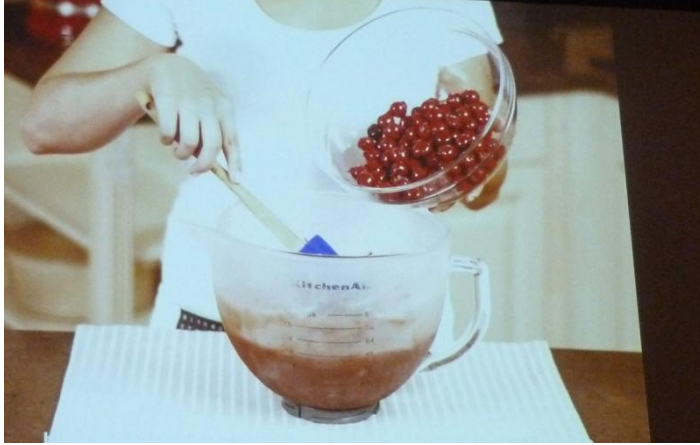


Farklı uluslardan kişiler arasında bulaşma olasılığı incelendiğinde, küme (cluster) tanımında kullanılan eşik (choice of threshold) etki ettiği anlaşılmaktadır. En güçlü bulaşma Somalililer arasında iken, en zayıf bulaşma Türklere aittir. Hangi eşik değerin kullanılacağı tartışmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü’nün yeni dirençli TB tedavi önerisi: Önerinin mantığı, parenteral tedaviden kurtulmak ve amikasin/siklik peptit tarafından oluşturulan sağrlık yan etkisini önlemek. Önerilen ise tümüyle oral bir tedavi: Kinolon, Bedakuilin, Linezolid, önerilen güçlü ilaçlar, Klofazimin ve Sikloserin

de önemli oral ilaçlar olarak ikinci sırada öneriliyor. Diğer ilaçlar, bu 5 ilaç yeterli olmazsa öneriliyor. Bu tedavide tümüyle yeni bir yaklaşım, kanamisin ve kapreomisinin bırakılmasıdır. Parenteral olarak gerekirse amikasin ve imipenem/cilastatin, meropenem önerilmektedir. Bu tedavi rejimi ile yapılan çalışmaları, kür oranını, nüks oranını sordüğümüzda, yanıt alamadık.

Etik ve hasta merkezli bakım: Ernesto Jaramillo



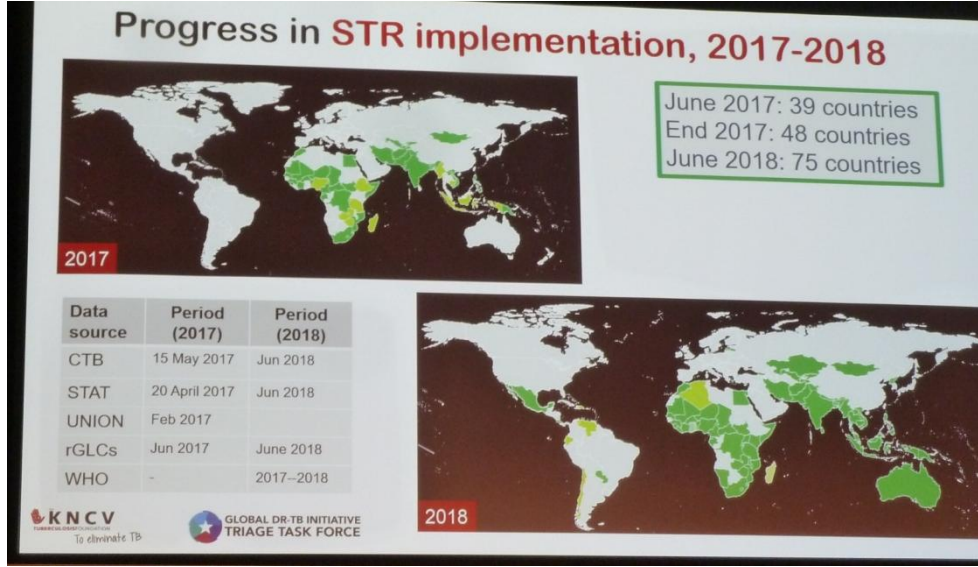
“Hasta odaklı bakım,
kekin üzerindeki kiraz DEĞİLDİR.”

“Hasta odaklı bakım,
kekin kalbidir.”

TB programınızın hasta odaklı bakım yaptığını değerlendirmek için kontrol listesi:

- ✓ Etik ve insan hakları korunuyor mu?
- ✓ Önerilen bütün TB tanısalları ve ilaçlarına ulaşılabilir mi?
- ✓ Hastanın bilgilerini artırma çalışması yapılıyor mu?
- ✓ Psikolojik destek?
- ✓ Sosyal korumu?
- ✓ Aktif TB ilaç güvenliği izleme ve yönetimi?
- ✓ Enfeksiyon kontrolü?
- ✓ Damgalamadan korunma?
- ✓ YİD TB hastaları için palyatif ve yaşamın son dönemi bakımı?
- ✓ Bakım hizmeti verenlerin bakımı?

KISA SÜRELİ REJİM UYGULAMASI



Haziran 2018 tarihinde 75 ülke kısa süreli ÇİD TB tedavi rejimi uygulamayamayı sürdürmüşler. başlamış.

Kongo Cumhuriyetinde yapılan araştırmada, kısa süreli ÇİD TB tedavisinin başarısı nedeniyle araştırma sonrası çal

Arnaud Trebucq:

HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN YÜKSEK GELİRLİ ÜLKELER:

- ✓ Eğitimli tıp doktorları görevli
- ✓ Tüm genom dizileme uygulanıyor
- ✓ Bireysel tedavi belirleniyor
- ✓ Kandaki etkili ilaç miktarı düzenli olarak ölçülerek doz ayarlaması yapılıyor
- ✓ Yan etkiler düzenli ve sistematik olarak taranıyor.

HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN DÜŞÜK GELİRLİ ÜLKELER:

- ✓ Yukarıdakilerin hiçbirisi yoktur.
 - Tedavi, uzman olmayan hemşirelerce ve bazen de yardımcı hemşirelerce belirlenir.
 - Mikroskopi temel (ve güvenilir) tanısal araç
 - İlaç seçenekleri çok sınırlı (hatta hiç eksiklik yokken)
- ✓ Standardizasyon, tek çözümdür.
 - Standart rejim
 - Standart tedavi
 - Tedavi hatalarından kaçınmak.
- ✓ Doğru uygulandığında çok iyi çalışır. %90 üzerinde tedavi başarısı (örneğin Benin)
- ✓ Toplum sağlığı yaklaşımı temeldir, bireysel bakım değil.

“Gelişmiş ülkelerde, birinci grup TB ilaçları bile eksik olabiliyor, bu nedenle standart rejimler gereklidir.” Çünkü kötü rejim, ilaç direnci yaratır. Her durumda en iyi tedavi rejimi verilmelidir.



Kongrede Japon ve Hollanda Kraliçeleri vardı. Salona giriş ve çıkışlarında bütün salon ayağa kalktı.



Hollanda prensesi Margriet



Japonya Prensesi Akishino

Kısa süreli TB tedavisini dünyaya tanıtan A. van Deun, neden 9 aylık bir tedaviyi seçtiği sorusuna: "12 ay uzun geldi" diye yanıt verdi.

Kongrede kısa süreli TB tedavisi ile ilgili çarpıcı başarı örnekleri sunuldu.

Treatment outcomes					
At end of treatment			Including follow-up information		
Outcome	N	%	Outcome	N	%
Treatment completed	74	7.4	Treatment completed	70	7.0
Cured	749	74.5	Cured	739	73.5
Success	823	81.9	Success	809	80.4
Death	78	7.8	Death	78	7.8
Lost to follow-up	45	4.5	Lost to follow-up	45	4.5
Failed	60	6.0	Failed	60	6.0
Relapse			Relapse	14	1.4
Total	1006	100.0	Total	1006	100.0

Afrika'da Fransızca konuşan 9 ülkede yapılan çalışmada kısa süreli ÇİD TB tedavisi ile tedavi sonunda 1006 hastada, %81,9 başarı saptanırken, tedavi sonrası izlem döneminde nüksleri de çıkarınca %80,4 başarı görülmüştür. (izlem yapılamayan %32, 6 ay izlem yapılan %11 ve geri kalan %57'si 1-2 yıl arasında izlenmiştir). Sonuçta kinolon direnci olmayanlarda kısa süreli tedavi önerilmelidir görüşü sunuldu.

Orta Asya Ülkelerinde 400 üzerinde ilaca dirençli TB hastasında kısa süreli tedavi başlanmış. Başarı oranı %74-84 düzeyinde.

>400 DR-TB patients enrolled in STR in Central Asian countries

Preliminary outcome analysis shows
74 - 84% success rate

RIGHT DIAGNOSIS RIGHT TREATMENT

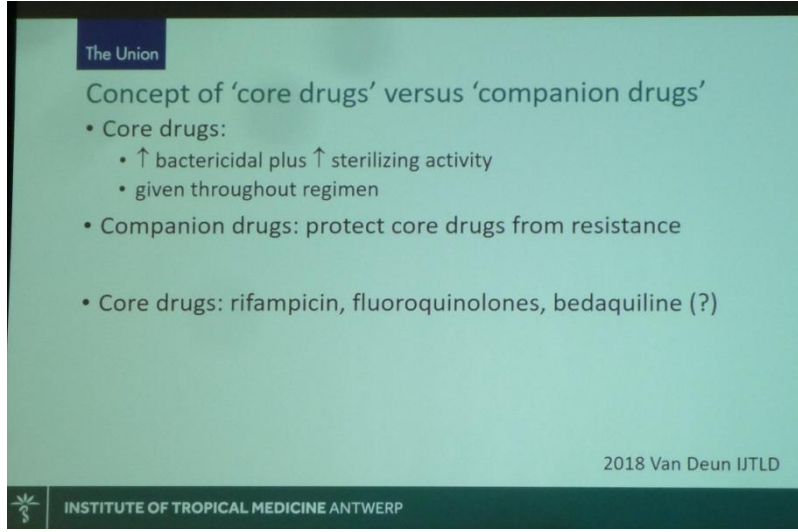
USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV
TUBERCULOSIS FOUNDATION

CHALLENGE TB

Son gün, kısa süreli ve uzun süreli ÇİD TB tedavisini karşılaştıran prospektif çalışma STREAM sonuçları sunuldu.

ANA İLAÇLAR:



Van Deun'un 2018 IJTL'deki makalesinde alınan bu slaytta, "core drugs = ana ilaçlar" ve "companion drugs = eşlik eden ilaçlar" kavramları anlatılıyor. Ana ilaçlar: yüksek bakterisidal ve yüksek sterilize edici etkisi olan, tedavi süresince verilen ilaçları; eşlik eden ilaçlar ise: ana ilaçlara direnç gelişimini önleyen ilaçlar olarak tanımlanıyor. Ana ilaçlar: rifampisin, florokinolonlar ve bedakuilin (şüpheli) olarak belirtilmiş.

YÜKSEK DOZ VERİLEN İLAÇLAR

Yüksek dozda daha etkili ve güvenli olan TB ilaçları izoniyazid, rifampisin ve florokinolonlardır.

INH ve kinolonlar, düşük düzey dirençte hala etkilidirler.

Gatifloksasin, moksifloksasin ve levofloksasinden daha etkilidir.

Gatifloksasinin TB tedavisinde güvenli ve yüksek etkili olması nedeniyle kullanılması önerildi. Firmanın üretmemesi nedeniyle, TB programlarının gatifloksasin talep etmeleri ve üretimi sağlamaları gerektiği anlatıldı.

ADÖLESANLARDA BEDAKUİLİN GÜVENLİĞİ

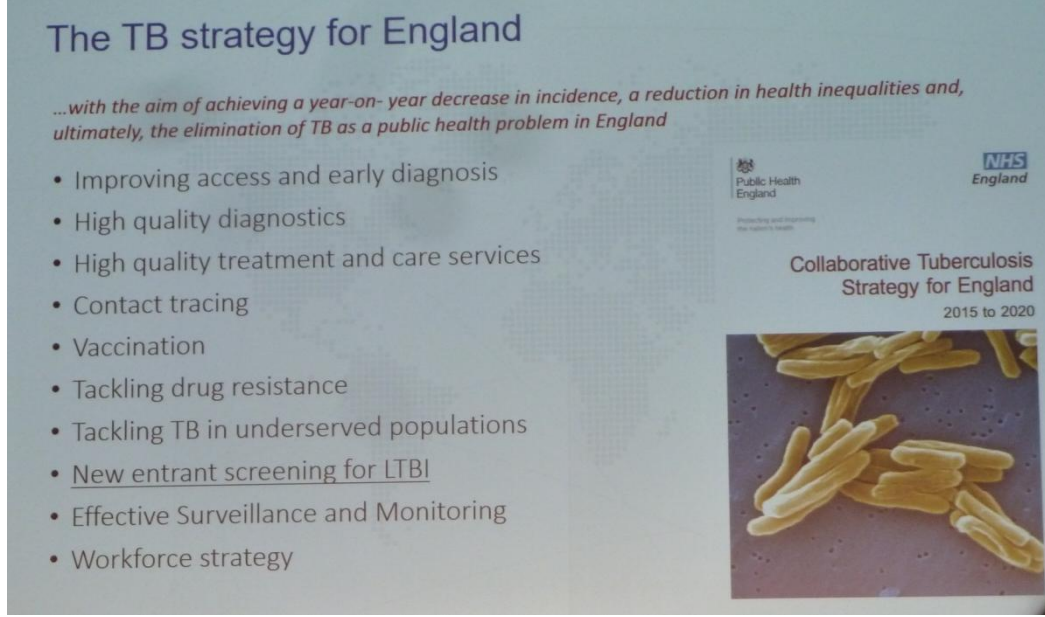
12 yaş ve üzeri, 18 yaşından küçüklerde yapılan Bedakuilin çalışmasında 24 hafta tedavinin iyi tolere edildiğini ve yeni bir güvenlik riski yaratan bulgunun bulunmadığını belirttiler. Plazma konsantrasyonu da erişkinlerde daha önce saptananlarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermişler.



Posterinin önünde fotoğraf çekirmek, mutluluk demek.

HİNDİSTAN'DA HAFTADA 3 DOZ İLE TEDAVİDE RİFAMİPİSİN KAN DÜZEYİ

Hastaların büyük çoğunluğunda tedavi edici dozun altında kan düzeyi saptanmış. HIV ve TB olanlarda hem RİF hem PZA düzeyleri düşük bulunmuş. RİF düzeyi düşük olanlarda tedavinin olumsuz sonuçlanma oranı daha fazla.



İNGİLTERE'DE TB STRATEJİSİNİN UNSURLARI

- ✓ Sağlık hizmetine ulaşmayı geliştirmek ve erken tanı
- ✓ Yüksek kalite tanısallar
- ✓ Yüksek kalitede tedavi ve bakım hizmetleri
- ✓ Temaslı muayenesi
- ✓ Aşılama
- ✓ İlaç direncinin üstesinden gelmek
- ✓ Yetersiz hizmet alan topluluklarda TB ile başetmek
- ✓ LTBE için ülkeye yeni girenlerde tarama
- ✓ Etkili Sürveyans ve Değerlendirme
- ✓ İşgücü stratejisi

2015 yılında başlatılan LTBE taraması, yüksek insidanslı ülkelerden gelen göçmenlerin sistematik taraması şeklinde yürütülüyor. Düzenli izleme ve sürveyans, düzenli raporlama. LTBE taraması işe yarıyor. Kişilerin bu işlemi kabul etmesi ve tamamlaması makul düzeyde. Uzun dönem kohortlarda hastalık saptanmaması, bu yaklaşımın başarılı olduğunu gösteriyor.

HOLLANDA'DA TB EPİDEMİYOLOJİSİ

Yüzbin nüfusta 4,6 TB insidansı var. 787 hastadan %74'ü yabancı ülke doğumlu.

Hollanda'da yapılan çalışmada MIRU-VNTR ile tüm genom dizileme (TGD) karşılaştırmasında: Tüm genom dizilemesinin TB bulaşmasını izlemede daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Buna dayanarak 2019 yılında tümüyle TGD ile küme incelemesi planlanmıştır.

GÜNEY HİNDİSTAN'DA İNEKLER VE TB

Hindistan'da 200 milyon inek ve bufalo var. Yapılan bir meta analizde ineklerde TB tahmini %7,3. İneklerde *M. bovis*'in hastalık yapmayacağını Robert Koch göstermiş, fakat son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalarda bunun olduğu görülmüştür. Çalışmada 271 çiftlik çalışanı (görüştürme,

akciğer filmi, balgam kültürü) ve 167 inek (TDT, kültür için balgam) incelenmiş. Kültürde üreyen izolatlarda tam genom dizileme (TGD) ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılmış.



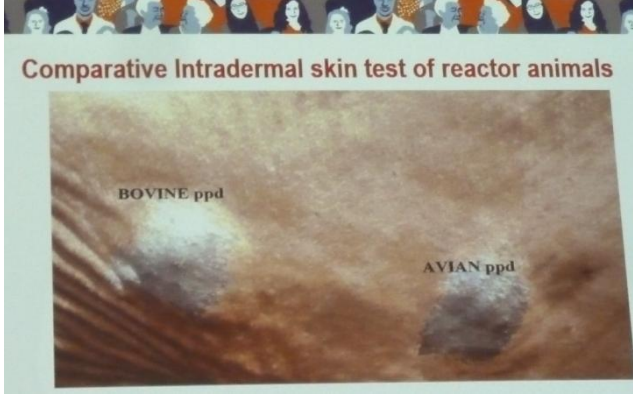
Çiftlik çalışanlarında TB prevalansı %2,2

İneklerde TB prevalansı %12,6

M. tuberculosis, ineklerde yaygın, tipik TB lezyonları yapmış.

Spoligotiplleme ve TGS sonuçları, insandan ineğe M. tuberculosis bulaşabileceğini göstermiştir.

İneklerden M. orygis izole edilmiş.



Hayvanlarda karşılaştırmalı deri içi testler

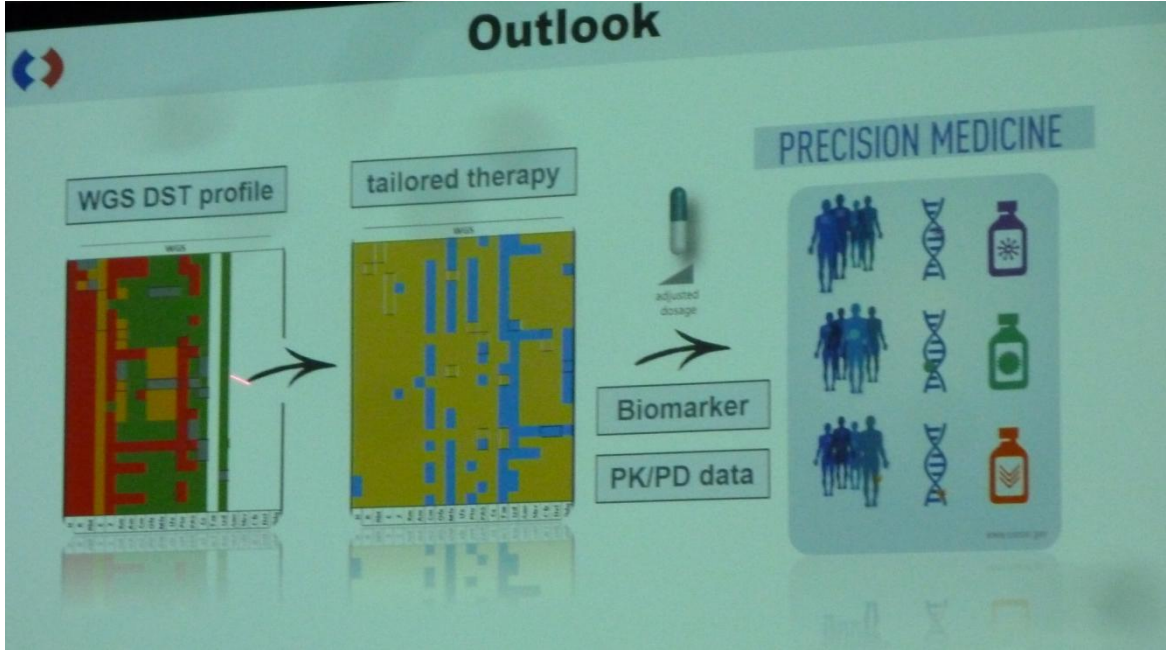
YENİ TB AŞISI

Conclusions

- M72/AS01_E has an acceptable safety profile
- M72/AS01_E exhibited a vaccine efficacy of 54% (90% CI 14%–75%)
- M72/AS01_E : first TB vaccine candidate that showed protection in already infected individuals
- TB-018 experience will be useful in the design, conduct and analysis of future studies
- Larger TB vaccine studies will require TB vaccine-naïve sites – lessons from this study will aid in site identification and preparation
- An extensive biorepository is available and could lead to groundbreaking advances in the field of TB

AERAS | Advancing Tuberculosis Vaccines for the World

Slaytta görülen aşının güvenlik profili kabul edilebilir düzeyde. %54 aşı etkinliği görülmüş. Bu aşı ilk kez önceden latent enfeksiyonu olan kişilerde etki göstermiş.



Almanya merkezli Avrupa çalışması: Tüm genom dizileme (TGD, WGS) ile ilaç direnç profili oluşturup, buna uygun tedavi düzenleniyor ve, ilaç kan düzeyi ile ilgili bilgiyi de kullanarak tedavi rejimi oluşturuluyor. Bu yaklaşım, ilaç direnci için yapılabilecek en uygun değerlendirme ve tedavi yaklaşımını gösteriyor.

Başka çalışmalarda TGD yönteminin İDT sonuçlarını 1-2 haftada veriyor. Bu, normal kültür üremesi ve fenotipik İDT'ye göre 8-9 hafta daha hızlı bir sonuç veriyor.

STREAM ÇALIŞMASI (KISA SÜRELİ VE UZUN SÜRELİ TEDAVİ KARŞILAŞTIRMASI)

Çalışma non-inferiority, yani “daha aşağı değildir” tasarımı ile yapılıyor.

- Kontrol rejimi, 2011 DSÖ önerisi uzun süreli ÇİD-TB tedavisi
- Çalışma rejimi, Bangladeş'te geliştirilen kısa süreli tedavi rejimi

The 9-month (Short) regimen

Drug	Weeks	Drug doses by weight group		
		< 33 kg	33 - 50 kg	> 50 kg
Kanamycin*	1 - 16	15 mg per kilogramme body weight		
Isoniazid (H)	1 - 16	300 mg	400 mg	600 mg
Prothionamide	1 - 16	250 mg	500 mg	750 mg
Clofazimine	1 - 40	50 mg	100 mg	100 mg
Moxifloxacin	1 - 40	400 mg	600 mg	800 mg
Ethambutol	1 - 40	800 mg	800 mg	1200 mg
Pyrazinamide	1 - 40	1000 mg	1500 mg	2000 mg

* Kanamycin 3 times/week after week 12

The intensive phase may be extended by 4 or 8 weeks if smear conversion has not occurred by 16 or 20 weeks

Çalışmaya, Etyopya, Moğolistan, Güney Afrika, Vietnam'dan toplam 424 hasta alınıyor.

Uzun tedaviye 142 kişi.

Kısa tedaviye 282 kişi.

Primary efficacy result

	Long regimen		Short regimen	
	N	%	N	%
Total assessed	124	100.0	245	100.0
Favourable	99	79.8	193	78.8
Unfavourable	25	20.2	52	21.2
Bacteriological: never converted or reverted	5	5.6	18	10.6
relapsed or culture positive last seen	2		8	
Not based on bacteriology : died, culture negative	5		9	
treatment extended, adverse events	3		4	
investigator decision to change treatment	3	14.6	2	10.6
withdrawn consent prior to 76 weeks	4		8	
treatment changed, poor adherence	0		2	
loss to follow-up prior to 76 weeks	3		1	
Adjusted difference in response (95% CI)	1.0% (-7.5%, 9.5%)			

Kısa süreli ve uzun süreli tedavide, sırasıyla

- Olumlu sonuç %79,8 ve %78,8
- Olumsuz sonuç % 20,2 ve %21,2
- Yanıtlar arasındaki fark %1 (%95 güven aralığı: -%7,5 - %9,5)

Sonuçta, kısa süreli rejimin uzun süreliden daha aşağı olmadığı görülmüştür.

Yan etkiler açısından,

- İki grupta ciddi yan etkiler açısından az fark var.
- Ciddi iştah kaybı iki grupta benzer.
- Kısa rejimde daha fazla QT uzaması görülmüş.
- Kısa rejimde ALT anormalliği daha fazla. Fakat, ciddi hepatik olay gelişmesine yol açmamış.

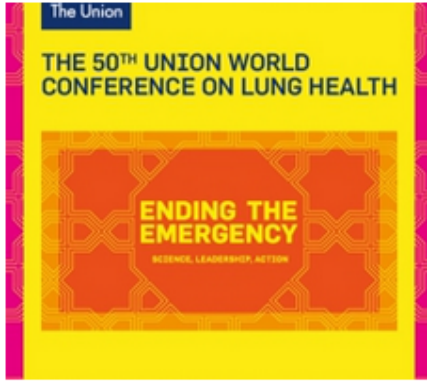
HIV enfeksiyonu varlığında,

- HIV ve TB birlikte ise tedavi sonuçları daha kötü oluyor.
- HIV hastalarında kısa süreli rejim daha kötü değil.

Maliyet açısından,

- Kısa süreli rejim 8.890 dolar (G. Afrika)
- Uzun süreli rejim 10.674 dolar (G. Afrika)
- Fark 1.784 dolar (%16,7) (G. Afrika), 1.628 dolar (%27,5) (Etyopya)
- Etyopya'da, kısa süreli rejimde, yol ve yiyecek gideri, besin desteği daha az gerekiyor ve hastalar işe daha erken dönüyorlar.

GELECEK KONGRE



50th Union World Conference on Lung Health

30 October - 2 November 2019

Website: <https://hyderabad.worldlunghealth.org/>

Theme: Ending the Emergency: Science, Leadership, Action

Location: Hyderabad, India

Haydarabad, Hindistan’da

30 Ekim – 2 Kasım arasında yapılacak.

Konferansta tema: Acil Durumu Bitirmek: Bilim, Liderlik, Hareket

SUNUMU HAZIRLAYAN

Doç. Dr. Şeref ÖZKARA

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi