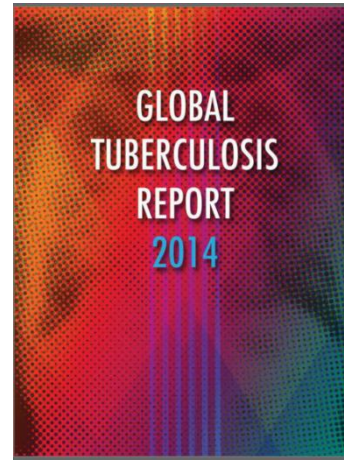


UNION 2014 DÜNYA AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ, BARCELONA

Bu yıl kongrenin İspanya’da Uluslararası Barcelona Kongre Merkezinde yapılması benim için Barcelona’yı da görme fırsatı yarattı. **Barcelona** görülmesi gereken bir Avrupa şehri. İspanya’nın geneli ile kısmen kendisini farklı sayan Katalanların yaşadığı bir büyük şehir. Metrosu, otobüs ve tramvayları, güzel binaları, sokaklara taşan heykeller ve yaya yolları, parkları, denizi ve dağları ile zengin bir kent dokusu var. Gaudi’nin ve Modernizmin bazı mimarlarının yarattığı yapılar kente güzellik katıyor. Özellik arz eden mezeleri (tapas deniyor), deniz ürünleri, pirinçli özel tava yemekleri (paella) ve özel içkileri (sangria) ile zenginleşmiş bir yeme içme kültürü var. Eğlence ve neşe sokaklarda. Dar tarihi sokaklarda yürürken birden önünüze açılan büyük alanlar, her yanında lokantaların olduğu mekanlar şeklinde yapılmış. Gaudi, Miro, Picasso müzeleri yanında, sanat müzesi olağanüstü. Denizcilik tarihindeki üstünlüklerini müzelerde sergiliyorlar. Akdeniz’in ve yerleşiminin etkisi ile sıcak bir iklimi var. Yeşil.

KÜRESEL TB RAPORU

Kongreden hemen önce Küresel TB Raporu 2014 (Global Tuberculosis Report 2014) yayımlandı. Bu rapor, kongrede bir çok konunun daha net konuşulmasına neden olmaktadır. Çünkü, dünyanın tüm verileri bu raporda sunulmaktadır. Yıllık TB kontrolü ile ilgili çalışmalardan da söz edilmektedir. Bu açıklamaları, kongre gözlemlerimi okuyan kişilerin, Küresel TB Raporunu da okumalarını önermek için yaptım.



STOP TB SEMPOZYUMU

Kongre öncesi bir tam gün, kayıt olmaksızın izlenebilen bir toplantı. Dünyada bir yıllık gelişmeler ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün hedefleri ve mesajlarını da içeren zengin bir programı vardı.

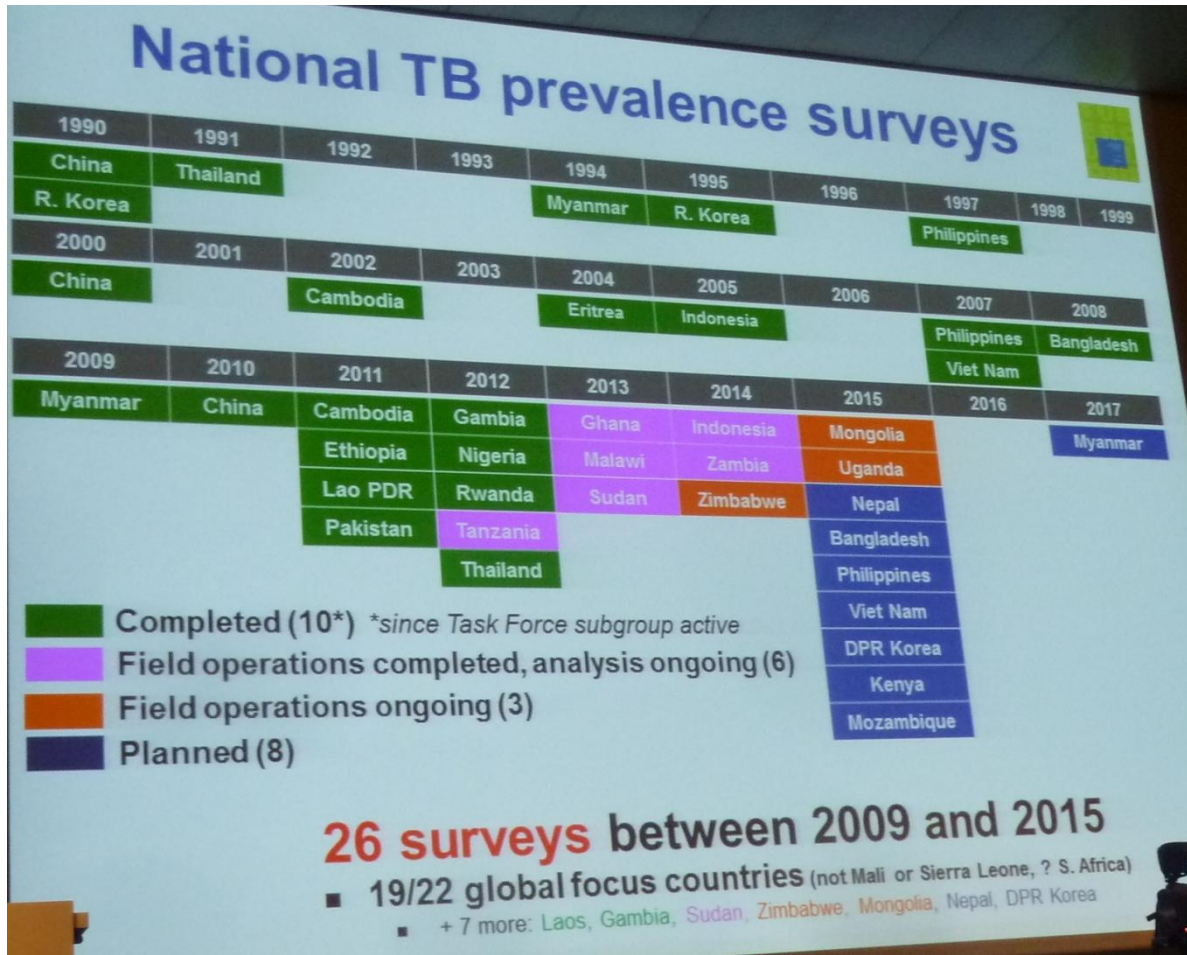
Açılıшта, Union ve DSÖ yöneticileri konuştu. Sonra ilk konuşmayı, kongreyi baştan sona izleyen **Hindistan Sağlık Bakanı** yaptı. Dünyadaki TB sorunu yanında Hindistan’da yapılanları ve yapılacakları anlattı. Hindistan dünyada en çok TB hastasının olduğu, en çok çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) hastasının olduğu, özel sektörün yaygınlığı nedeniyle başarı oranlarının düşük olduğu bir ülke. Sağlık Bakanının katılımı bu nedenle çok sıcak karşılandı. Hindistanda

- elektronik bildirim sistemini kuracaklarını,
- TB tanısında serolojiyi yasakladıklarını,
- ilaçların gereksiz kullanımını önlemede serbest satışı yasaklayacaklarını
- en kaliteli ilaçları vereceklerini belirtti.

Konuşmasını, önemli hedeflere, yenilikler yaparak ulaşacaklarını belirterek ve “hiçbir şey imkansız değildir, cesur olalım” sözleri ile tamamladı.

DSÖ'den **2015 Sonrası Küresel Tüberküloz Programı** anlatıldı. Dünya Sağlık Asamblesinde kabul edilen (WHA 67-1) bu program önümüzdeki dönemde çok konuşulacak. (Bu konuda kongrede bir ana oturumda konferans da bulunuyordu.)

DSÖ'nün **dünyadaki TB'nin durumu** ile ilgili sunumu her zamanki gibi başlangıç konferansı idi. 2013 yılında gelinen nokta tartışıldı. DSÖ 2014 yıllık raporu birkaç gün önce yayımlandığı için, oradaki verilerin üzerine hangi yorumların ekleneceğini merak ederek izledim. Dünyada geçen yıldan daha fazla TB hastası (2013 yılında insidans: 9 milyon olgu) ve ölümü (2013 yılında 1,5 milyon) tahmin ediliyordu. 2000-2013 yılları arasında insidans yıllık %1,5 düşüş gösteriyor. Tahmin edilen hasta sayısı ile kayıtlı hastalar arasındaki 3,3 milyon fark olması, "Bu hastalar nerede?" sorusunu sorduruyordu. Dünyada birçok ülkede son yıllarda yapılan prevalans taramaları, epidemiyolojik bilgilerimize önemli katkılar sağlıyor. Aşağıdaki slaytta ulusal TB prevalans taramalarının listesi var. Yeşil olanlar, tamamlanmışlar; lila rengi olanlar, saha çalışması tamamlanmış ve analizi sürenler; turuncu renkliler, saha çalışması sürenler; maviler de planlananlardır.

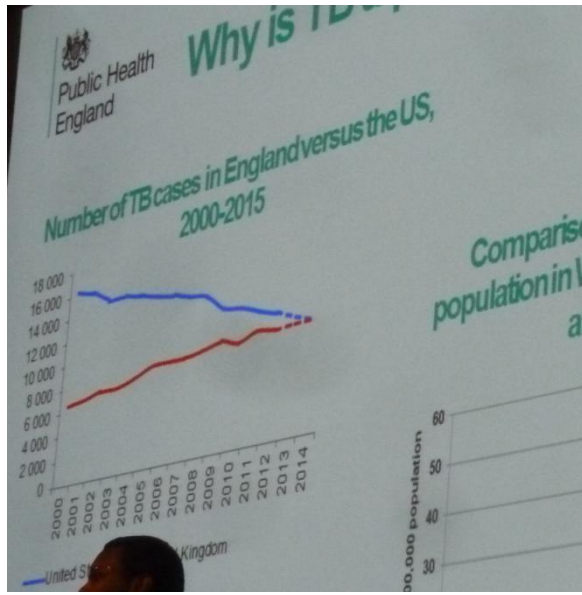


Özellikle yüksek olgu yükü olan ülkelerde yapılan taramalar hem epidemiyolojik bilgi açısından daha doğru tahminler yapmaya yardımcı hem de ülkelerin sağlık politikalarını ciddi şekilde etkiliyor. Tarama yapılan ülkelerde ilk sonuç, tahminlerde "belirsizlik aralığını" küçültüyor. Diğer sonuçlar ise çoğunlukla tahminlerin artırılmasına neden oluyor. Bazı ülkelerde ise tahminler daha yüksek, prevalans çalışması sonuçları daha düşük bulunuyor. Önemli bir konu ÇİD-TB hastalarının (2013 yılı için tahmini 480.000) küçük bir kısmının (136.000) tanı aldığı ve bunların da %71'inde (97.000) tedavi başlandığı bulgusu idi. Tedavi başlananlarda da başarı oranı %48'di. Yılda 210.000 ÇİD-TB ölümü

tahmin ediliyor. TB için gereken bütçenin yaklaşık yılda 2 milyar dolar eksik olduğu ise üzücü bir gerçek olarak önümüzde duruyordu.

Büyükelçi Eric Goosby “2015 sonrası küresel sağlık diplomasisi kapsamında küresel TB stratejisini sürdürmek” başlıklı bir konuşma yaptı. **İngiltere’den Parlamento üyesi Rt. Hon. Nick Herbert** adlı konuşmacı, bir gün önce düzenledikleri Parlamenterler Toplantısından söz etti. Konuşma başlığı “2035’e doğru hedefler için ilerlemede parlamenterlerin rolü” idi. Heyecanlı bir konuşma ile bu konuda önemli şeyler yapılması gerektiğini belirtti.

DSÖ tarafından hazırlanan “**Düşük İnsidanslı Ülkelerde TB Eliminasyonuna Yönelik Bir Çerçeve**” başlıklı yeni hazırlanan doküman sunuldu. Bunun sekiz maddelik bir uygulama programı ile bugün ve 5 yıl sonra kapsayacağı ülkelerden söz edildi. Ülkemizi de 5 yıl sonra dahil olacak ülkelerden biri olarak belirlemişlerdi.



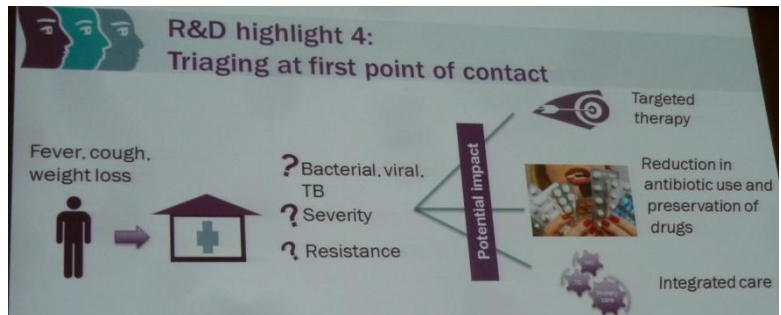
İngiltere’deki tüberküloz ve ÇİD-TB artışı nedeniyle ülkede yeni bir TB Stratejisi geliştirme çalışmaları sunuldu. Nispeten uzun bir sürede, geniş katılımı oluşturulmuş.

İngiltere (UK) ve ABD (US) karşılaştırması.

TB hasta sayıları, 2000-2015. ABD’de (mavi çizgi) sürekli olarak sayı düşerken, İngiltere’de (kırmızı çizgi) TB sayısı düşmemekte hatta az miktarda artmaktadır.

Yenilikçi Yeni Tanısal Kurumu (FIND) yöneticisi Catharina Boehme tarafından yapılan sunu biraz hayalleri zorlayıcı idi. Geliştirilmekte olan moleküler teknolojiler, yeni cihazlar, yenilikçi yaklaşımlar çok fazla.

- Özellikle poliklinikte yapılacak bir test ile (triaj testi) viral hastalıklar, bakteriyolojik hastalıklar ve tüberkülozun ayrımının hemen yapılabilmesi hedefleniyor.



- TB tanısında daha hızlı yöntemler için çalışmalar yapılıyor. (idrarda antijen, gaitada DNA, vd)
- Pratik olarak kullanıma girecek bir tam genom sekansı (whole genome sequencing).

Geliştirilen cihazların düşük düzeyde karmaşık olması önemli. Bütüncül çözümler düşünülüyor.

Ernesto Jaramillo, ÇİD-TB konusunda bir DSÖ çalışanı. Kongrede sık sık dillendirilen “thinking out of the box” (kalıpların dışında düşünmek, yaratıcı düşünce) ifadesini kullandı. ÇİD-TB hastalarının hastane yatışının tıbbi gerekçesinin olmadığını belirtti. Doğu Avrupa’da (Dünya’da en yüksek ÇİD-TB hastasının olduğu eski Sovyetler Birliği ülkelerinde) %70-100’ünün hastanede yatırıldığını belirtti. Bunun temel bir politika olduğunu söyledi. Hastane yatışı olunca, hastanın hemşire ve doktorun merhametine bırakıldığını söyledi. Halbuki ayakta tedavide hasta sağlık sisteminin ortak potansiyeli ile ele alınıyor. Bu konuda Tacikistan’da Sınır Tanımayan Doktorlar ile birlikte yürütülen bir pilot çalışmadan söz etti. Bu çalışma, henüz uzun dönem sonuçları olmayan yeni bir çalışma idi.

DSÖ, bu kongrede koruyucu tedavi konusundaki bakış açısını genişletmişti. DSÖ tarafından yayımlanan yeni “**Latent tüberküloz enfeksiyonu yönetimi rehberi**” sunuldu. William Osler: Latent TB, tüberküloz hastalığının fideğidir. Dünya nüfusunun %30’u latent TB taşır. Latent TB enfeksiyonu tedavisinin önemi anlatıldı. Yeni koruyucu tedavi rejimi olarak 3 ay, haftada bir kez kullanılan izoniyazid+rifapentin kullanımı konusu da ele alındı.

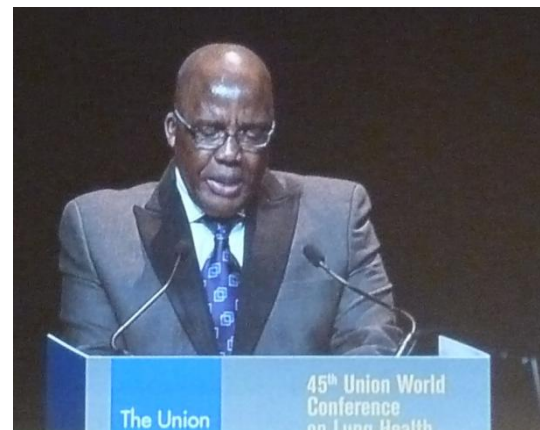
Moldova’dan yapılan sunumda tedavi için teşviklerden söz edildi. TB tanı ve tedavisinde bütünsel bir bütçe uygulamasının önemi anlatıldı.

Etkili TB ilaç rejimlerinin oluşturulmasındaki işbirliği ve çalışmalar ele alındı. Yeni geliştirilen Bedakulin ve Delamanid adlı ilaçların (birincisi ABD’de, ikincisinin Avrupa’da onay alması sonrası) kullanıma girmeleri ile önemli deneyimler ortaya çıkmaya başlamıştır. DSÖ tarafından “**Yeni ilaç kullanıma girmesi ile ilgili politika uygulama paketi**” kitapçığı yayımlanmıştır. Ayrıca bu iki yeni ilaç için ÇİD-TB’de kullanımları ile ilgili kitapçıklar hazırlanmıştır.

Stop TB sempozyumunun son bölümü, 2015 sonrası TB stratejisi ile ilgili idi. Bilindiği gibi bu strateji, Dünya Sağlık Asamblesi tarafından 19 Mayıs 2014 tarihinde **2015 sonrası TB korunma, bakım ve kontrolü için küresel strateji ve hedefler** benimsenmiştir.

Güney Afrika’da yılda yaklaşık 10.000 ÇİD-TB ortaya çıkmakta ve %45 başarıyla tedavi edilmektedirler. Güney Afrika’dan TB hastalarının konuşmacı ve oturum başkanı olduğu oturumlar izlendi.

Güney Afrika Sağlık Bakanı Aaron Motsoaledi çarpıcı bir konuşma yaptı. Özellikle hazırlanan planlar ve bunların uygulanması arasındaki uyumsuzluk üzerinde durdu. “Her plan 1km yukardan uçar. Onu yakalayıp indirmek gerekir.” Kazalarda 80 ölüm olunca insanların çok öfke duyduğunu, ama TB nedeniyle 1100 insan ölünce tepki olmadığını, insanların sessizce öldüğünü söyledi. G. Afrika’da madenlerdeki işçileri tarayacağını belirtti.





Stop TB Partnership

KOCHON PRIZE 2014



Bu günün kapanışında Stop TB Ortaklığı Kochon Ödülü verildi. REACH Etyopya adlı kuruluş bu ödülü aldı. Etyopya'nın güneyinde Sidama Bölgesinde TB hasta bulma ve tedavisini, özellikle yatkınlığı olan kadınlar, çocuklar, yaşlılar ve engellileri hedefliyor. Toplum temelli bir çalışma. 3 yıl içinde basamaklı olarak 7 milyon insana hizmet veren bir yapı kurulmuş. Ödül verilmeden, ödüle aday 3 kurum sahneye çağrıldı ve ödülün kime verildiği sonunda açıklandı.

KONGRENİN İKİNCİ GÜNÜ: KURLAR VE ÇALIŞTAYLAR. 29 Ekim 2014

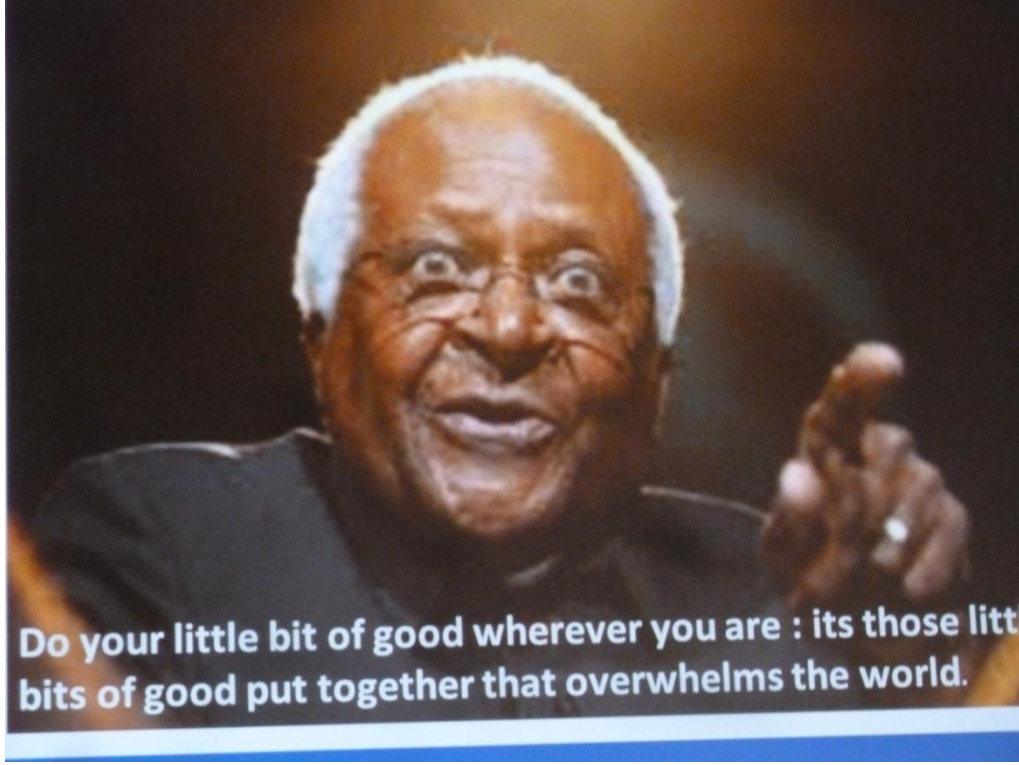
Kursların paralı (100 avro), çalıştayların parasız olduğunu belirtmem gerekiyor öncelikle.

Ben ÇİD/YİD-TB kursunda olgu sunumum da olduğu için bu kursu izledim. Bütün Union kongrelerinde tam gün süren düzenli kurslardan birisi bu kurs. ÇİD/YİD-TB tanısı, HIV-TB, yan etkiler, çocukluk çağında ÇİD/YİD-TB, tedavi, cerrahi, yeni ilaçlar, kısa süreli tedavi rejimleri ve bu konuda DSÖ'nün tavrı, evde tedavi, enfeksiyon kontrolü gibi birçok konuda zengin sunumlar ve içeriği ile mükemmel bir kurstu. Kursta ÇİD/YİD-TB yönetimi, tedavisi, izlemi konularında kritik kararları almada yardımcı bilgiler vardı.

AÇILIŞ OTURUMU - ÖDÜL TÖRENİ

Akşam saatlerinde ana konferans salonunda yapıldı.

Önce Sir John Crofton Anısına Konferans vardı. İngiliz milletvekili Rt Hon. Nick Herbert: TB ve diğer akciğer sağlığı sorunları için yasamanın savunuculuğu. Güney Afrika Sağlık Bakanı Dr. Aaron Motsoaledi: Eski hastalık, yeni istekler: kendi yaşamımız süresinde sıfır TB ölümü. Güney Afrika'dan bir hemşire, Ria Grant: Tüberkülozla yaşayan kişilerin bakımı ve yönetiminde toplumların rolü başlıklı konuşmaları yaptılar. Bu konuşmalarda, konuşmacılar tanıtıldı önce. İngiliz milletvekilinin ajitatif konuşması ile bütün salon ayağa kalkıp uzun süre alkışladı. Uzun yıllar halk sağlığı için çalışmış bir hemşirenin konuşması güzeldi. İngiliz milletvekilinin şu sözü güzeldi: "Büyük resmi kaybetmeyin, fakat küçük ayrıntılara bakın."



“Nerede olursanız olun küçük iyiliğinizi yapın: o küçük iyilikler biraraya gelerek dünyayı alteder.”

Açılış oturumunda aktivistlerin pankartları ve sloganları ile sahneye çıkmaları, mikrofondan çarpıcı, ajitatif ve etkileyici konuşmaları çok heyecan uyandırdı. “Yıllık tüberküloz tanı ve tedavisi için 2 milyar dolar. TB Parasını çıkarın” sloganı çarpıcı idi. TB parasını çıkarın karşılığı İngilizce “Cough Up The TB Money” idi.



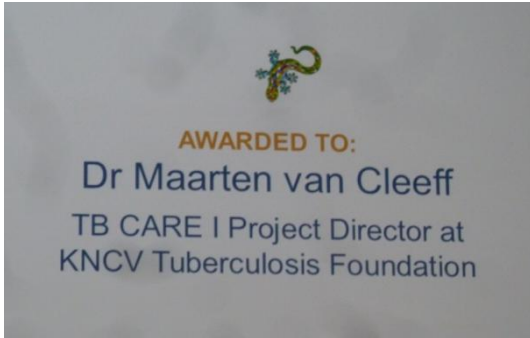
Düşen Malezya Havayolları uçağında ölen tüberküloz çalışanları anıldı.

Oturumda iki sopranonun (ikisi de hekimdi) şarkılarını dinledik.



Ödüller

- Prense Chichibu Anısına TB Küresel Ödülü, Japon Anti TB Kuruluşunca veriliyor: Kenya'dan Dr Chakaya Muhwa'ya verildi.
- Union Genç Araştırmacı Ödülü, Güney Afrika'dan Dr. Grant Theron'a verildi.
- Union Bilimsel Ödülü, John Hopkins Üniversitesi'nden Dr. Richard Chaisson'a verildi.
- Karel Styblo Halk Sağlığı Ödülü, Hollanda KNCV'den Dr. Maarten van Cleeff'e verildi.



- Araştırmada Genç Yenilikçi ödülü, Dr. Julian Villalba'ya verildi.



Açılış resepsiyonu

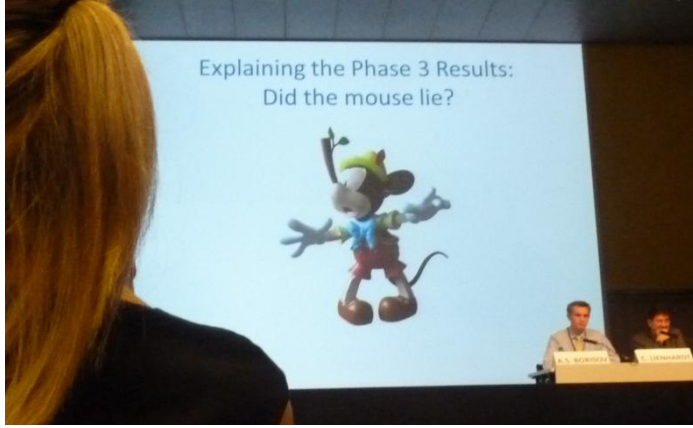


Soldan sağa: Zeki Kılıçaslan, Şeref Özkara, Malgosia Grzemska, Lee Reichman, Filiz Öztürk, Özlen Tümer ve Atilla Saygı

KONGRENİN İLK GÜNÜ: 30 Ekim 2014

İLACA DUYARLI TB KLİNİK ARAŞTIRMALARI Sempozyumu

Bazı klinik çalışmaları özetleyen Richard E. Chaisson,



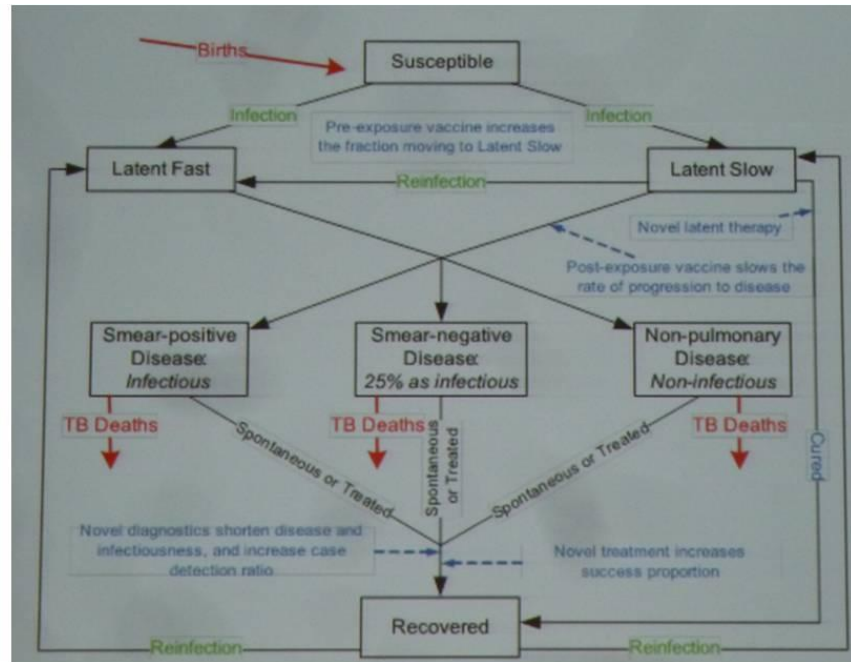
Faz 3 çalışmaların fare deneyleri ile uyumsuzluğu konusunu tartıştığı bölümde:

“Fare yalan mı söyledi?”

- 2 aylık tedavide kültür konversiyonunu moksifloksasinin artırdığını, fakat gatifloksasinin artırmadığını,
- 2 aylık kültür konversiyonunu bir gösterge olarak kullanmanın, tedaviyi 2 ay kısaltmayı göstermede uygun olmadığını verilerle sundu.
- İNH tüm tedavi süresince kullanılınca etkisi daha fazla, nüksleri azaltıyor.
- Vücut kitle indeksinin düşüklüğü, sigara içimi, HIV gibi faktörlerin olumsuz tedavi sonucuna katkısının olduğu anlaşıyor.
- Kinolonların M. tuberculosis’e karşı etkin olduğu görülüyor, fakat, sterilize edici aktiviteye katkı sağlamadıkları anlaşıyor.
- Moksi ile rifapentin bileşimi mükemmel bir etki gösteriyor ve TB tedavisini kısaltmada yardımcı olabilir.

Yüksek doz rifamisinlerin etkisini Martin Boeree anlattı. Daha yüksek doz rifampisin ve rifapentinin kullanımının güvenilir ve iyi tolere edildiğini gösteren çalışmaları anlattı. Yüksek doz rifamisinlerin faz III bileşik ilaç tedavilerinde kullanımının planlandığını belirtti. Rada Savic, Rifapentinin yüksek dozları ile ilgili çalışmaları anlattı. Yüksek doz rifamisinlerin, tedavi süresini kısaltmada ve yeni rejimleri oluşturmada kullanılması hedefleniyor.

David Dowdy (John Hopkins), 3-4 aylık rejimlerin etkisinin ne olacağını modelleme ile çalışmış. 4 aylık yeni bir ilk grup tedavi rejimiyle TB epidemiyolojisi çok fazla etkilenmiyor. 10 yılda TB insidansında tahmini %2 düşüş oluyor. Böyle bir modellemede çok farklı unsurların etkisi olabilir. Sürenin kısaltılması, haramlarda azalmaya yol açabilir. İlaç direncinde azalma, DGT için harcamalarda düşme, ampirik tedavide artış gibi etkiler de önemli. Aşağıda konuşmacı ve kullandığı bir model görülüyor.



GJ Churchyard, latent TB için rifamisinlerin kullanımını anlattı. Küresel olarak %32, yani 2,24 milyar kişinin 1999 yılında latent TB enfeksiyonu (LTBE) taşıdığını belirtti ve bu rakamın yeniden tahmin edilmesine ihtiyaç olduğunu belirtti. 6 ay H, 9 ay H, 3-4 ay R, 3-4 ay RH, 3 ay haftada bir H rifapentin rejimleri ile yapılan çalışmalar. Rifamisin içeren LTBE rejimlerinin daha kısa süreli, tamamlama oranları daha yüksek, daha az hepatotoksisite yaratan ve muhtemelen ilaç direnci yaratma riski daha düşük bulunmuştur. LTBE tedavisi, düşük/orta ve yüksek olgu yükü olan ülkelerde TB kontrolüne katkıda bulunabilir ve diğer tedavi ve korunma stratejileriyle birlikte ele alınmalıdır.

Jacques H. Grosset (bu kongrede Union Altın Madalyası verildi kendisine), ilginç bir konuşma yaptı. (Slaytlarını açmada yardım istedi, fotoğrafta). Konusu, “anti TB bir ilaç olarak clofazimin (CLF)” idi. CLF, in vitro olarak ve farelerde M. tuberculosis’e karşı çok etkili bir ilaç. Dokuda birikiyor. Ciltte renk değişikliği yapıyor.Yarı ömrü çok uzun. Bangladeş rejiminde ÇİD-TB tedavisinde %87,5 nüks olmadan kür sağlayan bir ilaç bileşiminde yer aldığı için ilgi uyandırdı. Fare modelinde yapılan çalışmalarda (a) HRZE ile (b) HRZ+CLF rejimleri karşılaştırıldığında 2 ayda kültür konversiyonu b rejiminde daha kısa sürüyor. Nüks olmadan kür sağlamada ise standart tedaviyi 3 ay kısaltıyor.



ÇİD-TB TEDAVİSİNDE YENİ REJİMLERİN GELİŞTİRİLMESİ sempozyumu

Afrika'da Fransızca konuşan ülkelerde 9 aylık ÇİD-TB tedavi rejiminin kullanımı konusunda yapılan bir çalışmanın ön sonuçları sunuldu. Bangladeş'teki %87,9 nüks olmadan kür sağlayan rejim Afrika ülkelerinde de deneniyor. 2008'de başlatılan çalışmalarda Kamerun'da 150 hastada %89, Nijerya'da 65 hastada %89, Benin'de 23 hastada %96 kür sağlanmış. Bu bilgilere dayanarak 8 Afrika ülkesinde 2013'te başlanan hasta alımında 2014 temmuzunda 530 hastaya ulaşılmış. Rifampisin direnci saptanması yeterli görülmüş. İlk 4 ayda yayma %86, kültür %95 negatifleşmiş. En önemli yan eki işitme kaybı.

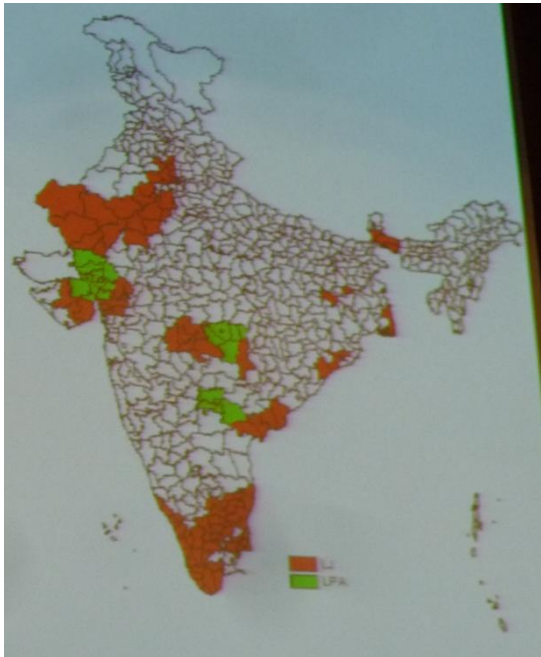
İlginç bir çalışma, Elisa Ardizzoni ve arkadaşları (MSF) tarafından yapılmıştı. Xpert MTB/RİF ve diğer doğrulayıcı testler arasındaki farklılıklar çalışılmıştı. Kamboçya, Kenya ve Swaziland'da yapılan çalışmada,



- 89 İDT (MGIT) duyarlı örnekten 16'sı Xpert ile Rif dirençli bulunmuş. Bunların 10'unda sekans analizi yapılmış, 2 kayıt hatası, Xpert ile sekans arası %100 uyum saptanmış ve LPA ("line probe assay") ile 2 Rif direnci atlanmıştır. Rif dirençli 8 hastaya ÇİD-TB tedavisi, 2 hastaya birinci grup ilaç tedavisi başlanmıştır. MGIT (İDT) 8/89 %9 dirençli hastada yanlış sonuç vermiştir.
- 80 İDT dirençli örnekten 5'inde Xpert ile Rif duyarlı bulunmuş. 4'ü icelenmiş ve 4'ünde de Xpert ve LPA, Rif direncini atlamışlar.

Sonuç olarak, herhangi bir yöntemle Rif direnci saptanırsa, bu sonucun benimsemesi önerilmiştir.

Hindistan'dan 2007-2011 ÇİD-TB kohortu sonuçları, Malik Parmar tarafından sunuldu. Hindistan'da yılda yaklaşık 100.000 ÇİD-TB ortaya çıktığı tahmin ediliyor, 2014'te 62 bin tanı almış.



Çalışmanın yapıldığı yerler haritada görülüyor.

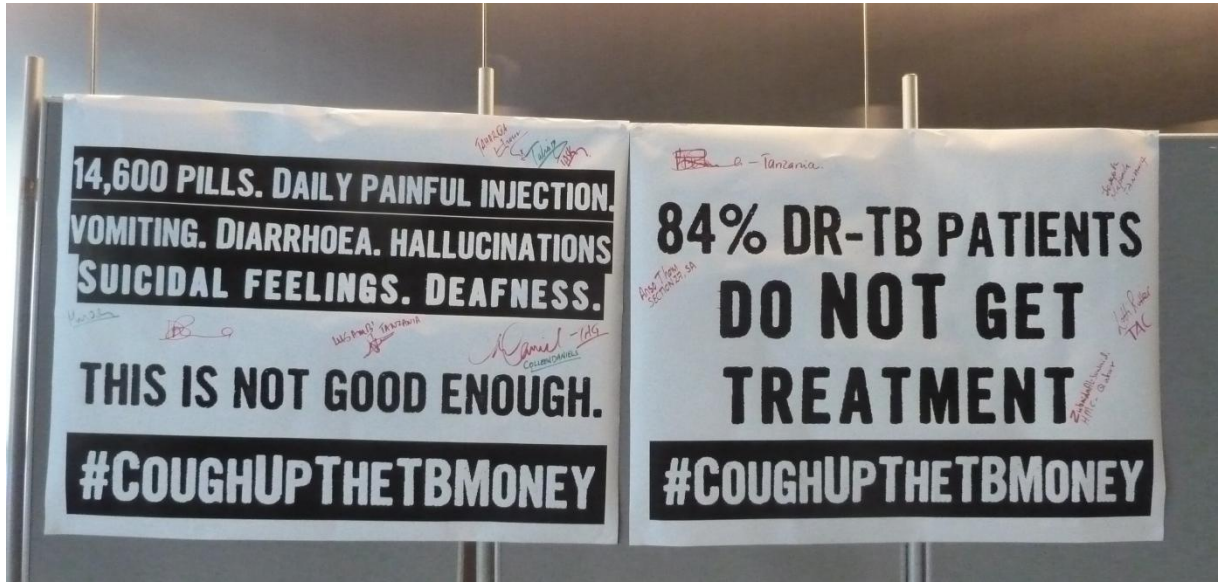
- 3.712 hasta, %1,6 HIV pozitif, %8 DM.
- Sadece 175 yeni olgu
- Ortalama önceki tedavi süresi 11 ay

TEDAVİSİ TAMAMLANANLARIN (%61)

- %26 kültür hep pozitif
- %74 kültür konversiyonu, bunların %19'u yeniden pozitifleşmiş.
- Başarı toplamda %60
- Tedavi sonucunu kötü etkileyen unsurlar: düşük vücut kitle indeksi, kavite, uyumsuzluk, kilo kaybı, kültürün yeniden pozitifleşmesi

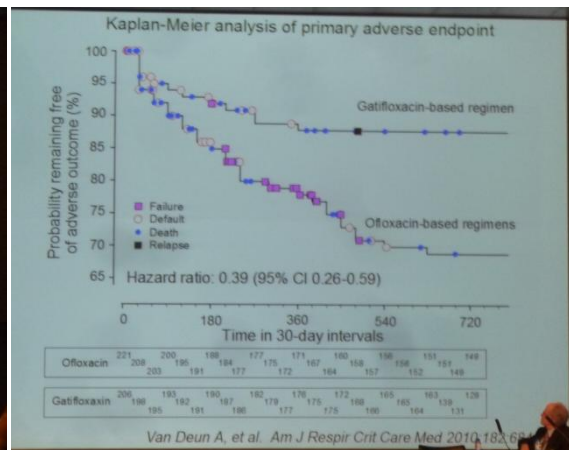
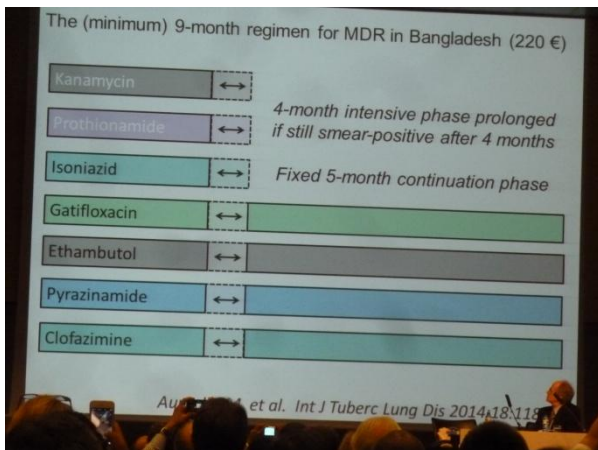
Ukrayna’da kinolonların etkileri ve tolere edilebilirlikleri konusunda yapılan bir çalışma. Çalışmada değişik kinolonların etkinliği, tedavi rejimleri içinde karşılaştırılmış. ÇİD/YİD-TB hastalarında yayma negatifleşmesi ve tedavi başarısına etkileri karşılaştırılmış. ÇİD-TB için gemifloksasin, gatifloksasin ve levofloksasin’in etkisi karşılaştırılabilir düzeyde; YİD-TB için gemi ve gatifloksasinin etkileri levofloksasinden anlamlı olarak daha yüksek; ilaca dirençli TB’de ofloksasin etkinliği belirgin daha az bulunmuştur. Tüm kinolonların tolere edilme durumları benzerdir.

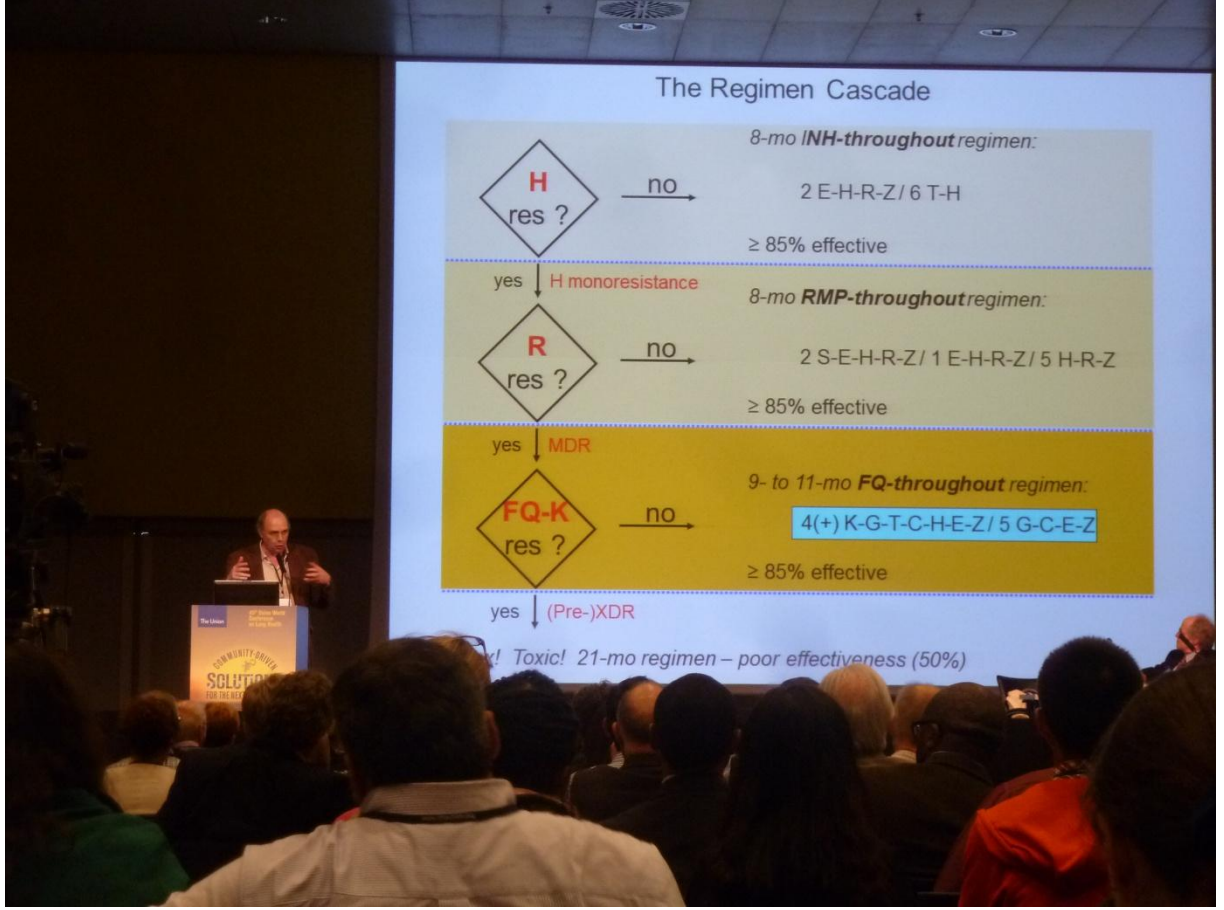
Panoya asılı iki yazı. Birincisinde “14.600 hap, günlük ağırlı enjeksiyonlar, bulantı, diyare, halüsinasyonlar, intihar duyguları, sağırılık. Bu yeterince iyi değil. #Tbparasınıçıkarakın”. İkincisinde “İlaca dirençli TB hastalarının %84’ü tedavi almıyor. #Tbparasınıçıkarakın”



ÇİD-TB İÇİN KISALTILMIŞ TEDAVİ REJİMLERİ sempozyumu

Hans L. Rieder, Bangladeş’teki ÇİD-TB tedavisinin 10 yıllık sonuçlarını anlattı. Bangladeş’te değişik ÇİD-TB tedavi rejimlerinin geliştirilmesi sürecinde, bazı rejimlerin daha iyi olduğu görülerek bu rejimler içinde bugün kısa süreli rejim olarak kabul edilen aşağıdaki birinci resimdeki rejimin öne çıktığını belirtti. 7 ilaç 4 ay, sonra 4 ilaç 5 ay kullanılmış. İkinci resimde gatifloksasinin, ofloksasinden daha az yan etki yaptığı görülmüyor.





Yukarıdaki slaytta, Hans L. Rieder'in "Tedavi Rejimleri Silsilesi" yaklaşımı var. Her bir ilaç direnci eklenmesinin gerektirdiği yeni tedaviler ve başarı yüzdeleri sunulmuş.

Bangladeş'teki kısa süreli rejimi esas alarak yapılan "Stream" çalışmasının planlanması sunuldu. DSÖ tarafından önerilen rejim ile 9 aylık rejimi karşılaştıran bir çalışma. Aşağıdaki resimde, 2010 ve 2014'te Bangladeş kohortlarının tedavi sonuçları var.

Results of the regimen used in Bangladesh

	Published cohort (206 pts)	Cohort update (515 pts)
Kür	Cure 82.5%	80.4%
Tamamlama	Completion 5.3%	4.1%
Terk	Default 5.8%	7.8%
Ölüm	Death 5.3%	5.6%
Başarısız	Failure 0.5%	1.4%
Nüks	Relapse 0.5%	0.8%
Toplam başarı oranı	Overall success rate: 87.9% (95% CI 82.7, 92.6)	Overall success rate: 84.5% (95% CI 82.7, 89.1)

Am J Respir Crit Care Med Vol 182: 684–692, 2010

IJTD, 18 (10), 1180-87, 2014

Bangladeş Ulusal TB Programından bir hekim trafrican kısa süreli ÇİD-TB tedavi rejimlerinin uygulanmasında toplum katılımı anlatıldı. Toplumda tedavi verilen hastalarda DGT, destekler, kontroller ve DGT denetimlerini anlattı. “Başarıda, tedavi uyumu anahtar konudur. Ulusal bir politikaya göre, DGT sunucularının hangi gruptan olduğuna bakılmaksızın değişik gruplar iyi sonuç verebilir.”

Michael Rich tarafından yeni ilaçların, kısa süreli rejimlerde oynayabileceği rol anlatıldı.

- Bugünkü rejimlere yeni ilaçlar eklenmesi, karmaşık, toksik, uzun ve pahalı tedavi sorunlarını çözemez.
- BU ilaçları kullanmada en iyi yol konusunda kanıt yok.
- Seyrek ve kaotik kullanım nedeniyle, önerilebilecek bir alternatif yok.
- Rejim geliştiren çalışmalar gerekli. Acilen.
- Tek bir ÇİD-TB tedavi rejiminin bütün durumlarda çözüm oluşturacağını düşünmüyoruz.

New MDR-TB treatment regimens

Eight key principles to ensure that the regimens are effective and programmatically feasible and that they can be scaled up.

- At least one new drug class
- At least 3 and max 5 effective drugs
- Effective against MDR and XDR strains
- 6 months
- Oral
- Simple dosing schedule
- Good side effect profile, limited monitoring
- Minimal interaction with antiretrovirals

Brigden, Bull WHO, 2014;92:68-74

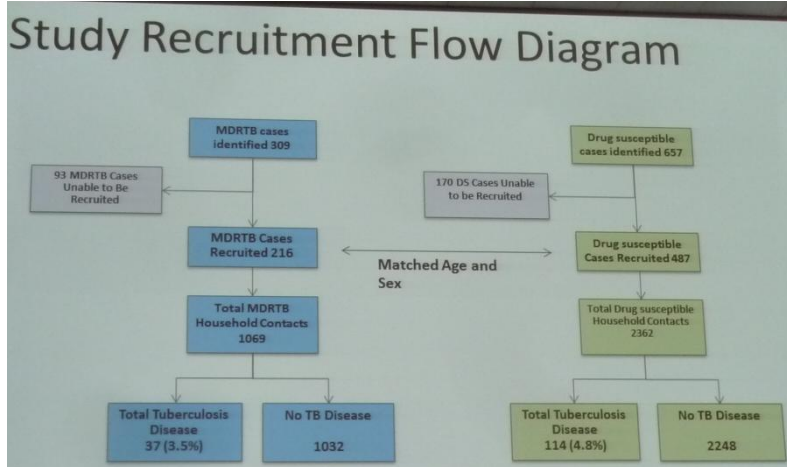
Gözlemsel çalışmalar, kısa süreli rejimlerin ÇİD-TB’de iyi sonuç verebileceğini gösterdi. Yeni ilaçlar kısa süreli ÇİD-B rejimlerini güçlendirebilir. İlaç rejimlerini geliştirmede ilaçları grup halinde, yani bir rejim şeklinde denemek hedefleniyor. Randomize kontrollü çalışmalar en iyi yol.

Akşam düzenlenen uydu sempozyumda Delamanid ana konu idi. Delamanid’in geliştirilmesinde yapılan klinik faz çalışmaları anlatıldı. Değişik ülkelerde deneyimler sunuldu. ÇİD-TB toksisitelerinin yönetimini Richard Brostrom anlattı. ÇİD-TB tedavisinde yan etkiler çok çeşitli olmakla birlikte, önemli ve şiddetli olanlar az.

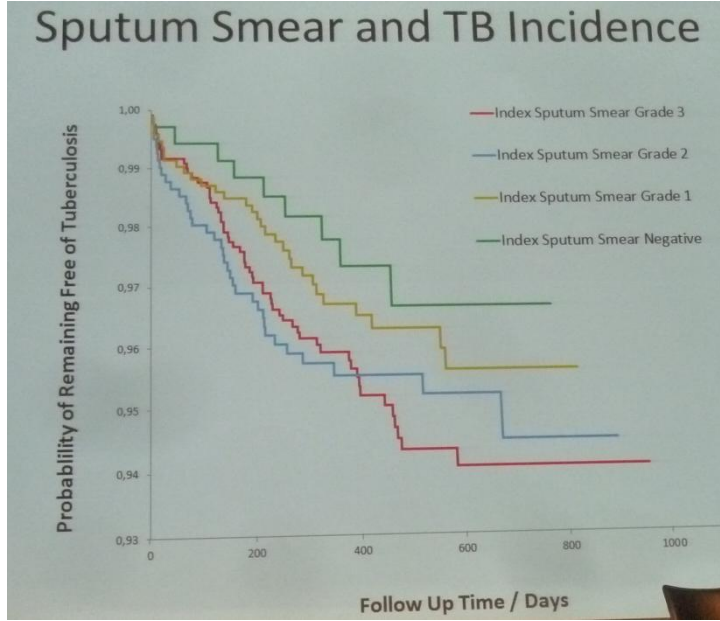
31.10.2014, kongrenin ikinci günü

Sabah Amerikan CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) ve Unyon tarafından düzenlenen “Late Breaker Session” vardı. Geç yollanan kaliteli özetlerin sözlü sunumu.

1. ÇİD-TB ve duyarlı TB bulaşmasının çalışması. Dr. Louis Grandjean, İngiltere. Çalışma Lima, Peru’da yapılmış. Önce bir tanım: “Mikroorganizmanın uygunluğu” (Fitness of a microorganism). Bir patojenin büyüme, bulaşma ve yeniden hastalık yapma yeteneği. Basillerin farkı üreme başarısı, çevreleriyle ilişki içinde ele alınmalı. Temaslılarda daha yüksek insidans, daha yüksek bir uyum demek.



Çalışmaya ÇİD-TB’li 216 hastanın 1069, duyarlı 487 hastanın 2362 ev içi temaslı alınmış. Dirençlilerde %3,5, duyarlılarda %4,8 hasta çıkmıştır.



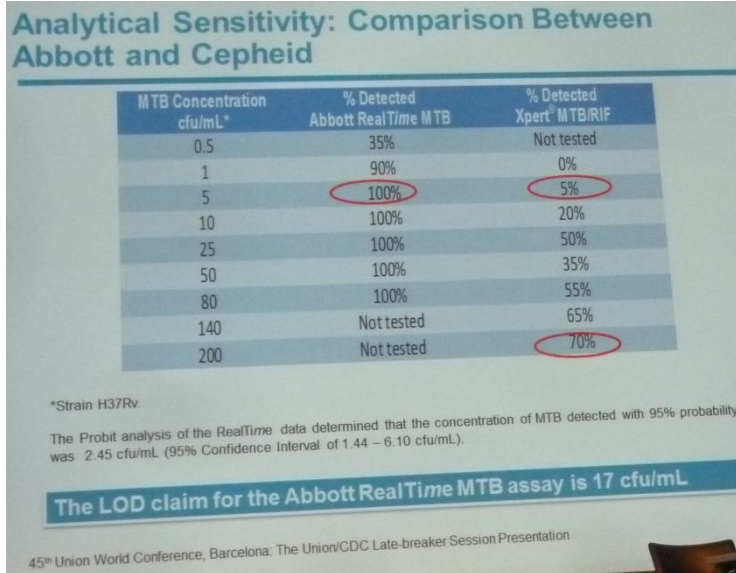
Yayma pozitiflik derecesi arttıkça TB 'ye yakalanma oranı artıyor (şekil).

Aynı odayı paylaşanlarda hastalanma oranı artıyor.

Yoksul ailelerde daha fazla temaslı hastalanıyor.

Sonuçta: ÇİD-TB ev içi temaslılarında hastalık insidansı daha düşük. Bu, ÇİD-TB'nin daha düşük uyum (fitness) gösterdiğini yansıtıyor.

- Güney Afrika'da Xpert'in semptomatik temaslılarda hasta saptamada rolü çalışılmış. Sonuçta Xpert, yayma pozitiflerin tümünü saptarken, yayma negatif ve kültür pozitiflerin %12'sini saptadığı görülmüş. Bu nedenle yayma negatiflerin tümünde kültür yapılması öneriliyor.
- ABD ve Güney Afrika'dan yapılan bir çalışmada, yeni bir bildirici (reporter) faj tanıtımı ve bu fajın tedavi yanıtını erken gösterip gösteremeyeceği araştırılmış. Sonuçta, 8 haftada tedavi başarısız olanlarda başarılı olanlara göre metabolik olarak aktif TB basillerinin belirgin arttığı belirlenmiş. Bildirici fajın 6 aylık tedavinin sonucunu 8. haftada göstermede kültürden daha duyarlı bulunmuş.
- Abbott Laboratuvarının geliştirdiği yeni gerçek zamalı M. tb saptama moleküler testinin sonuçları sunuldu.



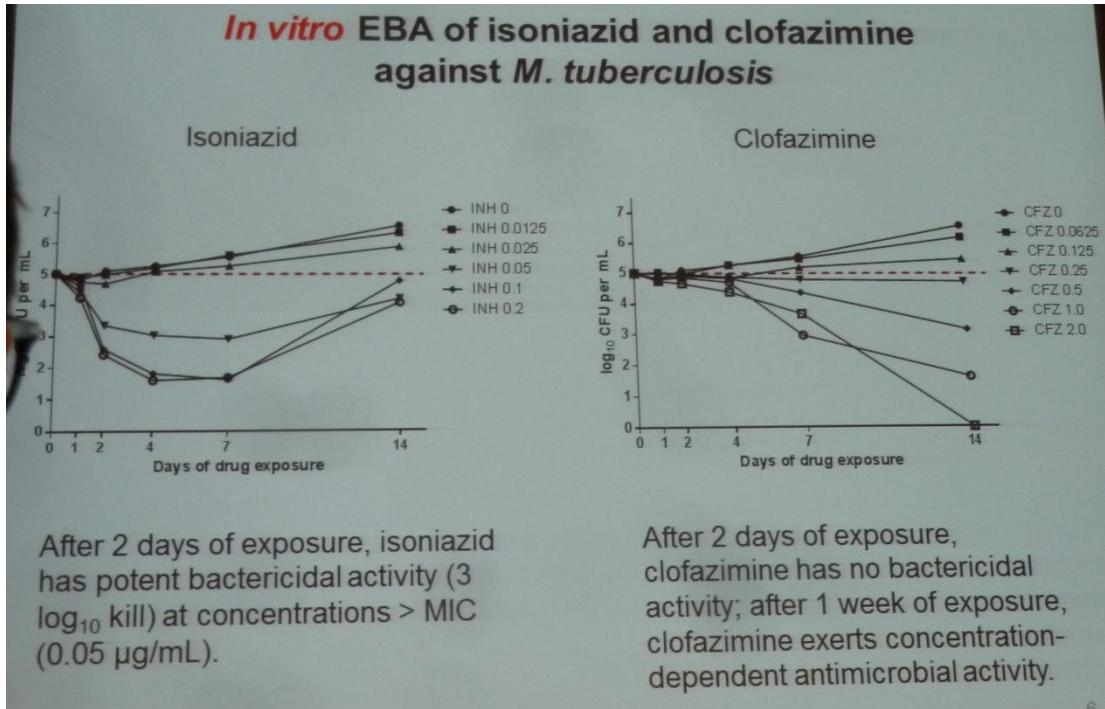
IS6110 ile ve protein antijen B ile çalışıyor.

Balgam, bronko alveolar lavaj (BAL) ve NALC sedimentinde de çalışıyor.

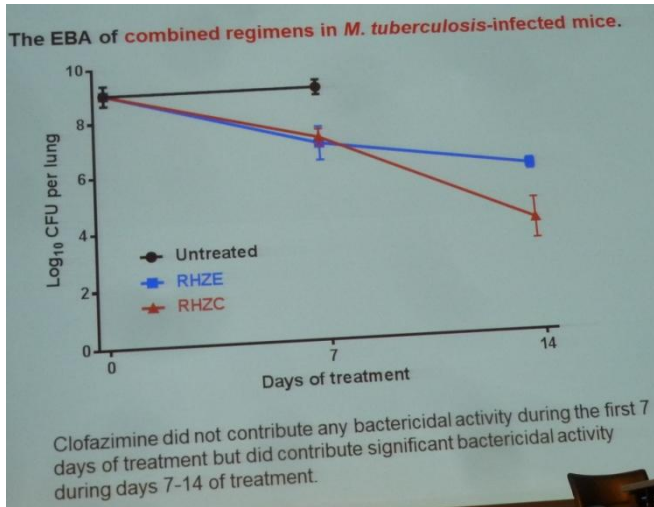
Değişik M. tb alt türlerini tanıyor. 8 saatte 96 örneği bir grup halinde çalışabiliyor.

Yayma negatif ve kültür pozitif TB örneklerinde yüksek bir duyarlılığı var.

- Clofazimin'in M. tuberculosis için bakterisidal aktivitesi, G. Afrika ve San Fransisko ekiplerince çalışılmış. Clofaziminin bakterisidal aktivitesi için öncelikle bakteri hücresinde birikmesi gerekiyor, çünkü dokulara ve serum proteinlerine bağlanması fazla.



Şekilde 7H9 besiyerinde 14 günlük erken bakterisidal aktivite (EBA) izleniyor. INH0 ve CFZ0 ilaçsız, yani kontrol gruplarını gösteriyor. Besiyerinden sonra fare modelinde Clofaziminin etkili olduğu 14 günde gösterilmiş. Sonra HRZE rejimine eklenmesinin farede bir katkısı olup olmayacağı test edilmiş.



İlk haftada clofaziminin (CLF) bakterisidal etkisi yok. İkinci haftada konsantrasyonla uyumlu etkisi var.

M. tb hastalığı olan farede de doza bağımlı bakterisidal etki yapıyor.

Birinci grup TB ilaçlarının erken bakterisidal etkisine ilk haftadan sonra farede CLF önemli katkı yapıyor (şekil).

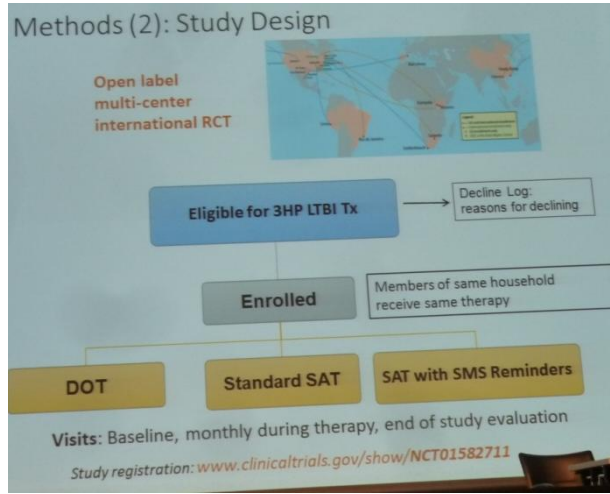
6. Güney Afrika'da Bedakulin (BDK) ilacının dirençli TB tedavisinde kullanımına başlanmış.



Güney Afrika'da tedavi başlanan TB hastaları azalıyor (332 bin), ÇİD-TB artıyor (10,7 bin). Yeni olgu, ÇİD-TB ve YİD-TB tedavi başarıları sırasıyla %80,9, %45 ve %15-20.

BDK'nin eklendiği temel tedavi rejimine CLF, Linezolid, levofloksasin olabiliyor. Yan etkileri izlenen BDK rejiminde bir atrial fibrilasyon ve az sayıda QTcF uzaması görülmüş.

7. Koruyucu tedavi olarak 3 ay İNH+Rifapentin kullanımında yan etkiler: kendisi kullananlar, DGT yapılanlar ve kendisi kullanıp SMS hatırlatması yapılan 3 grubun karşılaştırılması, CDC-ABD.



Toplam 1002 koruyucu tedavi . Koruyucu tedaviye bağlı ölüm yok.

Hastalık gelişimi 1 olguda görülmüş, çok düşük.

Adverse etki görülen 175, bunlardan ciddi adverse etki olanlar 25 (%2,5).

Yan etkiler ve ciddi yan etkilerin sayısı az. Tedavi güvenilir ve iyi tolere ediliyor.

8. Güney Hindistan'da 3 ve 4 aylık moksifloksasin rejimlerinin yayma pozitif akciğer TB hastalarında etkisi ve güvenilirliği. 2 yıllık nüks oranları ile bakteriyolojik konversiyon, ilaç yan etkileri izlenmiş.

Treatment Regimens				
Intensive phase	Continuation phase	Duration (mths)		
3 RHZEM	-	3		
2 RHZEM	2 RHM	4		
2 RHZEM	2 RHM ₃	4		
2 RHZEM	2 RHEM ₃	4		
2 RHZE ₃	4 RH ₃	6		
R- rifampicin; H- isoniazid; Z- pyrazinamide; E- ethambutol; M- moxifloxacin				
Drug dosage (mg)				
Rifampicin	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol	Moxifloxacin
450/ 600	300/ 600	1500	800/ 1200	400

Tedavi başarı oranları bu 5 rejimde sırasıyla yüzde 98, 95, 96, 96 ve 91 bulunmuş.

Nüks oranları da tedavi sonrası 1 yıl içinde sırasıyla yüzde 17,5; 5,2; 6,6; 4,6 ve 4,6 bulunmuş. Nükslerin çoğunluğu ilk 6 ayda görülmüş. 4 aylık Moksif. içeren rejimle HRZE nüks oranları benzer görülüyor.

Orta ve ciddi ilaç advers etkileri moksif. Rejimlerinde %6-9 iken kontrol rejiminde %4 bulunmuş.

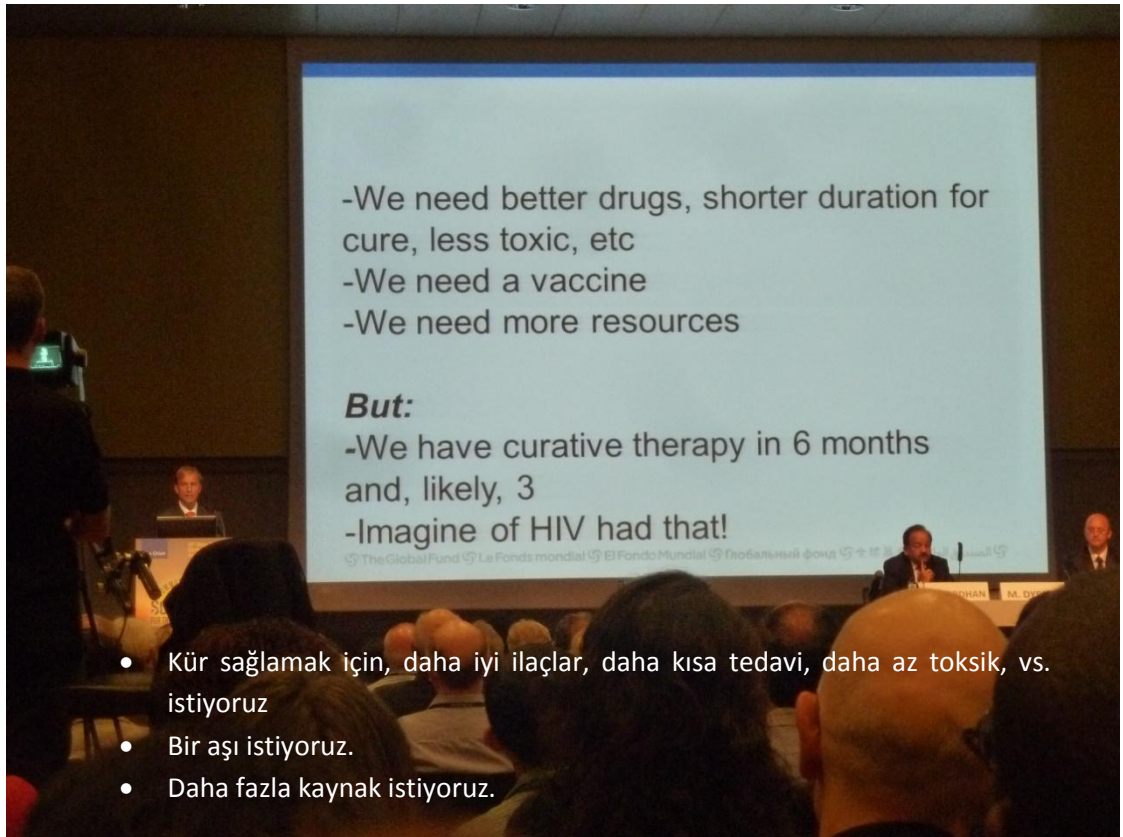


Poster olarak Ankara ve İstanbul'da 2012 yılında yapılan anti TB ilaç direnç taramasını sundum.



onu

Ana oturumda (plenary session): Toplum katılımının geçmiş ve gelecek örnekleri (Mark Dybul) ve TB aşı geliştirme konusunda Robert Koch Konferansı vardı.



- Kür sağlamak için, daha iyi ilaçlar, daha kısa tedavi, daha az toksik, vs. istiyoruz
- Bir aşı istiyoruz.
- Daha fazla kaynak istiyoruz.

Fakat:

- 6 ayda kür sağlayan tedavimiz var.

- Düşünün, HIV buna sahip olabilseydi!

TB İLAÇ TEDAVİ REJİMLERİ/ÇALIŞMALARI

1. Rifapentin'i 450 ve 600mg iki dozda rejimlerinin karşılaştırılması, Cape Town'da yapılmış.

% with LJ culture conversion at end of intensive phase
LJ: RPT 600 = RIF 600 > RPT 450

	RPT 450	RPT 600	RIF
Stage 1			
N converting	6	9	12
N evaluable	9	11	14
% converting	68%	82%	86%
Stage 2 (total)			
N converting	35	43	34
N evaluable	41	45	36
% converting	85%	96%	94%

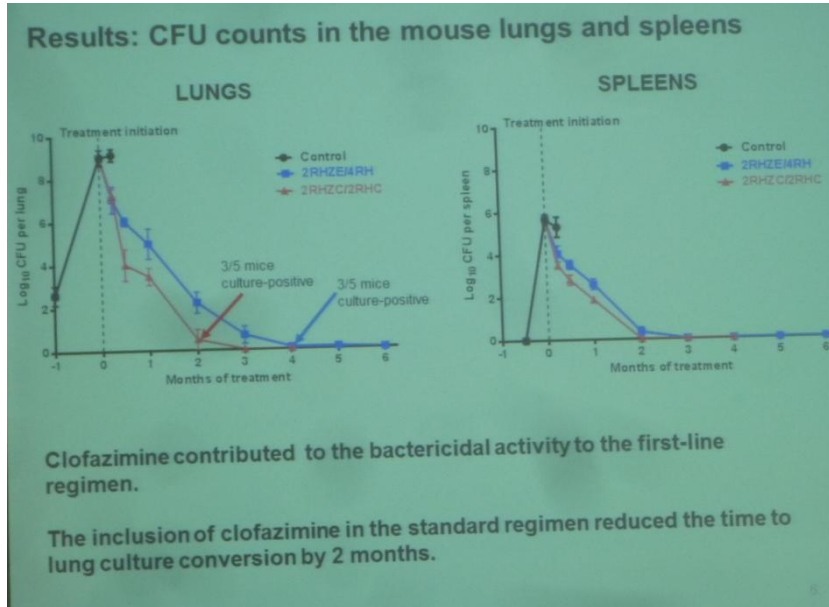
Reject regimen at end of Stage 1 if ≤ 6 of 11 (54.5%) convert;
reject at end of Stage 2 if ≤ 26 of 38 (68.4%) convert

İki aşamalı bir çalışmada,

- Başlangıç dönemi sonunda (evre 1) bir karar verilebiliyor.
- Rifapentin 600 mg güveni ve iyi tolere ediliyor.
- 600mg, 450'ye göre daha etkili bulunmuş.

2. Latent TB tedavi rejimlerinin etkililik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi, meta analiz. Sonuçta Kullanılan rejimlerin etkili ve güvenilir olduğu görülmüş. Süreyi kısaltma ve bireysel düşüncelerle rejim tercihi ayıplabiliyor. Rifamisinlerin önemli rolü var, tek ya da İNH ile birlikte. RPT-İNH ile ilgili yan etki çalışması, plasebo kontrollü yapılmamış. RIF+H ve RIF rejimleri için daha fazla çalışma gerekiyor.

3. Birinci grup tedavi rejimine clofazimin (CLF) eklenmesinin etkisi, fare modeli.



Fare modelinde, birinci grup ilaçlara CLF eklenmesi, antimikrobik etkiyi artırıyor.

3 aylık tedavi sonrası nüksü önleyen bir kür gerçekleştiriyor.

Klofaziminin ideal dozu ne olmalı sorusu yanıt bekliyor.

4. RİFAQUİN denemesi. 4 aylık rejimde istenmeyen sonuçlar için risk fatörleri. Çok değişkenli (Multivariable) analizde kontrol grubunda (standart tedavi) kavite olması; 4 aylık rejimde 2 ve 3 ayda kültür pozitifliği; 6 aylık rejimde ise sigara içicisi olmak istenmeyen sonuçlara yol açan risk faktörleri.

2. ve 3. Aydaki kültürler, 4 aylık tedavinin olumsuz sonuçlanacağı konusunda en önemli göstergelerdir. Başlangıçta, tedavi sonu için bir gösterge yok.

2015 yılı kongresi Güney Afrika Cape Town'da olacak.

Şeref Özkara