

# 13. Dirençli Tüberkülozda Tedavi Süresi Kısalıyor mu?

Prof. Dr. Huriye BERK TAKIR

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## ÖZET

*Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB), en az izoniyazid (H) ve rifampisine (R) direnç varlığı olarak tanımlanmaktadır. Uzun süreli ÇİD-TB tedavi süresi kültür negatifliğinden sonra 18 aydır. Çok sayıda ilacın bu kadar uzun süre kullanılması hem tedaviye uyumu bozmakta hem de maliyeti arttırmaktadır. Daha da önemlisi, tedavinin tamamlanmaması, dolayısıyla bulaşın devam etmesi, toplumda primer direncin yayılması için ciddi risk oluşturmaktadır. Bu nedenle hastanın uyumunun daha iyi olduğu, maliyetin düştüğü, kür sağlayabilen, etkili ve kısa süreli ÇİD-TB tedavi rejimlerinin oluşturulması hedeflenmektedir. Bu derlemede, kısa süreli ÇİD-TB tedavisine uygun hastaların seçilmesi ve etkili rejimin oluşturulması ile ilgili bilgiler güncel literatür eşliğinde verilmiştir.*

## Tanımlar (1,2)

**İlacı dirençli olgu:** En az bir tüberküloz (TB) ilacına direnç olmasıdır.

**Çok ilaca direnç (ÇİD):** En az izoniyasid (H) ve rifampisine (R) direnç olmasıdır.

**Ön-yaygın ilaç direnci (Ön-YİD):** ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ya da bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır.

**Yaygın ilaç direnci (YİD):** ÇİD'e ek olarak, en az bir kinolona ve bir parenteral ilaca direnç olmasıdır.

**Kültür konversiyonu:** Otuz gün arayla alınan iki balgam kültürünün negatifleşmesi olarak tanımlanır. Kültür konversiyon tarihi olarak ilk negatif kültür tarihi alınır.

**Kültür reversiyonu (kültürün yeniden pozitifleşmesi):** Kültür konversiyonundan sonra en az 30 gün arayla alınan iki veya daha fazla balgam kültürünün yeniden pozitif olması kültür reversiyonu olarak tanımlanır.

**Aktif ilaç:** İlaç duyarlılık testinde (İDT) duyarlı olduğu bilinen ve daha önce kullanılmamış ilaçlardır.

**Aktivitesi şüpheli ilaç:** Daha önce kullanılmış, ancak İDT'de duyarlı saptanan ilaçlardır.

**İnaktif ilaç:** Hem İDT sonuçlarına göre dirençli hem de daha önce kullanılmış olan ilaçlardır.

## Tedavi Sonuçları ile İlgili Tanımlar

**Kür:** Ulusal rehberlerde önerildiği şekilde tedavi başarısızlığı olmadan tedavi tamamlama ve başlangıç fazından sonra en az 30 gün arayla alınan üç veya daha fazla ardışık balgam kültürünün negatif olmasıdır.

**Tedavi tamamlama:** Ulusal rehberlerde önerildiği şekilde tedavi başarısızlığı olmadan tedavi tamamlanması, ancak başlangıç fazından sonra en az 30 gün arayla alınan üç veya daha fazla ardışık balgam kültür kaydının olmamasıdır.

**Tedavi başarısızlığı:** Aşağıdaki nedenlerle tedavi sonlandırma.

1. Başlangıç fazının sonunda kültür konversiyonunun olmaması veya
2. Devam fazında kültür konversiyon sağlandıktan sonra, bakteriyolojik pozitifleşme veya
3. İzonyasid ve rifampisine ilave olarak fluorokinolon veya ikinci sıra enjektabl ilaçlara direnç gelişmesi veya
4. İlaç yan etkileri nedeniyle tedavinin sonlandırılması.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2014 revizyonunda tedavi başarısızlık kriterlerinden olan “en az iki antitüberküloz ilacın yukarıdaki nedenlerle değiştirilmesine kalıcı olarak ihtiyaç duyulması” ülkemizde benimsenmemiştir ve uygulanmamaktadır.

**Ölüm:** Tüberküloz tedavisi sürerken herhangi bir nedenle ölüm gerçekleşmesidir.

**Takip dışı kalan olgu:** İki ay ve daha uzun süre tedavisi kesintiye uğrayan hastadır.

**Tedavi başarısı:** Kür ve tedavi tamamlayanların toplamıdır.

**Kısa süreli tedavi:** Dokuz-onbir ay süreli tedavidir (3).

**Başlangıç fazı:** İlk dört ay olup, etambutol, pirazinamid, moksifloksasin/gatifloksasin, klofazimin,

kanamisin, yüksek doz İNH, protionamidden oluşur. Kültür konversiyonu olmadıysa altı aya uzatılabilir.

**İdame fazı:** Beş ay süreyle etambutol, pirazinamid, moksifloksasin/gatifloksasin, klofaziminden oluşur.

### **Kısa Süreli ÇİD-TB Tedavi Rejimi İçin Uygun Hasta Seçim Kriterleri**

1. Primer rifampisin direnci olan ya da ÇİD-TB tanısı olan,
2. Kinolon ve ikinci sıra parenteral ilaç direnci olmayan,
3. Daha önce ikinci seçenek TB ilacı kullanmamış standart önerilen tedavi rejimini kullanacak olan hasta.

Gebeler, ekstrapulmoner TB, böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 mL/dakika) olanlara, kısa süreli tedavi rejimindeki ilaçlardan en az birine ulaşılabilmesi veya herhangi birine intolerans olması durumunda kısa süreli ÇİD-TB tedavisi uygulanmaz (Şekil 1).

Çok ilaca dirençli tüberkülozda kültür negatifliğinden sonra 18-24 ay süren tedavilerde, yönetmesi güç yan etkileri olan, çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. Tedavi süresinin çok uzun olması, hasta uyumunu bozmakta ve maliyeti önemli ölçüde arttırmaktadır.

**Şekil 1. ÇİD-TB tedavi rejimi için uygun hasta seçimi (Kaynak 4'ten uyarlanmıştır).**

Tüm kısa süreli ÇİD-TB ilaçlarının (izoniyasid- direnci dışında) duyarlılık testleri ile hassas olduğu doğrulanmış hastalar veya bu ilaçların etkili olduğunun kabul edildiği hastalar

İkinci sıra ÇİD-TB ilaçlarına bir aydan uzun süre maruziyet olmaması.

Kısa süreli ÇİD-TB tedavi rejiminde kullanılan hiçbir ilaca intolerans veya toksisite riski (ilaç-ilaç etkileşimi) olmaması.

Gebelik durumunun dışlanması.

Sadece pulmoner hastalık varlığı.

Tüm kısa süreli ÇİD-TB ilaçlarının ulaşılabilir olması.

EVET

Kısa süreli ÇİD-TB rejimi

Başarısız rejim, ilaç intoleransı, iki aydan uzun süre ara verip dönen, dışlama kriterinin ortaya çıkması

HAYIR

Uzun süreli (bireyselleştirilmiş) ÇİD-TB rejimi

DSÖ küresel raporuna göre 2012 yılında takipten çıkma oranı %28 saptanmış, uzun süreli tedavi başarısı aynı yıl %48 iken, 2017'de sadece %54 olarak bildirilmiştir (5,6).

Takipten çıkan ve iyileşmeyen ÇİD-TB hastaları toplumda primer direncin yayılmasına neden olmaktadır. Kaynak olgunun tedavisi, hem bireysel mortaliteyi azaltmak hem de toplum sağlığı açısından zorunluluktur. Bu yüzden hasta uyumunu arttırmak ve özellikle düşük orta gelirli ülkelerde tedavi maliyetini azaltmak amacıyla ÇİD-TB'de kısa süreli tedavi rejimleri gündeme gelmiştir. Bangladeş'de altı gözlemsel prospektif kohort serisi takip edilmiş ve fluorokinolon esaslı dokuz aylık rejimlerin tedavi sonuçlarına etkisi değerlendirilmiştir. Her bir kohortun sonuçlarına göre rejimler adapte edilmiş, 206 hastayı içeren en son kohortta kullanılan dokuz aylık rejim ile relaps olmaksızın kür oranı %87.9'e ulaşmıştır (7).

Tedavi başarısı oldukça yüksek olan Bangladeş rejimi yüksek doz gatifloksasin (Gh), klofazimin (C), ethambutol (E), pirazinamid (Z), protionamid (P) kanamasin (K), ilaç duyarlılık testlerinde izoniyazid (H) direnci saptanmış olsa da yüksek doz H (Hh) içermektedir. Başlangıç fazı dört ay olarak belirlenmiş, kültür konversiyonu olmazsa altı aya uzatılmıştır (4-6 KHhPGhCEZ). İdame fazında ise beş ay GhCEZ verilmiştir. Daha büyük bir hasta popülasyonunda (515 hasta) 2014 yılında benzer sonuçlar yayınlanarak çalışma sonuçları pekiştirilmiştir (8). Esas amaç kısa süreli tedavi ile daha iyi tolere edilebilir bir rejim oluşturmak, böylece uyumu arttırmaktır. Bir yıl sonra Cameron ve Niger'de, Bangladeş rejimine benzer, ancak 12 ay süren tedavi rejimleri oluşturulmuş ve %89'a varan kür oranları bildirilmiştir (9,10).

Dokuz Afrika ülkesinde en az rifampisin (R) (H duyarlı hastalar çalışma dışı bırakılmamış) direnci olan 1006 hasta değerlendirilmiş ve Bangladeş rejiminden farklı olarak gatifloksasin yerine normal doz moksifloksasin kullanılmıştır. Tedavi başarısı %81.6 (%72.4 kür, %9.2 tedavi tamamlama), %4.8 takipten çıkma bildirilmiştir. Çalışma popülasyonunun yaklaşık 1/5'ini oluşturan HIV pozitif (%19.9) hastalarda tedavi başarısının, sağ kalanlar arasında değerlendirildiğinde farklı olmadığı görülmüş ancak bu grupta ölüm çok daha fazla olmuştur. Tedavi başarısı 4. kuşak fluorokinolonlara ile klofazimine aynı zamanda iyi tolere edilebilen ve kısa süreli bir rejim olmasına bağlanmıştır. Tedavi başarısızlığı için en büyük risk faktörünün, Bangladeş, Kamerun ve Niger'deki gibi fluorokinolon direnci olduğu görülmüştür. Bu çalış-

mada tedavi başarısızlığı, Bangladeş ve Niger'dekinden daha fazla (sırasıyla %5.9, %1.4, %0) olmuştur. Aradaki fark yüksek doz gatifloksasin yerine normal doz moksifloksasin kullanılması ve kazanılmış yüksek doz fluorokinolon dirençli hasta sayısının daha (sekiz hasta) fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir (11).

Bangladeş rejiminde yüksek doz gatifloksasin erken bakterisidal aktivitesi sayesinde çok önemli yer tutmakta ve rejime dahil edilen kanamisin de florokinolon direncini önleyici rol almaktadır. Başta kaviteli yaygın olgular olmak üzere, büyük basil popülasyonunda ilaca dirençli basillerin varlığı bilinmektedir. Gumbo ve arkadaşlarının çalışmasına göre düşük düzeyde spesifik bir kinolona dirençli popülasyonda yüksek seviyede dirençli olan bir alt popülasyon da vardır. Standart dozlar kullanıldığında bu alt popülasyon, düşük düzey direnci olan basillerin yerini alabilir (12). Aynı çalışmaya göre yüksek doz moksifloksasin kullanımı daha fazla minimum inhibitör konsantrasyona (MIC) ulaşarak dirençli mutant popülasyonu suprese edebilmektedir. Düşük düzey dirençli basillerin yüksek doz moksifloksasin ile öldürüldüğü ve fluorokinolon direnci gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Bangladeş rejiminde bu bilgiye dayanarak Gh kullanılmıştır (12).

Bangladeş çalışmasında 11 hastada tedavi başarısızlığı veya relaps gelişmiştir. On bir hastadan başlangıçta duyarlı olan ikisinde nüks olduktan sonra da fluorokinolonlara direnç gelişmediği gözlenmiştir. Bu sonuç gatifloksasinin yüksek dozda kullanılmasına bağlanmıştır. Günümüzde gatifloksasin hiper ve hipoglisemi yan etkisinden dolayı çekilmiştir ve pek çok ülkede ulaşılamamaktadır (13). VanDeun ve arkadaşları kısa süreli ÇİD-TB tedavisinde gatifloksasin, moksifloksasin veya levofloksasin bakteriyolojik etkinliğini incelemek amacıyla 1530 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiler. Gatifloksasin kullanılan rejimlerde, levofloksasin veya moksifloksasine göre bakteriyolojik sonuçların daha başarılı olduğunu bildirdiler. Aynı zamanda levofloksasin veya moksifloksasin ile daha fazla kazanılmış kinolon direnci, tedavi başarısızlığı ve nüks olduğu gözlenmiştir. Böylece kısa süreli ÇİD-TB tedavisinde gatifloksasinin diğer fluorokinolonlara üstün olduğu sonucuna varılmıştır (14).

ÇİD-TB tedavisinde etkili bir rejim yüksek bakterisidal, yüksek sterilizan aktivite ve ilaç direnç gelişimini önleyici özellikte olmalıdır. DSÖ, uzun süreli tedavinin başlangıç fazında, rejimin en az dört ikinci sıra aktif ilaç ve pirazinamid (P) içermesini önermektedir. Bir kinolon (levofloksasin veya moksifloksasin veya

gatifloksasin), bir parenteral ilaç (amikasin veya kanamisin veya kapreomisin), etiyonamid (veya protainamid) ve sikloserinden (sikloserin kullanılmıyorsa PAS) standart rejime dahil edilmelidir. Yaygın hastalıkta dörtten fazla ikinci sıra ilaç kullanımını destekleyen veri sınırlıdır ve eğer ilaç etkinliği konusunda tam bir netlik yoksa kullanılabilir. Bu ilaçlarla rejim oluşturulamıyorsa D grubundan yeni ilaçlar kullanılabilir (15,16).

Grup D3 sadece son çare olarak kullanılan ilaçlardan oluşmaktadır. Tablo 1'de ilaç grupları gösterilmiştir. Bireysel tedavilerde oluşturulan farklı rejimlerin tedavi başarısına etkisini değerlendiren, 1137 hastanın ortalama 20 ay takip edildiği prospektif kohort çalışmada amaç İDT sonuçları ile ilaçların direk mikrobiyolojik etkilerini değerlendirmektir. Çalışma sonuçları pirazinamidin ve daha fazla sayıda potansiyel aktif ilacın rejime eklemenin kültür konversiyonu üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bedaquiline, delamanid gibi yeni ilaçlar, daha önce kullanılmamış olmaları nedeniyle tercih edilmeleri desteklenmiştir (17).

ÇİD-TB'da kısa süreli tedaviyi konu alan çalışmalar 2019 yılına kadar gözlemsel kohort çalışmalarıydı. Nunn AJ ve arkadaşları, 2019 yılında RIF dirençli, fluorokinolon ve amikasin duyarlı hastalarda 9-11 aylık yüksek doz moksifloksasin içeren rejimlerle, DSÖ 2011 rehberinde önerilen 20 aylık tedaviyi karşılaştırdılar. Bu randomize kontrollü faz 3 noninferiority çalışmasında kısa süreli tedavi rejimi yüksek doz moksifloksasin, klofazimin, etambutol, pirazinamid (40 hafta), ilk 16 hastasında ek olarak kanamisin izoniyazid ve protainamid ile oluşturuldu. İlk

16 haftada bakteriyolojik konveriyon sağlanamazsa 20-24 haftaya kadar uzatıldı. Moksifloksasin dozu < 33 kg hastalar için 400 mg, 33-50 kg için 600 mg ve > 50 kg için 800 mg uygulandı. Bakteriyolojik sonuçlara yakından bakıldığında, istenmeyen durumların (konversiyonun olmaması veya reversiyon) kısa süreli rejimde daha sık olduğu görüldü. Bununla birlikte iki grup arasında bakteriyolojik konversiyon zamanında anlamlı değişiklik saptanmadı. Takipten çıkma beklenildiği üzere uzun süreli tedavide daha fazlaydı. Kısa süreli rejimde kazanılmış kinolon veya amikasin direnci (%3.3), uzun süreli gruba göre (%2.3) daha fazlaydı. Bu çalışmada kısa süreli rejimin, en az uzun süreli tedavi kadar etkili ve güvenli olduğu sonucuna varıldı (sırasıyla %78.8, %79.8) (19).

Kısa süreli ÇİD-TB tedavisinin etkinliği 2016 yılında DSÖ tarafından onaylandı. Süre kısa olsa da ilk dört-altı ay parenteral olmak üzere çok sayıda ilaç kullanımını nedeniyle ÇİD-TB tedavisi günümüzde halen oldukça zordur. Başlangıç fazında yedi ilaç (kanamisin, moksifloksasin, protainamid, klofazimin, pirazinamid, yüksek doz izoniyazid ve etambutol), idame fazında ise beş ay süreyle dört ilaç (moksifloksasin, klofazimin, pirazinamid ve etambutol) kullanılmaktadır.

Ayrıca, Avrupa'da ÇİD-TB kısa süreli tedavi rejimlerine uygun hasta sadece %7.8 saptanmıştır (20). Bu nedenle ÇİD-TB tedavi süreleri kısalsa da halen dört-altı ay parenteral olmak koşuluyla çok ilaç kullanılması ve sadece küçük bir grup hasta için uygun olması gözönüne alındığında tedavideki zorluklar gerçek manada çözülmüş değildir. Kısa süren, daha az sayıda ilacın kullanıldığı, iyi tolere edilen, mümkünse tümü oral alınan bir tedavi rejimine ihtiyaç vardır.

**Tablo 1. ÇİD-TB'de rejimin oluşturulması ve ilaç grupları (18).**

Grup A	Kinolon grubundan 1 ilaç	Levofloksasin veya Moksifloksasin veya Gatifloksasin
Grup B	İkinci grup parenteral 1 ilaç	Amikasin veya Kapreomisin veya Kanamisin
Grup C	Yeterli bir tedavi rejimi oluşturmak için bu gruptan 2-4 ilaç	Etyonamid veya Protionamid Sikloserin veya Terizidon Linezolid Klofazimin
Grup D	Yukarıdaki ilaçlarla rejim oluşturulamıyorsa D2, D3'ten ilaçlar	D1. Pirazinamid, Etambutol, Yüksek doz İzonyazid D2. Bedakuilin, Delamanid D3. PAS, İmipenem/silastatin, Meropenem, Amoksisilin/Klavulanat, Thioasetazon



Lee M ve arkadaşları tarafından bu ihtiyaçtan yola çıkarak faz II/III, çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışma dizayn edildi. DSÖ'nün önerdiği kinolon duyarlı hastalarda 20-24 ay süren ÇİD-TB tedavi rejimi ile tamamı oral yolla kullanılan dört ilaçtan (delamanid, linezolid, levofloksasin, ve pirazinamid) oluşan 9-12 aylık rejimin tedavi sonuçları karşılaştırılması planlandı (İlk hasta Nisan 2016'da başlamış ve Nisan 2021'e kadar sürmesi planlanmıştır (21). Oral ilaçlardan oluşan bu rejimin dayandığı çalışmalardan biri linezolid içeren 12 çalışmanın incelendiği meta-analizdir. Hastaların %82'sinde iyi tedavi sonuçları elde edilmiştir (22). Linezolid bakteri protein sentezini inhibe ederek etkili olmaktadır. Nitroimidazol grubundan delamanid (OPC-67683) mikolik asit sentezini inhibe eden yeni bir antitüberküloz ilaçtır.

Altı aydan uzun süre kullanımı ile iki ay ve daha kısa süre kullanımı karşılaştırıldığında uzun süreli kullanımda daha iyi tedavi sonuçları elde edildiği gözlenmiştir (23). Bedaquiline ise diarilkinolin yapısındadır ve mikobakteriyel ATP sentazın proton pompasını inhibe ederek etki göstermektedir. Mikobakteri ATP sentaza afinitesi çok yüksek, insan ATP sentaza ise düşüktür. Bu nedenle ATP sentezi ile ilgili toksisiteye insanda neden olmaz. Bedaquiline, aktif çoğalan ve latent mikobakterilere etkili olduğu gösterilmiştir (24). Bedaquiline faz II çalışmasında, plesebo ile randomize edilmiş ve 30 aylık bir dönemde %62 kültür konversiyonu sağlanmıştır (plesebo grubunda %44) (25). Afrika'da Burundi Cumhuriyeti'nden bir çalışmada R dirençli hastalarakanamisin, normal doz moksifloksasin, protonamid, klofazimin, pirazinamid, yüksek doz izoniyazid ve etambutol dört-altı ay süreyle verildi. İdame tedavisi ise moksifloksasin, klofazimin, pirazinamid ve etambutol ile beş ay olarak düzenlendi. Dört (2013-2017) yılda kısa süreli tedavi başlanan 225 hasta yan etkiler ve tedavi değişiklikleri açısından incelendi. Relaps olmaksızın %93 hasta iyileştiği bildirildi.

Hastaların yarısında (%53) yan etki gelişti, ağır yan etkilerin oranı ise %4 saptandı. Bu rejimle en sık yan etki hepatotoksisite idi ve %7 hastada doz azaltılması, %1'inde ise ilacın kesilmesi, %10.6'sında rejim değiştirmek gerektiği bildirildi. Hafif, orta düzeyde işitme kaybı gelişen 15 hastada yakın monitörizasyon ve erken dönemde kanamisin doz azaltılması ile baş edilebildiği bildirilmiştir. Kısa süreli rejimlerle bildirilen ve hayat kalitesini en çok etkileyen yan etkilerden bir tanesi olan duyma kaybı ve çınlama diğer çalışmalarda daha sıklıkla bildirilmiştir

(%25.3, %44.3) (26,27). Burundi çalışmasında az görülmesinin nedeni olarak daha önce streptomisin kullanım oranının diğer çalışmalara göre daha az olması, odiyometre ile yakın takip ve kanamisin ile ilgili değişikliklerin hızla yapılmasına bağlanmıştır (27). Kanamisine bağlı ototoksistede doz azaltmak yerine, kesilip yerine linezolid veya bedaquiline verilmesi daha etkili bulunmuştur (28-30).

DSÖ 2019'da ilaca dirençli tüberküloz için güncellenmiş bir rehber yayınladı. Buna göre ilaçlar son bilimsel verilere göre etkinlik ve güvenilirliklerine göre yeniden gruplandırıldı. A grubunda levofloksasin/moksifloksasin, bedaquiline ve linezolid yer aldı. B grubu klofazimin, sikloserin/terizidone ve Grup C ise, delamanid içermekte idi. A ve B grubundan ilaçlarla rejim oluşturulmadığında C grubu ilaçların kullanılması önerildi. En büyük değişiklik ise kanamisin, kapreomisin gibi ototoksik parenteral ilaçların artık önerilen ilaçların arasında yer almaması idi (31).

Bedaquiline ve delamanid yanında FDA onayını yakında alması beklenen yeni bir antitüberküloz ilaç pretomanidden söz edilmektedir. Buna göre bedaquiline, pretomanid ve linezolidten oluşan YİD-TB rejimi oldukça iyi sonuçlar vaat etmektedir (32).

Özet olarak TB basilinun mutasyon geçirmesiyle oluşan dirençli basillerin tedavisi oldukça zahmetlidir. Bazıları geri dönüşsüz pek çok yan etkisi olan, çok sayıda ilacın, uzun süre kullanılması gerekmektedir. Bu yüzden ÇİD-TB tedavisi, hem hasta ve hekim, hem de maliyet nedeniyle sağlık sistemine çok büyük yük getirmektedir. Direnç gelişiminde, düzensiz ilaç kullanımı, yetersiz rejimler, yetersiz ilaç dozları, iyileşmeyen hastanın tedavisine tek ilaç eklemek gibi hatalar doğru organizasyon ile engellenmelidir. TB tedavisinde doğrudan gözetimli tedavinin iyi denetlenmesi ve özellikle ÇİD-TB tedavisinin sadece uzman merkezlerce yürütülmesi, korunma ve tedavinin vazgeçilmez unsurlarıdır. Çünkü bulaştırıcılığı uzun süre devam eden ÇİD-TB'li hastaların etkili ve güvenli tedavilerle iyileştirilmeleri toplum sağlığı açısından da çok önemlidir.

Rifampisin direnci saptandığında kinolon ve enjektabl ilaç direncine bakılmalıdır. Kinolon ve parenteral ilaçlar duyarlı ise hasta kısa süreli tedavi için değerlendirilmelidir. Kısa süreli tedavilerde süre kıaldığı için takipten çıkma oranları daha düşüktür bu da tedavi başarısını arttırmaktadır.

Günümüzde ÇİD-TB tedavisindeki hedef, kısa süreli, iyi tolere edilebilen ve tümü oral alınan etkili ve güvenli ilaçlardan oluşan bir rejim oluşturabilmektir. Yayınlanan ve devam etmekte olan çalışmalar umut vericidir.

#### KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Companion and book to the guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*, vol. 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf)
2. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2. Baskı. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129; Mayıs 2019:109-32. ISBN: 978-975-590-717-8.
3. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 15;201(4):500-1. PMID: 31729908; PMCID: PMC6857485.
4. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, et al. World Health Organization treatment guide lines for drug -resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602308.
5. *Global tuberculosis report 2012*. Geneva: World Health Organization, 2012.
6. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization, 2017.
7. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, et al. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684-92.
8. Aung K.J.M, Van Deun A, Declercq E. Et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1180-7.
9. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 517-24.
10. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug resistant tuberculosis treatment in Niger: norelapses. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1188-94.
11. Trébuçq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22: 17-25.
12. Gumbo T, Louie A, Parsons L M, et al. Selection of a moxifloxacin that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *J Infect Dis* 2004; 190: 1642-51.
13. Park-Wyllie L Y, Juurlink D N, Kopp A, et al. Out patient gatifloxacin in the rapy and dysglycemia in old er adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 1352-61.
14. Van Deun A, Decroo T, Kuaban C, et al. Gatifloxacin is superior to levofloxacin and moxifloxacin in shorter treatment regimens for multidrug-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23: 965-71.
15. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO guide lines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: 2011 update.
16. *Eur Respir J* 2011; 38: 516-528. WHO. *Companion handbook to the WHO guide lines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11)*. 2015. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809>.
17. Yuen CM, Kurbatova EV, Tupasi T, et al. Association between Regimen Composition and Treatment Response in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2015 Dec 29;12(12).
18. WHO. *Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update)*. Geneva, 2016. WHO/HTM/TB/2016.04
19. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019; 380: 1201-13.
20. Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M, et al. Limited benefit of the new shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen in Europe. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1029-31.
21. Lee M, Mok J, Kim DK, et al. Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs, MDR-END): Study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial. *Trials* 2019; 20: 57.
22. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 40: 1430-42.
23. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393-400.
24. Singh H, Natt NK, Garewal N, Pugazhenthian T. Bedaquiline: A new weapon against MDR and XDR-TB. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2013; 2: 96-102.
25. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014; 371: 723-32.
26. Schwoebel V, Trébuçq A, Kashongwe Z, et al. Outcomes of a nine-month regimen for rifampicin-resistant tuberculosis up to 24 months after treatment completion in nine African countries. *E Clinical Medicine* 2020; 20: 100268.
27. Abidi S, Achar J, Neino MMA, et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901467.
28. Ciza F, Gils T, Sawadogo M, Decroo T, Roggi A, et al. Adverse Events during Short Treatment Regimen in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in Burundi. *J Clin Med* 2020; 9: 1873.
29. Piubello A, Souleymane M.B, Hassane-Harouna S, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis with shorter treatment regimen in Niger: Nationwide programmatic achievements. *Respir Med* 2020; 161: 105844.

## 13. Dirençli Tüberkülozda Tedavi Süresi Kısalıyor mu?

30. *Bastard M, Molfino L, Mutaquiha C, et al. Treatment outcomes of patients switching from an injectable drug to bedaquiline during short standardized treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Mozambique. Clin Infect Dis 2019; 69: 1809-11.*
31. *World Health Organization | WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelinesdrugresistantTBtreatment/en/>. [Last accessed on 2019 Jul 25].*
32. *FDA Advisory Committee Votes Favorably on the Question of the Effectiveness and Safety of Pretomanid in Combination with Bedaquiline and Linezolid for Treatment of Highly Drug-Resistant Forms of Tuberculosis | TB Alliance. Available from: <https://www.tballiance.org/news/fda-advisory-committee-votes-favorably-question-effectiveness-and-safety-pretomanid-combination>. [Last accessed on 2019 Jul 25].*